

Artículo

Consecuencias clínicas de la disfunción muscular en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

J. Sauleda Roig

Servei Pneumologia. Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca.

Resumen

La función de los músculos respiratorios, y principalmente los inspiratorios, está alterada en pacientes con EPOC. La mayoría de estas alteraciones se deben fundamentalmente a la hiperinsuflación pulmonar que deja en situación desventajosa a estos músculos. La principal consecuencia de esta disfunción es la fatiga muscular respiratoria que puede provocar disnea, intolerancia al ejercicio, hipoventilación con aparición de insuficiencia respiratoria hipercápnica. Dicha función puede medirse en el laboratorio de función pulmonar a través de pruebas inespecíficas (espirometría, volúmenes pulmonares) y específicas (presiones respiratorias máximas [PIM-PEM], presión transdiafragmática, índice tensión tiempo del diafragma, electromiografía o pruebas de resistencia). El tratamiento debe ir encaminado principalmente a mejorar la hiperinsuflación con tratamiento broncodilatador, mejorar la fuerza muscular con rehabilitación y en casos graves se requiere reposo muscular con ventilación mecánica.

La disfunción muscular periférica es una complicación frecuente en la EPOC moderada-severa y puede ser consecuencia de la inactividad crónica, hipoxemia, alteraciones electrolíticas, desnutrición, corticoides, estrés oxidativo e inflamación sistémica. Además, puede contribuir a que estos pacientes asocien empeoramiento en su calidad de vida, discapacidad e incluso a un aumento en la morbi-mortalidad. Se puede evaluar con impedanciometría, pruebas de fuerza muscular (dinamometría), pruebas de imagen e incluso con biopsia muscular en estudios de investigación. La disfunción muscular periférica es potencialmente tratable con rehabilitación, suplementos nutricionales y fármacos anabolizantes. No obstante, a menudo el éxito terapéutico es incompleto por lo que es necesario desarrollar nuevos estudios con nuevas estrategias terapéuticas.

(*Nutr Hosp* 2006, 21:69-75)

Palabras clave: *Cuadriceps. Desnutrición. Diafragma. Ejercicio. EPOC. Fatiga muscular. Hiperinsuflación dinámica. Músculos respiratorios. Músculo periférico. Rehabilitación.*

Correspondencia: J. Sauleda Roig.
Servei Pneumologia.
Hospital Universitari Son Dureta.
07014 Palma de Mallorca.
E-mail: jsauleda@hsd.es

CLINICAL CONSEQUENCES OF MUSCLE DYSFUNCTION IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Abstract

The function of respiratory muscles, and mainly inspiratory muscles, is impaired in COPD patients. Most of these impairments are essentially due to pulmonary hyperinflation that puts these muscles in a disadvantageous situation. The main consequence of this dysfunction is respiratory muscle fatigue that may cause shortness of breath, exertion intolerance, and hypoventilation with onset of hypercapnic respiratory failure. This function may be measured at the pulmonary function laboratory by means of unspecific (spirometry, pulmonary volumes) or specific tests (maxim respiratory pressures [MIP - M], transdiaphragmatic pressure, tension-time index of the diaphragm, electromyography, or endura tests). Therapy should aim at improving hyperinflation with bronchodilator therapy, improving muscular strength with rehabilitation, and in severe cases muscle rest with mechanical ventilation.

Peripheral muscle dysfunction is a common complication in moderate-severe COPD, and it may be the result of chronic inactivity, hypoxemia, electrolytic impairments, under nutrition, steroids, oxidative stress, and systemic inflammation. Besides, it may contribute to patients' quality of life worsening, disability, and even an increase in morbimortality. It may be tested by impedanciometry, muscle strength tests (dynamometry), imaging tests, and even muscle biopsy in research studies. Peripheral muscle dysfunction is potentially manageable with rehabilitation, nutritional supplementation, and anabolic drugs. However, therapeutic success is often incomplete, so that further studies with new therapeutic strategies are needed.

(*Nutr Hosp* 2006, 21:69-75)

Key words: *Quadriceps. Under nutrition. Diaphragm. Exercise. COPD. Muscle fatigue. Dynamic hyperinflation. Respiratory muscles. Peripheral muscle. Rehabilitation.*

Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se define por obstrucción crónica al flujo aéreo poco reversible y producida fundamentalmente por una reacción inflamatoria anómala al humo del tabaco¹. Las últimas definiciones de la enfermedad incorporan un aspecto novedoso que son los efectos sistémicos¹. Entre ellos destaca la afectación de los músculos esqueléticos respiratorios y periféricos². La alteración de estos músculos puede ser debida a factores locales y sistémicos. Los locales con repercusión negativa en los músculos respiratorios son principalmente la hiperinsuflación pulmonar³ y en los periféricos la atrofia por desuso⁴. Los sistémicos son la inflamación sistémica, estrés oxidativo, hipoxia, alteraciones electrolíticas y malnutrición⁵. En este capítulo se abordarán las consecuencias clínicas negativas de las alteraciones de los dos compartimentos musculares (central o respiratorio, y periférico) en la EPOC y su evaluación en la práctica clínica diaria.

