

Función de los músculos respiratorios en la EPOC

J.B. Gáldiz Iturri

Laboratorio de Exploración Funcional. Unidad de Patología Respiratoria. Hospital de Cruces. Baracaldo. Vizcaya.

Introducción

La función principal de los músculos respiratorios es la de movilizar un volumen de aire que sirva para, tras un intercambio gaseoso apropiado, aportar oxígeno a los diferentes tejidos.

Para dicha función existe un equilibrio y una interdependencia entre los diversos músculos respiratorios, los cuales funcionan coordinadamente tanto en situaciones de normalidad como en situaciones de desventaja. Por tanto, esta función de bomba ventilatoria es la que va a condicionar la estructura, la anatomía, la adaptación y la interrelación de los diferentes grupos musculares. El músculo respiratorio inspiratorio más importante de esta llamada bomba ventilatoria es el diafragma, el cual condiciona su correcto funcionamiento

Músculos respiratorios

Anatomía

Diafragma. Este músculo, tanto desde un punto de vista anatómico como embriológico, podemos considerar que está formado por dos músculos diferentes, costal y crural (DeTroyer)¹, que tendrán, asimismo, un comportamiento diferente tanto en situación de normalidad como en situaciones funcionales de desventaja.

El diafragma comprende 3 partes: la parte anterolateral o costal, la posterior o crural y el tendón central. Este último es una estructura inelástica que sirve de origen a las fibras musculares con su vértice situado en el esternón con forma bilobulada, y con dos cúpulas, una en cada lado. Esta distribución anatómica confiere una especial disposición y curvatura a dicho tendón que se relaciona claramente con los mecanismos de respiración.

La parte costal tiene sus fibras orientadas radialmente, desde el tendón central anteriormente hasta la hipófisis xifoides, y lateralmente hasta las costillas 10-12. La longitud de las fibras estará condicionada por la forma y la curvatura del tendón central.

La parte crural del diafragma es compleja, estando sus fibras orientadas radialmente, desde el tendón central hacia los ligamentos arqueados medial y lateral, con inserción en la tercera vértebra lumbar y en un grupo de fibras posteriores que forman un grueso tendón que se inserta en la primera vértebra lumbar. Las fibras del diafragma forman, a la altura del hiato esofágico, la parte del esfínter esofágico inferior.

En su conjunto, el diafragma se puede considerar como un cilindro terminado cranealmente en una cúpula en cada lado, tendón central, mientras que la porción cilíndrica corresponde a la zona directamente apoyada en la caja torácica inferior; esta zona se denomina zona de aposición representando en posición sedente un 30% del total de la superficie de la caja torácica.

El diafragma humano tiene un peso aproximado de 280 g. El área del tendón central supone aproximadamente el 15% del área total del diafragma, siendo el diámetro transversal un 60% más largo que el anteroposterior, lo que concuerda con la forma transeccional del tórax humano².

Músculos de la caja torácica. Los músculos más importantes que actúan sobre la caja torácica son los intercostales. Se trata de músculos que se posicionan en dos finos planos de fibras musculares ocupando los espacios intercostales, y denominándose externos o internos en función de su relación con la superficie torácica.

Los intercostales externos presentan sus fibras orientadas oblicua y caudalmente hacia delante desde la costilla superior a la inferior. Junto a la unión condrocostal, estos músculos son reemplazados por una aponeurosis fibrosa. Los intercostales internos tienen unas fibras que van oblicuamente en dirección caudal y, posteriormente, desde la costilla superior a la inferior. Por tanto, los espacios intercostales contienen dos capas de fibras laterales que van formando ángulos rectos cada una respecto a la otra, ambos están inervados por los nervios intercostales.

Función de los músculos respiratorios

La función de los músculos respiratorios es la de realizar la acción de bomba ventilatoria, de modo que el trabajo de estos músculos sea capaz de superar las cargas elásticas y resistencias del aparato respiratorio durante la inspiración, pudiendo, por tanto, desplazar una

Correspondencia: Dr. J.B. Gáldiz Iturri.
Unidad de Patología Respiratoria. Hospital de Cruces.
Pl. de Cruces, s/n. 48903 Baracaldo. Vizcaya.
Correo electrónico: batxi@kender.es

Recibido: 9-11-99; aceptado para su publicación: 14-12-99.

(Arch Bronconeumol 2000; 36: 275-285)

cantidad de volumen suficiente para inflar, expandir, el pulmón. De los músculos que forman la bomba ventilatoria, el principal es el diafragma, que cumple su función al desplazar volumen e inflar el pulmón durante la inspiración. Cuando se contrae, debido al acortamiento de sus fibras, produce una disminución de la zona de aposición diafragmática con un descenso relativo de la cúpula diafragmática respecto a sus inserciones costales, disminuyendo la zona de aposición aproximadamente 1,5 cm durante una respiración a volumen corriente. Este aumento de tensión es aplicado principalmente sobre el tendón central. El movimiento diafragmático, que se asemeja a un pistón con desplazamiento hacia abajo de la cúpula, debido a un acortamiento de las fibras de la zona en la aposición, es el responsable del desplazamiento de volumen realizado por el diafragma durante la inspiración.

Este descenso produce un aumento del diámetro de la caja torácica con desplazamiento caudal de las estructuras abdominales y con aumento de la presión a dicho nivel. La acción que se produce sobre la cavidad pleural es la de generar una presión pleural negativa, mecanismo que, asimismo, favorece el aumento de volumen inspirado. El aumento de la presión abdominal originada por el descenso en sentido caudal de la cúpula diafragmática hace que dicha presión se transmita a la caja torácica inferior desplazándola en sentido inspiratorio.

La acción del diafragma sobre la caja torácica tiene dos componentes. Así, al presentar el diafragma una zona *–zona de aposición–*, directamente posicionada sobre la caja torácica, como se ha comentado previamente, al inspirar existe un aumento de la presión abdominal que expande la caja torácica inferior; esta expansión dependerá directamente del tamaño de la zona de aposición y del aumento de la presión abdominal. De ahí la importancia que presenta el tamaño de dicha zona de aposición, ya que en determinadas situaciones clínicas, como cuando existe hiperinsuflación, dicha zona de aposición diafragmática disminuye, originando que la inserción de las fibras diafragmáticas se haga perpendicular durante la inspiración produciendo el llamado signo de Hoover, que consiste en un movimiento paradójico de la caja torácica inferior con un desplazamiento interno durante la inspiración. Si esta zona de aposición disminuye, se produce un descenso en la efectividad del diafragma para expandir la caja torácica inferior.

El segundo componente de la acción inspiratoria diafragmática es el llamado *componente insercional*. Durante la inspiración existe una contracción y acortamiento de las fibras diafragmáticas que generará una fuerza que deberá orientarse cranealmente para conseguir el descenso de la cúpula diafragmática. Esto se conseguirá por la acción que las masas abdominales ofrecen en oposición al descenso de la cúpula diafragmática y que evitará que dicha cúpula descienda excesivamente y que, consecuentemente, la fibras contraídas tomen un sentido transversal. El sentido craneal de las fibras diafragmáticas contraídas hará que las costillas inferiores roten en sentido externo, aumentando el diámetro de la caja torácica y favoreciendo el desplazamiento de volumen.

Esta especial configuración diafragmática hace posible el desplazamiento de volumen cuando el diafragma se contrae; este acortamiento es del 40% entre el volumen residual y la capacidad residual funcional³. Se ha calculado en un 8% el acortamiento del diafragma durante la respiración a volumen corriente, y se sabe que el 65-70% del volumen corriente en humanos es secundario al acortamiento diafragmático, proporción que varía en otras especies animales, siendo el diafragma en perros el responsable únicamente del 50% del volumen movilizado durante la respiración a volumen corriente. Se conoce también que en el ser humano, respirando a volumen corriente, si no existe expansión de la caja torácica inferior entre el volumen residual (VR) y capacidad residual funcional (CRF), el volumen decrece únicamente un 6%, siendo dicho descenso del 12% si dicha la expansión no se produce entre CRF y la capacidad pulmonar total (TLC).

