

Rehabilitación de los músculos respiratorios en la EPOC

P. de Lucas Ramos y J.M. Rodríguez González-Moro

Servicio de Neumología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Introducción

En las últimas décadas se ha producido un considerable auge en los programas de rehabilitación como forma de tratamiento integral de los pacientes con EPOC a fin de disminuir la sintomatología, aumentar la tolerancia al ejercicio y, en definitiva, mejorar su calidad de vida. Coincidiendo con esto, se ha establecido el importante papel de la bomba ventilatoria, constituida por los centros respiratorios, los nervios transmisores del impulso, los músculos respiratorios y la caja torácica, cuyo fracaso va a ser causa de hipoventilación e hipercapnia¹. También se conoce que en la enfermedad respiratoria crónica con frecuencia existe una situación de debilidad de los músculos respiratorios secundaria al incremento del trabajo de la respiración, a cambios en la morfología de los músculos respiratorios y a afectación intrínseca de los mismos. Esta debilidad muscular puede contribuir al fallo de la bomba ventilatoria, así como originar o acentuar la sensación de disnea. Por estos motivos un aspecto importante a considerar dentro del tratamiento de los pacientes con enfermedad pulmonar crónica es el de las medidas encaminadas a la rehabilitación de los músculos de la respiración. Con este fin resulta importante conocer las características de estos músculos, su implicación en la enfermedad respiratoria crónica, las medidas que pueden contribuir a mejorar su función y las evidencias actualmente disponibles sobre la eficacia de estas medidas.

Músculos respiratorios: morfología y función

Los músculos respiratorios son morfológica y funcionalmente músculos esqueléticos cuya función principal es desplazar rítmicamente la pared torácica a fin de bombear el volumen de aire que permita el intercambio gaseoso necesario para los requerimientos metabólicos del organismo. Mientras que, en condiciones normales, la espiración se realiza de forma pasiva al relajarse los músculos inspiratorios, la inspiración exige la contrac-

ción muscular activa de forma rítmica. El diafragma es el principal músculo inspiratorio, pero es necesario considerar también los músculos de la caja torácica, fundamentalmente los intercostales y los abdominales accesorios de la respiración. Debe tenerse en cuenta que el trabajo de los músculos respiratorios se lleva a cabo de forma coordinada e interdependiente² y que sus propiedades globales van a depender del tipo de sus unidades motoras y de su patrón de reclutamiento³.

Como ya se ha mencionado, el diafragma es el músculo inspiratorio más importante. Con un peso aproximado de 280 g es un músculo anatómicamente singular en el sentido de que sus fibras irradian de una estructura tendinosa central para insertarse periféricamente en estructuras sólidas. Dependiendo de la naturaleza de éstas podemos distinguir dos componentes diafragmáticos: *a)* la porción crural que se inserta en la porción anterolateral de las tres primeras vértebras lumbares y sobre la aponeurosis de los ligamentos arcuatos, y *b)* la porción costal cuyas fibras se insertan sobre el apéndice xifoideas y los márgenes superiores de las seis últimas costillas. En esta zona las fibras costales están directamente apuestas sobre la caja costal. En relación con su función, el diafragma puede ser considerado como un cilindro con una doble cúpula. La cúpula corresponde a la zona central tendinosa, mientras que las paredes del cilindro son las zonas de aposición costal que constituyen el 30% del total de la superficie de la caja torácica. La innervación única exclusiva del diafragma se lleva a cabo por el nervio frénico. Cuando el diafragma se contrae, la zona de aposición se acorta y la cúpula diafragmática baja, siendo este movimiento de pistón el responsable de la mayor parte del desplazamiento diafragmático. El descenso del diafragma expande caudalmente la caja torácica, disminuyendo la presión intrapleurales con lo que se inicia la inspiración. Además se produce una acción sobre las últimas costillas que sufren un movimiento de rotación externa y elevación, dando lugar a una expansión del diámetro de la parte inferior de la caja torácica que también tiene consecuencias inspiratorias. Finalmente, hay que considerar que en la zona de aposición las costillas están sometidas a la presión que ejerce la cavidad abdominal y, por tanto, al contraerse el diafragma y generarse una presión abdominal positiva, son empujadas hacia fuera, contribuyendo también a la inspiración. Hay que tener en cuenta que la contracción diafragmática ejerce un efecto espiratorio sobre la caja

Correspondencia: Dra. P. de Lucas Ramos.
Servicio de Neumología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
Dr. Esquerdo, 16. 28008 Madrid.

Recibido: 19-11-99; aceptado para su publicación: 14-12-99.

(Arch Bronconeumol 2000; 36: 460-470)

costal superior debido a que la caída de la presión pleural va a determinar un movimiento de retracción pasiva.

Los músculos intercostales constituyen dos finas capas musculares que ocupan los espacios intercostales. Clásicamente, se ha considerado que los intercostales externos tenían una acción inspiratoria, elevando las costillas, mientras que en los internos se distinguen dos partes, la región parasternal, con acción inspiratoria, y la intercostal con acción espiratoria. Sin embargo, actualmente deben considerarse como una unidad en la que la acción inspiratoria o espiratoria va a depender de la contracción de otros músculos, en el sentido de que si existe una fijación craneal de las costillas la acción será inspiratoria, mientras que si la fijación es caudal, será espiratoria.

Los escalenos se insertan en las apófisis transversas de la quinta vértebra cervical y en el borde superior de primera y segunda costillas. Su acción consiste en la elevación costal, siendo por tanto inspiratorios y, puesto que existe una actividad rítmica continua, no deben ser considerados como accesorios, sino genuinamente inspiratorios.

Los músculos accesorios de la inspiración son músculos que se extienden entre la cabeza y la caja costal, entre la columna y la cintura escapular o entre la cintura escapular y la caja costal; su contracción va a ocasionar la elevación de las costillas y, por tanto, tienen acción inspiratoria. Sin duda, el más importante de estos músculos en el hombre es el esternocleidomastoideo, cuya acción es elevar el esternón y desplazar el diámetro anteroposterior y transversal de la caja torácica. Al estar inervado por el 11 par craneal, su acción es muy importante en tetrapléjicos, en los cuales está muy hipertrofiado. Otros músculos como trapecios, serratos e incluso algún músculo laríngeo, pueden tener acción inspiratoria.

Aunque los abdominales son músculos espiratorios, pueden asistir a la inspiración de dos formas. En primer lugar, su contracción tónica a lo largo del ciclo respiratorio completo, cuando el sujeto está en bipedestación, va a suponer una resistencia al diafragma que permite que éste mantenga la longitud más adecuada para el desarrollo de su actividad. En segundo lugar, al contraerse durante la espiración van a empujar el diafragma y motivar una reducción del volumen pulmonar por debajo de la capacidad residual funcional. Al relajarse al final de la espiración, dichos músculos dan lugar a un descenso pasivo del diafragma, causando un incremento de volumen independiente de la contracción inspiratoria.

En cuanto a la estructura muscular, el diafragma está compuesto por unidades motoras, cada una de las cuales comprende una motoneurona y las fibras inervadas por ella. Dependiendo de sus propiedades de contractilidad y resistencia a la fatiga, las unidades motoras se clasifican, de acuerdo con Burke et al⁴, en unidades de contracción rápida (tipo F), generadoras de una elevada fuerza de contracción tanto simple como simple y tetánica, y unidades de contracción lenta (tipo S), generadoras de una fuerza de contracción más baja. Mientras que las unidades S son resistentes a la fatiga, dentro de las tipo F existen tres subtipos: las FR, resistentes a la

fatiga; las FI, de resistencia intermedia, y las FF, fatigables. El tipo de unidad motora viene determinado por las características enzimáticas y de tinción de las fibras musculares que la componen^{5,6}, distinguiéndose fibras tipo I y tipo II. Las fibras tipo I se tiñen débilmente para la ATPasa después de preincubación alcalina y para las enzimas glicolíticas, mientras que la tinción para las enzimas oxidativas es fuerte; estas fibras son también denominadas fibras tipo SO, oxidativas de contracción lenta. Las fibras II se tiñen fuertemente para la ATPasa, después de preincubación alcalina. A su vez estas fibras se subdividen en tipo IIA o FOG, que son de contracción rápida y se tiñen fuertemente para enzimas oxidativas, y tipo IIB o FG, que son de contracción rápida y se tiñen ligeramente para enzimas oxidativas. En general, se acepta que los diferentes tipos de unidades motoras están compuestas por un tipo fundamental de fibras. Así, las unidades S se componen de fibras tipo I, SO; las unidades FR, de fibras tipo IIA, FOG, y las unidades FF de fibras tipo IIB, FG. Con respecto a las unidades FI, existe controversia entre el predominio de fibras que los componen, e incluso se ha descrito que podrían existir unas fibras tipo IIAB, con características intermedias. Por otra parte, algunos estudios indican que no siempre existe una perfecta correspondencia entre la clasificación de fibras I, IIA y IIB y la clasificación SO, FOG y FG⁷.

