

Actualización en los mecanismos de disfunción muscular en la EPOC

Joaquim Gea y Esther Barreiro

Servicio de Neumología. Hospital del Mar. Unidad de Investigación en Músculo y Aparato Respiratorio (URMAR). IMIM. Departamento de Ciencias Experimentales y de la Salud (CEXS). Universidad Pompeu Fabra. CIBER en Enfermedades Respiratorias. Barcelona. España.

La función muscular es esencial tanto para la ventilación (músculos respiratorios) como para la vida de relación (músculos periféricos). Los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), en el contexto de su afectación sistémica, presentan disfunción muscular. Las causas de ésta no están totalmente definidas, aunque parecen intervenir diferentes factores tanto sistémicos como locales. Entre los primeros figuran los derivados de la propia enfermedad pulmonar: aumento de la actividad y geometría desfavorable para los músculos respiratorios, y disminución de la actividad para los periféricos. También son factores generales la inflamación-estrés oxidativo, las alteraciones nutricionales y del intercambio de gases, la comorbilidad y los fármacos miotóxicos. En cuanto a los locales, incluyen inflamación-estrés oxidativo en los músculos, apoptosis y daño con baja capacidad regenerativa. Estos factores interaccionarían de forma diferenciada en cada grupo muscular y darían lugar a fenotipos y capacidad contráctil específicos.

Palabras clave: *Músculos respiratorios. Músculos periféricos. Disfunción muscular. Enfermedad pulmonar.*

Introducción

Una de las funciones esenciales para la vida de los animales superiores es la contráctil, ya que permite su desplazamiento, así como los procesos de ventilación y perfusión, necesarios para el metabolismo tisular. La función contráctil es tan esencial que las proteínas implicadas directamente en ella (la actina y la miosina) son muy antiguas filogenéticamente y, con pequeñas variaciones, se hallan presentes en muchos de los seres vivos. En los humanos existen diferentes elementos contráctiles, que, atendiendo a su función y estructura específicas, podríamos agrupar en músculos lisos, músculos estriados y músculo cardíaco. Esta revisión se centra en el músculo estriado, denominado así por las marcas o estrías que presenta de forma característica. Estas marcas corresponden a su unidad contráctil, la

Update on the Mechanisms of Muscle Dysfunction in COPD

Muscle function is essential for both ventilation (respiratory muscles) and interacting with the environment (peripheral muscles). One of the systemic manifestations of chronic obstructive pulmonary disease COPD is skeletal muscle dysfunction. While the causes of this dysfunction are poorly understood, various local and systemic factors appear to play a role. Among the systemic factors are those arising from the lung disease itself, which increases respiratory muscle activity, leads to unfavorable geometric relationships, and results in a reduction in the patient's use of the peripheral musculature. Other systemic factors include inflammation and oxidative stress, malnutrition, impaired gas exchange, comorbidity, and certain myotoxic drugs. Local factors include muscle inflammation and oxidative stress, apoptosis, injury, and impaired regenerative capacity. All of these factors interact in different ways in each muscle group, giving rise to various phenotypes and specific contractile capacities.

Key words: *Respiratory muscles. Peripheral muscles. Muscle dysfunction. Lung disease.*

sarcómera, formada precisamente por filamentos de actina y miosina. El desplazamiento de las cabezas de la molécula de miosina (filamentos gruesos) sobre las moléculas de actina (filamentos delgados) provoca el acortamiento de las sarcómeras y la contracción muscular. En algunos casos dicha contracción acercará los elementos óseos en que el músculo se fija por sus extremos, lo que permitirá el desplazamiento del individuo o la manipulación de objetos. Estos músculos suelen denominarse también "esqueléticos periféricos". En otras ocasiones, la contracción mantendrá las diferentes estructuras en su lugar, a pesar de los desplazamientos corporales o la presencia de fuerzas como la gravedad (músculos esqueléticos posicionales). Finalmente, habrá contracciones cuyo resultado sea modificar las presiones intratorácica y abdominal para permitir cambios de volumen en estos compartimientos corporales y la entrada y salida de aire de los pulmones. Son los músculos respiratorios.

Cuando en el curso del envejecimiento o alguna entidad nosológica los músculos pierden su capacidad contráctil, los seres humanos nos tornamos frágiles y de-

Correspondencia: Dr. J. Gea.
Servicio de Neumología. Hospital Mar.
Pg. Marítim, 27. 08003 Barcelona. España.
Correo electrónico: jgea@imim.es

Recibido: 22-6-2007; aceptado para su publicación: 6-9-2007.

pendientes, y podemos incluso llegar a morir. Entre los procesos que se asocian a una contracción muscular funcionalmente deficiente (disfunción) se halla la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Ésta se caracteriza por una obstrucción no reversible al flujo aéreo, resultado de cambios estructurales en el parénquima pulmonar y la vía aérea como consecuencia principalmente del hábito tabáquico¹. Sin embargo, en los últimos años se viene concediendo una progresiva importancia a los aspectos inflamatorios de la enfermedad, así como a sus manifestaciones sistémicas^{1,2}. Respecto de estas últimas, se cree que tanto la noxa inicial como los elementos que permiten la perpetuación del proceso provocarían la afectación de diversos órganos. Entre las manifestaciones sistémicas más estudiadas de la EPOC se encuentra la disfunción muscular³⁻⁵, que se evidencia sobre todo en la limitación al ejercicio y condiciona la calidad de vida e incluso la supervivencia de los pacientes⁶. La disfunción muscular afecta tanto a los músculos respiratorios como a los periféricos, y en los últimos años se ha avanzado notablemente en el conocimiento de sus causas. La presente revisión se propone actualizar el conocimiento sobre los mecanismos de disfunción muscular en pacientes con EPOC. Pero antes se analizarán de forma breve las acciones de los diferentes grupos musculares, así como las propiedades funcionales de todo músculo.

Músculos esqueléticos periféricos

Como se ha mencionado, esta expresión engloba los músculos estriados situados en las 2 cinturas y en las extremidades. Los situados en la cintura escapular y en las extremidades superiores son esenciales para la manipulación de objetos y para muchas de las tareas de autocuidado del individuo^{7,8}. A su vez, los músculos localizados en la cintura pélvica y las piernas son los responsables de la deambulación y, por tanto, son esenciales en nuestra vida de relación. La inmensa mayoría de los trabajos sobre la disfunción muscular periférica y sus eventuales mecanismos causales se han realizado sobre el cuádriceps, situado en la parte anterior del muslo. Más específicamente, los estudios sobre estructura y biología musculares se han basado en los hallazgos en la porción externa de este músculo, denominada "*vastus lateralis*". Esto tiene indudables ventajas a la hora de comparar resultados, pero también presenta inconvenientes. En efecto, se sabe que algunas de las características del fenotipo del cuádriceps varían considerablemente según el lugar de obtención de la muestra⁹, y las conclusiones se han generalizado a menudo a los músculos de otros territorios, lo cual se ha demostrado incorrecto^{4,5,10}.

