



Normativa SEPAR

Normativa SEPAR sobre disfunción muscular de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica



Esther Barreiro^{a,b,*}, Víctor Bustamante^c, Pilar Cejudo^d, Juan B. Gáldiz^{b,e}, Joaquim Gea^{a,b}, Pilar de Lucas^f, Juana Martínez-Llorens^{a,b}, Francisco Ortega^{b,d}, Luis Puente-Maestu^f, Josep Roca^{b,g} y José Miguel Rodríguez González-Moro^f

^a Servei de Pneumologia, Unitat de Recerca en Múscul i Aparell Respiratori (URMAR), IMIM-Hospital del Mar, CEXS, Universitat Pompeu Fabra, Parc de Recerca Biomèdica de Barcelona (PRBB), Barcelona, España

^b CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

^c Hospital Universitario Basurto, Osakidetza, Departamento de Medicina, Universidad del País Vasco, Bilbao, España

^d Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

^e Servicio de Neumología y Unidad de Investigación, Hospital de Cruces, Universidad del País Vasco, Barakaldo, España

^f Servicio de Neumología, Hospital General Gregorio Marañón, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

^g Servei de Pneumologia, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Palabras clave:

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Disfunción muscular

Guía española

RESUMEN

La disfunción muscular de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) constituye una de las comorbilidades más importantes, con repercusiones negativas en su capacidad de ejercicio y calidad de vida. En la presente normativa se ha resumido la literatura publicada más recientemente sobre los diferentes aspectos del tema y se ha utilizado también la escala *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE) de recomendaciones sobre el grado de evidencia de las diferentes propuestas de la normativa. Respecto a una población control, se estima que en un tercio de los pacientes EPOC la fuerza del cuádriceps es un 25% inferior incluso en estadios precoces de su enfermedad. Aunque tanto los músculos respiratorios como los de las extremidades están alterados, estos últimos suelen verse mayormente afectados. Diversos factores y mecanismos biológicos están involucrados en la disfunción muscular de los pacientes. Se proponen diversas pruebas para evaluar y diagnosticar el grado de afectación de los músculos respiratorios y de las extremidades (periféricos), así como identificar la capacidad de esfuerzo de los pacientes (prueba de marcha de 6 min y cicloergometría). Se describen también las posibles estrategias terapéuticas vigentes que incluyen las diversas modalidades de entrenamiento y de soporte farmacológico y nutricional.

© 2014 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Guidelines for the Evaluation and Treatment of Muscle Dysfunction in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease

ABSTRACT

In patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), skeletal muscle dysfunction is a major comorbidity that negatively impacts their exercise capacity and quality of life. In the current guidelines, the most recent literature on the various aspects of COPD muscle dysfunction has been included. The Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) scale has been used

Keywords:

Chronic obstructive pulmonary disease

Muscle dysfunction

Spanish guidelines

Abreviaturas: ATP, adenosín trifosfato; ATS, American Thoracic Society - Sociedad Torácica Americana; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERS, European Respiratory Society - Sociedad Europea Respiratoria; FVC, capacidad vital forzada; MSV, ventilación máxima sostenible; Pdi *twitch*, presión en la contracción transdiafragmática; Pdi, presión transdiafragmática; PEM, presión espiratoria máxima; PIM, presión inspiratoria máxima; PSEM, presión espiratoria sostenible máxima ante cargas umbral incrementales; PSIM, presión inspiratoria sostenible máxima ante cargas umbral incrementales; RR, rehabilitación respiratoria; RV, volumen residual; SniffPdi, presión transdiafragmática durante la inhalación forzada; SniffPes_{max}, presión esofágica durante la inhalación forzada; SNIP, presión inhalatoria nasal máxima; TLC, capacidad pulmonar total; T_{lim}, tiempo límite; VMNI, ventilación mecánica no invasiva; VO_{2max}, consumo máximo de oxígeno; VVM, ventilación voluntaria máxima; WR, carga; WR_{max}, carga máxima.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ebarreiro@imim.es (E. Barreiro).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2015.04.011>

0300-2896/© 2014 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

to make evidence-based recommendations on the different features. Compared to a control population, one third of COPD patients exhibited a 25% decline in quadriceps muscle strength, even at early stages of their disease. Although both respiratory and limb muscles are altered, the latter are usually more severely affected. Numerous factors and biological mechanisms are involved in the etiology of COPD muscle dysfunction. Several tests are proposed in order to diagnose and evaluate the degree of muscle dysfunction of both respiratory and limb muscles (peripheral), as well as to identify the patients' exercise capacity (six-minute walking test and cycloergometry). Currently available therapeutic strategies including the different training modalities and pharmacological and nutritional support are also described.

© 2014 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

En la presente normativa se describen los últimos avances sobre la disfunción muscular en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) por lo que respecta al problema general, etiología, diagnóstico, evaluación y tratamiento. Para ello, por parte de los autores expertos se ha resumido la literatura más reciente sobre los diferentes aspectos del tema y se ha utilizado también la escala *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE) de recomendaciones sobre el grado de evidencia de las diferentes propuestas de la normativa¹. Dadas las limitaciones de espacio, este documento se acompaña de una versión extensa en la que los contenidos de la normativa han sido explicados con más detalle (ver material adicional a este artículo en su versión electrónica).

Epidemiología, fisiopatología e implicaciones para los pacientes

Los músculos de cualquier territorio poseen 2 propiedades funcionales fundamentales: la fuerza, o expresión máxima de su capacidad de contracción, y la resistencia, o capacidad de mantener en el tiempo un esfuerzo inferior al máximo². La fuerza depende fundamentalmente de la masa muscular, mientras que la resistencia viene determinada por la capacidad aeróbica del músculo³. Estas 2 propiedades pueden medirse en diversos grupos musculares en la clínica diaria.

La disfunción muscular se define como la incapacidad de un músculo para cumplir su cometido². La disfunción muscular es consecuencia de déficits en la fuerza, la resistencia o ambas. La disfunción muscular, tanto de los músculos ventilatorios como de las extremidades (también llamados periféricos), es frecuente en las enfermedades respiratorias. Cuando existe disfunción muscular en las extremidades, los pacientes pierden autonomía, y ello condiciona negativamente su calidad de vida^{4,5}. La EPOC es probablemente la enfermedad respiratoria en que se ha estudiado más la disfunción muscular. Así, se ha publicado que hasta un tercio de los enfermos con EPOC, incluso en fases precoces de su enfermedad, muestran una función muscular deteriorada en sus extremidades (fuerza un 25% inferior a la desarrollada por los sujetos control)⁴. La disfunción muscular respiratoria se observa en pacientes con EPOC avanzada y oscila entre el 20 y el 30% de la fuerza diafragmática desarrollada por los sujetos control⁶⁻⁸.

Los estudios observacionales demuestran consistentemente que los pacientes EPOC tienen disfunción muscular independientemente de la gravedad de la obstrucción pulmonar. Evidencia GRADE 1 A.

Fisiopatología de la disfunción muscular

En las 2 últimas décadas se ha demostrado la participación de diversos factores y mecanismos en la etiología multifactorial de la disfunción muscular de pacientes con EPOC.

Disfunción muscular periférica (cuádriceps)

Tal como se indica en la [figura 1A](#), el humo del cigarrillo, las alteraciones genéticas y epigenéticas, los trastornos metabólicos incluidas las deficiencias de vitamina D y testosterona, fármacos (corticoides), la presencia de comorbilidades, las exacerbaciones, la inflamación sistémica, la malnutrición, la inactividad física y el envejecimiento constituyen los factores implicados en la disfunción muscular periférica de los pacientes EPOC^{2,3}. En cuanto a los eventos biológicos implicados en la disfunción muscular periférica, destacan una serie de alteraciones estructurales⁹⁻¹¹, el estrés oxidativo^{9,11,12}, la hipoxia crónica, la hipercapnia y acidosis, alteraciones estructurales y mitocondriales^{13,14} ([fig. 1B](#)). Finalmente, también se ha demostrado que mecanismos como la proteólisis, la apoptosis, la autofagia y la epigenética están involucrados en la fisiopatología de la disfunción muscular periférica de dichos enfermos^{9,15-19}.

Los estudios observacionales demuestran consistentemente los factores y mecanismos biológicos implicados en el desarrollo de disfunción muscular en los pacientes EPOC. Evidencia GRADE 1 A.

Disfunción muscular respiratoria

Los factores mayormente implicados en la disfunción muscular respiratoria de la EPOC se ilustran en la [figura 2A](#). Entre ellos destacan especialmente los factores mecánicos. Por otro lado, también existen factores que inducen una adaptación positiva, la cual confiere cierta resistencia a los músculos respiratorios de estos pacientes^{3,20} ([fig. 2A](#)). Además, se ha podido confirmar la existencia de fenómenos biológicos adaptativos en el diafragma, contrarrestando así los potenciales efectos deletéreos: acortamiento de la longitud de las sarcómeros, aumento del contenido en mioglobina y mayores proporciones de fibras resistentes a la fatiga y del número de contactos capilares, incremento de la densidad mitocondrial, y mejorías en el potencial aeróbico del músculo^{3,21-25} ([fig. 2B](#)). En la EPOC, el fenotipo muscular final del diafragma resultará del balance entre los factores y mecanismos adaptativos y de los involucrados en la disfunción muscular, a la vez que entre situación estable y exacerbación ([fig. 2B](#)). Sin embargo, en la EPOC avanzada, idénticos mecanismos biológicos^{8,9,15-19,26} a los descritos en la disfunción muscular periférica afectarían al diafragma predominando sobre los mecanismos adaptativos ([fig. 2B](#)).

Los estudios observacionales demuestran consistentemente los factores y mecanismos biológicos implicados en el desarrollo de disfunción muscular en los pacientes EPOC. Evidencia GRADE 1 A.

