

## Artículo

# Particularidades fisiopatológicas de las alteraciones musculares en el paciente con EPOC

J. Gea, M. Orozco-Levi y E. 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. Barcelona.*

## Resumen

Los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) presentan con frecuencia disfunción de sus músculos esqueléticos, sean respiratorios o localizados en las extremidades. Esta disfunción puede aparecer incluso en fases relativamente precoces y condiciona los síntomas y calidad de vida del paciente. En el caso de los músculos respiratorios, los factores que parecen determinar la disfunción muscular son sobre todo los cambios en la configuración torácica y el desequilibrio entre ofertas energéticas al músculo disminuidas y demandas elevadas. Sin embargo, los músculos respiratorios muestran signos de adaptación estructural y metabólica a dicha situación, compensando parcialmente los efectos deletéreos de los factores antes mencionados. Por su parte, en los músculos de las extremidades, sobre todo de las inferiores, la disfunción parece debida fundamentalmente al decondicionamiento por reducción en la actividad física. Los cambios estructurales en estos músculos son de tipo involutivo. Tanto en los músculos respiratorios como en los periféricos, otros factores como las alteraciones nutricionales, inflamación, estrés oxidativo, determinados fármacos y la presencia de comorbilidad parecen jugar también un papel relevante. Todos ellos condicionarán tanto disfunción como cambios estructurales, que serán heterogéneos para los diferentes grupos musculares en cada paciente.

(*Nutr Hosp* 2006, 21:62-8)

Palabras clave: *Músculos Respiratorios. Músculos Periféricos. EPOC. Adaptación. Disfunción Muscular.*

## PHYSIOLOGIC PARTICULARITIES OF MUSCLE IMPAIRMENTS IN THE PATIENT WITH COPD

### Abstract

Patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) frequently have skeletal muscle dysfunction, of either respiratory muscles or those located of the limbs. This dysfunction may appear even at relatively early stages and it conditions symptoms and patient's quality of life. In the case of respiratory muscles, factors that seem to determine muscle dysfunction are, particularly, changes in thorax configuration and an unbalance between decreased energy availability and increased energy demands by the muscle. However, respiratory muscles show signs of structural and metabolic adaptation to this situation, partially compensating the above-mentioned deleterious effects. However, at muscles of the limbs, particularly of the lower limbs, dysfunction seems to be essentially due to deconditioning by physical activity reduction. Structural changes in these muscles are involutive in nature. At both respiratory and peripheral muscles, other factors such as nutritional impairments, inflammation, oxidative stress, some drugs, and the presence of comorbidity seem to play a relevant role. All of them will condition both dysfunction and structural changes, which will be heterogeneous for the different muscle groups in each patient.

(*Nutr Hosp* 2006, 21:62-8)

Key words: *Respiratory Muscles. Peripheral Muscles. COPD. Adaptation. Muscle Dysfunction.*

---

Correspondencia: Joaquim Gea  
Servei de Pneumologia, Hospital del Mar  
Pg Marítim, 27, E  
08003 Barcelona  
E-mail: jgea@imim.es

Los músculos esqueléticos son esenciales para la vida de los organismos superiores. Además, han contribuido notablemente al desarrollo social y cultural en la especie humana. Al tratarse de elementos contráctiles producen el movimiento de los huesos sobre las articulaciones, y por tanto son elementos clave en la obtención del movimiento. Gracias a los músculos esqueléticos nos desplazamos, creamos objetos y somos capaces de manipularlos con precisión. Pero además existen unos músculos especializados en generar cambios en el tamaño de la caja torácica. Estos cambios, junto a la retracción elástica inherente al propio pulmón, provocarán las modificaciones de presión intratorácica que llevan a la entrada de aire en los pulmones, y su posterior salida con la relajación muscular. Este fenómeno, denominado ventilación, permite un adecuado intercambio pulmonar de gases y por tanto mantener el metabolismo aerobio, que es el más eficiente para nuestro organismo.

Cuando los músculos, sean respiratorios o de las extremidades, fracasan en sus tareas, se produce la disfunción muscular. Esta conlleva un mayor o menor grado de incapacidad, que repercute directamente en la calidad de vida del paciente. Por un lado, su movilidad se ve reducida. Por otro, al fracasar el intercambio pulmonar de gases, el oxígeno no llega a los tejidos y se producen cambios ácidos en el pH tanto por retención de anhídrido carbónico como por acumulación de catabolitos del metabolismo anaerobio.