Músculos respiratorios

Su misión es proporcionar al pulmón la ventilación necesaria para un adecuado intercambio de gases. Unos músculos se hallan especializados en la inspiración, otros en la espiración, y unos pocos en ambas funciones consecutivamente. Los músculos inspiratorios son fun-

damentalmente el diafragma (el más importante, sobre todo en personas sanas y en situación de reposo), los paraesternales y los intercostales externos¹¹⁻¹³. Sin embargo, cuando las cargas del sistema ventilatorio se incrementan, otros músculos participan de forma progresiva en el proceso inspiratorio (escalenos, esternocleidomastoideo, dorsal ancho, serratos y pectorales)¹⁴⁻¹⁶. Todos ellos contribuyen a expandir el tórax, lo que, unido a la retracción elástica del propio pulmón, provoca un incremento de la presión intrapleurales. Este incremento se transmite algo atenuado al alvéolo, y es la diferencia entre la presión alveolar y la atmosférica lo que provoca el flujo de aire hacia los pulmones. El músculo respiratorio cuya contribución funcional, estructura y biología han sido más estudiadas es el diafragma. Sólo más recientemente se han publicado estudios en referencia a los paraesternales, intercostales externos y dorsal ancho, entre otros. Respecto de la espiración, es una fase ventilatoria que en circunstancias normales resulta esencialmente pasiva. Basta la relajación de los músculos inspiratorios para que la presión pleural pierda parte de su negatividad y la alveolar pase a ser ligeramente positiva respecto de la atmosférica, por lo que el aire saldrá de los pulmones¹⁷. Sólo si es necesario incrementar su velocidad de salida o hay un obstáculo para ésta, actuarán otros grupos musculares denominados espiratorios. Fundamentalmente son los músculos abdominales (recto, y sobre todo transversos y oblicuos del abdomen) e intercostales internos, exceptuando los paraesternales^{13,18,19}. Algunos músculos, como el diafragma y los intercostales externos, parecen poseer actividad a lo largo de todo el ciclo, por lo que algunos autores los consideran inspiratorios y espiratorios, aunque predomine la primera actividad.

Propiedades funcionales de los músculos. Disfunción muscular

Todo músculo estriado tiene 2 propiedades funcionales fundamentales: la fuerza y la resistencia. Se entiende por fuerza (*force, strength*) la expresión mecánica de la máxima capacidad contráctil. Resistencia (*endurance, resistance*) es, en cambio, la capacidad de mantener un esfuerzo submáximo en el tiempo. Fuerza y resistencia dependen de diferentes elementos estructurales y biológicos. Así, mientras que la fuerza es función sobre todo de la masa muscular, la resistencia depende de la capacidad aeróbica del músculo (al ser más eficiente y sostenible el metabolismo aeróbico que el anaeróbico); es decir, de su porcentaje de fibras de tipo I, densidad capilar, densidad mitocondrial y actividad enzimática en las vías metabólicas como el ciclo de Krebs y la fosforilación oxidativa. Se denomina potencia (*power*) a la cantidad de trabajo muscular realizado o de fuerza desarrollada en una unidad de tiempo. Por otra parte, se conoce como fatiga (*muscle fatigue*) el proceso por el cual un músculo es incapaz temporalmente de ejercer su función. Como esta incapacidad puede ser parcial o total, muchos fisiólogos lo consideran un proceso continuo más que una frontera definida. En general, la causa de la fatiga es el desequilibrio mantenido entre demandas y

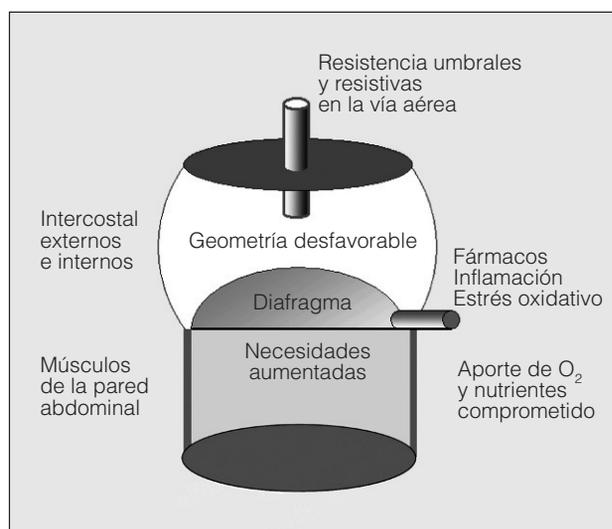


Fig. 1. Representación idealizada de diversos factores que influyen en la función de los músculos respiratorios de los pacientes con EPOC (para detalles consúltese el texto).

capacidad muscular. En cualquier caso, el reposo restituye al músculo su capacidad funcional. En esto se diferencia la fatiga de la debilidad, o incapacidad permanente de desarrollar la función contráctil. La debilidad suele deberse a circunstancias más constitutivas del músculo y el reposo no revierte el problema, debiendo plantearse la posibilidad de otras intervenciones terapéuticas. Desde luego ambos conceptos, fatiga y debilidad, no son absolutamente independientes, de modo que un músculo débil será más fácilmente fatigable.

Cuando los músculos de las extremidades fracasan en sus misiones específicas, los individuos son incapaces de mantener su vida profesional y cuidados personales, y ven reducida su movilidad, lo que los vuelve extremadamente dependientes del entorno y deteriora su calidad de vida. Si fracasan los músculos inspiratorios, se produce hipoventilación y dificultad para mantener esfuerzos, con desarreglos en la homeostasis de gases y el equilibrio ácido-base. Si fallan los músculos espiratorios, aparecerán dificultades en la realización de esfuerzos, así como en la tos y eliminación de secreciones en las vías respiratorias.

Efectos de la EPOC sobre los diferentes grupos musculares

Factores mecánicos

Además de la obstrucción estable al flujo aéreo¹, la EPOC conlleva un aumento de los volúmenes pulmonares. Este aumento se denomina hiperinsuflación pulmonar y tiene un impacto directo sobre la función muscular inspiratoria, ya que modifica la longitud del diafragma (que se aplana y acorta) y de los músculos intercostales externos (que se elongan), alejándolos de su posición óptima de contracción^{4,17,20}. Esta situación coexiste con el incremento de las cargas resistivas y umbrales del sistema (mayor resistencia en la vía aérea, presencia de presión positiva al final de la espiración o

PEEP intrínseca), y un menor aporte de nutrientes y oxígeno^{4,5,10} (fig. 1). Si sumamos la posible presencia de fenómenos inflamatorios, estrés oxidativo, comorbilidad y/o envejecimiento, así como fármacos con efectos negativos sobre el músculo, parece evidente que la función de éste no pueda estar preservada. En efecto, los músculos inspiratorios de los pacientes con EPOC presentan menor fuerza y resistencia que los de las personas sanas de su misma edad²¹⁻²³. Sin embargo, la observación de que la fuerza inspiratoria de los sujetos afectados de EPOC está relativamente mantenida para el volumen pulmonar a que se ven obligados a respirar²² indica que el factor principal de su disfunción es la hiperinsuflación, aunque otros factores podrían desempeñar un papel secundario^{4,5,17}. Esto último se ve reforzado por el hecho de que las fibras procedentes de diafragmas de pacientes con EPOC siguen mostrando in vitro un deterioro en su capacidad contráctil²⁴.

En el caso de los músculos espiratorios, también se sabe que los pacientes con EPOC muestran disminución de su fuerza y resistencia^{23,25}. Sin embargo, en esta ocasión los cambios mecánicos del sistema respiratorio no deberían provocar disfunción muscular, sobre todo en los músculos de la pared abdominal, toda vez que las eventuales modificaciones en su longitud deberían acercarlos más aún a la posición contráctil óptima^{4,17,26}. Aunque es cierto que se ven sometidos a cargas incrementadas contra las que ejercen su acción, se cree que son factores sistémicos o bien intrínsecos del propio músculo la causa fundamental de su disfunción en la EPOC^{4,5}.