Músculos respiratorios

Los músculos respiratorios son básicos ya que su contracción produce la expansión de la caja torácica. Los más importantes son los inspiratorios (diafragma, intercostales externos, intercostales paraesternales y músculos inspiratorios accesorios del tronco (pectorales, esternocleido-mastoideo, serratos, etc.). El músculo inspiratorio más importante es el diafragma que desarrolla casi toda la fuerza necesaria para la expansión de la caja torácica⁶. El principal factor que repercute negativamente en la función de los músculos respiratorios en la EPOC es la hiperinsuflación dinámica que deja en situación desventajosa a las fibras musculares acortándolas disminuyendo su fuerza⁷. Además existe un aumento del trabajo respiratorio para vencer la obstrucción de la vía aérea. Todo ello puede producir fatiga muscular respiratoria que tiene como consecuencias negativas la disminución de los movimientos de la caja torácica con aparición de hipoventilación con hipoxemia e hipercapnia⁸ (fig. 1). En la EPOC también se han descrito alteraciones en la función de los músculos espiratorios abdominales que deben ayudar a vencer la resistencia espiratoria de la vía aérea⁹. Las consecuencias negativas derivadas de la fatiga muscular respiratoria en la semiología así como en la función respiratoria y en la de los músculos respiratorios se exponen a continuación.

Síntomas y signos de disfunción muscular respiratoria

Los síntomas son inespecíficos siendo los principales la disnea e intolerancia al ejercicio⁶. Los signos también son inespecíficos con aparición de taquipnea, tiraje intercostal y de los músculos accesorios inspiratorios, cianosis (que traduce hipoxemia severa) y en casos graves obnubilación y coma⁶. También se puede producir desco-

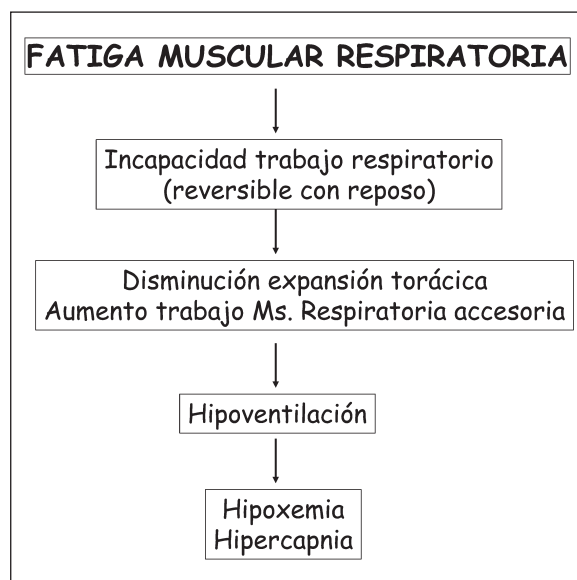


Fig. 1.—Consecuencias de la fatiga muscular respiratoria.

ordinación toracoabdominal que se caracteriza por desacoplamiento entre los movimientos de la caja torácica y el abdomen: mientras el tórax se expande el abdomen se retrae. Este fenómeno también es conocido como el signo de Hoover⁶. Ello es debido a que el diafragma débil o fatigado es succionado hacia la caja torácica por la presión negativa producida por la contracción de los músculos respiratorios accesorios durante la inspiración. En la RX tórax se observa un aplanamiento de los hemidiafragmas como consecuencia de la hiperinsuflación pulmonar que comporta una mecánica defectuosa del diafragma.

Métodos de evaluación de la disfunción muscular respiratoria

Las pruebas que se alteran en la EPOC como consecuencia de esta disfunción son las siguientes:

Espiometría. La capacidad vital disminuye, como consecuencia de la disminución en la expansión de la caja torácica, y se eleva el cociente FEV1/FVC¹⁰. Este descenso en la capacidad vital se hace más evidente en decúbito objetivándose caídas de más de un 20% de la misma¹⁰.

Volúmenes pulmonares. La disminución de los movimientos de la caja torácica provoca un descenso en la capacidad de expansión del pulmón y, por tanto, disminuye la capacidad pulmonar total (TLC) (fig. 2)¹⁰. Sin embargo, este fenómeno puede no hacerse evidente debido a que los pacientes con EPOC pueden presentar de base aumento de la TLC por la obstrucción crónica al flujo aéreo. Además, como consecuencia del descenso de la capacidad vital el volumen residual (RV), que de base está elevado, se incrementa.