### Fisiología de los músculos respiratorios

Dependiendo de la fase del ciclo ventilatorio en que intervienen predominantemente, los músculos respiratorios se dividen en *inspiratorios* y *expiratorios*. La inspiración es un proceso activo, que requiere contracción muscular y gasto energético (en concreto, un 3-5% del consumo total de oxígeno del organismo). El principal músculo inspiratorio en sujetos sanos y en reposo es el diafragma, constituido por una porción que facilita el anclaje en las estructuras vecinas (diafragma crural) y otra que actúa predominantemente como émbolo (diafragma costal). Sin embargo, cuando las cargas ventilatorias aumentan, sea por enfermedad o por la necesidad de incrementar temporalmente la ventilación, otros músculos juegan un papel progresivamente importante. Se trata sobre todo de los intercostales externos y los internos paraesternales. En menor medida participan en el esfuerzo ventilatorio los escalenos, el esternocleidomastoideo, el dorsal ancho, los serratos y los pectorales. En general, basta la mera relajación de todos estos músculos para que la propia retracción elástica del pulmón produzca la fase espiratoria. Si fuera necesario un mayor esfuerzo espiratorio se reclutan otros grupos musculares tanto en el abdomen (rectos, oblicuos mayor y menor y transversos) como en la caja torácica (intercostales internos no paraesternales).

Tanto los músculos de las extremidades como los ventilatorios muestran dos propiedades fundamentales, la *fuerza* o capacidad para desarrollar un esfuerzo contráctil máximo; y la *resistencia* o cualidad de mantener un esfuerzo contráctil submáximo en el tiempo. Se conoce como *disfunción muscular* la situación en que los músculos ven reducida una o ambas propiedades, siendo incapaces de desarrollar sus misiones fisiológicas.

Las alteraciones de la función muscular no siempre son fruto de enfermedades primariamente localizadas en las estructuras neuromusculares. En muchas ocasiones, los músculos también se afectan de forma secundaria. Es el caso de las deformidades de la caja torácica, la insuficiencia cardíaca crónica, la artritis reumatoide y la propia enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)<sup>1-3</sup>. Los músculos estriados, llamados así por su aspecto macroscópico característico, también pueden verse afectados por los tratamientos farmacológicos empleados en algunas de estas entidades.

### Los músculos en la EPOC

La EPOC es una entidad extraordinariamente relevante por su elevada prevalencia y los altos costes sociosanitarios que comporta. Su causa fundamental es el tabaco, aunque otros factores parecen también jugar un papel en su etiopatogenia. La EPOC se caracteriza por inflamación pulmonar y de la vía aérea, así como por una dificultad al flujo del aire a través de esta última<sup>4</sup>. Aunque los síntomas se inician de forma insidiosa, con el tiempo acaban limitando la capacidad funcional del paciente. Uno de los síntomas predominantes en la fase más avanzada de la enfermedad es la limitación al ejercicio que, sorprendentemente, no sólo es de causa ventilatoria, sino también muscular periférica<sup>2</sup>. Este hecho es el que inicialmente llamó la atención de fisiopatólogos y clínicos sobre los evidentes efectos sistémicos, y concretamente musculares, de la enfermedad pulmonar. Actualmente se cree que la disfunción muscular que acompaña a la EPOC es de origen multifactorial y con diferente expresión según sea el territorio muscular analizado. Se observa sobre todo en pacientes con EPOC avanzada, pero también es detectable en la enfermedad moderada y aún ligera<sup>5</sup>.