Una circunstancia especial de los músculos ventilatorios en la EPOC es la que acompaña a la ventilación mecánica, ya que ésta provoca una reducción total o parcial de la actividad muscular, lo que condicionará la atrofia y otros fenómenos perjudiciales que generarán disfunción²⁷. Ésta tendrá una importante proyección tanto en el destete de la propia ventilación mecánica como en la evolución posterior del paciente. La disfunción de los músculos ventilatorios en pacientes críticos se ve además favorecida por otros factores como sepsis, alteraciones nutricionales y diversos fármacos^{4,28,29}.

Respecto de los músculos de las extremidades, no hay duda de la pérdida funcional que se asocia a la EPOC. Esta última se caracteriza por la pérdida de fuerza²³ y resistencia^{30,31}, así como por la reducción de la eficiencia (mayor consumo energético para una carga determinada, con producción temprana de lactato)^{32,33}. La disfunción muscular periférica es cualitativamente diferente para los miembros superiores e inferiores, ya que los segundos son con toda probabilidad el grupo muscular más afectado por la enfermedad, mientras que la función se halla relativamente más conservada en los primeros^{23,34}. Es interesante señalar que la disfunción de los músculos periféricos no es un mero problema local, sino que tiene un impacto importante en la capacidad de ejercicio de los pacientes^{32,35,36}. El factor "mecánico" característico de los músculos de las extremidades sería la reducción de su actividad como consecuencia de la limitación y de los síntomas derivados del problema pulmonar, aunque también parece desempeñar un papel importante el sedentarismo general de la población en

los países desarrollados⁴. Dicha reducción de actividad provocaría una serie de cambios locales (decondicionamiento o desacondicionamiento) y alteraría la capacidad funcional³⁷. Sin embargo, sería algo menor en las extremidades superiores, lo que explicaría la relativa preservación funcional de sus músculos. Una de las razones que apoyan el papel relevante que el desacondicionamiento desempeña en la disfunción muscular periférica de la EPOC es la gran similitud entre los hallazgos musculares que se observan en los pacientes y los de modelos o enfermedades que implican inmovilización o reducción importante de la actividad³⁸. Además, muchas de las alteraciones funcionales y estructurales observadas son reversibles con el entrenamiento muscular³⁹. Sin embargo, el hecho de que no todas las alteraciones desaparezcan^{32,39} y algunos de los hallazgos se observen además en los músculos de las extremidades superiores^{23,40} (mucho menos sometidos a reducción de su actividad) hace que, como en el caso de los grupos musculares, inspiratorio y espiratorio, se acepte que hay una multitud de factores adicionales que, al interactuar con los de tipo mecánico, favorecen la disfunción^{3-5,10} (fig. 2).

Otros factores implicados en la disfunción muscular

La inflamación. Una formulación reciente respecto de la afectación sistémica en la EPOC es que esta última se asocia a una forma atenuada del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica⁴¹. El concepto de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica ha venido aplicándose hasta ahora al fracaso multiorgánico que aparece en el curso de la sepsis²⁸. Sin embargo, diversos autores propugnan que otras entidades, entre las que se encontraría la EPOC^{4,41}, también se caracterizan por inflamación sistémica (si bien de baja intensidad) y afectación multiorgánica, incluida la disfunción muscular⁴. Las pruebas de que existe un cierto grado de inflamación sistémica en la EPOC son abrumadoras, habiéndose demostrado un aumento de las concentraciones séricas de determinados marcadores (proteína C reactiva, fibrinógeno y diversas citocinas)^{42,43}, así como alteraciones en las células leucocitarias^{43,44}.

En relación con el músculo esquelético, la inflamación puede considerarse un factor tanto sistémico como local. En el primer caso, se trataría de los efectos nocivos de los mediadores inflamatorios sintetizados en otros tejidos sobre la estructura y función musculares. Es conocido que estas sustancias son capaces tanto de alterar directamente la capacidad contráctil de las fibras como de inducir incrementos de la degradación proteica a través de la activación de vías catabólicas^{5,45}. Además, se ha descrito la presencia de eventos inflamatorios en el propio tejido muscular. Así, algunos autores han observado un aumento de las células inflamatorias y de las citocinas presentes en los músculos de las extremidades⁴⁶. Sin embargo, otros investigadores no han podido confirmar estos hallazgos e incluso han descrito una disminución de la expresión de citocinas inflamatorias en el cuádriceps de los pacientes⁴⁷. Por lo que se refiere a los músculos respiratorios, éstos sí parecen mostrar de

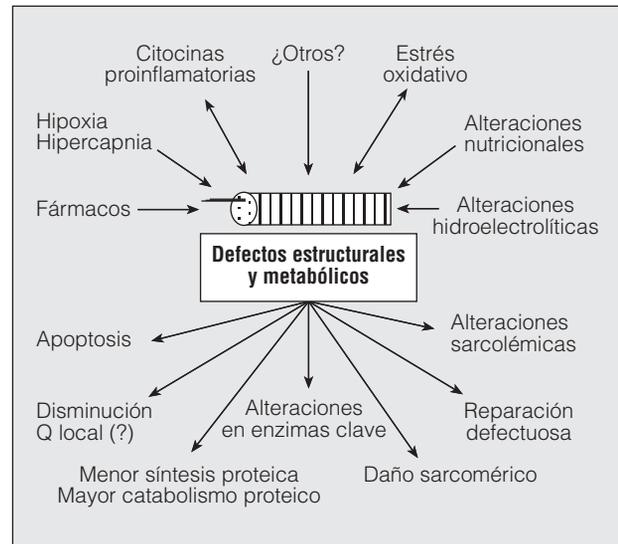


Fig. 2. Factores generales que influyen localmente en la estructura y función de los músculos de todo el organismo en la EPOC.

forma unánime un aumento en la expresión de citocinas proinflamatorias, aunque este fenómeno no se acompaña de la presencia de células inflamatorias⁴⁸.

No queda claro, sin embargo, si el estímulo inicial que llega al músculo derivaría directamente de la agresión tabáquica⁴⁹ o de la inflamación que ésta provoca en el parénquima pulmonar y la vía aérea. En cualquier caso, la inflamación alcanza la circulación sistémica y llega a diversos órganos (como el músculo), en los que parece contribuir a la disfunción^{43,50}. Un tema intrigante es el de las causas del mantenimiento a largo plazo de la respuesta inflamatoria, una vez desaparecida la noxa inicial. A este respecto se hallan actualmente en boga teorías basadas en la presencia de fenómenos de perpetuación con base inmunológica⁵¹.

Otro tema interesante es el papel que las exacerbaciones de la EPOC puedan desempeñar en la masa y función musculares. Si aceptamos que la carga inflamatoria pulmonar, infecciosa o no, desempeña un papel en las descompensaciones de la enfermedad⁵², es posible hipotetizar que también pueda tener repercusión sistémica y afectar a otros territorios, incluido el músculo esquelético. A esto se añadiría el efecto indirecto de la propia exacerbación, que incrementa la carga mecánica y metabólica de los músculos respiratorios, al tiempo que se reduce la actividad muscular en las extremidades. Aunque el tema no ha sido debidamente explorado, hay trabajos que demuestran reducción de la masa muscular y la fuerza de diversos territorios en el curso de una exacerbación⁵³. Inversamente, parece que el grado de actividad física (factor determinante del fenotipo muscular) es un factor pronóstico para presentar una exacerbación en los pacientes con EPOC⁵⁴.

Estrés oxidativo y estrés nitrosativo. Este factor está íntimamente ligado al anterior, ya que los mediadores inflamatorios, junto con la perfusión sanguínea, la hipoxia y la actividad muscular (por exceso o por defecto),

regulan la presencia de estrés^{5,55,56}. A la inversa, la aparición de estrés puede actuar como señal para la expresión de moléculas proinflamatorias⁵⁶.