Evaluación de los músculos respiratorios: maniobras voluntarias e involuntarias ([tabla 1](#))

Evaluación de la fuerza de los músculos respiratorios: pruebas voluntarias de medición de la fuerza de los músculos respiratorios

Pruebas no invasivas

Espirometría. La espirometría forzada²⁷, aunque inespecífica, permite detectar un descenso en la capacidad vital forzada (FVC), que

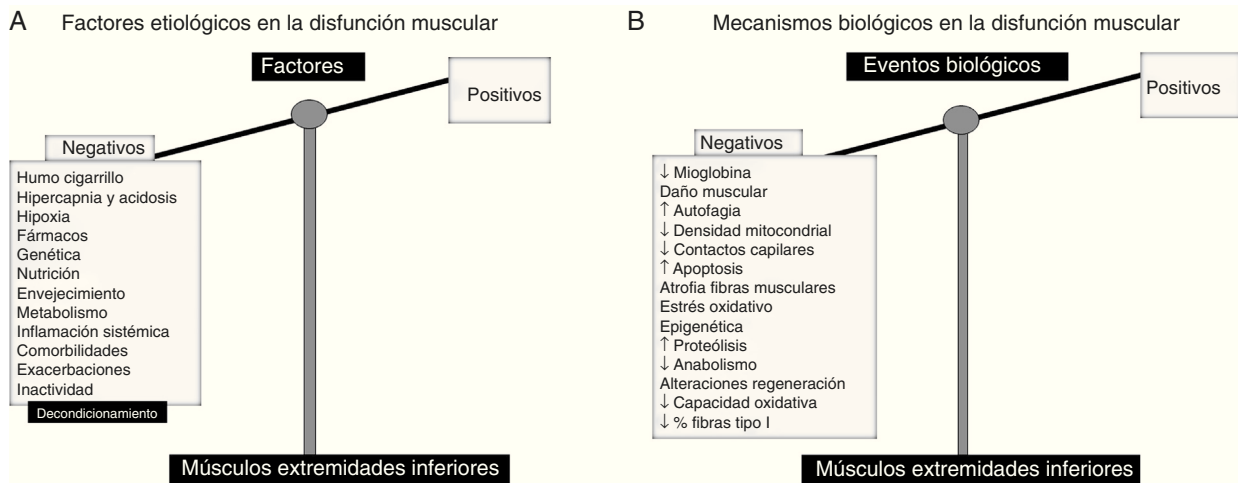


Figura 1. A) Factores etiológicos involucrados en la disfunción muscular periférica de los pacientes EPOC. Dichos factores ejercen efectos deletéreos en la función y en la masa muscular de los músculos de las extremidades inferiores, motivo por el que la balanza está totalmente decantada hacia el lado negativo (bandeja izquierda). B) En los músculos de las extremidades inferiores, diversos mecanismos biológicos median las acciones de los factores etiológicos, ejerciendo así los efectos deletéreos sobre la función muscular y masa, y la estructura. La balanza está inclinada totalmente hacia el lado izquierdo.

puede condicionar un trastorno ventilatorio no obstructivo²⁸. Un descenso en la FVC mayor del 25% entre espirometrías realizadas en sedestación y en decúbito supino, o una FVC inferior al 75% de los valores de referencia en decúbito supino, con valores normales en sedestación, indican debilidad diafragmática²⁹.

Presiones en boca. Las presiones máximas generadas en boca, tanto inspiratoria (PIM) como espiratoria (PEM), son más específicas en valorar la fuerza de los músculos respiratorios²⁷. Suelen realizarse mediante maniobras estáticas (sin flujo aéreo), mediante piezas bucales ocluidas y con un pequeño orificio, lo que previene el cierre de la glotis y el uso de los músculos buccinadores. La PIM (generalmente determinada desde volumen residual [RV]) refleja la fuerza realizada por todos los músculos inspiratorios, mientras que la PEM (normalmente determinada desde capacidad pulmonar total [TLC]) expresa fundamentalmente la fuerza de los músculos espiratorios de la prensa abdominal²⁷ (tabla 2). Como en toda maniobra voluntaria, es esencial la estimulación verbal del paciente y se recomienda conseguir 3 maniobras aceptables y con una variación inferior al 20%. Existen valores de referencia para población

sana mediterránea³⁰. Por otra parte, valores de presiones máximas inspiratorias superiores a 80 cmH₂O permiten excluir la presencia de disfunción muscular grave²⁷.

Presión nasal en inhalación máxima. Se determina la presión nasal durante una inhalación máxima (SNIP)^{27,31,32}. Esta es una maniobra natural y dinámica que se realiza con el sujeto en sedestación y ocluyendo un orificio nasal. Suele realizarse desde capacidad residual funcional^{27,31,32}, realizándose un mínimo de 10 maniobras y seleccionando el valor más elevado. Valores superiores a -70 cm H₂O (hombres) o -60 cm H₂O (mujeres) excluyen disfunción muscular inspiratoria²⁷.

Pruebas invasivas

La determinación de la presión esofágica mediante la colocación de una sonda de presión a nivel del tercio medio del esófago durante la inhalación forzada (*sniff*Pes_{max}) es una buena expresión de la presión pleural generada por la activación de los músculos inspiratorios^{27,33}. Valores de *sniff*Pes_{max} superiores a -80 cm H₂O

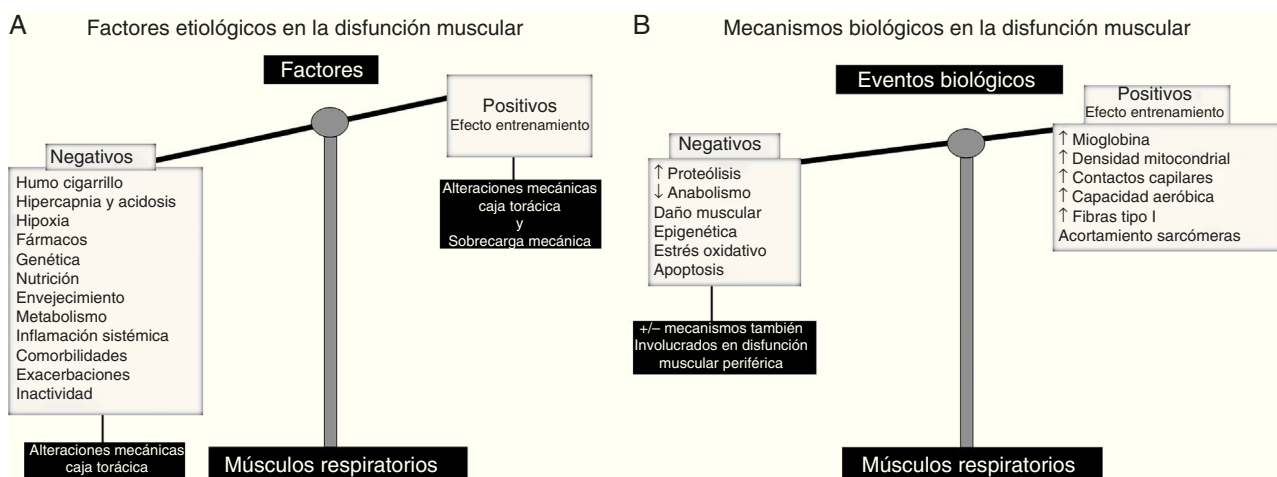


Figura 2. A) En los músculos respiratorios, los factores etiológicos como las alteraciones en la geometría del tórax y la sobrecarga mecánica pueden de alguna manera contrarrestar (efecto entrenamiento, bandeja derecha de la balanza) los efectos deletéreos de los otros factores etiológicos, de naturaleza más sistémica (bandeja izquierda de la balanza), puesto que también contribuyen a la disfunción muscular periférica. B) En los músculos respiratorios, diversos mecanismos celulares y moleculares ejercen efectos beneficiosos (mecanismos adaptativos, bandeja derecha de la balanza), responsables de contrarrestar los efectos deletéreos de los otros mecanismos biológicos (bandeja izquierda de la balanza).

Tabla 1

Tipos de pruebas de evaluación de la función muscular en sus componentes de fuerza y resistencia

Propiedad funcional	Grupo muscular	Prueba/Variable	Voluntaria	Valores patológicos	Referencias	
Fuerza	Inespecífica	Espirometría forzada	Sí	FEV ₁ /FVC > 80%	28,29	
		Pletismografía		TLC < 80%ref		
		Espirometría forzada	Sí	FVC sedestación normal y < 75%ref en decúbito	28,30	
	Inspiratorios	PIM		Sí	Descenso >25% < 80 ref. o < 65%ref	28,31
				Sí	o sospecha si < -80 cmH ₂ O	28,32,33
		SNIP		Sí	Sospecha si: Hombres: < -70 cmH ₂ O Mujeres: < -60 cmH ₂ O	28,34
		Pes _{max}		Sí	Sospecha si: Hombres: < -80 cmH ₂ O Mujeres: < -70 cmH ₂ O	28,35
		Pdi _{max}		Sí	Hombres: < -75 cmH ₂ O Mujeres: < -50 cmH ₂ O	28,35
	Espiratorios	PEM		Sí	Hombres: < -60-50 cmH ₂ O Mujeres: < -40-35 cmH ₂ O	28,31
				Sí	< 80ref o < 65%ref o sospecha si < 80 cmH ₂ O	55,56,57
Resistencia	Inespecífica	Presión de mano (handgrip)	Sí	< 80% ref	58,59	
		QCMV	Sí			
	Cuádriceps	Qtw	No	No definido	62,63	
		MSV	Sí	< 60-80% de la VVM	28,36	
		PSIM	Sí	No definido	37,38	
			Sí	No definido	39,40	
		PSEM	Sí	No definido	39,40	
			Sí	No definido	60	
		T _{lim} a % QCMV	Sí	No definido	61	
			Sí	No definido		

FEV₁: volumen espiratorio máximo en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada; MSV: ventilación máxima sostenible; Pdi_{max} twitch: presión transdiafragmática máxima en inspiración inducida por estimulación eléctrica o magnética; Pdi_{max}: presión transdiafragmática máxima en inspiración (generalmente obtenida durante la maniobra de *sniff*); PEM: presión espiratoria máxima en boca (maniobra estática o de Valsalva); Pes_{max}: presión esofágica máxima en inspiración (generalmente obtenida durante la maniobra de *sniff*); PIM: presión inspiratoria máxima en boca (maniobra estática o de Müller); PSEM: presión espiratoria sostenible máxima ante cargas umbral incrementales; PSIM: presión inspiratoria sostenible máxima ante cargas umbral incrementales; QCMV: contracción isométrica máxima del cuádriceps; Qtw: contracción inducida *twitch* del músculo cuádriceps; SNIP: presión inspiratoria nasal por inhalación brusca (maniobra dinámica de *sniff*); TLC: capacidad pulmonar total; T_{lim}: tiempo límite o tiempo de aguante ante cargas submáximas constantes (generalmente un porcentaje de la PSIM o de la PIM para la prueba inspiratoria, de la PSEM o de la PEM para la prueba espiratoria, y del QCMV (generalmente un 10%) para el cuádriceps; VVM: ventilación voluntaria máxima.

(hombres) o -70 cm H₂O (mujeres) excluyen disfunción muscular inspiratoria²⁷.

También es posible determinar la fuerza diafragmática o presión transdiafragmática (Pdi), mediante la colocación de 2 sondas conectadas a transductores de presión (una en esófago y la otra en cavidad gástrica), obteniéndose la diferencia entre la presión gástrica y la esofágica²⁷. Valores de *sniff*Pdi inferiores a 75 cmH₂O en hombres o 53 cm H₂O en mujeres implican disfunción diafragmática³⁴.

Los diversos estudios demuestran consistentemente que las pruebas de maniobras voluntarias de evaluación de la función muscular respiratoria son útiles y ofrecen mediciones confiables y comparables en el tiempo y entre individuos. Evidencia GRADE 1 A.

Tabla 2

Escala propuesta (John Moxham. Test of respiratory muscle strength. UptoDate 2013) para evaluar la colaboración y la cooperación del paciente cuando realiza las maniobras de presiones máximas de los músculos respiratorios generadas en boca (PIM y PEM)

Grados	
A	Excelente esfuerzo y reproducibilidad (diferencia < 5 cmH ₂ O entre maniobras)
B	Buen esfuerzo y reproducibilidad (diferencia 5-10 cmH ₂ O entre maniobras)
C	Regular esfuerzo y reproducibilidad (diferencia 10-20 cmH ₂ O entre maniobras)
D	Una sola maniobra buena
F	Maniobras malas y no reproducibles

Pruebas involuntarias de medición de la fuerza de los músculos respiratorios (tabla 1)

Con el fin de evitar falsos positivos se han desarrollado técnicas de estimulación externa mediante estimuladores del nervio frénico que generan campos eléctricos o magnéticos (Pdi *twitch*) con valores de normalidad que corresponden a un 20-30% de la *sniff*Pdi^{27,34}.