Los *músculos respiratorios en la EPOC*. La función del diafragma se halla alterada en la EPOC<sup>6</sup>. Esto se debe fundamentalmente al incremento en los volúmenes pulmonares y subsiguiente acortamiento del músculo, que se aleja de su longitud óptima de contracción<sup>7</sup>. También es fruto del incremento en las restantes cargas mecánicas del sistema respiratorio, que producen un aumento del trabajo ventilatorio. En esta situación, las elevadas demandas metabólicas del diafragma y otros músculos inspiratorios pueden no ser adecuadamente satisfechas, ya que el intercambio pulmonar de gases se halla alterado, al igual que la perfusión en el propio músculo (fig. 1)<sup>3</sup>. Sin embargo, al igual que ocurre en

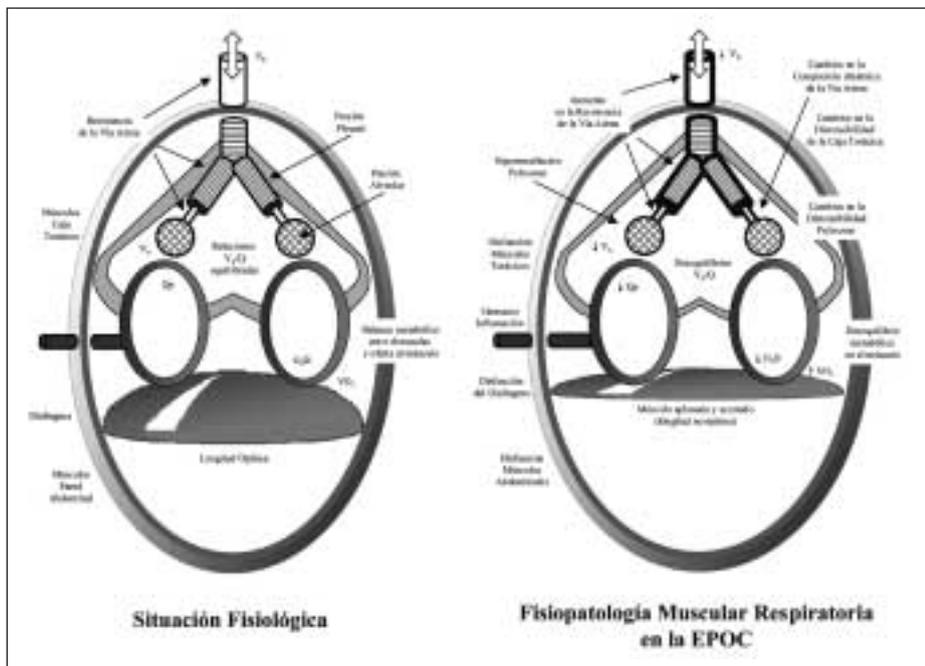


Fig. 1.—Se representan los diferentes factores relacionados con la fisiología de los músculos respiratorios. A la izquierda en un sujeto joven y sano. A la derecha, modificaciones que aparecen en los pacientes con EPOC. Abreviaturas:  $O_2D$ , aporte de oxígeno al tejido;  $Q_p$ , perfusión periférica muscular;  $V_A$ , ventilación alveolar;  $V_A/Q$ , relaciones pulmonares de ventilación/perfusión;  $V_E$ , ventilación minuto total;  $VO_2$ , consumo de oxígeno por parte del tejido.

los restantes músculos del organismo, los respiratorios también se hallan sujetos al efecto potencial de otros factores lesivos. Es el caso de la inflamación y el estrés oxidativo, las alteraciones nutricionales y determinados fármacos (ver más adelante)<sup>8-10</sup>. Sin embargo, el resultado funcional final no es tan catastrófico como cabría esperar, y así se ha demostrado al valorar la fuerza diafragmática que tanto pacientes con EPOC como sujetos sanos desarrollan a volúmenes pulmonares elevados. Sorprendentemente, los pacientes desarrollan incluso más fuerza en estas circunstancias (las propias de su enfermedad) que los controles<sup>11</sup>. Este hallazgo implicó la aceptación de un cierto componente adaptativo en el músculo diafragma, que posteriormente se confirmó con estudios estructurales, tanto a nivel tisular como celular y molecular. Entre otros cambios, el diafragma de los pacientes con EPOC parece mostrar un aumento en la proporción de las fibras de tipo I (con contracción lenta y resistentes a la fatiga), un mayor número de mitocondrias y un acortamiento en sus sarcómeros<sup>3,12-14</sup>. Trabajos realizados en modelos experimentales parecen indicar que esta remodelación adaptativa es fruto del incremento crónico en las cargas mecánicas, que habría emulado un efecto “entrenamiento”<sup>15</sup>. En unas primeras fases, las cargas elevadas inducirían daño sarcoplásmico y/o sarcomérico<sup>16,17</sup>, que posteriormente se repararía con un fenotipo más apto para la nueva situación. No todo sería positivo, ya que en ocasiones algunas fibras mostrarían signos de miopatía mitocondrial<sup>18</sup>. Este último hallazgo es una de las bases en que se fundamentan los autores que defienden que en la EPOC se desarrolla secundariamente una verdadera miopatía específica.