Las especies reactivas del oxígeno (ERO, o ROS en inglés, de *reactive oxygen species*) son un producto del metabolismo aeróbico, derivado de la cadena respiratoria mitocondrial y ciertas enzimas microsómicas. En realidad una cierta proporción de ERO no sólo no es nociva, sino que resulta necesaria para una correcta contracción muscular⁵⁷. El óxido nítrico (NO), por su parte, está también presente en los músculos normales y desempeña un papel esencial en el metabolismo de los glúcidos, la regulación del flujo sanguíneo a las fibras y la transducción neuromecánica⁵⁸. La síntesis de NO depende de enzimas constitutivas del endotelio y las propias fibras musculares, aunque también existe una forma enzimática inducible en diversas circunstancias que aumenta la producción de NO en el músculo⁵⁸. El NO puede unirse al anión superóxido (O_2^-) dando lugar al peroxinitrito, una de las ERO más potentes ($ONOO^-$)⁵⁶.

Sin embargo, cuando aumenta la producción de ERO o los sistemas tampón (*scavengers*) son incapaces de hacerles frente, se produce una situación de estrés oxidativo. Si el NO ha estado implicado en su génesis, dicho estrés se conoce con el nombre particular de nitrosativo. El estrés oxidativo tiene importantes consecuencias en el músculo, ya que daña las proteínas estructurales y las enzimas, lesiona los lípidos celulares y altera el ADN⁵⁶, todo ello con importantes consecuencias para la fisiología y la propia supervivencia de la fibra muscular. Se ha demostrado estrés oxidativo en diversos sistemas y órganos de los pacientes con EPOC, incluidos los músculos tanto de las extremidades inferiores como respiratorios⁵⁹⁻⁶¹. Es más, el grado de estrés oxidativo en estos últimos parece depender del grado de carga mecánica que soportan^{59,62} y es directamente proporcional a su nivel de disfunción⁵⁹. No obstante, los músculos de las piernas muestran aún más estrés que los músculos respiratorios⁵⁶, con importantes consecuencias funcionales que probablemente se derivan de las estructuras moleculares dañadas⁶³.

Alteraciones nutricionales. Las alteraciones nutricionales, expresadas por reducción del peso o masa corporal y por los cambios negativos en la composición del organismo, son frecuentes en los pacientes con EPOC^{64,65}. Sin embargo, se cree que hay una gran variedad fenotípica dependiendo del área geográfica donde vive el paciente⁶⁶. Todavía no se sabe si los factores son predominantemente de carácter genético o se relacionan con el modo de vida, aunque hay razones para pensar que este último sea determinante⁶⁶. En cuanto a la evaluación de la presencia de alteraciones nutricionales, tradicionalmente se ha venido utilizando el peso corporal (en valor absoluto, sus variaciones, o su relación respecto del peso ideal) o el índice de masa corporal. Éste es un buen sistema, y de hecho es capaz de prever la mortalidad en los pacientes con EPOC⁶⁷. Sin embargo, recientemente ha recibido críticas por la posibilidad de que infraestime las alteraciones nutricionales, sobre todo en las pacientes. Esto ha llevado a propugnar una nueva

variable basada en la composición corporal: el índice de masa magra⁶⁸. Probablemente la recomendación de usar uno u otro dependa del impacto proporcional de las mujeres en la población de pacientes a estudiar y del instrumental disponible.

Entre las consecuencias de las alteraciones nutricionales sobre el músculo estriado figuran la reducción de su masa y los cambios en la proporción de los diferentes tipos de fibras⁶⁹, lo que lógicamente tiene repercusiones funcionales⁷⁰. Las causas de estos cambios fenotípicos no son claras y, junto a las clásicas explicaciones derivadas del consumo incrementado de nutrientes y la reducción de la ingesta, consecuencias del problema ventilatorio, se han implicado recientemente los cambios en el metabolismo de determinadas sustancias como la leptina⁷¹ o los efectos de la inflamación sistémica⁷².

Hipoxia e hipercapnia. Las alteraciones en el intercambio pulmonar de gases son fruto de los desequilibrios de ventilación/perfusión que la EPOC ocasiona. Además, la disfunción muscular ventilatoria puede contribuir facilitando un grado relativo de hipoventilación. En todo caso, tanto la hipoxemia como la hipercapnia, una vez desarrolladas, son capaces por sí mismas de empeorar la función contráctil. La hipoxemia, por ejemplo, conlleva hipoxia tisular y disminución tanto del almacenamiento de energía como de la síntesis proteica⁷³, con importantes consecuencias en la resistencia y fuerza musculares y la capacidad de ejercicio^{74,75}. Por su parte, la hipercapnia afecta directa e indirectamente (a través del desarrollo de acidosis tisular) a la contractibilidad muscular, como prueban tanto estudios *in vitro* como trabajos realizados en pacientes con EPOC^{76,77}.

Determinados fármacos. Los más conocidos son los esteroides por vía sistémica, capaces de desencadenar una miopatía específica, con formas tanto aguda como crónica, que puede incluso condicionar la supervivencia⁷⁸. Aunque el uso de esteroides por vía general se ha reducido considerablemente, todavía son necesarios en algunos pacientes muy graves o con exacerbaciones muy frecuentes. También parecen utilizarse de forma algo más generosa en algunos países europeos y en Norteamérica, quizá en relación con las particularidades de sus sistemas sanitarios. La forma aguda de la miopatía esteroidea aparece unos días después de la administración y afecta de forma bastante aleatoria a los diversos grupos musculares⁵. La miopatía crónica, en cambio, puede aparecer incluso con dosis muy bajas pero mantenidas del fármaco y se caracteriza por debilidad muscular de predominio proximal (ambas cinturas)^{5,78}.

Miscelánea. No se deben olvidar otros muchos factores generales de gran importancia en la aparición de la disfunción muscular que se asocia a la EPOC. Entre otros, destacan la comorbilidad, el envejecimiento, los desequilibrios electrolíticos y la persistencia del hábito tabáquico. Respecto de este último, cabe resaltar que evidencias recientes indican que muchos de los hallazgos que se han observado en los músculos de los pacientes con EPOC son superponibles a los ocasionados por el propio tabaco.

Un aspecto interesante que debe tenerse en cuenta respecto de todos los factores sistémicos mencionados es su inespecificidad. En efecto, en mayor o menor grado están presentes en diversas entidades crónicas como la insuficiencia cardíaca, enfermedades reumáticas, el envejecimiento fisiológico y algunas infecciones crónicas. En todos estos casos se habla también de una disfunción muscular asociada, cuya etiopatogenia probablemente comparta muchos elementos con la de la EPOC.