Respecto a la función del resto de los músculos respiratorios que acompañan al diafragma durante la respiración, nos vamos a referir a la función de los intercostales y de los abdominales. La acción de los músculos intercostales ha sido motivo de controversia. Hoy se acepta⁴ la importante contribución de los intercostales internos (paraesternales) en la inspiración, habiéndose demostrado su activación de manera invariable^{5,6} durante la inspiración, con una acción no sólo como simples fijadores de las costillas sino como agonistas de la inspiración; los humanos no pueden respirar sin contraer dichos paraesternales, incluso cuando respiran con el diafragma únicamente. Cuando los músculos intercostales se encuentran inhibidos (p. ej., durante la fase REM), la caja torácica superior presenta un movimiento paradójico durante la inspiración⁷. En estudios animales se sabe que la estimulación selectiva de dichos músculos eleva las costillas con incrementos significativos en el volumen pulmonar. La acción de estos músculos, así como los músculos del cuello, esternocleidomastoideo y triangular esternal, tienen una acción en la movilización de volumen de manera más evidente en niveles superiores a la CRF.

Músculos espiratorios. Los músculos abdominales, sobre todo aquellos que forman la pared ventrolateral del abdomen, poseen un papel importante en la respiración. Estos músculos poseen su función óptima (Lo) a niveles altos de volumen pulmonar cercanos a TLC⁸. Estos músculos poseen una importante actividad tanto en la inspiración como en la espiración, aunque tradicionalmente se han considerado como músculos espiratorios. Su contracción aumenta la presión abdominal, produciendo un movimiento hacia arriba del diafragma con descenso del volumen pulmonar, lo que significa una acción espiratoria. La función inspiratoria de los músculos abdominales se observa, sobre todo, en posición erecta, donde ayudan al diafragma cuando se contraen, haciendo que la acción tipo pistón del diafragma sea efectiva y se pueda realizar una mayor inspiración, contrayéndose durante la espiración y forzando al diafragma a desplazarse cranealmente. Esta acción nos lleva a considerar dichos músculos abdominales como músculos inspiratorios accesorios.

La espiración, tanto en sujetos normales como en pacientes con EPOC, a diferencia de la inspiración, es un proceso pasivo dependiendo de las propiedades elásticas del sistema respiratorio. De los músculos abdominales es el transversal el primero en activarse⁹. En situaciones como el ejercicio este proceso se puede activar¹⁰, con el fin de acortar la espiración y aumentar la ventilación.

La actividad de los músculos espiratorios en pacientes con EPOC, durante respiración a volumen corriente, es controvertida. Estudios que han utilizado electromiografía¹¹ concluían que no existían datos de dicha actividad, aunque otros autores que han utilizado, asimismo, electromiografía¹², o medidas como la presión abdominal o los movimientos abdominales, sugieren que dicha actividad sí existe.

En estos pacientes, la contracción de los músculos espiratorios no tendría como fin aumentar la ventilación pulmonar¹³, ya que al presentar limitación al flujo espiratorio este incremento sería mínimo, utilizando el aumento obtenido al contraer los músculos espiratorios para aumentar el volumen pulmonar y, por consiguiente, la retracción elástica, obteniendo un aumento del diámetro de las vías aéreas¹⁴. Clásicamente se ha considerado que los músculos espiratorios ayudarían a conseguir un aumento del diámetro del diafragma con mejor relación longitud-fuerza y, por consiguiente, una mejor acción inspiratoria.

Estudios realizados tanto en animales¹⁵ como en humanos (pacientes con EPOC)¹⁶, han demostrado una actividad principalmente del músculo transversal en respiración a volumen corriente¹⁷.

Trabajos clínicos¹⁷ han demostrado que en pacientes con EPOC, cuando mayor obstrucción existe se observa un mayor reclutamiento de los diferentes grupos musculares, descendiendo la actividad del resto de los músculos respiratorios y espiratorios.

Propiedades estructurales de los músculos respiratorios

Los músculos respiratorios, diafragma y accesorios, se pueden considerar como músculos esqueléticos desde un punto embriológico, morfológico y funcional. Los músculos respiratorios tienen como objetivo, al igual que los esqueléticos, generar fuerza, pero presentan algunas diferencias significativas respecto a aquéllos.

Los músculos respiratorios están diseñados para funcionar de una manera continua sin interrupciones, situación que no se da en el resto de los músculos esqueléticos. Otra diferencia significativa es su atípica situación funcional de reposo, que estará influenciada por diversas fuerzas que funcionan de una manera dinámica, como son las fuerzas generadas por el pulmón y la caja torácica.

Estas características harán que las funciones de los músculos respiratorios sean diferentes con la finalidad de hacer que sean resistentes a la fatiga, ya que deberán permanecer trabajando de manera ininterrumpida. Son músculos con una alta capacidad oxidativa y alta densidad capilar que posibilitan el mantenimiento de un alto flujo si la situación funcional lo requiere.

Características estructurales

El estudio de las características estructurales de los músculos respiratorios se ha realizado en función de los tipos de fibras que presentan, lo que hará que cada músculo tenga diferentes propiedades contráctiles. De la inicial clasificación realizada por Needham en 1926¹⁹, que dividía las fibras musculares en rojas, intermedias y blancas, hoy día, y aceptando que se trata de una simplificación tal vez excesiva, se clasifican las fibras según dos conceptos: *a)* análisis histoquímico según la diferente ATPasa a distintos pH, clasificándose en fibras tipo I, IIa y IIb, y *b)* según la actividad contráctil que presenten, clasificándose en fibras de acción lenta que presentan gran poder oxidativo, fibras fatiga-resistentes oxidativas –glucolíticas– y fibras rápidas de gran poder glucolítico.

Estas diferencias en el funcionalismo de las fibras que forman los músculos respiratorios hace que las diferentes especies presenten distinta proporción de cada una de estas fibras, según su actividad habitual. Así, los mamíferos de pequeño tamaño, que habitualmente presentan altas frecuencias respiratorias, presentarán una proporción alta de fibras de contracción rápida, fibras IIB, a diferencia de otras especies con baja frecuencia respiratoria y baja actividad metabólica que presentarán mayor proporción de fibras I y IIA, es decir, de contracción lenta. Ejemplos típicos de estas especies serían el hámster, con una proporción de fibras rápidas en diafragma superior al 80%, encontrándose en el extremo opuesto el ser humano, con sólo un 45% de fibras rápidas y, más exageradamente aún, el caballo, con sólo un 20% de fibras rápidas.

La proporción de fibras en otros músculos respiratorios difiere respecto del diafragma. Así, en relación al porcentaje de fibras I, esta proporción varía, presentando los intercostales un porcentaje del 46-66%, los escalenos, 60-65%, y los abdominales, 30-66%²⁰⁻²⁷.

La diferente proporción de las fibras está sujeta a distintos factores; así, factores como la nutrición, edad, entrenamiento o las cargas crónicas producen fenómenos de adaptación con mejoría o empeoramiento de las capacidades oxidativas dependiendo del estímulo. Si existe un aumento de las fibras I aumenta la resistencia del músculo observándose un descenso en el caso contrario. Lo mismo que otros músculos esqueléticos, las fibras musculares se componen de diferentes tipos de proteínas contráctiles, las miosinas, que según su actividad miosin-ATPasa determinará su funcionalismo como fibras rápidas o lentas. La molécula de miosina consta de dos cadenas pesadas y dos ligeras que, junto con la actividad de la ATPasa, determinarán las características funcionales de la fibra. Tanto las cadenas ligeras como las pesadas podrán presentar diferentes isoformas en cada músculo. Se conoce que el gen correspondiente a la MyHC lenta de la cadena pesada se encuentra localizado en el cromosoma 14. En general, se cree que los genes codificadores de las cadenas ligeras se expresan por defecto, a diferencia de las pesadas que se expresan en respuesta a una carga. Este hecho podría justificar los cambios en la expresión genética del diafragma tras estar sometido a respiración contra resistencias²⁸.