Respecto de los restantes músculos respiratorios, los datos son mucho menos abundantes. Sin embargo,

sabemos que tanto los paraesternales como los intercostales externos parecen sufrir un proceso de remodelación estructural. Este será similar al del diafragma en el caso de los paraesternales<sup>19</sup>, y algo diferente en los intercostales externos, que parecen evolucionar hacia un fenotipo fibrilar más adecuado a la realización de esfuerzos cortos y de gran intensidad<sup>20,21</sup>. Esto hace pensar que los diferentes músculos muestran adaptaciones complementarias, que dotarían al sistema de fuerza o resistencia según las necesidades de cada momento. Es interesante destacar que músculos con un papel aparentemente reducido en la ventilación, como es el dorsal ancho, también han demostrado adaptaciones fibrilares en la EPOC<sup>22</sup>.

Respecto de los músculos espiratorios, la información es aún más escasa. Su función ciertamente se halla deteriorada en los pacientes con EPOC, sobre todo si la enfermedad se halla avanzada<sup>23,24</sup>. Dado que en este caso no puede invocarse una alteración en la geometría de los músculos como causa para su disfunción, todo parece indicar que aquí los motivos de la pérdida funcional serían factores como la malnutrición, la inflamación, el estrés oxidativo, la comorbilidad, y algunos de los fármacos utilizados en estos pacientes<sup>3</sup>. El fenotipo celular por su parte parece apuntar a fibras de tamaño reducido, con incremento del porcentaje de las de tipo II, poco resistentes a la fatiga<sup>25</sup>.

### Los músculos de las extremidades en la EPOC

En realidad es este un grupo heterogéneo de músculos, con funciones muy variadas y que incluyen el deambular y la manipulación de objetos. La función de

los músculos de las extremidades, también llamados coloquialmente “periféricos”, se halla deteriorada en los pacientes con EPOC<sup>2,5,26</sup>. Sin embargo, la afectación parece predominar en las extremidades inferiores, esenciales en el mantenimiento de una correcta capacidad de esfuerzo<sup>27</sup>. Desde un punto de vista estructural, los músculos de las piernas muestran una masa global reducida<sup>28</sup>, con fibras pequeñas, aumento de la proporción de las de tipo II, menor densidad vascular, actividad reducida en casi todos sus enzimas oxidativos y menor contenido de mioglobina<sup>29,33</sup>. Todo ello configura un fenotipo con grandes dificultades para soportar un esfuerzo aeróbico, es decir sostenible en el tiempo. El hecho de que al mismo tiempo parece mantenerse el aporte de oxígeno al músculo refuerza la hipótesis de que el problema estribe en su posterior uso intracelular<sup>34</sup>. Dado que al parecer, el cuádriceps de los pacientes con EPOC presenta daño celular en similar medida que el mostrado por los músculos respiratorios, se ha propuesto que en el primer caso fallarían los mecanismos de reparación y adaptación presentes en los segundos<sup>35</sup>. Las causas de este fracaso no son claras y podrían estar en relación con cambios en la expresión de proteínas ligadas a la recomposición de la matriz extracelular y/o a la miogénesis<sup>36</sup>.

Los músculos de las extremidades superiores y cintura escapular por su parte, muestran una alteración funcional algo menos marcada que los situados en las piernas. En correspondencia con este hallazgo, sus cambios estructurales y metabólicos son también menos prominentes. Así por ejemplo, el músculo deltoides muestra poblaciones de fibras pequeñas coexistiendo con otros grupos de fibras de tamaño normal e incluso aumentado, y sin cambios en las proporciones de los diferentes tipos fibrilares<sup>37</sup>. En la misma línea, la actividad de sus enzimas oxidativos, al contrario que la de los del cuádriceps, se halla conservada<sup>38</sup>. También el músculo bíceps presenta fibras algo reducidas en su tamaño transversal, pero con sus proporciones fibrilares conservadas<sup>39</sup>. Se cree que el fenotipo diferencial de los músculos de las extremidades superiores en los pacientes con EPOC se halla condicionado sobre todo por dos factores, la preservación de un nivel de actividad aceptable (no excesivamente condicionado por la alteración ventilatoria) y el eventual reclutamiento en los sobreesfuerzos respiratorios<sup>38</sup>.