Remodelación muscular

Un aspecto interesante que se superpone a la disfunción, pero también a la adaptación muscular, es la remodelación estructural. Diversos estímulos pueden provocar una lesión muscular, cuya ulterior reparación puede ser completa (*restitutio ad íntegrum*) o bien generar un tejido con nuevas características (remodelación) (fig. 3). En ocasiones no es necesario que haya lesión evidenciable para que se produzca la remodelación, y basta con activar determinados genes para variar las características del tejido. En el caso de los músculos respiratorios, parece que todo el proceso se activaría ante el aumento crónico de las cargas ventilatorias⁷⁹ y que al menos en el diafragma estaría asociado a la aparición de lesiones sarcolémicas y sarcoméricas^{80,81}, cuya reparación vendría seguida de un nuevo fenotipo, caracterizado por un incremento de la proporción de fibras resistentes a la fatiga, las mitocondrias y los vasos sanguíneos⁸²⁻⁸⁴. Estos hallazgos coexistirían con signos ocasionales de miopatía⁸⁵. La situación es algo diferente en otros músculos respiratorios como los intercostales externos y los paraesternales^{10,86-89}, donde parece que el grado de lesión es mucho menor y que, sin embargo, también muestran cambios fenotípicos en los pacientes con EPOC. Los primeros de estos músculos muestran un aumento de sus fibras anaeróbicas⁸⁶, mientras que los segundos parecen converger hacia un fenotipo aerobio, más parecido al del diafragma de los pacientes⁸⁹. Probablemente esta diversidad responda tanto a los estímulos como a las acciones particulares de cada músculo, dotando al sistema de la combinación de propiedades funcionales más adecuada a la labor que debe realizar. En contraste con la relativa abundancia de datos respecto de los músculos inspiratorios, existe poca información sobre los cambios fenotípicos experimentados por los espiratorios. Parecería que en los pacientes con EPOC hay ligeras modificaciones en las proporciones de los diversos tipos de fibras, aunque mantienen sus propiedades metabólicas^{5,10}.

Son numerosos los trabajos que han explorado los cambios estructurales que experimentan los músculos de las extremidades de pacientes con EPOC, sobre todo los de las piernas en general y el cuádriceps en particular. Estos estudios han demostrado que se produce una disminución del tamaño de las fibras, con reducción de los elementos que favorecen el metabolismo aeróbico. Es decir, se reducen la proporción de fibras de tipo I, la densidad capilar, la cantidad de mioglobina y la actividad de las enzimas pertenecientes a las vías oxidati-

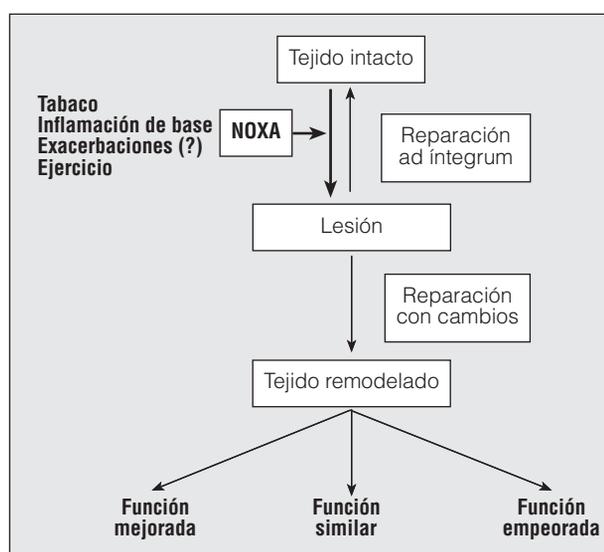


Fig. 3. Representación simplificada del proceso de remodelación muscular.

vas⁹⁰⁻⁹⁴. Sin embargo, parece preservarse la actividad enzimática en la vía glucolítica⁹². Aunque más escasos, los estudios realizados en músculos de las extremidades superiores parecen apuntar a un fenotipo mixto. Éste probablemente está influido por los mismos factores que los músculos de los miembros inferiores, aunque con una menor reducción de su actividad o incluso un aumento de algunos aspectos, como los ligados al apoyo del trabajo ventilatorio. Por ejemplo, en el músculo deltoides la actividad enzimática oxidativa⁹⁵ y el porcentaje y tamaño fibrilares están preservados, pero con amplia variabilidad de este último, ya que junto a las fibras de tamaño normal hay subpoblaciones de fibras atroficas e hipertroficas⁹⁶. El bíceps braquial, a su vez, muestra unas proporciones fibrilares conservadas en la EPOC, aunque el tamaño celular es algo menor que en personas sanas⁹⁷.

En resumen, los cambios fenotípicos que experimentan los diferentes músculos del organismo en los pacientes con EPOC son particulares para cada músculo o grupo muscular, y probablemente son el resultado de la conjunción de diversos factores que interaccionan de forma particular en cada caso^{4,10}.

Nuevos abordajes terapéuticos

Aunque la presente revisión se centra en las nuevas perspectivas desde las que se contempla el desarrollo de la disfunción muscular asociada a la EPOC, qué duda cabe que el objetivo final es el tratamiento de estos pacientes. A este respecto, los recientes avances conceptuales abren potenciales caminos en el abordaje terapéutico del problema. Es el caso del uso racional de la ventilación mecánica en situación estable y el empleo de determinados fármacos con propiedades anabólicas, antiinflamatorias y antioxidantes. En concreto, los suplementos nutricionales y sustancias anabolizantes parecen tener un efecto beneficioso sobre la masa muscular, calidad de vida y supervivencia de los pacientes^{65,98}.

Sin embargo, en la actualidad sólo el uso del soporte nutricional en pacientes con pérdida de peso o masa magra está bien establecido, siendo más debatido el empleo de fármacos con propiedades miotróficas. Un aspecto novedoso es el uso, en un futuro próximo, de factores de crecimiento similares a los que produce el músculo sano durante el entrenamiento⁹⁹. Con respecto a los fármacos con propiedades antiinflamatorias, como los antimetabolitos y anticuerpos contra el factor de necrosis tumoral, deberíamos ser extremadamente cautos. Las diferentes citocinas pueden tener ciertamente un papel nocivo en diversos tejidos, pero en el músculo también pueden ejercer acciones beneficiosas, como favorecer la reparación y remodelación en los músculos dañados^{100,101}. Su inhibición, pues, podría tener como resultado una combinación de efectos favorables y desfavorables en los músculos. Con respecto a otras sustancias como los esteroides, ya se han visto antes los inconvenientes de su uso sistémico en el músculo. Por vía inhalada y a dosis estándar, no parecen tener efectos relevantes sobre el tejido muscular. Sin embargo, es posible que su uso disminuya la señal inflamatoria sistémica procedente del pulmón. El empleo de antiinflamatorios no esteroideos clásicos para la modulación de la disfunción muscular es un terreno aún inexplorado, aunque se investiga activamente con nuevos fármacos¹⁰². Por último, existe mucha más evidencia reciente sobre los potenciales efectos beneficiosos de las sustancias con potencial antioxidante (p. ej., la N-acetilcisteína, vitamina E, alfatocoferol) en el músculo^{62,103}.

No debe olvidarse tampoco el uso de instrumentos tradicionales, pero desde una óptica renovada. Es el caso de los fármacos que, por su acción directa sobre la obstrucción bronquial y la hiperinsuflación (betaagonistas, anticolinérgicos, esteroides inhalados), disminuyen la carga sobre los músculos ventilatorios y devuelven actividad a los músculos periféricos. También determinados procedimientos quirúrgicos, como la bullectomía o la cirugía de reducción de volumen pulmonar, aunque reservados a casos muy concretos, pueden tener efectos beneficiosos sobre la actividad muscular¹⁰⁴. Es el caso también de la rehabilitación y, sobre todo, el entrenamiento tanto muscular como general, cuyos efectos sobre la estructura y capacidad musculares, tolerancia al ejercicio, calidad de vida y supervivencia son muy evidentes^{37,39,105-109}, hasta el punto de formar ya parte de las guías terapéuticas actuales de la enfermedad y abarcar todo su espectro de gravedad^{1,110}. Por otra parte, cabe recordar que el entrenamiento muscular mejora la masa magra, al aumentar la síntesis de proteínas, disminuir su degradación y reducir la inflamación^{111,112}. Finalmente, la ventilación mecánica no invasiva, cuyo empleo está ya muy consolidado en las exacerbaciones de la EPOC¹¹³, podría ser también útil en determinados pacientes estables. Sin embargo, para ello debería poderse identificar a los mejores candidatos, que sin duda serían aquéllos con hipercapnia o riesgo de desarrollarla, debido a su mala función muscular respiratoria^{4,114}. En estos pacientes el soporte ventilatorio proporcionaría a los músculos el reposo que necesitan para optimizar su función una vez retirada la ventilación mecánica no invasiva.