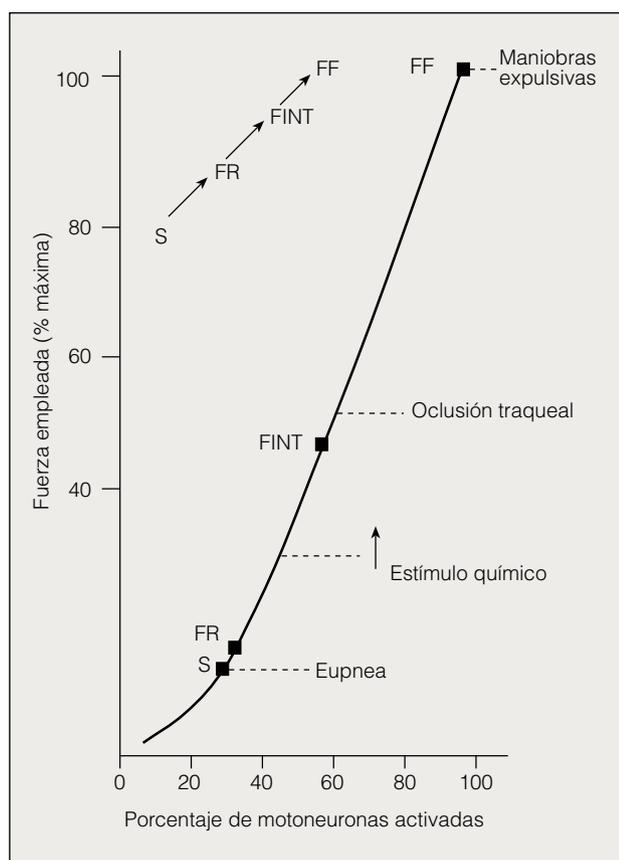


Fig. 1. Se observa la diferente proporción de motoneuronas activadas en relación con la fuerza empleada (% de la máxima), durante diferentes maniobras realizadas por los músculos respiratorios. S: fibras lentas; FR: fibras fatiga-resistentes; FINT: fibras intermedias; FF: fibras rápidas²⁹.

Esta necesidad en la diferenciación histoquímica y ultraestructural de los músculos respiratorios se explica por las diferentes funciones que dichos músculos realizan; así, mantener la respiración en reposo de una manera continua justifica la alta proporción de fibras fatiga-resistentes tipo I y IIA. Un porcentaje intermedio de fibras IIA hará posible mantener frecuencias respiratorias elevadas durante el ejercicio, y la alta proporción de fibras de contracción rápidas poco resistentes a la fatiga se justificará en acciones como la tos y el ronquido²⁹ (fig. 1).

Coordinación entre los diferentes músculos respiratorios

Los músculos que se encuentran en el tórax constituyen un conjunto mecánicamente muy complejo que realiza diferentes funciones, siendo la principal la respiración. Para realizar estas funciones, los músculos deben trabajar de una manera coordinada para que dicha actuación sea lo más efectiva posible.

Es importante señalar que los músculos respiratorios tienen otras funciones además de la respiración; así, los intercostales poseen una importante acción postural. La activación de los músculos respiratorios puede ser tanto auto-

mática, desde los centros respiratorios situados en la médula, como voluntaria, procedente de la corteza cerebral.

Siendo la respiración la función principal de los músculos respiratorios, es fundamental una correcta coordinación entre ellos. Si el diafragma se contrae en solitario producirá un movimiento paradójico interno de la caja torácica, con lo que movilizará un volumen de aire inferior. Del mismo modo, la contracción en solitario de los músculos de la caja torácica producirá un movimiento paradójico de la pared abdominal. Esta coordinación entre los diferentes músculos respiratorios deberá poseer una secuencia y un tiempo de activación. Durante una respiración a volumen corriente, tanto el diafragma como los músculos respiratorios se acortan; sin embargo, en maniobras espiratorias estáticas, respiración frente a una vía aérea cerrada, si uno de los músculos se contrae demasiado, el resto deberá relajarse de manera que se prevenga el daño al sistema.

Esta secuencia en la activación no se da únicamente entre diferentes músculos respiratorios, sino que también se observa dentro de los componentes de un único grupo muscular. Así, la función de los intercostales variará dependiendo tanto de su función respiratoria como de la orientación espacial que presenten en cada momento. Como factores que influyen en dicha orientación existen dos principales, como son los cambios posturales y la duración en la intensidad de la contracción de dichos músculos.

El diafragma es el músculo principal de la inspiración y consta de dos partes claramente diferenciadas, costal y crural, que presentan diferentes acciones cuando son estimuladas, como si de dos músculos diferentes se tratara.

La estimulación de la parte costal produce un aumento del diámetro de la caja torácica con elevación de las costillas y desplazamiento hacia fuera de la pared abdominal, a diferencia de la activación de la parte crural que no poseerá ninguna acción sobre la caja torácica. Según Macklem³⁰, las dos partes del diafragma funcionan mecánicamente en paralelo, por lo que la fuerza total que generan cuando se contraen es la suma de cada una de dichas partes, ya que cuando los músculos se encuentran en situación paralela las fuerzas son aditivas. Si la parte costal se contrae en solitario, se produce un incremento del volumen pulmonar con aumento del tamaño de la caja torácica y desplazamiento abdominal hacia fuera. La contracción en solitario de la parte crural desplazará la pared abdominal hacia fuera con aumento del volumen pulmonar, pero sin acción directa sobre la caja torácica. De manera similar, la parte costal y los músculos intercostales se encuentran en paralelo, con lo que el acortamiento de uno de ellos consigue el acortamiento del otro grupo, haciendo que la fuerza generada sea sumativa, aunque el volumen desplazado no lo sea (fig. 2).

Este funcionamiento en paralelo entre el diafragma y los músculos intercostales se verá afectado en situaciones clínicas como es la hiperinsuflación. A niveles altos de volumen pulmonar cercanos a TLC, la orientación de las fibras del diafragma será perpendicular a la caja torácica lo que producirá una pérdida de la zona de aposición del diafragma, produciéndose un movimiento hacia

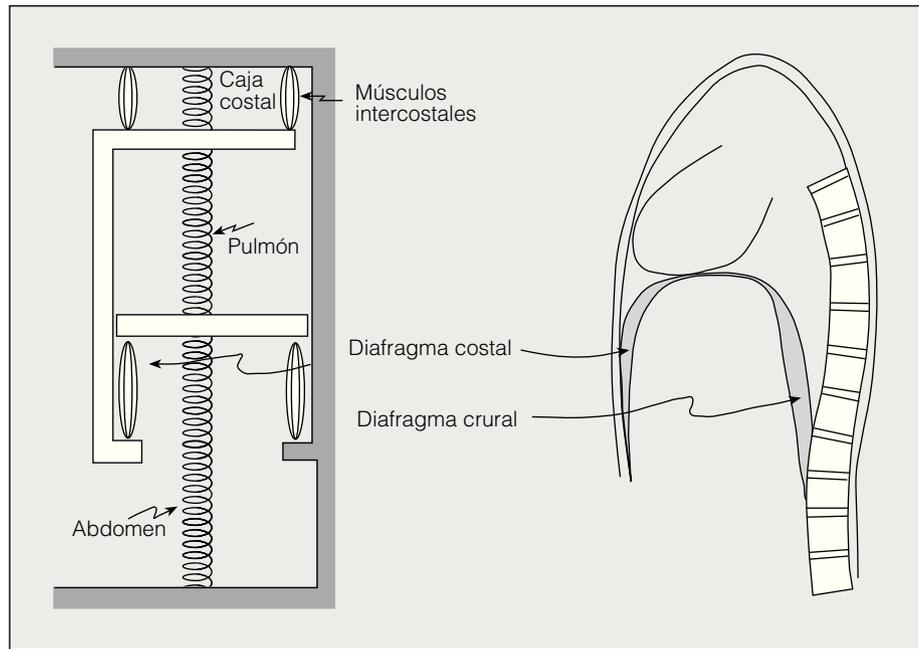


Fig. 2. Esquema que representa el comportamiento del diafragma funcionando como dos músculos diferentes: parte costal y parte crural³⁰.