Resumiendo, la disfunción muscular es un hallazgo presente en los pacientes con EPOC. Se observa sobre todo en pacientes con enfermedad grave, pero también se puede encontrar en fases relativamente precoces de la enfermedad. Afecta de forma desigual a los diferentes grupos musculares, a igual que ocurre con su sustrato estructural y metabólico. Todo ello sugiere que los cambios mencionados sean el resultado de la compleja interacción de factores locales y generales en cada caso, dando lugar a fenotipos diferenciados. La función de los músculos respiratorios sería el resultado de la conjunción de elementos adversos con factores compensadores, como una actividad cíclica y persistentemente aumentada. En el otro lado del espectro se

hallarían los músculos de las extremidades inferiores, donde a los factores negativos que actúan en otros territorios se añadiría el efecto decondicionador de la reducción de actividad. En un lugar intermedio se situarían los músculos ubicados en otros territorios, como las extremidades superiores.

### Factores implicados en la disfunción muscular en la EPOC

A continuación se analizan algunos de los factores que se han sugerido para explicar las alteraciones funcionales y estructurales que muestran los músculos estriados en la EPOC (fig. 2).

La *inflamación*, presente en la propia patogenia de la EPOC, es uno de los factores con más probabilidades de ser un elemento causal en las alteraciones musculares. Además podría actual tanto como factor sistémico como local, ya que se han demostrado aumentos de la actividad inflamatoria, en sus componentes celular y/o humoral, tanto a nivel del torrente sanguíneo como en los propios músculos de los pacientes<sup>8,40</sup>. La inflamación es capaz de activar vías proteolíticas que favorecerían la lesión celular (el llamado “daño muscular”) y el fracaso en los mecanismos de reparación<sup>41,42</sup>.

Por otra parte, los mediadores inflamatorios podrían ser la causa de la aparición de otro factor, íntimamente relacionado, pero con actividad deletérea *per se*, el *estrés oxidativo*. Es decir, el desequilibrio entre la producción de radicales libres y los elementos antioxidantes presentes en el tejido muscular, con lesión de diferentes estructuras proteicas (enzimáticas o estructurales) y del DNA, ligada a importantes disfunciones celulares y tisulares<sup>10,43</sup>. Evidencias de la presencia de estrés oxidativo



Fig. 2.—Diferentes cofactores que se han implicado como causantes de la disfunción muscular en la EPOC.

se han encontrado tanto en músculos periféricos como respiratorios de pacientes con EPOC<sup>10,44</sup>, si bien su relevancia parece mayor en los primeros<sup>45</sup>.

Clásicamente se ha considerado que las *alteraciones del estado nutricional* se asocian con frecuencia a la EPOC y son causa de síntomas sistémicos. Por ello no debe extrañar que este factor también se haya implicado en la génesis de la disfunción muscular. Se cree que los cambios nutricionales que se pueden observar en la EPOC son consecuencia del incremento en el coste energético de la ventilación<sup>28</sup>, de modificaciones en el metabolismo de determinadas sustancias como la leptina<sup>46</sup>, y de la presencia de un nivel mantenido de inflamación sistémica<sup>8,47</sup>.

El *decondicionamiento* es otro de los factores que se han mencionado para explicar la disfunción muscular, sobre todo de los músculos periféricos. Sería la consecuencia de la reducción en la actividad física, que a su vez lo es del problema ventilatorio inicial. Con el tiempo, esta reducción en la actividad produciría una inadecuación funcional y estructural en los diferentes sistemas del individuo, incluyendo el musculoesquelético. Naturalmente, este factor tendría más peso en aquellos grupos musculares que más ven reducida su actividad contráctil en el paciente con EPOC, lo que explicaría la mayor disfunción e involución estructural de los músculos localizados en las extremidades inferiores. Un argumento que favorece la importancia del decondicionamiento en los cambios fenotípicos musculares observables en la EPOC es el hecho de que estos últimos sean prácticamente superponibles a los que se observan con la inactividad<sup>48,49</sup>, y que en su mayor parte sean reversibles con el entrenamiento<sup>50</sup>.