En resumen, la disfunción muscular es una manifestación frecuente de la EPOC, que afecta tanto a músculos periféricos como respiratorios y tiene importantes consecuencias en los pacientes. Afecta de forma heterogénea a los diferentes músculos del organismo y parece ser el resultado de la compleja interacción de diversos factores (grado de actividad, inflamación, estrés oxidativo, alteraciones nutricionales, intercambio de gases, fármacos) en cada territorio muscular, condicionando su fenotipo y función. Aunque el manejo clínico actual incluye instrumentos tradicionales, como los broncodilatadores, el entrenamiento y el soporte nutricional, los avances recientes en el conocimiento de los mecanismos que llevan a la disfunción permiten pensar en el uso de tratamientos más específicos en un futuro próximo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. National Heart, Lung and Blood Institute. Update of the Management Sections. Disponible en: www.goldcopd.com
2. Agustí AG, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2003;21:347-60.
3. American Thoracic Society. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: a statement of the American Thoracic Society and European Respiratory Society. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:S1-S40.
4. Gea J, Orozco-Levi M, Barreiro E. Skeletal and respiratory muscle dysfunction in the systemic inflammatory response syndrome associated with COPD. En: Cazzola M, Stockley RA, Wouters EFM, editors. COPD as a systemic disease. Boca Raton: Clinical Publishing; 2008.
5. Gea J, Barreiro E, Orozco-Levi M. Skeletal muscle adaptation to disease states. En: Bottinelli R, Reggiani C, editors. Skeletal muscle plasticity in health and disease: from genes to whole muscle. Doordrecht: Springer; 2006. p. 315-60.
6. Swallow EB, Reyes D, Hopkinson NS, Man WD, Porcher R, Cetti EJ, et al. Quadriceps strength predicts mortality in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2007;62:115-20.
7. Kibler WB. Normal shoulder mechanics and function. *Instr Course Lect*. 1997;46:39-42.
8. Vaughan CL. Theories of bipedal walking: an odyssey. *J Biomech*. 2003;36:513-23.
9. Banker BQ, Engel AG. The muscle biopsy & basic reactions of muscle. En: Engel AG, Franzini-Armstrong C, editors. *Myology*. New York: McGraw-Hill Inc.; 1994. p. 822-88.
10. Gea J, Orozco-Levi M, Barreiro E, Ferrer A, Broquetas J. Structural and functional changes in the skeletal muscles of COPD patients: the "compartments" theory. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2001;56:214-24.
11. Edwards RHT, Faulkner JA. Structure and function of the respiratory muscles. En: Roussos C, editor. *The thorax*. Part A: Physiology. New York: Marcel Dekker Inc.; 1995. p. 185-217.
12. Derenne JP, Macklem PT, Roussos C. The respiratory muscles: mechanics, control, and pathophysiology. *Am Rev Respir Dis*. 1978;118:119-33.
13. De Troyer A, Kirkwood PA, Wilson TA. Respiratory action of the intercostal muscles. *Physiol Rev*. 2005;85:717-56.
14. Hug F, Raux M, Prella M, Morelot-Panzini C, Straus C, Similowski T. Optimized analysis of surface electromyograms of the scalenes during quiet breathing in humans. *Respir Physiol Neurobiol*. 2006;150:75-81.
15. Legrand A, Schneider E, Gevenois PA, De Troyer A. Respiratory effects of the scalene and sternomastoid muscles in humans. *J Appl Physiol*. 2003;94:1467-72.