dentro de la caja torácica cuando el diafragma se contrae. Esta orientación en serie, a diferencia de la situación fisiológica de paralelo, origina que la suma de presiones no sea aditiva. La expresión clínica de esta situación en pacientes con severa hiperinsuflación será el movimiento paradójico de la caja torácica durante la inspiración, signo de Hoover. La hiperinsuflación, asimismo, modificará las relaciones longitud-tensión del diafragma, haciendo que la fuerza generada por el diafragma al perder su longitud óptima descienda. Braun³ calculó en un 40% el cambio de longitud del diafragma en su expansión desde volumen residual a TLC, lo que hace que la reducción en la longitud pasiva del diafragma tenga repercusión en la fuerza generada. Esto se refleja en un descenso de valores absolutos de parámetros como la P_{di} o $P_{i_{máx}}$ en pacientes con obstrucción crónica al flujo aéreo con hiperinsuflación crónica importante (fig. 3), aunque dicho valor se normalizará en relación al volumen en el que dichas presiones son medidas. En pacientes con EPOC con importante hiperinsuflación se observa un empleo de los músculos accesorios. Se ha observado descoordinación entre músculos respiratorios y no respiratorios en acciones como la elevación de los miembros superiores, donde se observa un aumento de la disnea y de las necesidades metabólicas³¹⁻³⁷. Por otro lado, la coordinación entre diferentes grupos musculares se ha observado entre el diafragma y los músculos accesorios, apreciándose una respiración alternante que previene la fatiga de los diferentes grupos musculares, si éstos trabajaran de manera aislada³⁸⁻⁴³.

Adaptación diafragmática

Las células musculares contienen 3 sistemas subcelulares que forman la base de su expresión fisiológica y definen las propiedades contráctiles, resistencia a la fa-

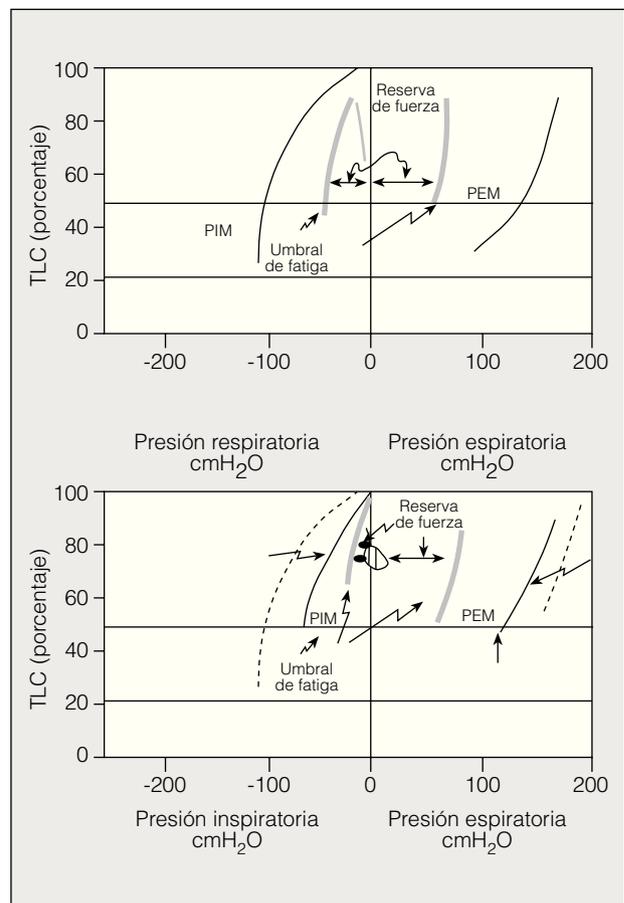


Fig. 3. Se muestra la relación entre las presiones máximas, PIM, PEM, y los volúmenes pulmonares. En el gráfico superior un sujeto sin atrapamiento aéreo y en el inferior un paciente con atrapamiento aéreo. En este último caso se puede apreciar un descenso de la PIM, con menor reserva de fuerza inspiratoria y un umbral de fatiga descendido⁶⁹.

tiga y eficacia energética. Estos sistemas se encuentran en permanente adaptación a las demandas fisiológicas. Así, hoy día se acepta que la adaptación lleva consigo (p. ej., en las fibras II, que son pobres en concentración mitocondrial) un aumento de dicho contenido, con una estrategia que consiste en la replicación de estas unidades mitocondriales. Esto hace que exista un aumento del flujo con un resultado funcional que será la resistencia a la fatiga durante situaciones que impliquen un trabajo respiratorio aumentado durante un período largo de tiempo, como son las situaciones clínicas que impliquen un aumento de la ventilación.

Desde un punto de vista fisiológico, la definición de adaptación de un músculo esquelético sería "la modificación de las propiedades morfológicas, metabólicas o moleculares que pueden alterar las propiedades funcionales de fibras de una unidad motora específica"⁴⁴.

Cada persona posee un nivel concreto de actividad física en términos de la intensidad y frecuencia en que los músculos son requeridos. Los músculos respiratorios sufrirán procesos adaptativos en relación con cambios en la frecuencia e intensidad de la ventilación, por ejemplo.

Las respuestas, adaptación, de los músculos esqueléticos, en general, y respiratorios, en particular, podrán ser divididas en dos grandes grupos según su etiología: *a)* fenómenos adaptativos tras un programa de entrenamiento, y *b)* cambios producidos en el curso de una enfermedad pulmonar, aguda o crónica.

Cambios adaptativos tras un programa de entrenamiento

Según Faulkner⁴⁵, los principios que deben tenerse en cuenta al diseñar un programa de entrenamiento serán tres:

1. Principio de sobrecarga. Su objetivo sería conseguir que las fibras musculares aumenten su estructura y capacidad funcional. El sistema debe ser entrenado con cargas más allá de un nivel crítico.
2. Principio de especificidad. El estímulo debe ser específico de manera que consiga una alteración específica tanto estructural como funcional.
3. Principio de reversibilidad. El efecto de condicionamiento debe ser reversible, transitorio, de manera que una vez suspendido el estímulo, los cambios adaptativos regresen a su estado inicial.

Refiriéndonos a las adaptaciones sufridas por los músculos esqueléticos tras un programa de entrenamiento, estos programas pueden ir orientados a dos aspectos diferentes: *a)* mejoría de la resistencia, y *b)* mejoría de la fuerza.

Los programas de resistencia consistirán en repetición de contracciones de baja carga y alta intensidad, a diferencia de los programas orientados a mejorar la fuerza muscular, que consistirán en el manejo de contracciones de cargas altas con baja frecuencia. En ambos casos, para la consecución de una respuesta adaptativa muscular, la intensidad debe de ser grande, de

forma que pueda cumplir con el principio de sobrecarga.

En el caso de los programas de resistencia, los músculos conseguirán aumentar su capacidad de fuerza y potencia. Estructuralmente, los músculos esqueléticos conseguirán incrementar su capacidad oxidativa, con aumento del flujo sanguíneo y un cambio de la proporción de fibras tipo IIB a IIA. Asimismo, existe un aumento en la efectividad de la síntesis y almacenamiento del glucógeno, aumentando su contenido. En relación a la influencia de estos programas sobre la conversión de isoformas de miosinas de rápidas a lentas, los datos no son concluyentes. Así, Golnick⁴⁶ no observó cambios entre corredores de maratón y sujetos normales, a pesar de la gran diferencia de la composición de sus fibras (80-90% fibras I de los maratonianos respecto a un 50% en los sujetos controles).

No está suficientemente demostrado si aumentos en la resistencia se relacionan con aumentos en marcas referido a grupo de deportistas. Algunos autores⁴⁷, estudiando grupos de ciclistas y tras someterlos a un entrenamiento de 4 semanas con hiperventilación isocápnic, conseguían aumentos en dicha resistencia sin variación en los registros.