El diafragma se compone de un $55 \pm 5\%$ de fibras tipo I, un $20 \pm 6\%$ de fibras tipo II y un $25 \pm 3\%$ de fibras IIB⁸. La caracterización de sus unidades motoras ha sido realizada por Sieck⁹ y hay un 22% de unidades tipo S y un 87% de tipo F, de las cuales un 4% son FR, un 28% FI y un 47% FF. En cuanto al patrón de reclutamiento de las unidades motoras, en condiciones normales, durante la respiración tranquila, prácticamente sólo se activan las unidades S. El estímulo ventilatorio producido con la hipoxia, la hipercapnia o la carga inspiratoria requiere el reclutamiento de unidades FR o FI, mientras que las unidades FF sólo serían necesarias para realizar esfuerzos máximos como el requerido por la tos³. Es muy probable que estos patrones de reclutamiento se modifiquen en relación con cambios adaptativos producidos como respuesta a situaciones de sobrecarga crónica (enfisema) o aguda (asma o apnea obstructiva del sueño).

La perfusión de los músculos respiratorios se lleva a cabo fundamentalmente durante la fase de relajación, siendo considerablemente menor durante la fase de contracción. Conforme aumenten las demandas y cargas ventilatorias, mayor va a ser la fuerza de contracción necesaria y el tiempo de contracción, por lo que disminuirá el aporte de sangre a los músculos en contracción.

Un último aspecto a considerar dentro de este apartado es el de la coordinación entre los distintos músculos respiratorios. Hay que tener en cuenta que éstos están inervados por un amplio rango de motoneuronas que se extienden desde el 11 par craneal hasta los segmentos L2-L3 de la médula espinal. El diafragma se contrae de forma rítmica durante toda la vida, pero en numerosos pacientes con enfermedad respiratoria crónica esta contracción cíclica permanente se extiende al resto de

TABLA I
Mecanismos de afectación de los músculos respiratorios en la EPOC

1. Aumento del trabajo respiratorio
Aumento de resistencias
Aumento del trabajo elástico
PEEP intrínseca
2. Alteración muscular
A. Desventaja mecánica
B. Cambios intrínsecos
Nutrición
Equilibrio iónico
Hipoxemia
Hipercapnia

músculos inspiratorios. Por otra parte, los músculos accesorios de la respiración mantienen otras funciones posturales, de actividad de extremidades superiores y de contracción abdominal. Es necesario, por tanto, un elevado grado de coordinación entre la actividad automática respiratoria y la actividad vomitiva de estos músculos para evitar el desarrollo de fatiga.

Músculos respiratorios y EPOC

Mientras que la respiración en sujetos normales se realiza con gran facilidad debido a la enorme capacidad de reserva de los músculos inspiratorios, en la EPOC el balance entre el trabajo respiratorio y la reserva muscular está desviado de forma desfavorable, lo que puede dar lugar a una situación final de fallo muscular. La pérdida de equilibrio entre trabajo respiratorio y función muscular es la consecuencia tanto del aumento del primero como de la alteración de la segunda. Las causas que motivan esta alteración, que han sido bien somatizadas en revisiones previas^{9,10}, se recogen en la tabla I.

El incremento de la resistencia de las vías aéreas y la hiperinsuflación pulmonar de los pacientes con EPOC condiciona un aumento del trabajo de la respiración. En ocasiones existe un fenómeno de presión positiva continua intrínseca, la denominada auto-PEEP, que contribuye a un incremento posterior del trabajo respiratorio. Esto significa la necesidad de generar una mayor presión inspiratoria para alcanzar la ventilación adecuada y, en consecuencia, un incremento en el cociente entre la presión transdiafragmática (Pdi) desarrollada con cada movimiento inspiratorio y la presión transdiafragmática máxima posible del individuo ($Pdi_{máx}$). Roussos y Macklem¹¹ fueron los primeros en señalar la relación existente entre la elevación del cociente $Pdi/Pdi_{máx}$ y el desarrollo de fatiga muscular. Posteriormente, Bellemare y Grassino¹² también han demostrado esta relación, así como la influencia de la duración del tiempo inspiratorio en relación con el ciclo total (Ti/T_{tot}), elaborando el denominado índice tensión tiempo (TTdi), que viene definido como el producto del cociente $Pdi/Pdi_{máx}$ por el cociente Ti/T_{tot} . Los pacientes con EPOC, aunque presentan una disminución en la ventilación alveolar (VA), mantienen una ventilación minuto (VE) elevada, que se consigue a expensas de incrementar la frecuencia respiratoria. Considerando la VE como el resultado de la si-

guiente ecuación: $VE = VT/Ti * Ti/T_{tot}$, en los pacientes con EPOC existe un alargamiento de la espiración, con lo que disminuye el segundo componente de la fórmula, lo que evitaría la fatiga pero, por contra, existe un incremento del flujo inspiratorio medio, el VT/Ti , lo que hace necesario un mayor esfuerzo inspiratorio y el resultado final es desfavorable para el desarrollo de fatiga muscular¹⁴. De acuerdo con los trabajos de Bellemare y Grassino, un TTdi superior a 0,15 se asocia al desarrollo de fatiga muscular. Mientras que en los sujetos normales el TTdi se sitúa en cifras de 0,02 en los pacientes con EPOC oscila entre 0,05 y 0,12³⁶, lo que significa que, si bien en condiciones basales no parece que exista un estado de fatiga muscular crónica, sí que se puede desarrollar en situaciones de sobrecarga. Además de un aumento del trabajo respiratorio, en la EPOC existe una mala función muscular determinada tanto por cambios geométricos de la pared torácica y estructurales secundarios a la enfermedad, como por el impacto que ejercen otros factores que frecuentemente se asocian a la enfermedad, como son las alteraciones nutricionales, metabólicas y secundarias al tratamiento.

La hiperinsuflación pulmonar que acompaña las formas evolucionadas de EPOC supone la aparición de unos cambios geométricos en la pared torácica que inciden negativamente en la función muscular. Esto ha sido denominado "desventaja muscular mecánica". La contracción muscular se rige por una característica relación longitud/tensión, en virtud de la cual la tensión generada por la contracción de una fibra muscular disminuye conforme la longitud de la fibra disminuye. Esta regla es válida también para los músculos respiratorios y explica las relaciones entre volumen pulmonar y fuerza de contracción. Cuando el volumen pulmonar aumenta, como ocurre en las situaciones de hiperinsuflación, se produce un aplanamiento del diafragma y, en consecuencia, una disminución de la longitud de sus fibras. Esta disminución de la longitud se acompaña de una pérdida de fuerza de contracción y, por tanto, de una disminución de la presión inspiratoria máxima generada. Esto que fue ya observado a principios de siglo, ha sido confirmado y recogido en numerosas revisiones realizadas sobre los músculos respiratorios¹⁵⁻¹⁷. Otra característica de la contracción muscular viene dada por la relación fuerza/velocidad de contracción, según la cual la fuerza de contracción disminuye conforme aumenta la velocidad. En el caso de los enfermos con EPOC, la existencia de patrones respiratorios muy rápidos va a justificar también una disminución en la fuerza de contracción. Por otra parte, de acuerdo con la ley de Laplace, la presión resultante de las fuerzas de tensión en una superficie curva varía de forma inversa al radio de curvatura. Así, cuando el diafragma se aplana, su radio de curvatura aumenta y para una determinada tensión la presión generada va a ser menor, como se demuestra en trabajos realizados por Macklem¹⁸.