16. Orozco-Levi M, Gea J, Monells J, Arán X, Aguar M, Broquetas J. Activity of latissimus dorsi muscle during inspiratory threshold loads. *Eur Respir J*. 1995;8:441-5.
17. Orozco-Levi M, Gea J. Músculos respiratorios: biología y fisiología. En: Casan P, Gea J, Gracia Río F, SEPAR, editores. Fisiología y biología respiratorias en la práctica clínica. I. Fisiología y biología respiratorias. Madrid: Ergon; 2007. p. 41-60.
18. Bellemare F, Bono D, D'Angelo E. Electrical and mechanical output of the expiratory muscles in anesthetized dogs. *Respir Physiol*. 1991;84:171-83.
19. Chang AB. The physiology of cough. *Paediatr Respir Rev*. 2006;7:2-8.
20. Goldman MD, Grassino A, Mead J, Sears A. Mechanics of the human diaphragm during voluntary contraction: dynamics. *J Appl Physiol*. 1978;44:840-8.
21. Rochester DF, Braun NMT, Arora NS. Respiratory muscle strength in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1979;119:151-4.
22. Similowski T, Yan S, Gauthier AP, Macklem PT. Contractile properties of the human diaphragm during chronic hyperinflation. *N Engl J Med*. 1991;325:917-23.
23. Gosselink R, Troosters T, Decramer M. Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153:976-80.
24. Levine S, Nguyen T, Kaiser LR, Rubinstein NA, Maislin G, Gregory C, et al. Human diaphragm remodeling associated with chronic obstructive pulmonary disease: clinical implications. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:706-13.
25. Ramírez-Sarmiento A, Orozco-Levi M, Barreiro E, Méndez R, Ferrer A, Broquetas JM, et al. Expiratory muscle endurance in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2002;57:132-6.
26. Arnold JS, Thomas AJ, Kelsen SG. Length-tension relations of abdominal expiratory muscles: effect of emphysema. *J Appl Physiol*. 1987;62:739-45.
27. Le Bourdelles G, Viires N, Boczkowski J, Seta N, Pavlovic D, Aubier M. Effects of mechanical ventilation on diaphragmatic contractile properties in rats. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149:1539-44.
28. Barreiro E, Comtois AS, Mohammed S, Lands LC, Hussain SN. Role of heme oxygenases in sepsis-induced diaphragmatic contractile dysfunction and oxidative stress. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2002;283:L476-L84.
29. Deconinck N, Van Parijs V, Beckers-Bleux G, Van den Bergh P. Critical illness myopathy unrelated to corticosteroids or neuromuscular blocking agents. *Neuromuscul Disord*. 1998;8:186-92.
30. Coronell C, Orozco-Levi M, Méndez R, Ramírez-Sarmiento A, Gladis JB, Gea J. Relevance of assessing quadriceps endurance in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2004;24:129-36.
31. Serres I, Gautier V, Varray A, Prefaut C. Impaired skeletal muscle endurance related to physical inactivity and altered lung function in COPD patients. *Chest*. 1998;113:900-5.
32. Sala E, Roca J, Marrades RM, Alonso J, González de Suso JM, Moreno A, et al. Effects of endurance training on skeletal muscle bioenergetics in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:1726-34.
33. Engelen MP, Schols AM, Does JD, Gosker HR, Deutz NE, Wouters EF. Exercise-induced lactate increase in relation to muscle substrates in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:1697-704.
34. Bernard S, LeBlanc P, Whittom F, Carrier G, Jobin J, Belleau R, et al. Peripheral muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158:629-34.
35. Hamilton AL, Killian KJ, Summers E, Jones NL. Muscle strength, symptom intensity, and exercise capacity in patients with cardiorespiratory disorders. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:2021-31.
36. Killian KJ, LeBlanc P, Martin DH, Summers E, Jones NL, Campbell EJ. Exercise capacity and ventilatory, circulatory, and symptom limitation in patients with chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis*. 1992;146:935-40.
37. American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation (AACVPR). Guidelines for pulmonary rehabilitation programs. Champaign, IL: Human Kinetics; 2004.
38. Bloomfield SA. Changes in musculoskeletal structure and function with prolonged bed rest. *Med Sci Sports Exerc*. 1997;29:197-206.
39. Maltais F, LeBlanc P, Simard C, Jobin J, Berube C, Bruneau J, et al. Skeletal muscle adaptation to endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:442-7.
40. Gea J, Orozco-Levi M, Barreiro E. Particularidades fisiopatológicas de las alteraciones musculares en el paciente con EPOC. *Nutr Hosp*. 2006;21 Supl 3:62-8.
41. Creutzberg EC, Wouters EF, Vanderhoven-Augustin IM, Dentener MA, Schols AM. Disturbances in leptin metabolism are related to energy imbalance during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:1239-45.
42. Di Francia M, Barbier D, Mege JL, Orehek J. Tumor necrosis factor-alpha levels and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150:1453-5.
43. Gan WQ, Man WQ, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax*. 2004;59:574-80.
44. Sauleda J, García-Palmer FJ, González G, Palou A, Agustí AG. The activity of cytochrome oxidase is increased in circulating lymphocytes of patients with chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and chronic arthritis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:32-5.
45. Flores EA, Bristain BR, Pomposelli JJ, Dinarello CA, Blackburn GL, Istfan NW. Infusion of tumor necrosis factor/cachectin promotes muscle metabolism in the rat. *J Clin Invest*. 1989;83:1614-22.
46. Montes de Oca M, Torres SH, De Sanctis J, Mata A, Hernández N, Tálamo C. Skeletal muscle inflammation and nitric oxide in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2005;26:390-7.
47. Barreiro E, De la Puente B, Coronell C, Polkey M, Schols A, Gea J. Description of the cytokine profile using antibody arrays of peripheral muscles in severe COPD patients. *Eur Respir J*. 2005;26 Suppl 49:363.
48. Casadevall C, Coronell C, Minguella J, Blanco L, Orozco-Levi M, Barreiro E, et al. Análisis estructural y expresión de los factores de necrosis tumoral y crecimiento insulina-like en los músculos respiratorios de pacientes con EPOC. ¿Son válidas las muestras obtenidas en el curso de una toracotomía por neoplasia pulmonar localizada? *Arch Bronconeumol*. 2004;40:209-17.
49. Zhang J, Liu Y, Shi J, Larson DF, Watson RR. Side-stream cigarette smoke induces dose-response in systemic inflammatory cytokine production and oxidative stress. *Exp Biol Med*. 2002;227:823-9.
50. Nordskog BK, Fields WR, Hellmann GM. Kinetic analysis of cytokine response to cigarette smoke condensate by human endothelial and monocytic cells. *Toxicology*. 2005;212:87-97.
51. Orozco-Levi M, Coronell C, Abejón B, Ramírez-Sarmiento A, Ercilla G, Broquetas J, et al. Smoking and MIC-A expression in bronchial epithelium: a sign of induced autoimmune mechanisms? *Proceedings of the ATS*. 2005;2:A140.
52. Hill AT, Campbell EJ, Hill SL, Bayley DL, Stockley RA. Association between airway bacterial load and markers of airway inflammation in patients with stable chronic bronchitis. *Am J Med*. 2000;109:288-95.
53. Martínez-Llorens JM, Orozco-Levi M, Masdeu MJ, Coronell C, Ramírez-Sarmiento A, Sanjuas C, et al. Disfunción muscular global durante la exacerbación de la EPOC: un estudio de cohortes. *Med Clin (Barc)*. 2004;122:521-7.
54. García-Aymerich J, Ferrero E, Félez MA, Izquierdo J, Marrades RM, Antó JM, the EFRAM investigators. Risk factors of readmission to hospital for a COPD exacerbation: a prospective study. *Thorax*. 2003;58:100-5.
55. Supinski G. Free radical induced respiratory muscle dysfunction. *Mol Cell Biochem*. 1998;179:99-110.
56. Gea J, Barreiro E, Orozco-Levi M. Free radicals, cytokines and respiratory muscles in COPD patients. *Clin Pulm Med*. 2007;14:117-26.
57. Reid MB, Haack KE, Franchek KM, Valberg PA, Kobzik L, West MS. Reactive oxygen in skeletal muscle: I. Intracellular oxidant kinetics and fatigue in vitro. *J Appl Physiol*. 1992;73:1797-804.
58. Kobzik L, Reid MB, Bredt DS, Stamler JS. Nitric oxide in skeletal muscle. *Nature*. 1994;372:546-8.