Los diversos estudios demuestran consistentemente que las pruebas de maniobras involuntarias de evaluación de la función muscular respiratoria son útiles y ofrecen mediciones confiables y comparables en el tiempo y entre individuos. Evidencia GRADE 1 A.

Evaluación de la resistencia de los músculos respiratorios (tabla 1)

El producto presión-tiempo se calcula realizando la integración de la presión respiratoria medida en boca, esófago o Pdi, con respecto al tiempo (cmH₂O/min)²⁷. En cuanto a la ventilación máxima sostenible (MSV), expresada con respecto a la ventilación voluntaria máxima (VVM), se considera normal entre 60-80% de la VVM²⁷. La MSV refleja la resistencia de los músculos respiratorios, así como la función de otros elementos de la caja torácica³⁵. Más específicas son las pruebas con cargas umbral, que pueden ser inspiratorias o espiratorias. Existen 2 tipos: las incrementales, que proporcionan la presión máxima sostenible (PSIM y PSEM, según sea inspiratoria o espiratoria), y las de carga submáxima constante (porcentajes de la PSIM o la PIM para inspiratorios y de la PSEM o la PEM para espiratorios)³⁶⁻³⁹.

Pruebas más comunes de evaluación muscular

Evaluación de la masa muscular:

Generales: BMI; antropometría del pliegue
Bioimpedancia/DEXA: MM, índice de MM; MM localizada (DEXA)

Locales: Circunferencia del muslo, pliegue cutáneo
Sección circunferencial del muslo (CT, RMN)
Área transversa del racto anterior del cuádriceps por ultrasonidos
Biopsia muscular

Evaluación de la función muscular:

Generales: Pruebas de ejercicio: Ergometría, test de marcha de 6 min,
medidas de actividad: cuestionarios, acelerómetros

Locales:

- Medidas de fuerza:
 - Volitivas: contracción máxima voluntaria (CMV), de prensión, extensión, muslo
 - No volitivas: Twitch supramáximo del abductor del pulgar, del cuádriceps...
- Medidas de resistencia:
 - Volitivas: Tiempo sostenido al 10% de la CMV
 - No volitivas: Fatiga EMG tras estimulación neuromuscular repetitiva.
- EMG

Figura 3. Listado de pruebas utilizadas más comúnmente en la práctica clínica habitual para evaluar la masa y la disfunción muscular de los pacientes. Las pruebas se han clasificado según sean de carácter general o específico para evaluar la masa muscular y su función.

Los diversos estudios demuestran consistentemente que las pruebas de resistencia para la evaluación de la función muscular respiratoria son útiles y ofrecen mediciones confiables y comparables en el tiempo y entre individuos. Evidencia GRADE 1 A.

Evaluación de los músculos periféricos: maniobras voluntarias e involuntarias

Evaluación general de los músculos periféricos (fig. 3)

Valoración de la masa muscular

Las primeras aproximaciones se basan en sistemas de cálculo de compartimentos corporales, como el de Matiegka⁴⁰, que considera el peso corporal como la suma de 4 componentes: O, peso esquelético; D, piel más tejido adiposo subcutáneo; M, músculo esquelético, y R, peso restante. El sistema de «antropometría de pliegue cutáneo» requiere de diversas medidas como la altura, la longitud y el ancho de la extremidad, pliegues y área de superficie corporal calculada, pero generalmente resulta en una sobreestimación de la masa libre de grasa en comparación con otros métodos⁴¹. La tecnología ha permitido el desarrollo de sistemas complejos o incluso invasivos, como el espacio de dilución de deuterio⁴¹, *gold standard* limitado a centros de investigación, pero que han permitido validar una serie de medidas de uso más común.

Análisis de bioimpedancia o impedancia bioeléctrica

Se basa en la mayor conductividad de una corriente eléctrica a través de la masa libre de grasa, asimilable a la masa muscular, en comparación con la masa grasa⁴².

Absorciometría de rayos X

La absorciometría de rayos X (DEXA) es una técnica de imagen que permite estimar la masa muscular en regiones esqueléticas y en todo el cuerpo, y proporciona además la cuantificación del tejido magro, grasa y densidad mineral ósea⁴³.

Los diversos estudios demuestran consistentemente que las diversas pruebas de cuantificación de la masa muscular en los pacientes EPOC son útiles y ofrecen mediciones confiables y comparables en el tiempo y entre individuos. Evidencia GRADE 1 A.

Técnicas de estudio local de la masa muscular

Aunque la medición de la circunferencia del muslo es simple y barata, no es una buena medida de la masa muscular local⁴⁴. Como alternativas se emplean la tomografía computarizada⁴⁴, la resonancia magnética⁴⁵ y la ecografía⁴⁶, sobre todo para medir el tamaño del cuádriceps. En la EPOC, la cantidad de masa muscular local medida por estas técnicas se correlaciona con parámetros diversos como la fuerza muscular⁴⁷ y la mortalidad⁴⁴. La biopsia muscular es una técnica morfológica que informa de las propiedades estructurales y bioquímicas de los músculos⁴⁸, pero tiene un lugar esencialmente limitado a la investigación por su carácter invasivo, incluso cuando se emplean agujas finas para microbiopsia⁴⁷.

Los numerosos estudios demuestran consistentemente que la obtención de un fragmento de músculo (biopsia) de los pacientes EPOC es de gran utilidad y ofrece mediciones confiables y comparables en el tiempo y entre individuos. Evidencia GRADE 1 A.

Actividad física

Puede ser medida mediante cuestionarios como, más fiablemente, a través de acelerómetros que registran las actividades realizadas por un sujeto en un periodo prolongado⁴⁹.

Pruebas de esfuerzo

Tanto la prueba de marcha como la ergometría son comentadas más ampliamente en otra sección específica de esta normativa.

Electromiografía

La electromiografía consiste en registrar la actividad eléctrica procedente de los músculos en reposo y durante la contracción, tanto voluntaria como estimulada externamente⁵⁰⁻⁵³ (ver más adelante).

Los diversos estudios demuestran consistentemente que la actividad física, la capacidad de ejercicio y la electromiografía son de gran utilidad para valorar la función muscular de los pacientes EPOC y ofrecen mediciones confiables y comparables en el tiempo y entre individuos. Evidencia GRADE 1 A.

Pruebas de función de músculos periféricos

Maniobras voluntarias

Dinamometría de prensión de mano (handgrip)

Es una medida sencilla, llevada a cabo con diferentes dinamómetros y que es ampliamente utilizada, con valor pronóstico en la EPOC⁵⁴. Existen valores de referencia para diversas poblaciones^{55,56}.

Contracción isométrica máxima del cuádriceps femoral

Se realiza clásicamente en postura sentada, con caderas y rodillas siempre flexionadas a 90°, y mediante la extensión del cuádriceps con la pierna fijada por el tobillo, con conexión a un dinamómetro⁵⁷. Existen valores de referencia⁵⁸.

Prueba de tiempo de resistencia al 10% de la contracción isométrica máxima del cuádriceps femoral

Es una prueba de resistencia⁵⁹. Se fundamenta en la demostración de una claudicación tras un ejercicio en ciclos de contracción con una carga equivalente al 10% de la contracción isométrica máxima del cuádriceps femoral (ciclos de 2 s de contracción con 3 s de relajación del cuádriceps). Otras maniobras proporcionan una medida del par de fuerzas (*torque*) en Nm (Newton × metro) y se adecuan más específicamente a la medición de la resistencia⁶⁰.

Los diversos estudios demuestran consistentemente que las pruebas de evaluación de la función de contracción y masa muscular en los

pacientes EPOC son de gran utilidad y ofrecen mediciones confiables y comparables en el tiempo y entre individuos. Evidencia GRADE 1 A.

Maniobras no voluntarias

Twitch supramáximo del cuádriceps femoral

La técnica se basa en la estimulación eléctrica o magnética del nervio femoral en un estímulo único, o *twitch*, con medición de la fuerza generada tras la activación del cuádriceps^{61,62}.

Los diversos estudios demuestran consistentemente que las pruebas de maniobras no voluntarias para la evaluación de la función muscular en los pacientes EPOC son de gran utilidad y ofrecen mediciones confiables y comparables en el tiempo y entre individuos, si bien su utilización no está extendida en la clínica habitual. Evidencia GRADE 1 B.

Evaluación de la capacidad de esfuerzo: prueba de marcha de 6 minutos

La prueba de marcha de 6 min es un protocolo simple de ejercicio que consiste en la medición de la distancia caminada de forma rápida por el paciente en una superficie dura y plana durante un período de 6 min⁶³.

Entre las diferentes pruebas de campo (escaleras, Bruce, marcha de 12 min, marcha incremental, etc.)⁶³⁻⁶⁵, la prueba de marcha de 6 min es la más popular, siendo en la actualidad el protocolo simple de ejercicio de referencia en la EPOC y otras enfermedades⁶⁶⁻⁷². Tiene un buen nivel de estandarización^{63,73,74}, con una reproducibilidad razonable⁷⁵, y es muy útil para la evaluación del estado funcional de los pacientes, así como para medir los efectos de diferentes intervenciones en una gran variedad de enfermedades crónicas⁷⁶⁻⁸¹.

La prueba de marcha de 6 min corresponde a un ejercicio submáximo sostenible de alta intensidad⁸² que nos permite evaluar de forma global e integrada las diferentes funciones (cardíaca, respiratoria, transporte periférico de oxígeno, bioenergética muscular e integración neuromuscular) que determinan la capacidad aeróbica del paciente. Algunos estudios^{82,83} sugieren que la intensidad de ejercicio durante la prueba corresponde a la carga máxima sostenible en el tiempo (carga crítica)⁸⁴ por el paciente. Ello explicaría su elevado valor predictivo de la mortalidad^{76,79,80} y su valioso papel en el proceso de toma de decisiones clínicas^{75,78,81}.

Indicaciones

Evaluación del estado funcional de pacientes con diferentes patologías crónicas como la EPOC, el asma, la obesidad, las enfermedades intersticiales pulmonares, la hipertensión pulmonar y enfermedades cardiovasculares diversas⁶⁶⁻⁷², y la medición del efecto de intervenciones como entrenamiento, trasplante pulmonar, cirugía de resección de parénquima pulmonar e intervenciones farmacológicas en la hipertensión pulmonar, en la EPOC y en la insuficiencia cardíaca^{77,78}. Aunque se trata de un protocolo de ejercicio muy seguro, dado que el mismo paciente determina la velocidad de la marcha, la prueba no debe efectuarse en pacientes con angina inestable, infarto de miocardio reciente (un mes), taquicardia con frecuencia superior a 120 lat/min o situación de pico hipertensivo. Las medidas de seguridad y el entrenamiento de los profesionales son los propios de cualquier prueba de ejercicio⁶³.