Tras un período de entrenamiento, existe un aumento de la capacidad oxidativa y un aumento de enzimas, como la succinil deshidrogenasa, aunque en trabajos realizados en animales (ratas)⁴⁸ este aumento no era constante en todos los músculos respiratorios; así, se evidenciaba un aumento de dichas enzimas en la parte costal diafragmática y en los intercostales, sin cambios en la región crural. No está claro si estas diferencias se deben a un estímulo no apropiado o a una falta de plasticidad de las fibras en dicho músculo.

No existe hoy día acuerdo^{49,50} sobre la manera en que un entrenamiento muscular específico respiratorio puede mejorar la capacidad de resistencias de manera global de los músculos respiratorios y periféricos. Aunque algunos autores han demostrado que con un entrenamiento específico de los músculos respiratorios se obtienen mejorías generales, otros, en cambio, han observado que los valores de los músculos respiratorios no limitan la tolerancia a niveles altos de ejercicio o que influyan sobre el consumo máximo de oxígeno.

Existe cada vez más evidencia de que en pacientes con EPOC existe una debilidad muscular, tanto de los músculos respiratorios como de los periféricos. Esta debilidad puede ser multifactorial⁵¹⁻⁵⁵, pudiendo ser debida a factores como malnutrición, hipoxemia, hipercapnia, tratamiento con esteroides, etc.

La significación de esta debilidad generalizada se asocia a una menor capacidad al ejercicio. Está aún por demostrar, aunque existen trabajos^{56,57} que apoyan que un entrenamiento tanto de fuerza como de resistencia podría mejorar dicha capacidad, así como la calidad de vida de estos pacientes.

La mayoría de los trabajos que han evaluado tanto la función como los cambios tras entrenamiento de los músculos respiratorios han sido estudios clínicos o con variables funcionales. Hoy día, se acepta que se puede obtener tal vez más información sobre los mecanismos

implicados utilizando técnicas de biología molecular. Así, trabajos que han valorado la producción de óxido nítrico⁵⁸, el daño celular por radicales libres²⁴ o la regularización de la expresión de las cadenas pesadas de la miosina⁵⁹ están aportando nuevos conocimientos sobre el funcionalismo y adaptación de los músculos respiratorios.

Si extrapolamos estos conocimientos en el campo de la rehabilitación, entrenamiento, existen datos al respecto de que dicho entrenamiento favorece la expresión de miosinas lentas, que son las responsables de una mayor resistencia de los músculos. Esta adaptación de los músculos ante diferentes cambios ya había sido observada en campos como la medicina deportiva, siendo similares a los observados en músculos esqueléticos sometidos a carga. Todos estos estudios sugieren una posible adaptación fenotípica a diferentes programas, lo cual podría ser de utilidad en pacientes con EPOC.

Los programas orientados a aumentar la fuerza muscular producen cambios estructurales consistentes en un aumento del tamaño de las fibras I y II, con mayor participación de las fibras II en el ejercicio. Este aumento del tamaño de las fibras se consigue por un aumento del número de miofibrillas por fibra. No parece, sin embargo, que este tipo de programas aumente la capacidad oxidativa⁶¹, observándose un descenso del número de capilares por mm². Se observa un aumento del 30-40% en la fuerza desarrollada, superior al incremento en el tamaño de las fibras, por lo que parte de esta ganancia es debida a una mejor actuación de dichas fibras⁶².

Así como existe un cambio adaptativo muscular a un programa de entrenamiento específico, se observan cambios durante el período de inactivación, habiéndose demostrado que los cambios estructurales y funcionales obtenidos durante los programas de entrenamiento regresaban a su situación inicial en un período de tiempo que podría ser de semanas o meses, dependiendo del tipo de duración de dicho programa de entrenamiento. Así, se observaba una reducción en la masa muscular con descenso en la actividad oxidativa y con incremento de la síntesis de miosinas rápidas y un aumento de la proporción de fibras II.

Un aspecto, aún no suficientemente establecido, es que tras períodos de inactividad se observa un aumento de la sección de las fibras I y su contribución en la contracción diafragmática, lo que apoyaría la mayor resistencia del músculo inactivo a la fatiga. Si aceptamos que en la ventilación se emplean de manera predominante unidades motoras de contracción lenta, se podría concluir que esta inactividad no parece afectar la posibilidad del músculo de generar fuerzas para dicha ventilación. Sólo durante breves y más intensas demandas ventilatorias podría este músculo, en concreto el diafragma, encontrarse comprometido.

Cambios adaptativos en el curso de la enfermedad o sobrecarga crónica

Al igual que sucedía tras someter a los músculos esqueléticos a programas de entrenamiento, los músculos respiratorios sufren adaptaciones metabólicas y contrá-

tiles en el curso de enfermedades que sobrellevan una sobrecarga por modificación en la intensidad o frecuencia de la actividad muscular. La adaptación de los músculos se cree que comienza en un cambio estructural, habitualmente una lesión o rotura de la estructura sarcomérica que funcionará como señal inductora.

No existe acuerdo, hoy día, sobre si situaciones clínicas como la EPOC cursan con atrofia o con hipertrofia de las fibras musculares. La situación de atrofia implicaría una disminución de la capacidad funcional del músculo, que podría tener un origen multifactorial como puede ser la hiperinsuflación con aumento de la impedancia del sistema. En trabajos recientes, Orozco-Levi et al⁶³ han observado que los cambios estructurales no son homogéneos en todas las fibras, pudiendo observarse fenómenos tanto de atrofia como de hipertrofia, sobre todo en el músculo diafragmático. Así, mientras que la mayoría de las fibras tenderían a la atrofia, una subpoblación se hipertrofiaría, reflejando la gran plasticidad del músculo respiratorio en su adaptación a situaciones de sobrecarga.

Hoy día se acepta que existe una remodelación de los músculos respiratorios, diafragma y accesorios ante situaciones de sobrecarga, que consistiría en la existencia de cambios tanto estructurales (adaptación de las sarcómeras) como metabólicos (capacidad oxidativa, consumo máximo de oxígeno), aunque estos fenómenos ampliamente estudiados en los músculos esqueléticos no son del todo conocidos en los músculos respiratorios. Las adaptaciones estructurales de los músculos respiratorios ante situaciones de sobrecarga crónica se han estudiado tanto *in vivo* como en exámenes de muestras necrópsicas y con el empleo de técnicas radiológicas.

Thuderleck⁶⁴ observó que el peso del diafragma era directamente proporcional al peso total del paciente e inversamente proporcional a la severidad del enfisema. Esto fue confirmado por otros autores que observaron, asimismo, la relación directa entre el grosor diafragmático y el peso total. En pacientes con EPOC, la relación entre el peso del diafragma y el total era de 3,34 g/kg, 3,40 g/kg en pacientes no EPOC y de 4 g/kg en sujetos normales. Estos autores valoraron el grado de hiperinsuflación y lo relacionaron con el área diafragmática y con la longitud diafragmática, sin encontrar relación entre longitud muscular e hiperinsuflación, concluyendo que en función de estos datos no existían evidencias de hipertrofia o adaptación sarcomérica en los diafragmas de los pacientes con EPOC.

Es conocido⁶⁵ que, desde un punto de vista mecánico, la hiperinsuflación afecta la capacidad del diafragma para generar fuerza. Este descenso está motivado por un desplazamiento de la posición óptima en la curva longitud-tensión de dicho músculo. Asumiendo que el acortamiento del diafragma entre CRF y TLC es del 30%, se puede entender que aumentos importantes de la CRF harán que la capacidad de acortamiento descienda, con la consiguiente pérdida de generación de fuerza. Sin embargo, se ha observado que existe una adaptación que consiste en una pérdida de sarcómeras con un desplazamiento de la relación fuerza-longitud hacia la izquierda, consiguiendo su mantenimiento de la fuerza a

una longitud menor. Este fenómeno de adaptación sarcomérica se observa en procesos que cursan con hiperinsuflación crónica, no habiéndose observado en casos de hiperinsuflación aguda.