En los pacientes con EPOC se producen unos factores de adaptación a la sobrecarga, que parecen desencadenados por una primera lesión de rotura de sarcómeros. Se ha descrito la existencia de atrofia del diafragma, aunque esto no se confirma en todos los estudios

publicados. Por otra parte, existen mecanismos compensadores a los cambios geométricos descritos que consisten en la posible pérdida en el número de sarcómeros, con lo que la longitud individual permanecería estable, e incluso podría producirse una hipertrofia de los mismos. Con respecto al primer punto, efectivamente se ha visto que esto suele ocurrir en los enfermos con EPOC, pero lógicamente se acompaña de una pérdida en la fuerza total generada. En cuanto a la segunda posibilidad, en alguna publicación se ha demostrado esta hipertrofia, pero son casos muy aislados, probablemente en sujetos poco evolucionados, y que contrasta con la mayoría de los trabajos publicados que muestran lo contrario. La eficacia de los posibles mecanismos compensadores se demuestra en un trabajo realizado por Similowski¹⁹ en enfermos con EPOC e hiperinsuflación, en los que se evaluaba la función contráctil diafragmática mediante estimulación frénica, que no evidenciaba diferencias muy significativas entre estos pacientes y el grupo control estudiado. Sin embargo, esta buena función contráctil que puede explicarse por los mecanismos de adaptación en los sarcómeros antes mencionados, no se acompaña de una mayor presión transdiafragmática ni de una mayor presión negativa intrapleurales. Esta aparente contradicción la explica Rochester²⁰ apuntando que la adaptación sarcomérica puede preservar la contracción, pero un diafragma ya globalmente desplazado y reducido no puede generar mayores cambios de volumen, esto es, no puede mantener una adecuada ventilación.

Los enfermos con EPOC, y fundamentalmente los que tienen un marcado grado de enfisema, suelen presentar un inadecuado estado de nutrición²¹. Las alteraciones nutricionales son mayores en pacientes con enfermedad severa y también en situaciones de agudización. Se ha visto que la pérdida de peso se acompaña de una reducción en la masa muscular diafragmática. Desde el punto de vista funcional, existe una relación entre la situación nutricional y la función muscular valorada por la $P_{i_{\max}}$.

Se han detectado en biopsias musculares de enfermos con EPOC alteraciones bioquímicas que incluyen reducciones en los valores de ATP, creatinina y glucógeno²², alteraciones que pueden resultar en cambios estructurales y funcionales, como se ha demostrado en trabajos de experimentación animal. En estos trabajos, se ha encontrado una relación entre los valores de fosfatos séricos, el contenido de fósforo intramuscular y su consiguiente repercusión en los sistemas energéticos intracelulares²³. En un estudio realizado por Fiacadori²⁴, la prevalencia de hipofosfatemia moderada y severa en enfermos con EPOC era del 14 y el 9%, respectivamente. El mismo autor encuentra en biopsias musculares de estos enfermos una depleción de fósforo intracelular, no siempre relacionada con los valores séricos de fosfato.

Otra serie de factores a considerar podrían ser las alteraciones en los valores de calcio, potasio y magnesio, que con frecuencia presentan estos enfermos, e incluso la miopatía iatrogénica que puede sobrevenir como resultado de tratamientos prolongados con esteroides.

La insuficiencia respiratoria hipoxémica-hipercápnica que presentan los enfermos con formas evolucionadas

de EPOC también contribuye a la disfunción muscular de estos pacientes, disfunción que, a su vez, motivará una mayor alteración gasométrica completando un círculo vicioso. El consumo normal de O_2 de los músculos respiratorios es de 1,3 ml/100 g, precisando un flujo de sangre de 15 ml/100 g. Sin embargo, en condiciones de gran aumento de resistencia este consumo de O_2 puede elevarse por encima de 500 ml/min según el grado de ventilación²⁵. En estas condiciones, incluso cuando la capacidad de extracción de O_2 aumente, y experimentalmente se ha visto que ésta puede alcanzar hasta 18 volúmenes %, el volumen de sangre que sería necesario para mantener una adecuada oxigenación no puede ser aportado, debido a las limitaciones impuestas por el mantenimiento de la perfusión de los órganos vitales. La falta de aporte del oxígeno necesario todavía será mayor en situaciones de hipoxemia y va a redundar en una alteración de los sistemas oxidativos necesarios para mantener una correcta contracción muscular.

En sujetos sanos, Farkas et al²⁶ han encontrado que la capacidad de resistencia de los músculos respiratorios disminuye en situaciones de hipoxia, al tiempo que se incrementan los valores de lactato consecuencia del metabolismo anaerobio. En pacientes con EPOC se ha visto que la función muscular respiratoria durante el ejercicio es peor cuando se realiza respirando aire que cuando se respira una mezcla enriquecida de O_2 ²⁷.

Con respecto a la hipercapnia, también se ha demostrado que, al menos en las formas agudas, puede producir una disminución de la contractilidad del diafragma humano²⁸ y hay trabajos que muestran una relación entre el grado de deterioro de función muscular^{29,30}, valorados por determinaciones de presiones respiratorias máximas y los niveles de $PaCO_2$. Aunque la hipercapnia en enfermos con EPOC tenga un origen multifactorial, la asociación que aparece entre el nivel de presión inspiratoria, la $PaCO_2$ y las manifestaciones clínicas de debilidad muscular (taquipnea, respiración asíncrona, respiración paradójica), permite pensar que la debilidad muscular desempeña un papel en el agravamiento de la insuficiencia respiratoria de la enfermedad que completaría un círculo vicioso en la génesis de ésta.

Rehabilitación de los músculos respiratorios

Establecido el hecho de que en los pacientes con enfermedad respiratoria crónica con frecuencia existe una situación de debilidad muscular que puede contribuir al deterioro fisiológico y funcional de los pacientes, dentro de la rehabilitación respiratoria hay que considerar las medidas encaminadas a la mejoría específica de la función de los músculos respiratorios y que van desde la corrección de los factores debilitantes, pasando por el entrenamiento muscular, hasta el reposo de los músculos respiratorios (fig. 1).

Corrección de factores debilitantes

El establecimiento de una nutrición adecuada resulta fundamental para el mantenimiento de la masa y fuerza muscular, por lo que ante todo paciente con alteraciones

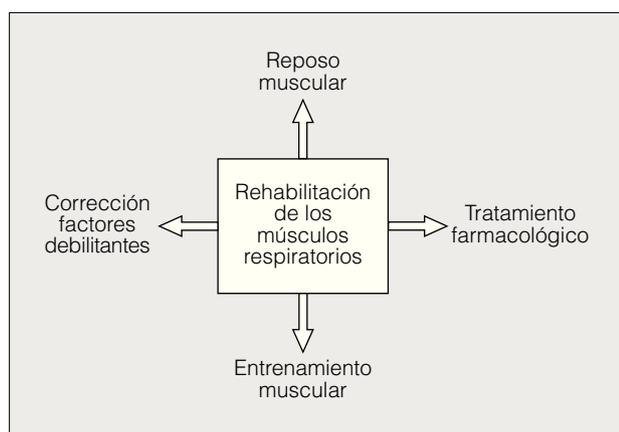


Fig. 1. Elementos de la rehabilitación de los músculos respiratorios.

del estado nutricional se debe intentar corregir esta situación. Sin embargo, en el momento actual, los resultados conseguidos con los programas de renutrición en cuanto a mejoría de la función muscular son contradictorios³¹. Más recientemente se ha incorporado el empleo de factores anabolizantes y hormonales, pero su indicación queda restringida en este momento al ámbito de los estudios clínicos³². Otros factores a considerar y corregir en situaciones de debilidad muscular son la posible existencia de hipofosfatemia, hipomagnesemia e hipopotasemia, todos los cuales alteran la actividad contráctil de los músculos.

Tanto la hipoxia como la hipercapnia pueden alterar la contractilidad muscular y favorecer la aparición de fatiga^{26,30}, y se ha demostrado que cuando se corrige la hipoxemia, mediante la administración de mezclas enriquecidas en oxígeno, se incrementa el tiempo de tolerancia al ejercicio previamente fatigante^{33,34}.