Medición de variables

Las variables son: a) distancia caminada expresada en metros; b) frecuencia cardíaca y saturación de la oxihemoglobina con pulsioximetría al inicio y al final de la prueba, y c) síntomas, disnea (escala de Borg) y molestias en extremidades inferiores, al inicio y

final de la marcha. La primera vez que el paciente efectúa la prueba de marcha es aconsejable repetirla una segunda vez, con un intervalo aproximado de una hora, y escoger la que tiene una distancia recorrida mayor. Si el paciente requiere oxigenoterapia, la prueba se efectuará con el régimen de oxígeno prescrito.

Interpretación de resultados

Para la comparación de los resultados obtenidos antes y después de una determinada intervención es muy importante la identificación de la diferencia mínima con significación clínica expresada en metros, establecida en 25-30 m después de una intervención^{66,69,70,85}.

Aunque los resultados en términos de distancia recorrida suelen interpretarse en forma de valores absolutos (metros), también se utilizan valores de referencia, como los de Enright et al.⁸⁶. En resumen, la prueba de marcha de 6 min es altamente recomendable en la clínica como prueba de ejercicio simple para la valoración del estado funcional y del efecto de determinadas intervenciones en pacientes con enfermedades respiratorias y cardíacas crónicas. La simplicidad, la seguridad, la reproducibilidad y el elevado valor predictivo de la prueba hacen que sea el protocolo simple de referencia para el estudio de la capacidad aeróbica en la clínica.

Los diversos estudios demuestran consistentemente que la prueba de marcha de 6 min es de gran utilidad y ofrece mediciones muy confiables y comparables en el tiempo y entre individuos. Es de gran beneficio en la clínica habitual y en estudios. Evidencia GRADE 1 A.

Evaluación de la capacidad de esfuerzo: cicloergometría

Pruebas de esfuerzo incrementales

Permiten la evaluación tanto de la respuesta submáxima como de la respuesta máxima, y con frecuencia son capaces de identificar los mecanismos que subyacen a la disminución de la capacidad de ejercicio⁸⁷⁻⁹⁰. También permiten adecuar las intervenciones sobre la intolerancia al esfuerzo al origen de la limitación⁸⁹⁻⁹⁸ y descartar otros procesos médicos que pudieran suponer un riesgo, como el entrenamiento físico, aumentando la seguridad^{87,99}.

El procedimiento está bien estandarizado^{64,87}. Se usa con más frecuencia el cicloergómetro porque es barato, compacto, la potencia que suministra es conocida con precisión y no requiere práctica en la inmensa mayoría de los pacientes^{64,87,100}.

Variables

La mayoría de los softwares actuales son capaces de generar numerosas variables, aunque las más comúnmente utilizadas en estudios clínicos son el consumo máximo de oxígeno (O_{2max}) y la carga máxima (WR_{max}), ambos limitados por síntomas. El O_{2max} es una variable notablemente reproducible cuyos coeficientes de variación oscilan entre el 3 y el 7% cuando se alcanzan los criterios de esfuerzo máximo¹⁰¹⁻¹⁰³. Se han obtenido mediciones consistentes en estudios clínicos multicéntricos cuando se establecen controles de calidad adecuados^{104,105} y, al menos en pacientes cardíacos, la mejoría del O_{2max} tras intervenciones se traduce en mejorías de su supervivencia¹⁰⁶. El O_{2max} es sensible a intervenciones tanto farmacológicas como no farmacológicas, y en particular al entrenamiento muscular^{11,107-111}.

La carga máxima (WR_{max}) tiene la ventaja sobre el O_{2max} que puede determinarse sin disponer de un carro metabólico. Si bien se deberá tener en cuenta que, a diferencia del O_{2max} , la WR_{max} depende de la velocidad del protocolo incremental ($\Delta WR/\Delta t$) previo, y por tanto no se pueden hacer equivalencias con el O_{2max} , al

margen de que el protocolo utilizado debe ser exactamente igual antes y después de la intervención o exposición¹¹².

Pruebas constantes de intensidad alta

Aunque se pueden hacer pruebas constantes de intensidad moderada para caracterizar la cinética de la respuesta del sistema de transporte de oxígeno, dichas pruebas requieren un análisis complejo, por lo que su uso se reduce a estudios de investigación. Por el contrario, las pruebas a una potencia constante de intensidad alta se han utilizado profusamente en estudios para evaluar intervenciones dirigidas a los músculos. La variable que define la tolerancia al ejercicio es el tiempo transcurrido hasta que el paciente no puede seguir (tiempo límite [T_{lim}], expresado en segundos). En ensayos multicéntricos se ha demostrado que el T_{lim} es reproducible^{105,113} y consistente¹⁰⁵ (fig. 4). La diferencia clínicamente significativa para estas pruebas es del orden de 100 s (intervalo de confianza del 95%: 50-150 s)¹¹³.

Los diversos estudios demuestran consistentemente que la cicloergometría es de gran utilidad y ofrece mediciones muy confiables y comparables en el tiempo y entre individuos. Es de gran beneficio en la clínica habitual y en estudios. Evidencia GRADE 1 A.

Entrenamiento muscular en la disfunción muscular

Se ha demostrado ampliamente que el entrenamiento muscular, componente fundamental de los programas de rehabilitación respiratoria (RR), es eficaz para mejorar la tolerancia al ejercicio, la fuerza muscular, la disnea, la fatiga y la calidad de vida, siendo por ello un intervención terapéutica primordial para el abordaje de la disfunción muscular de los pacientes con EPOC^{2,114}.

En los pacientes con enfermedad respiratoria crónica, el entrenamiento muscular general debe estar dirigido tanto a mejorar la capacidad aeróbica como la disfunción muscular característica de la enfermedad. La elección del tipo de entrenamiento estará condicionada por las necesidades del paciente y los objetivos planteados, pero también en gran medida por los recursos de que disponga el centro de rehabilitación^{115,116}.

Los diversos estudios observacionales y ensayos clínicos demuestran consistentemente que el entrenamiento muscular es el mejor tratamiento para la disfunción muscular de los pacientes EPOC. Es beneficioso en la clínica habitual y en estudios. Evidencia GRADE 1 A.

Tipos de entrenamientos

Entrenamiento aeróbico o de resistencia (del inglés endurance training)

Es la modalidad de ejercicio más utilizada en RR, existiendo la máxima evidencia para su recomendación (1 A)^{2,114,117,118}. El ejercicio aeróbico es un esfuerzo submáximo que implica a grandes masas musculares y se mantiene durante un tiempo prolongado. En pacientes con EPOC el entrenamiento físico tipo aeróbico no solo consigue una mejor adaptación cardiovascular sino que también mejora la función de la musculatura periférica. Esto se traduce en un aumento de la resistencia muscular, con fenómenos adaptativos a nivel de la bioenergética del músculo cuádriceps^{119,120} y de la estructura¹²¹.

El entrenamiento con cicloergómetro, o en tapiz rodante, es el ejercicio aeróbico más utilizado en la RR, sobre todo en los programas de régimen ambulatorio y ámbito hospitalario. La intensidad del entrenamiento es muy importante en la prescripción del ejercicio terapéutico. Se recomienda una intensidad de trabajo que oscila entre el 60 y el 80% de la capacidad de esfuerzo máxima, evaluada previamente mediante una prueba de esfuerzo cardiopulmonar, un

Tabla 3

Recomendaciones prácticas para el entrenamiento aeróbico y el entrenamiento de fuerza en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

	Entrenamiento aeróbico/resistencia	Entrenamiento de fuerza
Objetivo	Mejorar la capacidad aeróbica Mejorar la función musculatura periférica	Sobrecargar grandes masas musculares de MMSS y MMII Incrementar fuerza y resistencia musculares
Frecuencia	3-4 días/semana	2-3 días/semana
Modo	20-30 min	2-4 series de 6-12 repeticiones
Intensidad	60-80% de la WR_{max}	70-85% del una repetición máxima
Duración	8-12 semanas	8-12 semanas

MMII: músculos de las extremidades inferiores; MMSS: músculos de las extremidades superiores; WR_{max} : carga máxima.

mínimo de 8 semanas¹¹⁸ para conseguir un beneficio sustancial, y 12 semanas como duración óptima¹¹⁴ (tabla 3). Programas de ejercicio más prolongados pueden conseguir efectos mayores y más duraderos sobre todo en los índices de calidad de vida¹²².

Los diversos estudios demuestran consistentemente que el entrenamiento muscular aeróbico de resistencia es uno de los mejores tratamientos para la disfunción muscular y el restablecimiento de la capacidad de ejercicio de los pacientes EPOC. Es beneficioso en la clínica habitual y en estudios. Evidencia GRADE 1 A.

Entrenamiento interválico

Se trata de una modificación del entrenamiento aeróbico estándar en el que periodos cortos (de uno o 2 min de duración) de ejercicio de alta intensidad (80-120% de la capacidad máxima) se alternan de forma regular con periodos de igual duración de descanso o de trabajo a menor intensidad. De este modo, los pacientes alcanzan niveles altos de esfuerzo pero con menor disnea y fatiga, obteniéndose beneficios equivalentes a los del entrenamiento aeróbico clásico^{121,123,124}.

Los diversos estudios demuestran consistentemente que el entrenamiento interválico es uno de los mejores tratamientos para la disfunción muscular y el restablecimiento de la capacidad de ejercicio de los pacientes EPOC más graves. Es beneficioso en la clínica habitual y en estudios. Evidencia GRADE 1 A.

Entrenamiento tipo fuerza

Siguiendo el «principio de especificidad», un entrenamiento de fortalecimiento muscular es potencialmente más capaz de aumentar la fuerza y la masa de la musculatura ejercitada que el entrenamiento aeróbico clásico¹²⁵. La evidencia disponible apoya el uso del entrenamiento de fuerza en combinación con el entrenamiento general aeróbico (1 A), ya que así se consiguen incrementos adicionales en la fuerza muscular periférica^{114,118}. Para su aplicación en RR, habitualmente se recurre a los ejercicios de levantamiento de pesas para músculos de las extremidades inferiores y músculos de las extremidades superiores, realizados en aparatos gimnásticos con cargas elevadas, equivalentes al 70-85% del peso máximo que se puede movilizar en una única maniobra previa (o prueba de una repetición máxima), con pocas repeticiones¹¹⁸, en 2-3 sesiones por semana, durante 8-12 semanas^{114,118}.

Los diversos estudios demuestran consistentemente que el entrenamiento muscular de fuerza es uno de los mejores tratamientos para la disfunción muscular y el restablecimiento de la capacidad de ejercicio de los pacientes EPOC más graves. Es beneficioso en la clínica habitual y en estudios. Evidencia GRADE 1 A.