Estudios en animales⁶⁶ han demostrado que esta adaptación sucede en unas 4 a 6 semanas. Esta adaptación no ha sido demostrada directamente en pacientes con hiperinsuflación, aunque existen datos indirectos de que esta adaptación se produce. Similowski⁶⁷ observó que la fuerza diafragmática se encontraba conservada en pacientes con EPOC a pesar del acortamiento de las fibras diafragmáticas. Estos pacientes eran capaces de generar mayor fuerza, Pdi obtenida tras *twitch*, por estimulación eléctrica, que los pacientes del grupo control a equivalente volumen pulmonar.

Todo ello confirmaría la conservación de la relación longitud-fuerza diafragmática por reducción del número de sarcómeras, aunque al estar dichas sarcómeras colocadas en serie, y siendo el desplazamiento del diafragma la suma de todas las sarcómeras, la capacidad global del diafragma estaría disminuida. Si consideramos que el acortamiento del diafragma es del 40% entre la CRF y la TLC, alrededor de unos 7 cm, si existe hiperinsuflación la longitud total del desplazamiento descenderá a unos 5 cm. Aunque la posibilidad potencial de contracción diafragmática siga siendo del 40%, este descenso en la longitud del desplazamiento en valores absolutos hará que el desplazamiento descienda un 30%, a pesar de la adaptación sarcomérica.

Fatiga muscular

Existen diferentes situaciones clínicas que pueden provocar la fatiga de los músculos respiratorios, definida esta fatiga como la pérdida de capacidad de dichos músculos de desarrollar fuerza y/o velocidad en respuesta a la imposición de una carga. Esta situación sería reversible con el reposo, siendo diferente de la debilidad muscular, que es aquella situación que conlleva un deterioro funcional del músculo no reversible con el reposo y que si evoluciona y progresa conduce, asimismo, a la fatiga.

Se ha demostrado que en situaciones clínicas que cursan con incrementos agudos de carga, como es el ejercicio, el destete en pacientes ventilados o el respirar contra cargas inspiratorias, producen fatiga. Otras situaciones clínicas de evolución más crónica, como la EPOC o enfermedades restrictivas, producen un grado de fatiga menor sin estar demostrado que el fallo ventilatorio crónico observado en ocasiones en estos pacientes se deba a dicha fatiga, aceptándose que desempeña un papel más importante el modo en que el sistema respiratorio adapta su patrón de activación muscular ante situaciones que comportan un aumento de carga. Así, la modificación del patrón respiratorio, el volumen corriente o el empleo de diferentes grupos musculares respiratorios hace que se preserve la integridad muscular reduciendo la ventilación pulmonar. Este comportamiento protector de los centros respiratorios sería, más que una expresión de fallo, un proceso de preservación.

El concepto de fatiga crónica –que en ocasiones se ha utilizado para justificar la insuficiencia ventilatoria crónica en estas enfermedades, y que sería debido al empleo intenso de grupos musculares sin el suficiente período de reposo y sin permitir un correcto metabolismo de reparación– sería más parecido al concepto de debilidad que al de fatiga, no existiendo en la actualidad datos concluyentes de la existencia de esta fatiga crónica en pacientes con enfermedades como la EPOC o enfermedades neuromusculares.

La fatiga muscular, al menos teóricamente, podría producirse por fallo del sistema activación-contracción a diferentes niveles. Si el sistema nervioso central o las vías de conducción no son capaces de enviar impulsos al músculo, hablaríamos de una fatiga central. Si la alteración se da en el sistema de contracción de las fibras musculares, estaríamos ante una fatiga periférica. Existen otras clasificaciones que intentan diagnosticar el lugar del sistema en el que estaría la limitación, refiriéndose a fatiga de transmisión, de contracción, etc. Merlon⁶⁸ fue el primero en demostrar la existencia de fatiga periférica, observando que cuando la fuerza muscular caía, la estimulación eléctrica de las motoneuronas era incapaz de restablecer dicha fuerza, demostrando también que la recuperación no se daba si la circulación de dicho grupo muscular era interrumpida.

En relación con la fatiga muscular, existe habitualmente un grado de lesión muscular que dependerá del estímulo fatigante, conociéndose que esfuerzos prolongados producen un aumento de radicales libres de oxígeno que habitualmente son compensados por mecanismos intracelulares, pero que en situaciones en que la producción exceda a la capacidad celular de compensación se producirá una lesión en las membranas lipídicas. Se ha confirmado que sustancias como la n-acetilcisteína cumplen un papel protector sobre la acción de dichos radicales libres. Este daño celular tras esfuerzos fatigantes prolongados e intensos ha sido demostrado en modelos animales y utilizando técnicas como la electromiografía⁶⁹.

Un factor importante en el desarrollo de fatiga muscular son las alteraciones que se producen sobre el flujo sanguíneo diafragmático. Así, las variaciones de la longitud óptima de un músculo alterarán su flujo sanguíneo: si el músculo se alarga el flujo a dicho nivel desciende y si se acorta el flujo aumenta⁷⁰. En situaciones de hiperinsuflación, se produce un alargamiento de las fibras musculares diafragmáticas, por lo que es asumible un descenso del flujo en dichas fibras.

Este flujo sanguíneo estará, asimismo, determinado por la relación contracción-relajación del músculo. Un aumento de tensión mantenida hace que el flujo descienda por acción mecánica directa sobre los vasos sanguíneos. Utilizando el índice de tiempo-tensión ($TTdi = Ti/T_{TOT} \cdot Pdi/Pdi_{máx}$)⁷¹, que nos orienta sobre el ritmo de contracción muscular y nos muestra la relación que existe entre la relajación y la contracción (Ti/T_{TOT}), se ha observado que el flujo sanguíneo no desciende hasta que la relación $Pdi/Pdi_{máx}$ supera el 20% con interrupción completa de dicho flujo a valores del 75%. Durante la contracción rítmica diafragmática, parte de la pér-

didada del flujo durante la contracción se compensa por una hiperemia de la fase de relajación. Únicamente cuando la P_{di} supera el 20% del máximo, esta hiperemia no es capaz de compensar la pérdida de flujo durante la contracción. Esta contracción intermitente, carga durante la inspiración y relajación durante la espiración, hace que los diferentes patrones que se adopten ante situaciones crónicas clínicas que cursen con aumento de carga tenga un papel preferente en el desarrollo de fatiga. Empleando de nuevo el TT_{di} , valores de 0,30 pueden ser mantenidos durante 30 min y valores de 0,52 durante únicamente 10 min, habiéndose demostrado o definido un valor de 0,15 como umbral de fatiga.

A este valor de 0,15 se podrá llegar por diferentes combinaciones. Así, una carga alta podrá ser mantenida más tiempo si el período de relajación es largo, mayor T_e . Por otro lado, esfuerzos con cargas pequeñas podrán ser mantenidos durante poco tiempo si el período inspiratorio T_i , contracción, es prolongado. Pacientes con EPOC, respirando en reposo, presentan un TT_{di} habitualmente entre 0,05 y 0,12, a diferencia de los sujetos normales cuyo TT_{di} es 0,02. Si a un paciente con EPOC le cambiamos su patrón ventilatorio o la carga inspiratoria impuesta, por ejemplo obligándole a respirar a porcentaje de carga del 50% de su $P_{di_{máx}}$, obtendremos, asumiendo un T_i/T_{TOT} de 0,4, un T_{di} de 0,20, lo que significa estar respirando en un nivel de fatiga.