Tratamiento farmacológico

Aunque hay numerosos fármacos con acción potenciadora de la contracción muscular, los estudios en este campo se han centrado fundamentalmente en las xantinas, concretamente cafeína y aminofilina, y en los beta-adrenérgicos³⁵.

La *cafeína* ha demostrado, en estudios *in vitro*, que es capaz de aumentar la fuerza de contracción muscular en respuesta a estímulos eléctricos de baja frecuencia tanto en músculo normal como en músculo fatigado³⁶. También se ha confirmado su acción, a dosis terapéuticas, sobre el diafragma de sujetos sanos³⁷, aunque no se han llevado a cabo estudios en pacientes con enfermedad respiratoria. El mecanismo de acción se relaciona con el incremento en la liberación de calcio por el retículo sarcoplásmico de la fibra muscular y la inhibición de su recaptación³⁵.

La aminofilina es el fármaco más ampliamente estudiado en relación con la contracción muscular. Estudios *in vitro* han demostrado que la teofilina aumenta la respuesta de contracción diafragmática tanto en el músculo normal como en el fatigado³⁸, acción que se ha confir-

mado también en estudios de experimentación animal *in vivo*³⁹. En cuanto a los estudios en humanos, numerosos autores han demostrado que la teofilina a concentraciones terapéuticas es capaz de aumentar la contracción del diafragma en sujetos sanos, tanto en reposo como tras la inducción de fatiga^{37,40-42}. En pacientes con EPOC también se ha observado que la administración de teofilina se asocia a un incremento en la fuerza de contracción y a una menor aparición de fatiga⁴³. En cuanto al mecanismo de acción no ha sido claramente establecido, especulándose con la posibilidad de su acción sobre los canales del calcio o sobre el metabolismo del adenosín monofosfato (AMP) cíclico. Otro posible mecanismo estaría en relación con un incremento de la capacidad de metabolismo aeróbico puesto de manifiesto por los bajos niveles de la relación fosfatos inorgánicos/fosfo-creatinina⁴⁴.

Los betaagonistas tienen un conocido efecto inotropeo sobre los músculos esqueléticos. Diversos estudios llevados a cabo en animales, tanto *in vitro* como *in vivo*, han demostrado el incremento de la presión de contracción diafragmática tras la administración de isoproterenol y terbutalina^{45,46}. La acción parece ser más importante cuando se trabaja con músculos fatigados. Sin embargo, no hay datos en seres humanos que confirmen estos hallazgos.

Entre el resto de fármacos que han sido relacionados con el incremento de la fuerza diafragmática, podemos mencionar la amrinona⁴⁷, la digoxina⁴⁸ o la N-acetil cisteína^{49,50}, aunque los estudios realizados son poco numerosos.

Entrenamiento muscular

La aplicación de técnicas de entrenamiento muscular dirigidas específicamente sobre la musculatura inspiratoria fue introducida por primera vez por Leith y Bradley⁵¹, en 1976, en sujetos normales, empleando la realización de maniobras de presión inspiratoria y espiratoria máximas, con el fin de aumentar la fuerza muscular, y maniobras de máxima capacidad ventilatoria sostenida, un 80% de la máxima capacidad ventilatoria, con el fin de aumentar la resistencia muscular. Posteriormente, en 1979, Andersen estudia sus efectos en pacientes con EPOC encontrando que, aunque inicialmente aparecían señales de fatiga, al final del período de entrenamiento los pacientes habían aumentado su resistencia muscular y se encontraban subjetivamente mejor⁵². Belman y Mittman⁵³ fueron los primeros en aplicar los métodos de entrenamiento inspiratorio en enfermos con EPOC, concretamente realizando maniobras de máxima capacidad ventilatoria sostenida. Desde entonces, y aunque los resultados obtenidos estén sometidos a controversia, las técnicas de entrenamiento de la musculatura inspiratoria se han introducido de forma progresiva en los programas de rehabilitación de la EPOC.

Los principios del entrenamiento muscular en general se basan en tres premisas: a) sobrecarga, es decir, someter a los músculos a una actividad superior a la habitual; b) especificidad, o sea, dirigir la carga sobre un grupo o grupos musculares concretos, y c) reversibili-

dad, característica por la cual, suspendido el entrenamiento, revierten las modificaciones producidas como consecuencia del mismo. Además, los programas de entrenamiento deben diseñarse de forma que supongan un estímulo de suficiente intensidad, duración y frecuencia, aplicado a lo largo de un período de tiempo necesario para producir una respuesta. Existen distintos programas según quiera conseguirse incrementar la fuerza de los músculos entrenados o aumentar su resistencia⁵⁴.

Para el entrenamiento de fuerza se utilizan estímulos poco repetidos de alta intensidad, siendo la respuesta observada la hipertrofia de la fibra muscular, con un aumento en su capacidad de generar fuerza máxima. La principal adaptación biológica producida es un incremento en la síntesis proteica por la fibra muscular y una disminución en su degradación. El entrenamiento de resistencia se realiza mediante estímulos muy repetidos de intensidad media. Con este tipo de actividad, se ha observado un aumento en la capacidad de ejercicio aeróbico. Se produce un incremento en la cantidad de mioglobina, enzimas oxidativas, número y tamaño de las mitocondrias y densidad capilar. La traducción global va a ser un incremento en el consumo máximo de O₂ y en la capacidad de extracción de éste, puesta de manifiesto por un aumento del gradiente arteriovenoso de O₂. En estudios animales se ha comunicado un cambio en la proporción de fibras tipo II, con incremento de las IIB, lo que implica un cambio en la composición de la miosín ATPasa. Puede incluso ocurrir una transformación completa de fibras de tipo II a tipo I.

Mientras que algunos músculos son más susceptibles de un determinado tipo de entrenamiento que de otro, los respiratorios pueden ser considerados como músculos mixtos con capacidad de responder a estímulos tanto de fuerza como de resistencia. Esto se debe a la especial composición de las fibras del diafragma que consiste en un 55 ± 5% de fibras tipo I, un 20 ± 6% de fibras tipo 2a y un 25 ± 3% de fibras 2b. Las dos primeras tienen una alta capacidad oxidativa, mientras que las segundas muestran una gran capacidad glicolítica. En estudios de experimentación animal se ha descrito que el entrenamiento de los músculos respiratorios se asocia a hipertrofia de las fibras, a cambios adaptativos en la dotación enzimática⁵⁵, e incluso en la distribución del tipo de fibras.

Objetivos del entrenamiento de los músculos respiratorios

El objetivo primario de la rehabilitación de los músculos respiratorios va a ser conseguir mejorar la fuerza y la resistencia de los músculos entrenados, pero el objetivo último, como el de todas las medidas terapéuticas de la rehabilitación, consiste en mejorar la disnea, la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida de los pacientes (tabla II).

La mejor función de los músculos respiratorios podría reflejarse en una mayor eficacia ventilatoria, no sólo durante el reposo sino también durante el ejercicio, que daría como resultado una mayor tolerancia al mismo. Por otra parte, de acuerdo con las bases psicofísicas de la sensación de disnea, postuladas fundamentalmente

por Killian⁵⁶, esta sensación está directamente relacionada con el porcentaje de máxima presión inspiratoria desarrollada con cada respiración. Por tanto, el incremento de la fuerza muscular debe acompañarse de una disminución de la disnea. El resultado final sería una mejor calidad de vida para estos enfermos.

Modalidades de entrenamiento de los músculos inspiratorios

Como ya se ha mencionado, existen dos modalidades fundamentales de entrenamiento de la musculatura respiratoria, el entrenamiento de fuerza y el entrenamiento de resistencia⁵⁷ (tabla III).

El entrenamiento de fuerza puede lograrse bien realizando maniobras repetidas de presiones máximas o bien respirando contra una resistencia inspiratoria creada mediante la aplicación en la boca de "resistores", cilindros con orificios de diámetro progresivamente más reducido, los PFlex. También se pueden utilizar los denominados dispositivos "umbral" mecanismos portadores de una carga prefijada, en virtud de la cual el flujo de aire sólo se produce si se genera una fuerza suficiente para vencer dicha carga. La valoración de estos procedimientos de entrenamiento se hace en función del incremento obtenido en las presiones inspiratorias y espiratorias máximas (P_{i máx}, P_{e máx}) y en la presión transdiafragmática máxima (P_{di máx}).