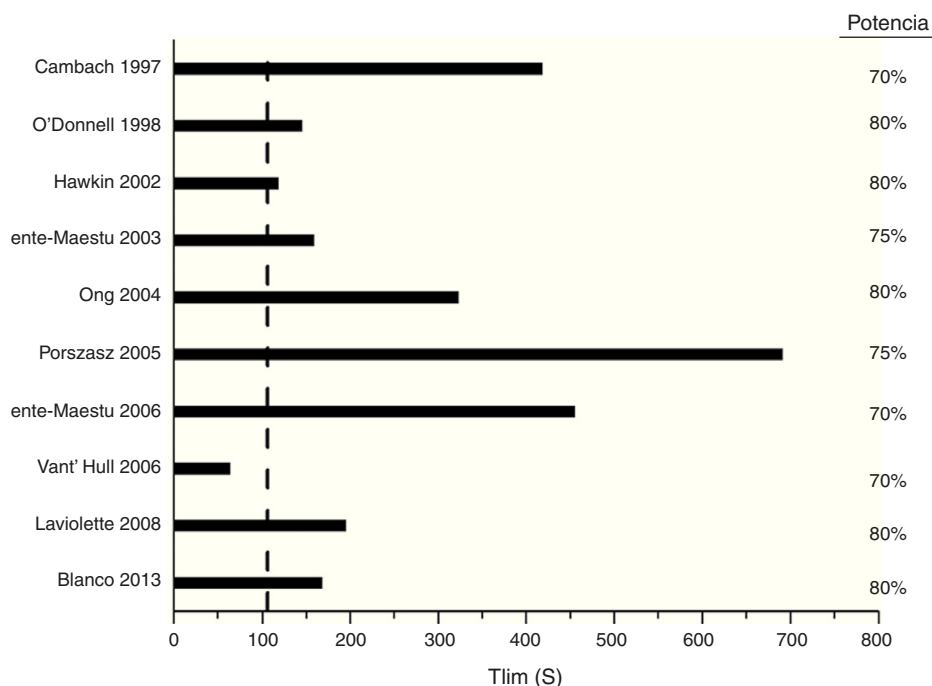


Figura 4. Selección de ensayos clínicos controlados que han utilizado pruebas a una potencia constante de intensidad alta para medir el efecto de intervenciones sobre los músculos de las extremidades inferiores. Potencia: intensidad a la que se hizo la prueba como porcentaje de la WR_{max} . Línea vertical: mínima diferencia clínicamente relevante.

Otras modalidades de entrenamiento

Formas alternativas muy prometedoras de entrenamiento muscular periférico en los programas de RR son la estimulación eléctrica transcutánea^{2,126,127} y la estimulación electromagnética¹²⁸, que es mejor tolerada pero menos estudiada.

Entrenamiento de músculos respiratorios

En pacientes con EPOC se ha demostrado que el entrenamiento muscular inspiratorio mejora la fuerza y la resistencia musculares, con beneficios en la disnea, en la capacidad funcional y en la calidad de vida¹²⁹. El entrenamiento específico de los músculos espiratorios mediante ejercicios de prensa abdominal es de dudosa eficacia. En general, el entrenamiento muscular inspiratorio debe realizarse 2 veces al día, a una intensidad de al menos el 30% de la PIM y en sesiones de unos 15 min de duración¹¹⁸. Está indicado fundamentalmente en pacientes con disfunción muscular respiratoria.

Los diversos estudios demuestran consistentemente que el entrenamiento de los músculos respiratorios puede ser beneficioso en pacientes EPOC con importante disfunción muscular respiratoria, en la clínica habitual y en estudios. Evidencia GRADE 1 B.

Otros tratamientos para la disfunción muscular no basados en el entrenamiento

Suplementos nutricionales y tratamiento hormonal

Las alteraciones nutricionales en pacientes con enfermedad respiratoria grave se cifran entre el 20 y el 40% y su génesis reviste un carácter multifactorial: desequilibrio entre el aporte y el gasto energético, la hipoxemia y el componente inflamatorio sistémico que frecuentemente acompaña a la enfermedad¹³⁰⁻¹³². La utilización de suplementos nutricionales de alto valor energético en estos enfermos (esteroides anabolizantes y hormona de crecimiento, antioxidantes y otras moléculas proteicas) de alto valor energético en estos enfermos ha arrojado resultados contradictorios en

la ganancia de peso y, sobre todo, en cuanto a su impacto en la recuperación funcional.

Suplementos nutricionales

El empleo de suplementos nutricionales en el manejo de los pacientes con EPOC es habitual, pero existe todavía escasa evidencia a su favor. Mientras que algunos autores han comunicado que se consiguen incrementos de peso y de masa magra, así como mejoras en la tolerancia al ejercicio, otros estudios no apoyan estos datos. En la revisión Cochrane más reciente¹³³ se incluye un metaanálisis de 17 ensayos clínicos aleatorizados¹³⁴⁻¹⁴⁸, con escasa evidencia en los pacientes que recibían suplementos nutricionales en cuanto a mejoría en el peso, masa magra, fuerza muscular respiratoria y distancia caminada durante la prueba de 6 min, que se puso de manifiesto fundamentalmente en los pacientes malnutridos.

Los estudios no demuestran consistentemente que los beneficios superen a los riesgos en la administración de los tratamientos. Es de esperar que futuras investigaciones de mayor calidad aún puedan aportar mayor conocimiento y ayuden a implementar estos tratamientos en la clínica diaria en el manejo de pacientes EPOC, de ponerse de manifiesto resultados más confiables que los actuales. Evidencia GRADE 2 B.

Esteroides anabolizantes

Hasta un 40% de los pacientes con EPOC muestran androgenopenia, que puede asociarse a pérdida de masa muscular¹⁴⁹. La administración de esteroides anabolizantes se ha asociado a ganancia de peso y de masa muscular, hecho que soporta su utilización como adyuvantes en programas de rehabilitación. Sin embargo, los resultados no están suficientemente contrastados y, de hecho, las recomendaciones de la Sociedad Europea Respiratoria (ERS) y la Sociedad Torácica Americana (ATS) sobre rehabilitación no los aconsejan¹¹⁴. En diversos estudios publicados se demostró que a pesar del incremento de peso y masa magra, no se obtuvieron mejorías en los parámetros de función pulmonar, tolerancia al ejercicio ni función muscular respiratoria (PIM), o periférica (fuerza de contracción de la mano)^{143,150-155}. Por otra parte, el metaanálisis

incluye no solo tratamiento con derivados androgénicos sino también un estudio sobre la hormona de crecimiento y un estudio con grelina (secretagoga de la anterior), así como estudios que asocian o no entrenamiento, sin haberse realizado un análisis por subgrupos. Todos estos factores limitan la interpretación del mencionado metaanálisis. En realidad, la combinación de suplementos nutricionales o andrógenos con entrenamiento muscular sí ha puesto de manifiesto un incremento en el peso, la masa magra, la PIM, la fuerza del cuádriceps, el trabajo máximo y el tiempo de resistencia al ejercicio¹⁵⁶.

Los estudios no demuestran consistentemente que los beneficios superen a los riesgos en la administración de los tratamientos. Es de esperar que futuras investigaciones de mayor calidad aun puedan aportar mayor conocimiento y ayuden a implementar estos tratamientos en la clínica diaria en el manejo de pacientes EPOC, de ponerse de manifiesto resultados más confiables que los actuales. Evidencia GRADE 2 B.

Hormona de crecimiento y grelina

El uso de hormona de crecimiento humana recombinante también se ha estudiado en pacientes con EPOC y desnutrición, en el contexto de programas de rehabilitación, con resultados escasamente concluyentes^{150,157}. Más recientemente se ha probado la utilización de grelina, en pacientes con EPOC y desnutrición, también incluidos en programas de rehabilitación. La grelina es una hormona polipeptídica que actúa fijándose sobre los receptores hipotalámicos estimulantes de hormona de crecimiento, incrementando su liberación. Además estimula también la liberación de factores orexígenos, que aumentan del apetito¹⁵⁸. Paradójicamente, los pacientes con EPOC y desnutrición pueden tener elevados los niveles de grelina¹⁵⁹, y los resultados publicados hasta la fecha con la administración exógena de esta sustancia son escasamente concluyentes¹⁶⁰⁻¹⁶².

Los estudios no demuestran consistentemente que los beneficios superen a los riesgos en la administración de los tratamientos. Es de esperar que futuras investigaciones de elevada calidad aun puedan aportar mayor conocimiento y ayuden a implementar estos tratamientos en la clínica diaria en el manejo de pacientes EPOC, de ponerse de manifiesto resultados mucho más confiables que los actuales. Evidencia GRADE 2 C.

Otros nutrientes

Otros productos analizados en relación con su capacidad de mejorar la función muscular y física de los pacientes con EPOC incluyen antioxidantes, vitaminas¹⁵⁹ y moléculas de alta capacidad energética, pero en general se trata de estudios aislados y no controlados, o ensayos con escaso número de pacientes, difíciles de reproducir^{163,164}.

Los estudios no demuestran consistentemente que los beneficios superen a los riesgos en la administración de los tratamientos. Es de esperar que futuras investigaciones de elevada calidad aun puedan aportar mayor conocimiento y ayuden a implementar estos tratamientos en la clínica diaria en el manejo de pacientes EPOC, de ponerse de manifiesto resultados mucho más confiables que los actuales. Evidencia GRADE 2 C.

Tratamientos no farmacológicos: ventilación mecánica no invasiva y heliox

Es un hecho conocido que la ventilación mecánica no invasiva (VMNI) consigue el descanso de los músculos respiratorios, lo que explica la mejoría de su función, puesta de manifiesto mediante un incremento en la PIM, la Pdi_{max} y el índice tensión/tiempo. Aunque escasos, algunos estudios han asociado el uso de VMNI a una mejor función de los músculos periféricos, puesta de manifiesto mediante un incremento en la fuerza y resistencia del cuádriceps¹⁶⁵,

probablemente como consecuencia de un mayor aporte de oxígeno a los músculos periféricos, fruto de la reducción en el trabajo respiratorio¹⁶⁶. Este mismo mecanismo se ha invocado para explicar el efecto de la respiración con heliox (mezcla de helio y oxígeno) sobre la función de los músculos periféricos. En una revisión Cochrane reciente, basada en un metaanálisis de 6 ensayos clínicos que evalúan los resultados de la VMNI durante un programa de ejercicio físico, se concluyó que las ligeras diferencias en capacidad de ejercicio y tolerancia al mismo son poco consistentes. En línea con las últimas recomendaciones de consenso establecidas por la ERS y ATS, no se recomienda la utilización de VMNI durante el entrenamiento muscular¹¹⁴, que quedaría reservada a pacientes hipercápnicos en programas de VMNI nocturna.

Los estudios no demuestran consistentemente que los beneficios superen a los riesgos en la administración de los tratamientos. Si bien futuras investigaciones aun puedan aportar mayor conocimiento y ayudar a implementar estos tratamientos en la clínica diaria en el manejo de pacientes EPOC. Evidencia GRADE 2 A.

Conclusiones

En resumen, una buena función de músculos respiratorios y de las extremidades es esencial para mantener la vida y un nivel aceptable de calidad de vida. Dicha función se ve afectada en numerosas enfermedades respiratorias, pudiendo condicionar problemas tanto para la vida social del enfermo como para sostener un nivel adecuado de ventilación. La función muscular puede y debe ser valorada en estos pacientes, con el fin de aplicar las medidas terapéuticas adecuadas. A la luz de la evidencia actual, el entrenamiento, con o sin suplementos nutricionales, es sin lugar a dudas la mejor estrategia terapéutica para incrementar la masa y la función musculares y la calidad de vida de los pacientes EPOC.