Factores como la velocidad de contracción también pueden condicionar la aparición de fatiga en los músculos respiratorios. Así, las contracciones rápidas consumen mucha más energía que las contracciones lentas. La medición de dicha velocidad de contracción es difícil de cuantificar en humanos, conociéndose que a flujos de 3 l/s, la $P_{di_{máx}}$ es un 25% inferior que en condiciones basales. Otro factor importante será la diferente proporción de fibras en cada músculo tanto del diafragma como de los diferentes músculos respiratorios. Cuando se trabaja a niveles bajos de T_i/T_{TOT} , las fibras II tienen tiempo suficiente de recuperación y se pueden mantener trabajos durante períodos prolongados; esta circunstancia hace que con TT_{di} similares (0,15-0,20) se puedan mantener esfuerzos durante mayor tiempo si el T_i/T_{TOT} es bajo, aun a pesar de un mayor nivel de carga, que si dicha respiración se hace cuando la carga es inferior pero con un T_i/T_{TOT} mayor. Estos datos indican la influencia que en la aparición de fatiga muscular tiene la duración de la fase de recuperación, sobre todo a niveles en que las fibras II tienen que ser reclutadas. En el desarrollo de la fatiga muscular cada tipo de fibra tendrá su propio ritmo de fatiga, lo que en un músculo tan heterogéneo como el diafragma dependerá de la resultante de los ritmos de las diferentes fibras.

Desde un punto de vista clínico es interesante saber qué pacientes son los más predispuestos a desarrollar fatiga muscular. Bellemare y Grassino⁷¹ demostraron que en pacientes con EPOC existía un amplio abanico, estando algunos cerca del umbral de fatiga y demostrando que cambios en su patrón respiratorio hacían caer a estos pacientes en rango de dicha fatiga. Trabajos posteriores, como el de Begin y Grassino⁷², estudiando una amplia población de 242 pacientes con EPOC, con-

cluyeron que la relación entre la resistencia pulmonar (R_1) y la $P_{i_{máx}}$ era un parámetro que se relacionaba con la existencia de hipercapnia, si esta relación era superior a 0,4. Esta relación entre resistencia pulmonar y la $P_{i_{máx}}$ es de 0,03 en sujetos normales y su elevación nos indicaría que existe una gran carga o una alta resistencia en relación a una fuerza de reserva muscular baja, lo que favorecería la existencia de insuficiencia respiratoria.

Debilidad muscular

En pacientes con EPOC, como se ha comentado previamente, no se ha demostrado la existencia de fatiga en situaciones de reposo, aun en aquellos pacientes hipercápnicos, por lo que se postula que constituye más un estado de debilidad muscular que propiamente una fatiga real⁵¹.

En los últimos años ha tomado auge la teoría de que dicha debilidad en estos pacientes no sólo afecta a los músculos respiratorios, sino que también incluye a los músculos esqueléticos periféricos.

Así, Maltais et al⁷³, evaluando factores de debilidad periférica y relacionando dichos parámetros con parámetros funcionales en un grupo de 32 pacientes con EPOC, encuentran correlación positiva entre la fuerza periférica, el área de las fibras musculares del cuádriceps y el FEV_1 , sugiriendo en su estudio que la debilidad es, sobre todo, debida a la inactividad crónica de dichos pacientes.

Este y otros autores^{74,75}, estudiando asimismo a pacientes con EPOC, encontraron que sus músculos periféricos presentaban mayor proporción de fibras II y menor proporción de capilares por fibra que el grupo control. Asimismo, el comportamiento al esfuerzo estaba limitado con un aumento precoz del lactato que no se podía justificar por un descenso en el aporte de O_2 , lo que sugería una posible disfunción de los músculos esqueléticos que presentaban un descenso de las diversas enzimas oxidativas.

La existencia de una posible miopatía generalizada, o simplemente una debilidad secundaria a desentrenamiento es un tema todavía no aclarado en la actualidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. DeTroyer A, Sampson M, Sigrist S. The diaphragm: two muscles. *Science* 1981; 213: 237.
2. Whitelaw WA. Shape size of human diaphragm in vivo. *J Appl Physiol* 1987; 62: 180-186.
3. Braun NMT, Arora NS, Rochester DF. Force length relationship on the normal human diaphragm. *J Appl Physiol* 1982; 53: 405-412.
4. DeTroyer A, Kelly S, Macklem PT. Mechanics of intercostal space and actions of external space and actions of external and internal intercostal muscles. *J Clin Invest* 1985; 75: 850.
5. DeTroyer A, Heilporn A. Respiratory mechanics in quadriplegia. The respiratory function of the intercostal muscles. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122: 591-600.
6. Cala SJ, Edyvean J, Rynn M, Engel LA. O_2 cost of breathing: ventilatory vs loads. *J Appl Physiol* 1992; 72: 1720-1727.
7. Derenne JP, Mcklem PT, Roussos CH. The respiratory muscles: control and physiopathology. Part 1. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118: 119-133.