El entrenamiento de resistencia puede realizarse mediante la realización de maniobras de hiperventilación o utilizando, así mismo, procedimientos de respiración contra resistencias. La modalidad más sencilla de desencadenar hiperventilación de forma espontánea sería a través de la realización de ejercicio corporal global. De forma más específica se realizan maniobras de ventilación máxima sostenida voluntaria (VMS) con control

TABLA II
Objetivos del entrenamiento inspiratorio

Incremento de fuerza muscular
Aumento de la PIM
Aumento P _{di máx}
Disminución P _{di} /P _{di máx}
Menor incidencia de fatiga
Disminución de la disnea
Incremento de la resistencia
Disminución de la hipercapnia
Mejor tolerancia al ejercicio
Mejor calidad de vida
Mejor coordinación muscular
Disminución del trabajo de la respiración
Mejor ventilación

TABLA III
Modalidades de entrenamiento inspiratorio

Entrenamiento de fuerza
Inspiraciones máximas
Respiración contra resistencia
Entrenamiento de resistencia
Hiperventilación isocápnica
Respiración contra resistencia

TABLA IV
Indicaciones y contraindicaciones
del entrenamiento inspiratorio

Indicaciones	Contraindicaciones
Enfermedad moderada-severa	Fallo respiratorio agudo
Disminución de la PIM	Fatiga muscular
Disnea al ejercicio	Fallo cardíaco
Hipercapnia al ejercicio	Hipertensión pulmonar severa
	Enfermedad coronaria no controlada
	Arritmias graves
	¿Hipoxemia severa?

normocápnic. No hay que confundir las maniobras de VMS con la máxima capacidad ventilatoria (MCV). La primera es la máxima ventilación que se puede desarrollar de forma sostenida a lo largo de 15 min, mientras que la MCV es la máxima capacidad ventilatoria que puede alcanzarse en un tiempo de exploración concreto, generalmente 10 s que se extrapolan a un minuto, y que no podría sostenerse durante más tiempo. La valoración de estas formas de ejercicio se hace mediante el análisis de las modificaciones observadas en la VMS, el tiempo de tolerancia de presiones inspiratorias equivalentes al 80% de la $P_{i_{máx}}$, en las resistencias máximas toleradas y en la $P_{i_{máx}}$. Aunque el incremento del primero de estos parámetros sería más específico del entrenamiento de resistencia y los dos últimos corresponderían al entrenamiento de fuerza, hay una modificación conjunta en respuesta a cualquier modalidad de entrenamiento.

Indicaciones y contraindicaciones del entrenamiento inspiratorio

Resulta del mayor interés fijar las indicaciones y contraindicaciones del entrenamiento inspiratorio, lo que se ha denominado "a quién entrenar". Deben ser pacientes que necesiten entrenamiento, es decir, con enfermedad de moderada a severa y afectación muscular. Pero por otra parte, debe excluirse aquellos en los que existe no ya debilidad sino fatiga muscular y, por tanto, no podrían soportar una mayor carga.

Se ha demostrado que esfuerzos continuos de gran intensidad pueden producir daño muscular, lo que Faulkner denomina "atrofia de uso"⁵⁸. Así mismo, ejercitar músculos ya dañados puede ocasionar un daño irreversible. Clínicamente, Grassino⁵⁹ ha demostrado

TABLA V
Datos a favor y en contra del entrenamiento inspiratorio

A favor	En contra
El EM es técnicamente posible	Las indicaciones del EM no están bien definidas
El EM puede mejorar la fuerza y resistencia muscular	Los resultados clínicos son inconsistentes
El EM puede inducir cambios en los músculos respiratorios	El fallo muscular puede no ser la principal causa limitante del ejercicio

que el ejercicio mantenido con presiones inspiratorias que el entrenamiento con cargas superiores al 40% de la $P_{i_{máx}}$ puede desencadenar la aparición de fatiga. El entrenamiento de pacientes en situación de insuficiencia respiratoria basal podría no estar exento de riesgo al suponer un incremento del consumo de oxígeno y poder facilitar la entrada en fatiga muscular. Algunos autores⁶⁰ han demostrado que el entrenamiento inspiratorio mediante respiración contra resistencia puede dar lugar a hipertensión pulmonar en pacientes con previa hipoxemia, probablemente por la interacción entre el incremento de consumo de O_2 por los músculos respiratorios que favorecería mayor hipoxemia y el desarrollo de grandes presiones negativas pleurales. Se ha observado mala tolerancia al entrenamiento en situaciones de agudización de la enfermedad, y también se han descrito efectos nocivos en pacientes crónicos en programa de entrenamiento al surgir una exacerbación de la enfermedad⁶¹.

Diferentes criterios de inclusión y exclusión se recogen en la tabla IV, basada en otra amplia revisión de la bibliografía realizada por Rampulla⁶².

Programas de entrenamiento

La mayoría de los programas de entrenamiento inspiratorio se realizan utilizando mecanismos de inspiración contra resistencia. Sea cual sea el mecanismo que se utilice, la eficacia del entrenamiento va a depender de lo adecuado de su intensidad y duración. Aunque con algunas diferencias entre los distintos protocolos empleados, se han establecido unas líneas generales de entrenamiento que se expresan en la tabla V.

Son aspectos de especial interés la intensidad del entrenamiento, el patrón de respiración seguido durante el mismo y la duración del programa. En relación con el primer punto, si bien no es recomendable sobrepasar cargas superiores al 40% de la $P_{i_{máx}}$, cargas inferiores al 30% serían de escasa utilidad. En cuanto al patrón ventilatorio en sujetos sanos, Clanton et al⁶³ han puesto de manifiesto que el patrón de respiración, fundamentalmente la relación tiempo inspiratorio/tiempo total, tiene un efecto significativo sobre la resistencia muscular, y los mismos autores diseñaron un dispositivo de entrenamiento de carga ideado para mantener un flujo constante⁶⁴, consiguiendo un significativo incremento de la presión inspiratoria máxima. Ya en enfermos con EPOC Belman⁶⁵, analizando un programa de entrenamiento contra resistencia en el que no se controlaba el patrón de respiración, no observaba ningún cambio ni siquiera en la MVS o en la $P_{i_{máx}}$. Por contra, el mismo autor, utilizando un dispositivo mediante el cual el paciente podía controlar flujo y tiempo inspiratorio⁶⁶, conseguía un significativo incremento tanto en la $P_{i_{máx}}$ como en la MVS⁶⁷. Con un dispositivo menos sofisticado, también Larson et al⁶⁸ consideran que el control del patrón ventilatorio contribuye al incremento de fuerza y resistencia muscular conseguidas con el entrenamiento específico. Un estudio llevado a cabo por Galdiz et al⁶⁹ pone de manifiesto que, sobre todo cuando se utilizan dispositivos tipo Pflex, para un mismo TTI pueden adoptarse patro-

nes de respiración con una relación $Pi/Pi_{m\acute{a}x}$ baja.

Combinando ambos factores, trabajos realizados por Lisboa et al han demostrado el entrenamiento de intensidad moderada puede tener una eficacia similar a la obtenida con presiones inspiratorias del 30% de la $Pi_{m\acute{a}x}$ siempre que se mantenga un patrón de flujo alto^{70,71}. En relación con la duración del programa, en un estudio realizado por nosotros vimos que los mejores resultados en términos de incremento de $Pi_{m\acute{a}x}$ se obtenían a las 8 semanas, sin que los cambios observados a partir de este tiempo fuesen significativos⁷².

Resultados del entrenamiento inspiratorio

Aunque el entrenamiento de los músculos respiratorios consigue mejorar la función de éstos, en el momento actual no hay una clara evidencia de la eficacia del entrenamiento de los músculos respiratorios en la rehabilitación de los pacientes con EPOC en términos de mejoría de la disnea, calidad de vida y tolerancia al ejercicio^{73,74}. Un metaanálisis de la bibliografía, llevado a cabo por Smith et al⁷⁵ con este objetivo, encontró que de 73 estudios revisados sólo 17 reunían criterios metodológicos suficientes para su valoración y en la mayoría de éstos los resultados eran clínicamente poco relevantes.