Agradecimientos

Los autores agradecen el soporte recibido por Ester Puig-Vilanova y Anael Barberán-García por su inestimable contribución en la revisión bibliográfica e incorporación de las referencias. También agradecen la colaboración de Anna Salazar, María Cortés-Badía y Paula Bassagañas-Òdena en la confección del listado de abreviaturas y de referencias en el documento.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar la versión íntegra del documento en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.arbres.2015.04.011](https://doi.org/10.1016/j.arbres.2015.04.011).

Bibliografía

- Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011;64:383–94.
- Maltais F, Decramer M, Casaburi R, Barreiro E, Burelle Y, Debigare R, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189:e15–62.
- Gea J, Agustí A, Roca J. Pathophysiology of muscle dysfunction in COPD. *J Appl Physiol* (1985). 2013;114:1222–34.
- Seymour JM, Spruit MA, Hopkinson NS, Natanek SA, Man WD, Jackson A, et al. The prevalence of quadriceps weakness in COPD and the relationship with disease severity. *Eur Respir J*. 2010;36:81–8.
- 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.
- 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.
- 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.

8. Marin-Corral J, Minguella J, Ramirez-Sarmiento AL, Hussain SN, Gea J, Barreiro E. Oxidized proteins and superoxide anion production in the diaphragm of severe COPD patients. *Eur Respir J*. 2009;33:1309–19.
9. Ferroselle C, Rabinovich R, Ausin P, Puig-Vilanova E, Coronell C, Sanchez F, et al. Does oxidative stress modulate limb muscle atrophy in severe COPD patients? *Eur Respir J*. 2012;40:851–62.
10. Gosker HR, Zeegers MP, Wouters EF, Schols AM. Muscle fibre type shifting in the vastus lateralis of patients with COPD is associated with disease severity: A systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2007;62:944–9.
11. 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.
12. Remels AH, Gosker HR, Langen RC, Schols AM. The mechanisms of cachexia underlying muscle dysfunction in COPD. *J Appl Physiol* (1985). 2013;114:1253–62.
13. Barreiro E, Peinado VI, Galdiz JB, Ferrer E, Marin-Corral J, Sanchez F, et al. Cigarette smoke-induced oxidative stress: A role in chronic obstructive pulmonary disease skeletal muscle dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:477–88.
14. Barreiro E, del Puerto-Nevado L, Puig-Vilanova E, Perez-Rial S, Sanchez F, Martinez-Galan L, et al. Cigarette smoke-induced oxidative stress in skeletal muscles of mice. *Respir Physiol Neurobiol*. 2012;182:9–17.
15. Barreiro E, Rabinovich R, Marin-Corral J, Barbera JA, Gea J, Roca J. Chronic endurance exercise induces quadriceps nitrosative stress in patients with severe COPD. *Thorax*. 2009;64:13–9.
16. Barreiro E, Ferrer D, Sanchez F, Minguella J, Marin-Corral J, Martinez-Llorens J, et al. Inflammatory cells and apoptosis in respiratory and limb muscles of patients with COPD. *J Appl Physiol* (1985). 2011;111:808–17.
17. Puig-Vilanova E, Ausin P, Martinez-Llorens J, Gea J, Barreiro E. Do epigenetic events take place in the vastus lateralis of patients with mild chronic obstructive pulmonary disease? *PLoS One*. 2014;9:e102296.
18. Puig-Vilanova E, Rodriguez DA, Lloreta J, Ausin P, Pascual-Guardia S, Broquetas J, et al. Oxidative stress, redox signaling pathways, and autophagy in cachectic muscles of male patients with advanced COPD and lung cancer. *Free Radic Biol Med*. 2015;79:91–108.
19. Puig-Vilanova E, Martínez-Llorens J, Ausin P, Roca J, Gea J, Barreiro E. Quadriceps muscle weakness and atrophy are associated with a differential epigenetic profile in advanced COPD. *Clin Sci*. 2015;128:905–21.
20. Similowski T, Yan S, Gauthier AP, Macklem PT, Bellemare F. Contractile properties of the human diaphragm during chronic hyperinflation. *N Engl J Med*. 1991;325:917–23.
21. Doucet M, Debigare R, Joannis DR, Cote C, LeBlanc P, Gregoire J, et al. Adaptation of the diaphragm and the vastus lateralis in mild-to-moderate COPD. *Eur Respir J*. 2004;24:971–9.
22. Orozco-Levi M, Gea J, Lloreta JL, Felez 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.
23. 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.
24. Ribera F, N'Guessan B, Zoll J, Fortin D, Serrurier B, Mettauer B, et al. Mitochondrial electron transport chain function is enhanced in inspiratory muscles of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:873–9.
25. Wijnhoven JH, Janssen AJ, van Kuppevelt TH, Rodenburg RJ, Dekhuijzen PN. Metabolic capacity of the diaphragm in patients with COPD. *Respir Med*. 2006;100:1064–71.
26. Puig-Vilanova E, Aguilo R, Rodriguez-Fuster A, Martinez-Llorens J, Gea J, Barreiro E. Epigenetic mechanisms in respiratory muscle dysfunction of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One*. 2014;9:e111514.
27. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:518–624.
28. Garcia-Rio F, Calle M, Burgos F, Casan P, del Campo F, Galdiz JB, et al. Spirometry. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR). *Arch Bronconeumol*. 2013;49:388–401.
29. Farrero E, Anton A, Egea CJ, Almaraz MJ, Masa JF, Utrabo I, et al. Guidelines for the management of respiratory complications in patients with neuromuscular disease. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). *Arch Bronconeumol*. 2013;49:306–13.
30. Morales P, Sanchis J, Cordero PJ, Diez JL. Maximum static respiratory pressures in adults. The reference values for a Mediterranean Caucasian population. *Arch Bronconeumol*. 1997;33:213–9.
31. Polkey MI, Green M, Moxham J. Measurement of respiratory muscle strength. *Thorax*. 1995;50:1131–5.
32. Martinez-Llorens J, Ausin P, Roig A, Balana A, Admetllo M, Munoz L, et al. Nasal inspiratory pressure: An alternative for the assessment of inspiratory muscle strength? *Arch Bronconeumol*. 2011;47:169–75.
33. Laroche CM, Carroll N, Moxham J, Green M. Clinical significance of severe isolated diaphragm weakness. *Am Rev Respir Dis*. 1988;138:862–6.
34. Steier J, Kaul S, Seymour J, Jolley C, Rafferty G, Man W, et al. The value of multiple tests of respiratory muscle strength. *Thorax*. 2007;62:975–80.
35. Bai TR, Rabinovitch BJ, Pardy RL. Near-maximal voluntary hyperpnea and ventilatory muscle function. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1984;57:1742–8.
36. Martyn JB, Moreno RH, Pare PD, Pardy RL. Measurement of inspiratory muscle performance with incremental threshold loading. *Am Rev Respir Dis*. 1987;135:919–23.
37. Orozco-Levi M, Gea J, Ferrer A, Mendez R, Ramirez-Sarmiento A, Maldonado D, et al. Expiratory muscle endurance in middle-aged healthy subjects. *Lung*. 2001;179:93–103.
38. Ramirez-Sarmiento A, Orozco-Levi M, Barreiro E, Mendez R, Ferrer A, Broquetas J, et al. Expiratory muscle endurance in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2002;57:132–6.
39. Ramirez-Sarmiento A, Orozco-Levi M, Guell R, Barreiro E, Hernandez N, Mota S, et al. Inspiratory muscle training in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Structural adaptation and physiologic outcomes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:1491–7.
40. Cattrysse E, Zinzen E, Caboor D, Duquet W, van Roy P, Clarys JP. Anthropometric fractionation of body mass: Matiegka revisited. *J Sports Sci*. 2002;20:717–23.
41. Schols AM, Wouters EF, Soeters PB, Westerterp KR. Body composition by bioelectrical-impedance analysis compared with deuterium dilution and skinfold anthropometry in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr*. 1991;53:421–4.
42. Lukaski HC, Johnson PE, Bolonchuk WW, Lykken GI. Assessment of fat-free mass using bioelectrical impedance measurements of the human body. *Am J Clin Nutr*. 1985;41:810–7.
43. Kim J, Wang Z, Heymsfield SB, Baumgartner RN, Gallagher D. Total-body skeletal muscle mass: estimation by a new dual-energy X-ray absorptiometry method. *Am J Clin Nutr*. 2002;76:378–83.
44. Marquis K, Debigare R, Lacasse Y, LeBlanc P, Jobin J, Carrier G, et al. Midthigh muscle cross-sectional area is a better predictor of mortality than body mass index in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:809–13.
45. Mathur S, Takai KP, Macintyre DL, Reid D. Estimation of thigh muscle mass with magnetic resonance imaging in older adults and people with chronic obstructive pulmonary disease. *Phys Ther*. 2008;88:219–30.
46. Seymour JM, Ward K, Sidhu PS, Puthucherry Z, Steier J, Jolley CJ, et al. Ultrasound measurement of rectus femoris cross-sectional area and the relationship with quadriceps strength in COPD. *Thorax*. 2009;64:418–23.
47. Hayot M, Michaud A, Koehlin C, Caron MA, LeBlanc P, Prefaut C, et al. Skeletal muscle microbiopsy: A validation study of a minimally invasive technique. *Eur Respir J*. 2005;25:431–40.
48. Coggan AR. Muscle biopsy as a tool in the study of aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1995;50:30–4.
49. Pitta T, Troosters T, Probst VS, Spruit MA, Decramer M, Gosselink R. Quantifying physical activity in daily life with questionnaires and motion sensors in COPD. *Eur Respir J*. 2006;27:1040–55.
50. Lenman JAR. *Clinical Neurophysiology*. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1975.
51. Roussos C, Aubier M. Neural drive and electromechanical alterations in the fatiguing diaphragm. *Human Muscle Fatigue: Physiological Mechanisms*. Ciba Foundation Symposium 82 ed. Pitman Medical London; 1981.
52. Walton JN. *Disorders of the Voluntary Muscle*. 4th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1980.
53. Yoon Y, Mansour J, Simon SR. Muscle activities during gait. *Orthop Trans*. 1981;5:229–31.
54. Puhon MA, Siebeling L, Zoller M, Muggensturm P, ter Riet G. Simple functional performance tests and mortality in COPD. *Eur Respir J*. 2013;42:956–63.
55. Spruit MA, Sillen MJ, Groenen MT, Wouters EF, Franssen FM. New normative values for handgrip strength: Results from the UK Biobank. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14:775–811.
56. Luna-Heredia E, Martin-Pena G, Ruiz-Galiana J. Handgrip dynamometer in healthy adults. *Clin Nutr*. 2005;24:250–8.
57. Edwards RH, Young A, Hosking GP, Jones DA. Human skeletal muscle function: Description of tests and normal values. *Clin Sci Mol Med*. 1977;52:283–90.
58. Stevens JE, Binder-Macleod S, Snyder-Mackler L. Characterization of the human quadriceps muscle in active elders. *Arch Phys Med Rehabil*. 2001;82:973–8.
59. Coronell C, Orozco-Levi M, Mendez R, Ramirez-Sarmiento A, Galdiz JB, Gea J. Relevance of assessing quadriceps endurance in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2004;24:129–36.
60. Malaguti C, Napoli LM, Villaca D, Neder JA, Nery LE, dal Corso S. Relationship between peripheral muscle structure and function in patients with chronic obstructive pulmonary disease with different nutritional status. *J Strength Cond Res*. 2011;25:1795–803.
61. Man WD, Soliman MG, Gearing J, Radford SG, Rafferty GF, Gray BJ, et al. Symptoms and quadriceps fatigability after walking and cycling in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:562–7.
62. Polkey MI, Kyroussis D, Hamnegard CH, Mills GH, Green M, Moxham J. Quadriceps strength and fatigue assessed by magnetic stimulation of the femoral nerve in man. *Muscle Nerve*. 1996;19:549–55.
63. ATS Statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:111–7.
64. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Stringer WW, Whipp BJ, Sietsema KE, et al. *Principles of Exercise Testing and Interpretation*. 5th ed Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
65. Weisman IM, Zeballos RJ. An integrated approach to the interpretation of cardiopulmonary exercise testing. *Clin Chest Med*. 1994;15:421–45.
66. Holland AE, Hill CJ, Rasekaba T, Lee A, Naughton MT, McDonald CF. Updating the minimal important difference for six-minute walk distance in

- patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Phys Med Rehabil.* 2010;91:221–5.
67. Keyser RE, Woolstenhulme JG, Chin LM, Nathan SD, Weir NA, Connors G, et al. Cardiorespiratory function before and after aerobic exercise training in patients with interstitial lung disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2015;35:47–55.
 68. Mainguy V, Malenfant S, Neyron AS, Saey D, Maltais F, Bonnet S, et al. Alternatives to the six-minute walk test in pulmonary arterial hypertension. *PLoS One.* 2014;9:e103626.
 69. Polkey MI, Spruit MA, Edwards LD, Watkins ML, Pinto-Plata V, Vestbo J, et al. Six-minute-walk test in chronic obstructive pulmonary disease: Minimal clinically important difference for death or hospitalization. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187:382–6.
 70. Puhan MA, Chandra D, Mosenifar Z, Ries A, Make B, Hansel NN, et al. The minimal important difference of exercise tests in severe COPD. *Eur Respir J.* 2011;37:784–90.
 71. Rastogi D, Khan UI, Isasi CR, Coupey SM. Associations of obesity and asthma with functional exercise capacity in urban minority adolescents. *Pediatr Pulmonol.* 2012;47:1061–9.
 72. Tabata M, Shimizu R, Kamekawa D, Kato M, Kamiya K, Akiyama A, et al. Six-minute walk distance is an independent predictor of hospital readmission in patients with chronic heart failure. *Int Heart J.* 2014;55:331–6.
 73. Fletcher GF, Balady G, Froelicher VF, Hartley LH, Haskell WL, Pollock ML. Exercise standards. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Writing Group. *Circulation.* 1995;91:580–615.
 74. Pina IL, Balady GJ, Hanson P, Labovitz AJ, Madonna DW, Myers J. Guidelines for clinical exercise testing laboratories. A statement for healthcare professionals from the Committee on Exercise and Cardiac Rehabilitation, American Heart Association. *Circulation.* 1995;91:912–21.
 75. Hernandez NA, Wouters EF, Meijer K, Annegarn J, Pitta F, Spruit MA. Reproducibility of 6-minute walking test in patients with COPD. *Eur Respir J.* 2011;38:261–7.
 76. Casanova C, Cote C, Marin JM, Pinto-Plata V, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, et al. Distance and oxygen desaturation during the 6-min walk test as predictors of long-term mortality in patients with COPD. *Chest.* 2008;134:746–52.
 77. Forman DE, Fleg JL, Kitzman DW, Brawner CA, Swank AM, McKelvie RS, et al. 6-min walk test provides prognostic utility comparable to cardiopulmonary exercise testing in ambulatory outpatients with systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:2653–61.
 78. Garcia-Rio F, Lores V, Mediano O, Rojo B, Hernanz A, Lopez-Collazo E, et al. Daily physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease is mainly associated with dynamic hyperinflation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180:506–12.
 79. Hasin T, Topilsky Y, Kremers WK, Boilson BA, Schirger JA, Edwards BS, et al. Usefulness of the six-minute walk test after continuous axial flow left ventricular device implantation to predict survival. *Am J Cardiol.* 2012;110:1322–8.
 80. Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, Taylor J, Celli BR. The 6-min walk distance: Change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur Respir J.* 2004;23:28–33.
 81. Swigris JJ, Wamboldt FS, Behr J, du Bois RM, King TE, Raghu G, et al. The 6 minute walk in idiopathic pulmonary fibrosis: Longitudinal changes and minimum important difference. *Thorax.* 2010;65:173–7.
 82. Casas A, Vilario J, Rabinovich R, Mayer A, Barbera JA, Rodriguez-Roisin R, et al. Encouraged 6-min walking test indicates maximum sustainable exercise in COPD patients. *Chest.* 2005;128:55–61.
 83. Blanco I, Villaquiran C, Valera JL, Molina-Molina M, Xaubet A, Rodriguez-Roisin R, et al. Peak oxygen uptake during the six-minute walk test in diffuse interstitial lung disease and pulmonary hypertension. *Arch Bronconeumol.* 2010;46:122–8.
 84. Neder JA, Jones PW, Nery LE, Whipp BJ. Determinants of the exercise endurance capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. The power-duration relationship. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:497–504.
 85. Holland AE, Nici L. The return of the minimum clinically important difference for 6-minute-walk distance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187:335–6.
 86. Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:1384–7.
 87. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:211–77.
 88. Andrianopoulos V, Wagers SS, Groenen MT, Vanfleteren LE, Franssen FM, Smeenk FW, et al. Characteristics and determinants of endurance cycle ergometry and six-minute walk distance in patients with COPD. *BMC Pulm Med.* 2014;14:97.
 89. Guazzi M, Adams V, Conraads V, Halle M, Mezzani A, Vanhees L, et al. EACPR/AHA Scientific Statement. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Circulation.* 2012;126:2261–74.
 90. Palange P, Ward SA, Carlsen KH, Casaburi R, Gallagher CG, Gosselink R, et al. Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. *Eur Respir J.* 2007;29:185–209.
 91. Carter R, Riantawan P, Banham SW, Sturrock RD. An investigation of factors limiting aerobic capacity in patients with ankylosing spondylitis. *Respir Med.* 1999;93:700–8.
 92. Eschenbacher WL, Mannina A. An algorithm for the interpretation of cardiopulmonary exercise tests. *Chest.* 1990;97:263–7.
 93. Ganju AA, Fuladi AB, Tayade BO, Ganju NA. Cardiopulmonary exercise testing in evaluation of patients of chronic obstructive pulmonary disease. *Indian J Chest Dis Allied Sci.* 2011;53:87–91.
 94. McNicholl DM, Megarry J, McGarvey LP, Riley MS, Heaney LG. The utility of cardiopulmonary exercise testing in difficult asthma. *Chest.* 2011;139:1117–23.
 95. Medinger AE, Chan TW, Arabian A, Rohatgi PK. Interpretive algorithms for the symptom-limited exercise test: Assessing dyspnea in Persian Gulf war veterans. *Chest.* 1998;113:612–8.
 96. Messner-Pellenc P, Ximenes C, Brasileiro CF, Mercier J, Grolleau R, Prefaut CG. Cardiopulmonary exercise testing. Determinants of dyspnea due to cardiac or pulmonary limitation. *Chest.* 1994;106:354–60.
 97. Plankeel JF, McMullen B, MacIntyre NR. Exercise outcomes after pulmonary rehabilitation depend on the initial mechanism of exercise limitation among non-oxygen-dependent COPD patients. *Chest.* 2005;127:110–6.
 98. Sexauer WP, Cheng HK, Fiel SB. Utility of the breathing reserve index at the anaerobic threshold in determining ventilatory-limited exercise in adult cystic fibrosis patients. *Chest.* 2003;124:1469–75.
 99. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:e44–164.
 100. Roca J, Whipp BJ. *Clinical Exercise Testing.* 1st ed Lausanne; 1997.
 101. Hansen JE, Sun XG, Yasunobu Y, Garafano RP, Gates G, Barst RJ, et al. Reproducibility of cardiopulmonary exercise measurements in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2004;126:816–24.
 102. McKone EF, Barry SC, FitzGerald MX, Gallagher CG. Reproducibility of maximal exercise ergometer testing in patients with cystic fibrosis. *Chest.* 1999;116:363–8.
 103. Nosedá A, Carpioux JP, Prigogine T, Schmerber J. Lung function, maximum and submaximum exercise testing in COPD patients: Reproducibility over a long interval. *Lung.* 1989;167:247–57.
 104. Keteyian SJ, Brawner CA, Ehrman JK, Ivanhoe R, Boehmer JP, Abraham WT. Reproducibility of peak oxygen uptake and other cardiopulmonary exercise parameters: implications for clinical trials and clinical practice. *Chest.* 2010;138:950–5.
 105. O'Donnell DE, Travers J, Webb KA, He Z, Lam YM, Hamilton A, et al. Reliability of ventilatory parameters during cycle ergometry in multicentre trials in COPD. *Eur Respir J.* 2009;34:866–74.
 106. Davies EJ, Moxham T, Rees K, Singh S, Coats AJ, Ebrahim S, et al. Exercise based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010. CD003331.
 107. Casaburi R, Patessio A, Ioli F, Zanaboni S, Donner CF, Wasserman K. Reductions in exercise lactic acidosis and ventilation as a result of exercise training in patients with obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis.* 1991;143:9–18.
 108. Chan L, Chin LM, Kennedy M, Woolstenhulme JG, Nathan SD, Weinstein AA, et al. Benefits of intensive treadmill exercise training on cardiorespiratory function and quality of life in patients with pulmonary hypertension. *Chest.* 2013;143:333–43.
 109. De Jong W, Grevink RG, Roorda RJ, Kaptein AA, van der Schans CP. Effect of a home exercise training program in patients with cystic fibrosis. *Chest.* 1994;105:463–8.
 110. Neder JA, Nery LE, Silva AC, Cabral AL, Fernandes AL. Short-term effects of aerobic training in the clinical management of moderate to severe asthma in children. *Thorax.* 1999;54:202–6.
 111. Puente-Maestu L, Sanz ML, Sanz P, Cubillo JM, Mayol J, Casaburi R. Comparison of effects of supervised versus self-monitored training programmes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2000;15:517–25.
 112. Benzo RP, Paramesh S, Patel SA, Slivka WA, Sciruba FC. Optimal protocol selection for cardiopulmonary exercise testing in severe COPD. *Chest.* 2007;132:1500–5.
 113. Puente-Maestu L, Villar F, de Miguel J, Stringer WW, Sanz P, Sanz ML, et al. Clinical relevance of constant power exercise duration changes in COPD. *Eur Respir J.* 2009;34:340–5.
 114. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, ZuWallack R, Nici L, Rochester C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188:e13–64.
 115. Andrianopoulos V, Klijn P, Franssen FM, Spruit MA. Exercise training in pulmonary rehabilitation. *Clin Chest Med.* 2014;35:313–22.
 116. Guell Rous MR, Diaz LS, Rodriguez TG, Morante VF, San MM, Cejudo P, et al. Pulmonary rehabilitation. *Arch Bronconeumol.* 2014;50:332–44.
 117. Bolton CE, Bevan-Smith EF, Blakey JD, Crowe P, Elkin SL, Garrod R, et al. British Thoracic Society guideline on pulmonary rehabilitation in adults. *Thorax.* 2013;68:ii1–30.
 118. Guell MR, Cejudo P, Rodriguez-Trigo G, Galdiz JB, Casolive V, Regueiro M, et al. Standards for quality care in respiratory rehabilitation in patients with chronic pulmonary disease. Quality Healthcare Committee. Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (SEPAR). *Arch Bronconeumol.* 2012;48:396–404.
 119. Puente-Maestu L, Tena T, Trascasa C, Perez-Parra J, Godoy R, Garcia MJ, et al. Training improves muscle oxidative capacity and oxygenation recovery kinetics in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Appl Physiol.* 2003;88:580–7.