8. Sharp JT. Therapeutic considerations in respiratory muscle function. *Chest* 1985; 88: S118-S123.
9. DeTroyer A, Estenne M, Ninane V, Van Gansbeke D, Gorini M. Transversus abdominis muscle function in humans. *J Appl Physiol* 1990; 68: 1010-1016.
10. Dempsey JA, Johnson BD, Saupe KW. Adaptations and limitations in pulmonary system during exercise. *Chest* 1990; 97: S81-S87.
11. Morris MJ, Magdwick RG, Frew AJ, Lane DJ. Breathing muscle activity during expiration in patients with chronic airflow obstruction. *Eur Respir J* 1990; 3: 901-909.
12. Ortega F, Ruiz J, Madrazo J, Sánchez Riera H, Olloqui E, Fernández J et al. Actividad de la musculatura espiratoria abdominal en pacientes con enfermedad crónica pulmonar obstructiva estable. *Arch Bronconeumol* 1996; 32: 23-28.
13. Hyatt RE. Force expiration. En: Fishman AP, Macklem PT, Mead J, editores. *Handbook of physiology. Section 3. The respiratory system. Vol. III. Mechanisms of breathing. Part 1.* Bethesda, MD: American Physiological Society, 1986; 295-314.
14. Pride NB, Macklem PT. Lung mechanics in disease. En: Fishman AP, Macklem PT, Mead J, editores. *Handbook of Physiology. Section 3. The respiratory system. Vol. III. Mechanisms of breathing. Part 2.* Bethesda, MD: American Physiological Society, 1986; 659-692.
15. Leevers AM, Road JD. Mechanical response to hyperinflation of the two abdominal muscle layers. *J Appl Physiol* 1989; 66: 2189-2195.
16. DeTroyer A, Gilmartin JJ, Ninane V. Abdominal muscle use during breathing unanesthetized dogs. *J Appl Physiol* 1989; 66: 20-27.
17. Ninane V, Rypens F, Yernault JC, DeTroyer A. Abdominal muscle use during breathing in patients with chronic airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 16-21.
18. Martínez FJ, Couser JL, Celli B. Factors influencing ventilatory muscle recruitment in patients with chronic airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 276-282.
19. Needham DM. Red and white muscle. *Physiol Rev* 1926; 6: 1.
20. Hards JM, Reid WD, Parady RL. Respiratory muscle fibers morphology. Correlation with pulmonary function and nutrition. *Chest* 1990; 97: 1037-1044.
21. Lohl LC, Hughes JMB, Newson-Davis J. Gas exchange problems in bilateral diaphragm paralysis. *Bull Eur Physiopathol Resp* 1979; 15 (Supl): 137-143.
22. Braun NMT, Faulkner J, Hughes RL. When should respiratory muscles be exercised? *Chest* 1983; 84: 76-84.
23. Leith DE, Bradley M. Ventilatory muscle strength and endurance training. *J Appl Physiol* 1976; 41: 508-516.
24. Lieberman DA, Faulkner JA, Craig AB. Performance and histochemical composition of guinea pig and human diaphragm. *J Appl Physiol* 1973; 34: 233-237.
25. Powers SK, Grinton S, Lawler J. High intensity exercise training induced metabolic alterations in respiratory muscles. *Respir Physiol* 1992; 89: 169-177.
26. Keens TG, Chen V, Patel P. Cellular adaptations of the ventilatory muscles to a chronic increased respiratory load. *J Appl Physiol* 1978; 44: 905-908.
27. Cambell 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.
28. Levine S, Kaiset L, Leferovich J, Tikunov B. Cellular adaptations in the diaphragm in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 1799-1806.
29. Sieck G, DeTroyer A, Sampson M, Sugrass S, Macklem PT. Action of costal and crural parts of diaphragm in dogs. *J Appl Physiol* 1987; 53: 30-39.
30. Macklem PT, Macklem DM, DeTroyer A. A model of inspiratory muscle mechanisms. *J Appl Physiol* 1983; 55: 547-557.
31. Martínez FJ, Couser JL, Celli B. Respiratory response to arm elevation in patients with chronic airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 476-480.
32. Celli B, Rasullo J, Make BJ. Dysynchronous breathing during arm but not leg exercise in patients with chronic airflow obstruction. *N Engl J Med* 1986; 314: 1485-1490.
33. Epstein S, Breslein E, Roa J. Impact of unsupported arm training and ventilatory muscle training in the metabolic and ventilatory consequences of unsupported arm elevation and exercise in patients with chronic airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1990; 143: A81.
34. Epstein S, Roa J, Shannon T. Ventilatory muscle recruitment and metabolic effects of supported versus unsupported arm elevation in patients with chronic airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1990; 143: A349.
35. Celli B, Criner G, Rasullo J. Ventilatory muscle recruitment during unsupported arm exercise in normal subjects. *J Appl Physiol* 1988; 64: 196-1941.
36. Couser JL, Bermúdez M, Martínez FJ. Respiratory mechanics and ventilatory and ventilatory muscle recruitment during arm elevation in normal subjects. *Chest* 1988; 94: S95.
37. Criner GJ, Celli B. Effect of unsupported arm exercise on ventilatory obstruction recruitment in patients with severe chronic airflow. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 856-861.
38. Galdiz JB, Comtois N, Salazkin I, Sinderby C. Diferente regulación del diafragma derecho e izquierdo durante hipoperfusión hemidiafragmática. *Arch Bronconeumol* 1995; 31: S1.
39. Derenne JP, Macklem PT, Roussos CH. The respiratory muscles. Mechanics, control and pathophysiology. Part 3. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118: 581-601.
40. Roussos CH, Fixlay M, Gros D. Fatigue of inspiratory muscles and their synergic behavior. *J Appl Physiol* 1979; 46: 897-904.
41. Roussos CH, Macklem PT. Diaphragmatic fatigue in man. *J Appl Physiol* 1977; 43: 189-197.
42. Roussos CH, Macklem PT. The respiratory muscles. *N Engl J Med* 1982; 307: 786-797.
43. Williams J, Rassulo J, Wislow C. Diaphragmatic and scalene electrical alternans: fatigue prevention in inspiratory loaded breathing? *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: A147.
44. Faulkner JA, Green HJ, White TP. Skeletal muscle responses to acute and adaptations to chronic physical activity. Physical activity, fitness and health. En: Bouchard C, Shepard R, Stéphen T, editores. Champaign IL, Human Kinetics Publishers, 1993.
45. Faulkner JA. New perspectives in training for maximum performances. *JAMA* 1968; 205: 741-746.
46. Gollnick PD, Armstrong RB, Saubert CW, Piehl K, Saltin B. Enzyme activity and fiber composition in skeletal muscle of untrained and trained man. *J Appl Physiol* 1972; 33: 312-319.
47. Fairbairn MS, Coutts KC, Parady RL, McKenzie DC. Improved respiratory muscle endurance of highly trained cyclists and the effects on maximal exercise performance. *Int J Sport Med* 1991; 1: 66-70.
48. Powers SK, Lawler J, Criswell D, Dodd S, Grinton S, Bagby G et al. Endurance training induced cellular adaptations in respiratory muscles. *J Appl Physiol* 1990; 68: 2114-2118.
49. Powers SK, Criswell D. Adaptive strategies of respiratory muscles in response to endurance exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1996; 28: 1115-1122.
50. Powers SK. Respiratory muscle perfusion and energetics during exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1996; 28: 1123-1128.
51. Rochester DF. The diaphragm in COPD: better than expected, but not good enough. *N Engl J Med* 1991; 325: 961-962.
52. Rochester DF. Respiratory muscle failure and respiratory failure. *Semin Respir Med* 1992; 13: 7-13.
53. Arora NS, Rochester DF. Effect of body weight and muscularity on human diaphragm muscle mass, thickness and area. *J Appl Physiol* 1982; 52: 64-70.
54. Juan G, Galverley P, Tamayo C, Roussos C. Effect of carbon dioxide on diaphragmatic function in human beings. *N Engl J Med* 1984; 310: 874-879.
55. Decramer M, Stas K. Corticosteroid induces myopathy involving respiratory muscles in patients with COPD or asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 800-802.
56. Simpson K, Killian K, McCartney N, Stubbings DG, Jones NL. Randomised controlled trial of weight lifting exercise in patients with chronic air flow limitation. *Thorax* 1992; 47: 70-75.
57. Clack CJ, Cochrane L, Mackay E. Low intensity peripheral muscle conditioning improves exercise tolerance and breathlessness in COPD. *Eur Respir J* 1996; 9: 2590-2596.
58. Boczkowski J, Lanone S, Ungereau-Longrois D, Danialou G, Fournier T, Aurbier M. Induction of diaphragmatic nitric oxide synthase after endotoxin administration in rats. *J Clin Invest* 1996; 98: 1550-1559.
59. Reid MB, Shoji J, Moody MR, Entman ML. Reactive oxygen in the lethal muscle II. Extracellular release of the radicals. *J Appl Physiol: Respirat Environ Exercise Physiol* 1992; 73: 1805-1809.

60. Ianuzzo CD, Hamilton N, O'Brien PJ, Desrosiers C, Chiu R. Biochemical transformation of canine skeletal muscle for use in cardiac assist device. *J Appl Physiol* 1990; 68: 1481-1485.
61. Ianuzzo CD, Chen V. Metabolic character of hypertrophied rat muscle. *J Appl Physiol* 1979; 738-742.
62. Sale DG. Neural adaptation to resistance training. *Med Sci Sports Exerc* 1988; 20: 5135-5145.
63. Orozco-Levi M, Gea J, Salleda J, Minguella J, Corominas J, Broquetas JM. Structure of the latissimus dorsi muscle and respiratory function. *J Appl Physiol* 1995; 78: 1132-1139.
64. Thurlbeck WM. Diaphragm and body weight in emphysema. *Thorax* 1978; 33: 483-487.
65. Smith J, Bellemare F. Effect of lung volume in vivo contraction characteristics of man diaphragm. *J Appl Physiol* 1987; 62: 1893-1900.
66. Farkas GA, Roussos C. Diaphragm in emphysematous hamsters: sarcomere adaptation. *J Appl Physiol* 1983; 54: 1635-1640.
67. Similowsky T, Yan S, Gauthier AP, Macklem PT, Bellemare K. Contractile properties of the human diaphragm during chronic hyperinsufflation. *N Engl J Med* 1991; 325: 917-923.
68. Merlon DA. Voluntary strength and fatigue. *J Physiol* 1954; 123: 553-564.
69. Grassino A, Comtois N, Galdiz J, Sinderby C. The unweanable patient. *Monaldi Arch Chest Dis* 1994; 496: 522-526.
70. Supinski GS, Barr M, Gaunical A, Kelsen SG. Effect of alterations in muscle fiber length on diaphragmatic blood flow. *J Appl Physiol* 1986; 60: 1789-1796.
71. Bellemare R, Grassino A. Evaluation of human diaphragmatic fatigue. *J Appl Physiol* 1982; 53: 1196-1206.
72. Begin P, Grassino A. Inspiratory muscle dysfunction and chronic hypercapnia in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 905-912.
73. Maltais F, Simard AA, Jobin J, Desgagnes P, LeBlanc P. Oxidative capacity of the skeletal muscles and lactic acid kinetics during exercise in normals and in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 288-293.
74. Maltais F, Jobin J, Sullivan MJ, Bernard S. Metabolic and hemodynamic responses of lower limb during exercise in patients with COPD. *J Appl Physiol* 1998; 18: 432-437.
75. Jobin J, Maltais F, Doyan JF, LeBlanc P. Chronic obstructive pulmonary disease, capillary and fiber type characteristics of skeletal muscle. *J Cardiopulm Rehabil* 1998; 18: 432-437.