Cambios en los parámetros de función muscular. Desde su introducción, son muy numerosos los estudios que han puesto de manifiesto que el entrenamiento específico de los músculos inspiratorios es capaz de mejorar su función, valorada tanto por cambios en la $Pi_{m\acute{a}x}$ como por cambios en la $Pdi_{m\acute{a}x}$ o en la VMS presión transdiafragmática máxima o en la ventilación máxima sostenida, que son los parámetros más frecuentemente manejados en la bibliografía para valorar la función muscular^{53,76-78}. Existen, sin embargo, algunos estudios, menos numerosos sin duda, que no corroboran estos datos^{79,80}. Entre éstos cabe mencionar, por tratarse de un estudio aleatorizado realizado con un gran número de pacientes y con grupo control, el desarrollado por Guyatt et al⁸¹ quienes, en 82 pacientes sometidos a entrenamiento inspiratorio de resistencia, no encontraron ninguna modificación ni en la $Pi_{m\acute{a}x}$ ni en el tiempo de resistencia muscular a una carga inspiratoria.

Cambios en la sensación de disnea. La mayor parte de los estudios publicados^{52,82,83} ha señalado también una disminución en la sensación de disnea en enfermos con EPOC sometidos a entrenamiento muscular, atribuyéndolo directamente al incremento de la fuerza muscular. El incremento en $Pi_{m\acute{a}x}$ daría lugar a una mejor relación $Pi/Pi_{m\acute{a}x}$ y como consecuencia a una disminución en la sensación de disnea⁸⁴. Estudios realizados por Mahler y Harver⁸⁵ han encontrado una relación lineal inversa entre la sensación de disnea, evaluada mediante tres diferentes escalas clínicas, y la fuerza de los músculos inspiratorios, valorados mediante la $Pi_{m\acute{a}x}$. También Patessio et al⁸⁶ encuentran una similar relación entre $Pi_{m\acute{a}x}$ y sensación de disnea, en este caso valorada mediante escala de Borg. En este último trabajo, después de la valoración inicial, llevaban a cabo un programa de entrenamiento

muscular de resistencia, encontrando que tras el entrenamiento la sensación de disnea era menor y seguía relacionándose con la $Pi_{m\acute{a}x}$, que había aumentado significativamente. Aparte de estos trabajos, que valoran la disnea basal o con la actividad cotidiana, también existen otros estudios que demuestran la existencia de relación entre el grado de alteración funcional basal y la sensación de disnea desarrollada durante las pruebas de ejercicio de laboratorio^{72,87}.

Modificaciones de la capacidad y tolerancia al ejercicio. Es en este aspecto donde el entrenamiento de los músculos respiratorios muestra resultados más contradictorios. Mientras que se ha comunicado en algunos trabajos el aumento de la tolerancia al ejercicio valorada por la distancia recorrida durante el test de marcha⁵³, no parece que se produzcan modificaciones en la capacidad de ejercicio máximo, valorado por el VO_2 y por la potencia desarrollada⁸⁸.

Desde su introducción en los programas de rehabilitación respiratoria se ha venido valorando los resultados del entrenamiento muscular sobre la capacidad de ejercicio de los enfermos, pero la mayoría de los autores no ha encontrado diferencias en el VO_2 de esfuerzo máximo relacionado con el entrenamiento de los músculos inspiratorios^{76,80,89,90}. Por el contrario, existen dos trabajos, también clásicos, realizados uno por Levine⁹¹ y el otro, más recientemente, por Dekhuijzen⁹², en los que se ha observado un incremento significativo de la capacidad de ejercicio máximo. Parece que los estudios llevados a cabo en pacientes con menor grado de alteración fisiológica tienen mejores resultados, pero sin embargo tampoco esto se encuentra claramente definido, ya que también Sonne⁹³ ha comunicado mejorías en la capacidad de ejercicio máximo relacionadas con el entrenamiento muscular inspiratorio en pacientes con grados de obstrucción muy severa.

Tampoco en los resultados obtenidos sobre la tolerancia al ejercicio submáximo existe un total acuerdo, aunque aquí hay mayor número de datos en favor del entrenamiento. Así, Nosedá no consigue demostrar cambios ni en el tiempo de tolerancia al ejercicio ni en la distancia recorrida en 12 min. Lo mismo ocurre con los trabajos de Madsen⁸⁸, Larson⁶⁸ o Flynn⁹⁰. Por contra, autores como Belman⁵³, Pardy⁷⁶ o Sonne⁹³, en trabajos realizados a principios de los años ochenta ya referían un incremento significativo en la distancia recorrida en 12 min y en el tiempo de tolerancia al ejercicio, datos corroborados más tarde por muchos otros autores^{72,91,92,94}.

Un aspecto final a mencionar es el de los resultados en el seno de programas multicomponentes de rehabilitación en los que se ha puesto de manifiesto que los beneficios de la combinación entrenamiento de los músculos inspiratorios-entrenamiento físico general son mayores a los que se obtienen con la práctica aislada de este último^{95,96}.

En resumen, se puede decir que en el momento actual los resultados obtenidos con el entrenamiento inspiratorio no son concluyentes. Las razones para las discrepancias entre autores tal vez residan en los protocolos de entrenamientos pudiendo estar en rela-

ción con: *a)* diferencias en los criterios de selección de pacientes; *b)* diferencias en los métodos de entrenamiento; *c)* regularidad en el seguimiento del entrenamiento, y *d)* variaciones en los períodos de entrenamiento. Aunque el entrenamiento inspiratorio debe contemplarse como un componente de la rehabilitación respiratoria, su utilización debe individualizarse teniendo en cuenta los datos a favor y en contra que se recogen en la tabla V.

Reposo de los músculos respiratorios

Partiendo del concepto de que el desequilibrio producido por la situación de debilidad muscular y el aumento de trabajo respiratorio puede favorecer la aparición de fatiga y contribuir así al fallo respiratorio crónico, resulta lógico suponer que en los pacientes con fallo respiratorio crónico el descanso de los músculos respiratorios podría mejorar su situación. Se ha demostrado que la ventilación asistida, fundamentalmente la ventilación nasal con presión positiva, puede "capturar" la contracción diafragmática de estos pacientes y colocarlos en reposo muscular. Aunque ya se ha señalado que no existen actualmente bases que apoyen la existencia de una situación de fatiga crónica de los músculos respiratorios, la ventilación mecánica nocturna a largo plazo consigue revertir la insuficiencia respiratoria diurna en pacientes con enfermedad restrictiva torácica y neuromuscular, efecto que se ha relacionado en parte con la mejoría en la función muscular de estos pacientes, aunque sin duda se superponen muchos otros factores. En pacientes con EPOC se han realizado estudios para valorar el papel del descanso de los músculos respiratorios conseguido mediante ventilación no invasiva tanto con presión negativa como positiva. Con respecto a la presión negativa, no hay una evidencia clara de que su utilización a medio plazo se asocie a una mejoría en la función muscular de estos enfermos⁹⁷. En cuanto a la ventilación a largo plazo con presión positiva, consigue el descanso de los músculos y es posible que en pacientes seleccionados constituya una opción terapéutica, pero hasta el momento los resultados tampoco están suficientemente contrastados y no puede recomendarse como un componente habitual de la rehabilitación de los músculos respiratorios⁹⁸⁻¹⁰².