120. Vogiatzis I, Terzis G, Stratakos G, Cherouveim E, Athanasopoulos D, Spetsiotsi S, et al. Effect of pulmonary rehabilitation on peripheral muscle fiber remodeling in patients with COPD in GOLD stages II to IV. *Chest*. 2011;140:744–52.
121. Vogiatzis I, Terzis G, Nanas S, Stratakos G, Simoes DC, Georgiadou O, et al. Skeletal muscle adaptations to interval training in patients with advanced COPD. *Chest*. 2005;128:3838–45.
122. Beauchamp MK, Janaudis-Ferreira T, Goldstein RS, Brooks D. Optimal duration of pulmonary rehabilitation for individuals with chronic obstructive pulmonary disease — a systematic review. *Chron Respir Dis*. 2011;8:129–40.
123. Beauchamp MK, Nonoyama M, Goldstein RS, Hill K, Dolmage TE, Mathur S, et al. Interval versus continuous training in individuals with chronic obstructive pulmonary disease — a systematic review. *Thorax*. 2010;65:157–64.
124. Vogiatzis I, Nanas S, Roussos C. Interval training as an alternative modality to continuous exercise in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2002;20:12–9.
125. Ortega F, Toral J, Cejudo P, Villagomez R, Sanchez H, Castillo J, et al. Comparison of effects of strength and endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:669–74.
126. Sillen MJ, Franssen FM, Gosker HR, Wouters EF, Spruit MA. Metabolic and structural changes in lower-limb skeletal muscle following neuromuscular electrical stimulation: A systematic review. *PLoS One*. 2013;8:e69391.
127. Sillen MJ, Franssen FM, Delbressine JM, Vaes AW, Wouters EF, Spruit MA. Efficacy of lower-limb muscle training modalities in severely dyspnoeic individuals with COPD and quadriceps muscle weakness: Results from the DICES trial. *Thorax*. 2014;69:525–31.
128. Bustamante V, Lopez de Santa ME, Gorostiza A, Jimenez U, Galdiz JB. Muscle training with repetitive magnetic stimulation of the quadriceps in severe COPD patients. *Respir Med*. 2010;104:237–45.
129. Gosselink R, de Vos J, van den Heuvel SP, Segers J, Decramer M, Kwakkel G. Impact of inspiratory muscle training in patients with COPD: What is the evidence? *Eur Respir J*. 2011;37:416–25.
130. Laveneziana P, Palange P. Physical activity, nutritional status and systemic inflammation in COPD. *Eur Respir J*. 2012;40:522–9.
131. Raguso CA, Luthy C. Nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease: Role of hypoxia. *Nutrition*. 2011;27:138–43.
132. Vermeeren MA, Creutzberg EC, Schols AM, Postma DS, Pieters WR, Roldaan AC, et al. Prevalence of nutritional depletion in a large out-patient population of patients with COPD. *Respir Med*. 2006;100:1349–55.
133. Ferreira IM, Brooks D, White J, Goldstein R. Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD000998.
134. Ali T, Bennoor KS, Begum N. Effects of nutritional modification on anthropometry and lung functions of COPD patients. *Chest*. 2007;132:532–8.
135. Efthimiou J, Fleming J, Gomes C, Spiro SG. The effect of supplementary oral nutrition in poorly nourished patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1988;137:1075–82.
136. Fuenzalida CE, Petty TL, Jones ML, Jarrett S, Harbeck RJ, Terry RW, et al. The immune response to short-term nutritional intervention in advanced chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1990;142:49–56.
137. Goris AH, Vermeeren MA, Wouters EF, Schols AM, Westerterp KR. Energy balance in depleted ambulatory patients with chronic obstructive pulmonary disease: The effect of physical activity and oral nutritional supplementation. *Br J Nutr*. 2003;89:725–31.
138. Hoogendoorn M, van Wetering CR, Schols AM, Rutten-van Molken MP. Is INTERdisciplinary COMMunity-based COPD management (INTERCOM) cost-effective? *Eur Respir J*. 2010;35:79–87.
139. Knowles JB, Fairbairn MS, Wiggs BJ, Chan-Yan C, Pardy RL. Dietary supplementation and respiratory muscle performance in patients with COPD. *Chest*. 1988;93:977–83.
140. Lewis MI, Belman MJ, Dorr-Uyemura L. Nutritional supplementation in ambulatory patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1987;135:1062–8.
141. Otte KE, Ahlburg P, d'Amore F, Stellfeld M. Nutritional repletion in malnourished patients with emphysema. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1989;13:152–6.
142. Rogers RM, Donahoe M, Costantino J. Physiologic effects of oral supplemental feeding in malnourished patients with chronic obstructive pulmonary disease. A randomized control study. *Am Rev Respir Dis*. 1992;146:1511–7.
143. Schols AM, Soeters PB, Mostert R, Pluymers RJ, Wouters EF. Physiologic effects of nutritional support and anabolic steroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A placebo-controlled randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:1268–74.
144. Steiner MC, Barton RL, Singh SJ, Morgan MD. Nutritional enhancement of exercise performance in chronic obstructive pulmonary disease: A randomised controlled trial. *Thorax*. 2003;58:745–51.
145. Sugawara K, Takahashi H, Kasai C, Kiyokawa N, Watanabe T, Fujii S, et al. Effects of nutritional supplementation combined with low-intensity exercise in malnourished patients with COPD. *Respir Med*. 2010;104:1883–9.
146. Sugawara K, Takahashi H, Kashiwagura T, Yamada K, Yanagida S, Homma M, et al. Effect of anti-inflammatory supplementation with whey peptide and exercise therapy in patients with COPD. *Respir Med*. 2012;106:1526–34.
147. Weekes CE, Emery PW, Elia M. Dietary counselling and food fortification in stable COPD: A randomised trial. *Thorax*. 2009;64:326–31.
148. Whittaker JS, Ryan CF, Buckley PA, Road JD. The effects of refeeding on peripheral and respiratory muscle function in malnourished chronic obstructive pulmonary disease patients. *Am Rev Respir Dis*. 1990;142:283–8.
149. Samaras N, Samaras D, Chambellan A, Pichard C, Thibault R. Pulmonary rehabilitation: The reference therapy for undernourished patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Biomed Res Int*. 2014;2014:248420.
150. Burdet L, de Muralat B, Schutz Y, Pichard C, Fitting JW. Administration of growth hormone to underweight patients with chronic obstructive pulmonary disease. A prospective, randomized, controlled study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156:1800–6.
151. Casaburi R, Bhasin S, Cosentino L, Porszasz J, Somfay A, Lewis MI, et al. Effects of testosterone and resistance training in men with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:870–8.
152. Creutzberg EC, Wouters EF, Mostert R, Pluymers RJ, Schols AM. A role for anabolic steroids in the rehabilitation of patients with COPD? A double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Chest*. 2003;124:1733–40.
153. Ferreira IM, Verreschi IT, Nery LE, Goldstein RS, Zamel N, Brooks D, et al. The influence of 6 months of oral anabolic steroids on body mass and respiratory muscles in undernourished COPD patients. *Chest*. 1998;114:19–28.
154. Sharma S, Arneja A, McLean L, Duerksen D, Leslie W, Sciberras D, et al. Anabolic steroids in COPD: A review and preliminary results of a randomized trial. *Chron Respir Dis*. 2008;5:169–76.
155. Svartberg J, Aasebo U, Hjalmarson A, Sundsfjord J, Jorde R. Testosterone treatment improves body composition and sexual function in men with COPD, in a 6-month randomized controlled trial. *Respir Med*. 2004;98:906–13.
156. Pison CM, Cano NJ, Cherion C, Caron F, Court-Fortune, Antonini MT, et al. Multimodal nutritional rehabilitation improves clinical outcomes of malnourished patients with chronic respiratory failure: A randomised controlled trial. *Thorax*. 2011;66:953–60.
157. Pape GS, Friedman M, Underwood LE, Clemmons DR. The effect of growth hormone on weight gain and pulmonary function in patients with chronic obstructive lung disease. *Chest*. 1991;99:1495–500.
158. DeBoer MD. Ghrelin and cachexia: Will treatment with GHSR-1a agonists make a difference for patients suffering from chronic wasting syndromes? *Mol Cell Endocrinol*. 2011;340:97–105.
159. Itoh M, Tsuji T, Nemoto K, Nakamura H, Aoshiba K. Undernutrition in patients with COPD and its treatment. *Nutrients*. 2013;5:1316–35.
160. Nagaya N, Itoh T, Murakami S, Oya H, Uematsu M, Miyatake K, et al. Treatment of cachexia with ghrelin in patients with COPD. *Chest*. 2005;128:1187–93.
161. Miki K, Maekura R, Nagaya N, Nakazato M, Kimura H, Murakami S, et al. Ghrelin treatment of cachectic patients with chronic obstructive pulmonary disease: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *PLoS One*. 2012;7:e35708.
162. Miki K, Maekura R, Nagaya N, Kitada S, Miki M, Yoshimura K, et al. Effects of ghrelin treatment on exercise capacity in underweight COPD patients: A substudy of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ghrelin treatment. *BMC Pulm Med*. 2013;13:37.
163. Deacon SJ, Vincent EE, Greenhaff PL, Fox J, Steiner MC, Singh SJ, et al. Randomized controlled trial of dietary creatine as an adjunct therapy to physical training in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:233–9.
164. Fuld JP, Kilduff LP, Neder JA, Pitsiladis Y, Lean ME, Ward SA, et al. Creatine supplementation during pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60:531–7.
165. Borghi-Silva A, di Thommazo L, Pantoni CB, Mendes RG, Salvini TF, Costa D. Non-invasive ventilation improves peripheral oxygen saturation and reduces fatigability of quadriceps in patients with COPD. *Respirology*. 2009;14:537–44.
166. Moga AM, de Marchie M, Saey D, Spahija J. Mechanisms of non-pharmacologic adjunct therapies used during exercise in COPD. *Respir Med*. 2012;106:614–26.