Otros factores que también parecen relevantes a la hora de determinar el fenotipo y función musculares en la EPOC son la frecuente presencia de *comorbilidad*, la asociación con una *edad* relativamente avanzada, las *alteraciones en los gases sanguíneos* (hipoxia y/o hipercapnia), los *cambios hidroelectrolíticos* secundarios a la afectación renal y endocrina asociadas a la EPOC, y el uso de *fármacos con efectos deletéreos*, como los esteroides.

### Efecto del soporte o la sustitución ventilatoria

En el manejo del paciente con EPOC cada vez se utilizan con mayor frecuencia los instrumentos de soporte ventilatorio mecánico. No sólo aquellos más clásicos, cuyo cometido era la sustitución de la función muscular respiratoria por un período determinado, sino también aquellos otros cuya misión es facilitar la labor de dichos músculos, descargándoles de parte de su trabajo. La llamada *ventilación mecánica* (VM) tiene pues el objetivo de mantener un adecuado nivel de ventilación alveolar en los pacientes. Incluye una forma más invasiva, con intubación endotraqueal o traqueostomía, y una denominada *no invasiva* (VMNI), que se vale de mascarillas nasales u oronas-

sales para proporcionar el aire/mezcla gaseosa al paciente.

Sin embargo, la reducción en la actividad de los músculos respiratorios como consecuencia de la VM puede conllevar su atrofia. Esto es especialmente evidente con las formas más *controladas* de ventilación, en las que la aportación del paciente al esfuerzo ventilatorio es nula o muy reducida. Así, sabemos que el diafragma muestra atrofia fibrilar con sólo 48 h de VM<sup>51</sup>. Pero la VM tradicional no sólo afecta por decondicionamiento a los músculos respiratorios. Al ir acompañada de relajación y reposo prolongado en cama, acaba provocando también un efecto similar en los de las extremidades. Cabe añadir a esto la frecuente asociación con el uso de fármacos nocivos para el músculo, y la coexistencia de alteraciones nutricionales y enfermedades graves y miolesivas como la sepsis, el fracaso multiorgánico o el distrés<sup>52-54</sup>. Un problema clínico frecuente que puede aparecer como consecuencia de todo ello, es la dificultad en la desconexión de la VM una vez superado el episodio agudo, ya que unos músculos dañados y decondicionados serán difícilmente competentes, sobre todo si las cargas del sistema se hallan aumentadas por la propia EPOC. Así, con frecuencia, los músculos respiratorios de estos pacientes hacen difícil su desconexión tras un período relativamente prolongado de VM<sup>55,56</sup>. Tras la VM también los músculos de las extremidades necesitarán de una intensa rehabilitación en estos pacientes.

### Referencias

1. Epstein SK: An Overview on Respiratory Muscle Function, *Clin Chest Med* 1994; 15: 619-639.
2. 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; 52:2021-2031.
3. 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. *Mon Arch Chest Dis* 2001; 56:214-224.
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO workshop report. Bethesda, 2004. National Heart, Lung and Blood Institute. Update of the Management Sections, GOLD website, www.goldcopd.com.
5. Coronell C, Orozco-Levi M, Méndez R, Ramírez A, Gáldiz JB, Gea J: Relevance of assessing quadriceps endurance in patients with COPD. *Eur Respir J* 2004; 24:129-136.
6. Rochester DF, Braun NMT, Arora NS: Respiratory muscle strength in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119:151-154.
7. Goldman MD, Grassino A, Mead J, Sears A: Mechanics of the human diaphragm during voluntary contraction: Dynamics. *J Appl Physiol* 1978; 44:840-848.
8. 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; 150:1453-1455.
9. Gosker HR, Wouters EF, Van der Vusse GJ, Schols AM: Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure: underlying mechanisms and therapy perspectives. *Am J Clin Nutr* 2000; 71:1033-1047.