BIBLIOGRAFÍA

- Roussos C. Respiratory muscle fatigue in hypercapnic patients. *Bull Eur Physiol Pathol Respir* 1979; 15: 117-123.
- De Troyer A, Estenne M. Functional anatomy of the respiratory muscles. *Clin Chest Med* 1988; 9: 175-193.
- Sieck GC. Diaphragm muscle: structural and functional organization. *Clin Chest Med* 1988; 9: 195-210.
- Burke RE, Levine DN, Zajac FE. Mammalian motor units. Physiological-histochemical correlation in three types in cat gastrocnemius. *Science* 1971; 174: 709-712.
- Brooke MH, Kaiser KK. Muscle fiber type: how many and what kind? *Arch Neurol* 1970; 23: 369-379.
- Peter JV, Barnard RJ, Edgerton VR. Metabolic profiles of three types of skeletal muscle in guinea pigs and rabbits. *Biochemistry* 1972; 11: 2627-2633.
- Green HJ, Reichman H, Pette D. Inter and intraspecies comparisons of fiber type distribution and of succinate dehydrogenase activity in type I, IIA and IIB fibers of mammalian diaphragm. *Histochemistry* 1984; 81: 67-73.
- Jonhson MA, Polgar J, Weightman D. Data on the distribution of fiber type in 31 human muscles. An autopsy study. *J Neurol Sci* 1973; 18: 111-129.
- Sieck GC, Fournier M. Contractile and fatigue properties of diaphragm motor units. En: Sieck GC, Gandevia SC, Cameron WE, editores. *Respiratory muscles and their neuromotor control*. Nueva York: Alan R. Liss Inc., 1987, 227-237.
- Rochester DF. The Respiratory muscles in COPD. State of the art. *Chest* 1984; 85: 47S-50S.
- Sharp JT, Danon J, Druz WS. Respiratory muscle function in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1974; 110: 154-167.
- Roussos CS, Macklem PT. Diaphragmatic fatigue in man. *J Appl Physiol*, 1977; 43:189-197.
- Bellemare F, Grassino A. Effect of pressure and timing of contraction on human diaphragm fatigue. *J Appl Physiol* 1982; 53: 1190-1195.
- Tobin MJ, Chada TS, Jenouri G et al. Breathing patterns 2. Diseased subjects. *Chest* 1983; 84: 286-294.
- Rochester DF, Arora NS. Respiratory muscle failure. *Med Clin North Am* 1983; 67: 573-599.
- Derenne J, Macklem PT, Roussos CH. The respiratory muscles: mechanics, control and pathophysiology. *Am Rev Respir Dis* 1979; 118: 119-133.
- Celli BR. Respiratory muscle function. *Clin Chest Med* 1986; 7: 567-584.
- Macklem PT, Macklem DM, De Troyer A. A model of inspiratory muscles mechanics. *J Appl Physiol* 1983; 55: 547-557.
- Similowski T, Yan S, Gauthier AP. Contractile properties of the human diaphragm during chronic hyperinflation. *N Engl J Med* 1991; 325: 917-923.
- Rochester DF. The diaphragm in COPD. Better than expected, but not good enough. *N Engl J Med* 1991; 325: 961-962.
- Arora NS, Rochester DF. Effect of chronic obstructive pulmonary disease in diaphragm muscle dimensions. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123: 176.
- Campbell JA, Hughes RL, Sahgal V. Alterations in intercostal muscle morphology and biochemistry in patients with obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122: 679-686.
- Fiaccadori E, Del Canale S, Vitali P. Skeletal muscle energetics, acid-base equilibrium and lactate metabolism in patients with severe hypercapnia and hypoxemia. *Chest* 1987; 92: 883-887.
- Fiaccadori E, Coffrini E, Vitali P. Phosphorus depletion in limb and respiratory muscles of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a preliminary report. En: Grassino, Rampulla, Ambrosio, Frachia, editores. *Chronic pulmonary hyperinflation*. Berlín: Springer Verlag, 1991; 112-117.
- Roussos Ch, Macklem PT. The respiratory muscles. *N Engl J Med* 1982; 307: 786-797.
- Jardim J, Farkas G, Prefaut C, Thomas D, Macklem PT, Roussos Ch. The failing inspiratory muscles under normoxic and hypoxic conditions. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124: 274-279.
- Bye PTP, Esau SA, Levy RD. Ventilatory muscle function during exercise in air and oxygen in patients with chronic air-flow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 236-240.
- Juan G, Calverly D, Talamo C. Effect of carbon dioxide on diaphragmatic function in human being. *N Engl J Med* 1984; 310: 874-879.
- Rochester DF. Respiratory muscle weakness, pattern of breathing, and CO₂ retention in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 901-903.
- Begin P, Grassino A. Inspiratory muscle dysfunction and chronic hypercapnia in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 905-912.
- Ferreira IM, Brooks D, Lacasse Y, Goldstein RS. Nutritional support for individuals with chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. En prensa.
- 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: S2-S40.