59. Barreiro E, De la Puente B, Minguella J, Corominas JM, Serrano S, Hussain SN, et al. Oxidative stress and respiratory muscle dysfunction in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:1116-24.
60. Barreiro E, Gea J, Corominas JM, Hussain SN. Nitric oxide synthases and protein oxidation in the quadriceps femoris of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2003;29:771-8.
61. Gosker HR, Bast A, Haenen GR, Fischer MA, Van der Vusse GJ, Wouters EF, et al. Altered antioxidant status in peripheral skeletal muscle of patients with COPD. *Respir Med.* 2005;99:118-25.
62. Barreiro E, Gáldiz JB, Mariñán M, Álvarez FJ, Hussain SN, Gea J. Respiratory loading intensity and diaphragm oxidative stress: N-acetylcysteine effects. *J Appl Physiol.* 2006;100:555-63.
63. Barreiro E, Gea J, Matar G, Hussain SN. Expression and carbonylation of creatine kinase in the quadriceps femoris muscles of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2005;33:636-42.
64. Schols AM. Nutrition in chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med.* 2000;6:110-5.
65. Schols AM, Wouters EF. Nutritional abnormalities and supplementation in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med.* 2000;21:753-62.
66. Coronell C, Orozco-Levi M, Ramírez-Sarmiento A, Martínez-Llorens J, Broquetas J, Gea J. Síndrome de bajo peso asociado a la EPOC en nuestro medio. *Arch Bronconeumol.* 2002;38:580-4.
67. Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:1791-7.
68. Schols AM, Broekhuizen R, Welling-Scheepers CA, Wouters EF. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr.* 2005;82:53-9.
69. Kelsen SG, Ference M, Kapoor S. Effects of prolonged undernutrition on structure and function of the diaphragm. *J Appl Physiol.* 1985;58:1354-9.
70. Lopes J, Russell DM, Whitwell J, Jeejeebhoy KN. Skeletal muscle function in malnutrition. *Am J Clin Nutr.* 1982;36:602-10.
71. Schols AM, Mostert R, Soeters PB, Wouters EF. Body composition and exercise performance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 1991;46:695-9.
72. Schols A, Buurman W, Van den Brekel S, Dentener MA, Wouters EF. Evidence for a relation between metabolic derangements and increased levels of inflammatory mediators in a subgroup of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 1996;51:819-24.
73. Pastoris O, Dossena M, Foppa P, Arnaboldi R, Gorini A, Villa RF, et al. Modifications by chronic intermittent hypoxia and drug treatment on skeletal muscle metabolism. *Neurochem Res.* 1995;20:143-50.
74. Romer LM, Haverkamp HC, Amann N, Lovering AT, Pegelow DF, Dempsey JA. Effect of acute severe hypoxia on peripheral fatigue and endurance capacity in healthy humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007;292:R598-R606.
75. Caquelard F, Burnet H, Tagliarini F, Cauchy E, Richalet JP, Jammes Y. Effects of prolonged hypobaric hypoxia on human skeletal muscle function and electromyographic events. *Clin Sci (Lond).* 2000;98:329-37.
76. Aguar MC, Gea J, Aran X, Guiu R, Orozco-Levi M, Broquetas JM. Modificaciones de la actividad mecánica del diafragma inducidas por la inhalación de CO₂ en pacientes con EPOC. *Arch Bronconeumol.* 1993;29:226-8.
77. Rafferty GF, Lou Harris M, Polkey MI, Greenough A, Moxham J. Effect of hypercapnia on maximal voluntary ventilation and diaphragm fatigue in normal humans. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:1567-71.
78. Decramer M, DeBock V, Dom R. Functional and histologic picture of steroid-induced myopathy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153:1958-64.
79. Gea J, Hamid Q, Czaika G, Zhu E, Mohan-Ram V, Goldspink G, et al. Expression of myosin heavy-chain isoforms in the respiratory muscles following inspiratory resistive breathing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:1274-8.
80. Zhu E, Petrof BJ, Gea J, Comtois N, Grassino AE. Diaphragm muscle fiber injury after inspiratory resistive breathing. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155:1110-6.
81. Orozco-Levi M, Lloreta J, Minguella J, Serrano S, Broquetas JM, Gea J. Injury of the human diaphragm associated with exertion and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:1734-9.
82. Levine S, Kaiser L, Leferovich J, Tikunov B. Cellular adaptations in the diaphragm in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 1997;337:1799-806.
83. Orozco-Levi M, Gea J, Lloreta J, Félez M, Minguella J, Serrano S, et al. Subcellular adaptation of the human diaphragm in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Eur Respir J.* 1999;13:371-8.
84. Hards JM, Reid WD, Pardy RL, Paré PD. Respiratory muscle morphometry: correlation with pulmonary function and nutrition. *Chest.* 1990;97:1037-44.
85. Lloreta J, Orozco-Levi M, Gea J, Broquetas J. Selective diaphragmatic mitochondrial abnormalities in a patient with marked airflow obstruction. *Ultrastruct Pathol.* 1996;20:67-71.
86. Gea J. Myosin gene expression in the respiratory muscles. *Eur Respir J.* 1997;10:2404-10.
87. Campbell JA, Hughes RL, Shagal V, Frederiksen J, Shields TW. Alterations in intercostal muscle morphology and biochemistry in patients with chronic obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis.* 1980;122:679-86.
88. Jiménez-Fuentes MA, Gea J, Aguar MC, Minguella J, Lloreta J, Félez M, et al. Densidad capilar y función respiratoria en el músculo intercostal externo. *Arch Bronconeumol.* 1999;35:471-6.
89. Levine S, Nguyen T, Friscia M, Zhu J, Szeto W, Tikunov BA, et al. Parasternal intercostal muscle remodeling in severe chronic obstructive pulmonary disease. *J Appl Physiol.* 2006;101:1297-302.
90. Hughes RL, Katz H, Sahgal V, Campbell JA, Hartz R, Shields TW. Fiber size and energy metabolites in five separate muscles from patients with chronic obstructive lung diseases. *Respiration.* 1983;44:321-8.
91. Jakobsson P, Jorfeldt L, Brundin A. Skeletal muscle metabolites and fiber types in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease (COPD), with and without chronic respiratory failure. *Eur Respir J.* 1990;3:192-6.
92. Jakobsson P, Jorfeldt L, Henriksson J. Metabolic enzyme activity in the quadriceps femoris muscle in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151:374-7.
93. Simard C, Maltais F, Leblanc P, Simard PM, Jobin J. Mitochondrial and capillary changes in vastus lateralis muscle of COPD patients: electron microscopy study. *Med Sci Sports Exerc.* 1996;28:S95.
94. Whittom F, Jobin J, Simard PM, LeBlanc P, Simard C, Bernard S, et al. Histochemical and morphological characteristics of the vastus lateralis muscle in COPD patients. *Med Sci Sports Exerc.* 1998;30:1467-74.
95. Gea J, Pasto M, Carmona M, Orozco-Levi M, Palomeque J, Broquetas J. Metabolic characteristics of the deltoid muscle in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2001;17:939-45.
96. Hernández N, Orozco-Levi M, Belalcazar V, Pasto M, Minguella J, Broquetas JM, et al. Dual morphometrical changes of the deltoid muscle in patients with COPD. *Respir Physiol Neurobiol.* 2003;134:219-29.
97. Sato Y, Asoh T, Honda Y, Fujimatso Y, Higuchi I, Oizumi K. Morphologic and histochemical evaluation of biceps muscle in patients with chronic pulmonary emphysema manifesting generalized emaciation. *Eur Neurol.* 1997;37:116-21.
98. Schols A. Nutritional modulation as part of the integrated management of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Nutr Soc.* 2003;62:783-91.
99. Goldspink G. Research on mechano growth factor: its potential for optimising physical training as well as misuse in doping. *Br J Sports Med.* 2005;39:787-8.
100. Warren GL, Hulderman T, Jensen N, McKinstry M, Mishra M, Luster MI, et al. Physiological role of tumor necrosis factor alpha in traumatic muscle injury. *FASEB J.* 2002;16:1630-2.
101. Kuru S, Inukai A, Kato T, Liang Y, Kimura S, Sobue G. Expression of tumor necrosis factor-alpha in regenerating muscle fibers in inflammatory and non-inflammatory myopathies. *Acta Neuropathol (Berl).* 2003;105:217-24.
102. Barnes PJ. Cytokine modulators as novel therapies for airway disease. *Eur Respir J Suppl.* 2001;34:67S-77S.

103. Supinski GS, Stofan D, Ciufo R, DiMarco A. N-acetylcysteine administration alters the response to inspiratory loading in oxygen-supplemented rats. *J Appl Physiol.* 1997;82:1119-25.
104. Gorman RB, McKenzie DK, Butler JE, Tolman JF, Gandevia SC. Diaphragm length and neural drive after lung volume reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:1259-66.
105. Casaburi R, Patessio A, Ioli F, Zanaboni S, Donner CF, Wasserman K. Reduction in exercise lactic acidosis and ventilation as a result of exercise training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1991;143:9-18.
106. Lacasse Y, Wong E, Guyatt GH, King D, Cook DJ, Goldstein RS. Meta-analysis of respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet.* 1996;348:1115-9.
107. Salman GF, Mosier MC, Beasley BW, Clakins DR. Rehabilitation for patients with chronic obstructive pulmonary disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gen Intern Med.* 2003;18:213-21.
108. Ramírez-Sarmiento A, Orozco-Levi M, Güell R, Barreiro E, Hernández N, Mota S, et al. Inspiratory muscle training in patients with chronic obstructive pulmonary disease: structural adaptation and physiologic outcomes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:1491-7.
109. Franssen FM, Broekhuizen R, Janssen PP, Wouters EF, Schols AM. Effects of whole-body exercise training on body composition and functional capacity in normal-weight patients with COPD. *Chest.* 2004;125:2021-8.
110. Celli BR, MacNee W, and committee members. ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J.* 2004;23:932-46.
111. Kaspis C, Thompson PD. The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers: a systematic review. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1563-9.
112. Garrod R, Ansley P, Canavan J, Jewell A. Exercise and the inflammatory response in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) – Does training confer anti-inflammatory properties in COPD? *Med Hypotheses.* 2007;68:291-8.
113. Ram FS, Picot J, Lightowler J, Wedzicha JA. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(3):CD004104.
114. Wijkstra PJ. Non-invasive positive pressure ventilation (NIPPV) in stable patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med.* 2003;97:1086-93.