10. Barreiro E, De la Puente B, Minguella J, Corominas JM, Serrano S, Hussain S, Gea J: Oxidative stress and respiratory muscle dysfunction in severe COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:1116-1124.
11. Similowsky Th, Yan S, Gaithier AP, Macklem PT: Contractile properties of the human diaphragm during chronic hyperinflation. *N Eng J Med* 1991; 325:917-923.
12. Levine S, Kaiser L, Leferovich J, Tikunov B: Cellular adaptations in the diaphragm in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1997; 337:1799-1806.
13. Gea J, Pastó M, Ennion S, Goldspink G, Broquetas JM: Expression of the genes corresponding to Myosin Heavy Chain isoforms (MyHC I, IIa and IIx) in the diaphragm of patients suffering from COPD. *Eur Respir J* 1998; 12(Supl. 28):267 s.
14. Orozco-Levi M, Gea J, Lloreta J y cols.: Subcellular adaptation of the human diaphragm in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Eur Respir J* 1999; 13:371-378.
15. Gea J, Hamid Q, Czaika G, Zhu E, Mohan-Ram V, Goldspink G, Grassino A: Expression of Myosin Heavy Chain isoforms in the respiratory muscles following inspiratory resistive breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1274-1278.
16. Zhu E, Petroff B, Gea J, Comtois N, Grassino A: Diaphragm muscle injury after inspiratory resistive breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1110-1116.
17. Orozco-Levi M, Lloreta J, Minguella J, Serrano S, Broquetas J, Gea J: Injury of the human diaphragm associated with exertion and COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1734-1739.
18. 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.
19. Levine S, Nguyen T, Friscia M, Zhu J, Szeto W, Kucharczuk JC, Tikunov BA, Rubinstein NA, Kaiser LR, Shrager JB: Parasternal intercostal muscle remodeling in severe chronic obstructive pulmonary disease. *J Appl Physiol* (en prensa).
20. 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; 122:679-686.
21. Gea J. Myosin gene expression in the respiratory muscles. *Eur Resp J* 1997; 10:2404-2410.
22. Orozco-Levi M, Gea J, Sauleda J, Corominas JM, Minguella J, Arán X, Broquetas JM: Structure of the latissimus dorsi muscle and respiratory function. *J Apply Physiol* 1995; 78:1132-1139.
23. Rochester DF, Braun NMT: Determinants of maximal inspiratory pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132:42-47.
24. Ramírez A, Orozco-Levi M, Barreiro E y cols.: Expiratory muscle endurance in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57:132-136.
25. Barreiro E, Ferrer A, Hernández-Frutos N, Palacio J, Broquetas J, Gea J: Expiratory function and cellular properties of the external oblique muscle in patients with extremely severe COPD. *Am J Crit Care Med* 1999; 159 (suppl): A588.
26. Bernard S, LeBlanc P, Whittom F, Carrier G, Jobin J, Belleau R, Maltais F: Peripheral muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:629-634.
27. Killian KJ, Leblanc P, Martin DH, Summers E, Jones NL, Campbell EJM: Exercise capacity and ventilatory, circulatory, and symptom limitation in patients with chronic airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:935-940.
28. Schols A, Wouters E, Soeters P, Westertep K: Body composition by bioelectrical impedance analysis compared to detarium dilution and skinfold anthropometry in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* 1991; 53:421-424.
29. 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; 3:192-196.
30. Jakobsson P, Jorfeldt L, Henriksson: Metabolic enzyme activity in the quadriceps femoris muscle in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:374-377.
31. Simard C, Maltais F, Leblanc P, Simard PM, Jobin J: Mitochondrial and capillarity changes in vastus lateralis muscle of COPD patients: electron microscopy study. *Med Sci Sports Exerc* 1996; 28:S95.
32. Satta A, Migliori GB, Spanevello A y cols.: Fibre types in skeletal muscles of chronic obstructive pulmonary disease patients related to respiratory function and exercise tolerance. *Eur Respir J* 1997; 10:2853-2860.
33. Whittom F, Jobin J, Simard PM, LeBlanc P, Simard C, Bernard S, Belleau R, Maltais F: Histochemical and morphological characteristics of the vastus lateralis muscle in COPD patients. *Med Sci Sports Exerc* 1998; 30:1467-1474.
34. Sala E, Roca J, Marrades RM, Alonso J, González de Suso JM, Moreno A, Barberà JA, Nadal J, De Jover L, Rodríguez-Roisín R, Wagner PD: Effect of endurance training on skeletal muscle bioenergetic in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1726-1734.
35. Orozco-Levi M, Coronell C, Ramírez-Sarmiento A, Lloreta J, Martínez-Llorens J, Gáldiz JB, Gea J: Injury of peripheral muscles in susceptible smokers with chronic obstructive pulmonary disease (en revisión).
36. Casadevall C, Suelves M, Coronell C, Gea J, Muñoz-Cánoves: Transcriptional changes of genes involved in muscle regeneration in the intercostals muscle of COPD (en revisión).
37. Hernandez N, Orozco-Levi M, Belalcázar V y cols.: Dual morphometrical changes of the deltoid muscle in patients with COPD. *Respir Physiol Neurobiol* 2003; 134:219-229.
38. 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; 17:939-945.
39. Sato Y, Asoh T, Honda Y, Fujimatso Y, Higuchi I, Ozumi K: Morphological and histochemical evaluations of biceps muscle in patients with chronic pulmonary emphysema manifesting generalized emaciation. *Eur Neurol* 1997; 37:116-121.
40. Casadevall C, Coronell C, Ramírez A, Barreiro E, Orozco-Levi M, Gea J: Local expression of the gene encoding TNF-alpha in the external intercostal and quadriceps muscles of severe COPD patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167 (suppl):A29.
41. 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; 83:1614-1622.
42. Hall-Angeras M, Angeras U, Zamir O, Hasselgren PO, Fischer JE: Interaction between corticosterone and tumor necrosis factor simulated protein breakdown in rat skeletal muscle similar to sepsis. *Surgery* 1990; 108: 460-466.
43. Jackson MJ, O'Farrel S: Free radicals and muscle damage. *Br Med Bull* 1993; 49:630-641.
44. 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; 29:771-778.
45. Gea J, Barreiro E, Hussain SNA: Different oxidative stress and nitrosative stress profiles in respiratory and peripheral muscles of COPD patients. *Am J Respir Crit Care Med* (en prensa).
46. Schols A, Creutzberg E, Buurman W, Campfield L, Saris W, Wouters E: Plasma leptin is related to proinflammatory status and dietary intake in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1220-1226.
47. Schols A, Buurman W, Van den Brekel S y cols.: 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; 51:819-824.
48. Diffie GM, Caiozzo VJ, Herrick RE, Baldwin KM: Contractile and biochemical properties of rat soleus and plantaris after