33. Zattara-Hartmann MC, Badier M, Guillot Ch, Tomei Ch, James I. 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.
34. Babcock MA, Jonhson BD, Pegelow DF, Suman OE, Griffin D, Dempsey JA. Hypoxic effects on exercise-induced diaphragmatic fatigue in normal healthy humans. *J Appl Physiol* 1995; 78: 82-92.
35. Aubier M. Pharmacotherapy of Respiratory muscles. *Clin Chest Med* 1988; 9: 311-324.
36. Lopes JM, Aubier M, Jardim J. Effect of caffeine on skeletal muscle function before and after fatigue. *J Appl Physiol* 1983; 54: 1303-1305.
37. Supinski GS, Deal EC, Kelson SG. Comparison of the effects of aminophylline and caffeine on diaphragmatic contractility in man. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 429-433.
38. Jones DA, Howell S, Roussos Ch. Low frequency fatigue in isolated skeletal muscles and the effects of methylxanthines. *Clin Sci* 1982; 63: 161-167.
39. Sigrist S, Thomas D, Howel S. The effect of aminophylline on inspiratory muscle contractility. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 46-50.
40. Aubier M, De Troyer A, Sampson M. Aminophylline improves diaphragm contractility. *N Engl J Med* 1981; 50: 538-544.
41. Murciano D, Aubier M, Viires N. Effects of theophylline and emprophylline on diaphragmatic contractility. *J Appl Physiol* 1987; 63: 51-57.
42. Gauthier AP, Yan S, Sliwinski P, Macklem PT. Effects of fatigue, fiber length and aminophylline on human diaphragm contractility. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 204-210.
43. Murciano D, Aubier M, Lecocguic Y. Effects of theophylline on diaphragmatic strength and fatigue in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1984; 311: 349-353.
44. Ide T, Nichols DG, Buck JR, Eleff SM, Robothan JL, Fitzgerald RS, Traystman RJ. Effect of aminophylline on high energy phosphate metabolism and fatigue in the diaphragm. *Anesthesiology* 1995; 83: 557-567.
45. Howell S, Roussos Ch. Isoproterenol and aminophylline improve contractility on fatigue canine diaphragm. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: 118-124.
46. Aubier M, Viires N, Murciano D. Affects and mechanisms of action of terbutaline on diaphragmatic contractility and fatigue. *J Appl Physiol* 1984; 56: 922-929.
47. Fuji Y, Toyooka H, Amaha K. Amrinone improves contractility of fatigued diaphragm in dogs. *Can J Anaesth* 1995; 42: 80-86.
48. Aubier M, Murciano D, Viires N. Effect of digoxin on diaphragmatic strength generation in patients with chronic obstructive pulmonary disease during acute respiratory failure. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 544-548.
49. Díaz PT, Brownstein E, Clanton TL. Effects of N-acetylcysteine on in vitro diaphragm function are temperature dependent. *J Appl Physiol* 1994; 77: 2434-2439.
50. Khawly FA, Reid MB. N-acetylcysteine depresses contractile function and inhibits fatigue of diaphragm in vitro. *J Appl Physiol* 1994; 77: 317-324.
51. Leith DE, Bradley M. Ventilatory muscle strength and endurance training. *J Appl Physiol* 1976; 41: 508-516.
52. Andersen JB, Dragsted L, Kann T. Resistive breathing training in severe chronic obstructive pulmonary disease. A pilot study. *Scand J Respir Dis* 1979; 60: 151-156.
53. Belman M, Mittman C. Ventilatory muscle training improves exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Am Rev Respir Dis* 1989; 121: 273-280.
54. Faulkner JA. Structural and functional adaptations of skeletal muscle. En: Rousos C, Macklem P, editores. *The thorax*. Nueva York: Marcel Dekker Inc., 1985; 1324-1352.
55. Akabas SR, Bazzay AR, DiMauro S et al. Metabolic and functional adaptation of the diaphragm to training with resistive loads. *J Appl Physiol* 1989; 66: 529-535.
56. Killian KJ, Campbell EJM. Dyspnea. En: Rousos C, MacKlem P, editores. *The thorax (part B)*. Nueva York: Marcel Dekker, 1985; 787-788.
57. Pardy RL, Reid WD, Belman MJ. Respiratory muscle training. *Clin Chest Med* 1988; 9: 287-296.
58. Braun NMTM, Faulkner J, Hughes RL. When should respiratory muscles be exercised? *Chest* 1983; 84: 76-84.
59. Grassino A. Inspiratory muscle training in COPD patients. *Eur Respir J* 1989; 2: 581S-586S.
60. Cobelli F, Ambrosino N, Opasich C et al. Pulmonary hemodynamics during resistive load breathing in chronic obstructive lung disease. En: Monpurgo M, Tramarin R, Rampulla C, Fracchia C, Cobelli F, editores. *Current topics in rehabilitation: Pathophysiology and treatment of pulmonary circulation*. Londres: Springer-Verlag, 1988.
61. Celli B, Rassulo J. Ventilatory muscle training decreases exercise dyspnoea but may induce ventilatory failure in severe COPD. *Eur Resp J* 1993; 6:255S.
62. Rampulla C, Ambrosino N. Inspiratory muscle training and rest in COPD patients. *Eur Respir Rev* 1991; 1: 490-497.
63. Clanton TL, Dixon GF, Drake J. Effects of breathing pattern on inspiratory muscle endurance in humans. *J Appl Physiol*, 1985; 59: 1834-1841.
64. Clanton TL, Dixon G, Drake J. Inspiratory muscle conditioning using a threshold loading device. *Chest* 1985; 87: 62-66.
65. Belman MJ, Thomas SG, Lewis MI. Resistive breathing training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1986; 90: 662-669.
66. Belman MJ, Shadmehr R. A target feedback device for ventilatory muscle training. *J Clin Monit* 1991; 7: 42-48.
67. Belman MJ, Shadmer R. Targeted resistive ventilatory muscle training in chronic obstructive pulmonary disease. *J Appl Physiol* 1988; 65: 2726-2735.
68. Larson M, Kim MJ. Respiratory muscle training with the incentive spirometer resistive breathing device. *Heart Lung* 1984; 13: 341-345.
69. Galdiz JB, Bustamante V, Ruiz LA, Pascal J, Cabriada V, Estirado C. Long term efectivity of inspiratory muscle in COPD patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: A197.
70. Lisboa C, Muñoz V, Beroiza T, Leiva A, Cruz E. Inspiratory muscle training in chronic airflow limitation. Comparison of two different training loads with a threshold device. *Eur Respir J* 1994; 7: 1266-1274.
71. Villafranca C, Borzone G, Leiva A, Lisboa C. Effect of inspiratory muscle training with an intermediate load on inspiratory power output in COPD. *Eur Respir J* 1998; 11: 28-33.
72. De Lucas P, Rodríguez JM, García de Pedro J, Santacruz A, Taty E, Cubillo JM. Entrenamiento de los músculos inspiratorios en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Su impacto sobre las alteraciones funcionales y sobre la tolerancia al ejercicio. *Arch Bronconeumol* 1998; 34: 67-70.
73. Pulmonary rehabilitation. Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based guidelines. *Chest* 1997; 112: 1363-1396.
74. Lacasse Y, Guyatt GH, Goldstein RS. The components of a respiratory rehabilitation program. A systematic overview. *Chest* 1997; 111: 1077-1088.
75. Smith K, Cook D, Guyatt G, Madhavan J, Oxman A. Respiratory muscle training in chronic airflow limitation: a meta-analysis. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 533-539.
76. Pardy RL, Rivington RN, Despas PJ. Inspiratory muscle training compared with physiotherapy in patients with chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123: 421-425.
77. Mc Keon JL, Turner J, Kelly C. The effect of inspiratory resistive training on exercise capacity in optimally treated patients with severe chronic airflow limitation. *Aust NZ J Med* 1986; 16: 648-652.
78. Goldstein R, De-Rosie J, Long S. Applicability of a threshold loading device for inspiratory muscle testing and training in patients with COPD. *Chest* 1989; 96: 564-571.
79. Ambrossino N, Paggiaro PL, Roselli MG. Failure of resistive breathing training to improve pulmonary function test in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 1984; 45: 455-459.
80. Chen H, Dukes R, Martin BJ. Inspiratory muscle training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 251-255.
81. Guyatt G, Keller J, Singer J, Halcrow S, Newhouse M. Controlled trial of respiratory muscle training in chronic airflow limitation. *Thorax* 1992; 47: 598-602.
82. Falk P, Eriksen AM, Kolliker K. Relieving dyspnea with an inexpensive and simple method in patients with severe chronic airflow limitation. *Eur J Respir Dis* 1985; 66: 181-186.
83. Harver A, Mahler D A, Daubenspeck JA. Targeted inspiratory muscle training improves respiratory muscle function and reduces dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1989; 111: 117-124.

84. Killian J, Jones NL. Respiratory muscles and dyspnea. *Clin Chest Med* 1988; 9: 237-248.
85. Mahler DA, Harver A. A factor analysis of dyspnea ratings, respiratory muscle strength, and lung function in patients with Chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 467-470.
86. Patessio A, Rampulla C, Frachia C. Relationship between the perception of breathlessness and inspiratory resistive loading: report on a clinical trial. *Eur Respir J* 1989; 2: 587S-591S.
87. Rampulla C, Baiocchi S, Dacosto E. Dyspnea on exercise. Pathophysiologic mechanisms. *Chest* 1992; 101: 248S-252S.
88. Madsen F, Secher NH, Kay L, Kok-Jensen A, Rube N. Inspiratory resistance versus general physical training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Respir Dis* 1985; 67: 167-176.
89. Noseda A, Carpioux JP, Vandepuit W, Progogine T, Schmerber J. resistive inspiratory muscle training and exercise performance in COPD patients. A comparative study with conventional breathing retraining. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1987; 23: 457-463.
90. Flynn MG, Barter CE, Nosworthy JC, Pretto JJ, Rochford PD, Pierce RJ. Threshold pressure training, breathing pattern, and exercise performance in chronic airflow obstruction. *Chest* 1989; 95: 535-540.
91. Levine S, Weiser P, Gillen J. Evaluation of a ventilatory muscle endurance training program in the rehabilitation of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 400-406.
92. Dekhuijzen PR, Folgering HT, Van Herwaarden CL. Target-Flow inspiratory muscle training during pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest* 1991; 99: 128-133.
93. Sonne LJ, Davis JA. Increased exercise performance in patients with severe COPD following inspiratory resistive training. *Chest* 1982; 81: 436-439.
94. Larson JL, Kim MJ, Sharp JT, Larson DA. Inspiratory muscle training with a pressure threshold breathing device in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 689-696.
95. Weiner P, Azgad Y, Ganam R. Inspiratory muscle training combined with general exercise reconditioning in patients with COPD. *Chest* 1992; 102: 1351-1356.
96. Wanke Th, Formanek D, Lahrman H, Brath H, Wild M, Wagner Ch et al. Effects of combined inspiratory muscle and cycle ergometer training on exercise performance in patients with COPD. *Eur Respir J* 1994; 7: 2205-2211.
97. Shapiro SH, Erns P, Gray DK, Martin JG, Wood DS, Beaupre A et al. Effect of negative pressure ventilation in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1992; 340: 1425-1429.
98. Elliot MW, Mulvey DA, Moxham J, Green M, Branthwaite MA. Domiciliary nocturnal nasal intermittent positive pressure ventilation in COPD: mechanisms underlying changes in arterial blood gas tensions. *Eur Respir J* 1991; 4: 1044-1052.
99. Meechan Jones DJ, Paul EA, Jones PW, Wedzicha JA. Nasal pressure support ventilation plus oxygen compared with oxygen therapy alone in hypercapnic COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 538-544.
100. Lin CH. Comparison between nocturnal nasal positive pressure ventilation combined with oxygen therapy and oxygen monotherapy in patients with severe COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 353-358.
101. Wedzicha JA, Meechan Jones DJ. Domiciliary ventilation in chronic obstructive pulmonary disease: where we are? *Thorax* 1996; 51: 455-457.
102. Jones SE, Packam S, Hebden M, Smith AD. Domiciliary nocturnal intermittent positive pressure ventilation in patients with respiratory failure due to severe COPD: long-term follow-up and effect on survival. *Thorax* 1998; 53: 495-498.