- hindlimb suspension. *Am J Physiol* 1991; 260 (Cell Physiol 29):C528-C534.
49. Bloomfield SA: Changes in musculoskeletal structure and function with prolonged bed rest. *Med Sci Sports Exerc* 1997; 29:197-206.
50. Maltais F, Leblanc P, Simard C, Jobin J, Berubé C, Bruneau J, Carrier L, Belleau R: Skeletal muscle adaptation to endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:442-447.
51. Le Bourdelles G, Viies N, Boczkowski J y cols.: Effects of mechanical ventilation on diaphragmatic contractile properties in rats. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:1539-1544.
52. Deconinck N, Van Parijs V, Bleeckers-Bleukx G y cols.: Critical illness myopathy unrelated to corticosteroids or neuromuscular blocking agents. *Neuromuscul Disord* 1998; 8:186-192.
53. Polkey MI, Moxham J: Clinical aspects of respiratory muscle dysfunction in the critically ill. *Chest* 2001; 119:926-939.
54. Barreiro E, Comtois AS, Mohammed S, Lands L, Hussain SNA: Role of heme oxygenases in sepsis-induced diaphragmatic contractile dysfunction and oxidative stress. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002; 283:L476-L484.
55. Spizer AR, Giancarlo T, Mahler L: Neuromuscular causes of prolonged ventilator dependency. *Muscle Nerve* 1992; 15:682-686.
56. Mehta S, Nelson DL, Klinger JR, Buczko GB, Levy MM: Prediction of post-extubation work of breathing. *Crit Care Med* 2000; 28:1341-1346.