Gasometría arterial. Es característica la hipoxemia con hipercapnia y gradiente alveolo-arterial de oxígeno normal que traduce el origen extrapulmonar de la hipoxe-

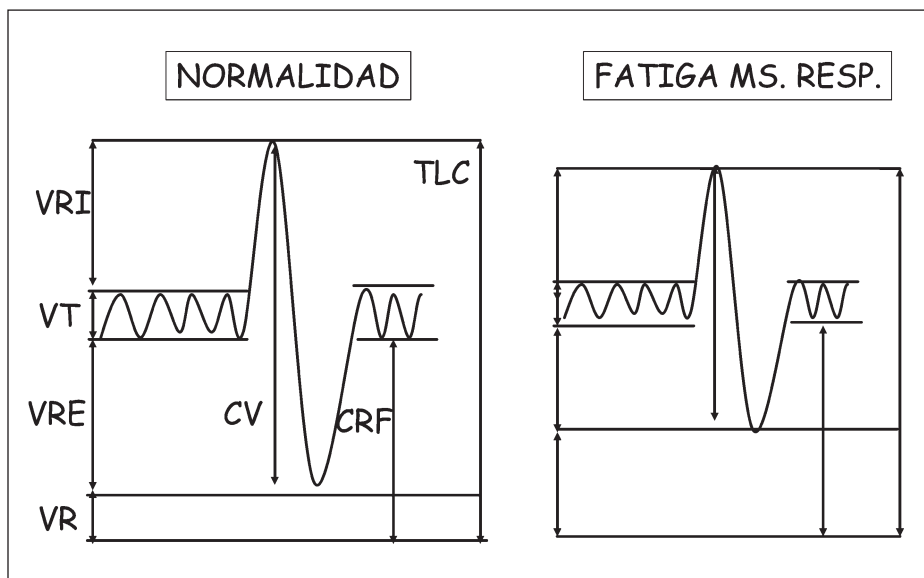


Fig. 2.—Volúmenes pulmonares en situación normal (izquierda) y en fatiga muscular respiratoria (derecha). Obsérvese la disminución de los volúmenes pulmonares excepto del volumen residual que puede aumentar. Abreviaciones: CRF, capacidad residual funcional; CV, capacidad vital; TLC, capacidad pulmonar total; VR, volumen residual; VRE, volumen de reserva espiratorio; VRI, volumen de reserva inspiratorio; VT, volumen corriente.

mia¹⁰. No obstante, debido a que los pacientes con EPOC tienen patología pulmonar puede observarse un gradiente ligeramente aumentado. En pacientes con exacerbación de la EPOC la normalización del gradiente es un signo de gravedad ya que traduce un fracaso de los músculos respiratorios con probable necesidad de ventilación¹¹.

Presiones máximas en boca. Son dos: la presión inspiratoria máxima (PIM) y la espiratoria máxima (PEM)⁶. Son una de las formas más sencillas de medir la función de los músculos inspiratorios (PIM) y espiratorios (PEM). Se miden solicitando una maniobra de inspiración o espiración forzada contra un circuito ocluido que está conectado a un manómetro (fig. 3). De esta manera se consigue que la presión en boca se iguale con la alveolar. Estas presiones son reflejo de la pleural y abdominal máxima. Los pacientes con EPOC suelen presentar valores por debajo del 75% que indican disfunción muscular respiratoria¹⁰. Ello es debido principalmente a la hiperinsuflación pulmonar que condiciona un acortamiento de las fibras musculares y por tanto según ley de Starling disminución de la fuerza contráctil⁶.

Valoración de la fatiga muscular diafragmática. Una de las principales consecuencias negativas de la disfunción muscular respiratoria es la fatiga diafragmática. Se entiende por fatiga la incapacidad de realizar un trabajo reversible con reposo¹². Este concepto debe diferenciarse de la debilidad en que la incapacidad es irreversible¹². Los límites de la reserva muscular respiratoria los marcan fundamentalmente dos variables: la fuerza desarrollada durante la contracción (medida por el cociente presión durante la respiración respecto a la presión máxima que puede generar) y el ciclo respiratorio representado por el cociente Tiempo inspiratorio/Tiempo total de la respiración. Uno de los mejores métodos para la valoración de la función diafragmática es el índice tensión tiempo del diafragma (TTdi) que es el producto entre la relación entre presión transdiafragmática basal

(Pdi) y máxima (Pdimax) por la relación tiempo inspiratorio respecto al total⁶. Este concepto se plasma en la siguiente fórmula: $TTdi = (Pdi/Pdimax) \times Ti/Ttot$. La Pdi se consigue al restar la presión pleural de la abdominal. Debido a que es muy complicado obtener la presión pleural y abdominal se puede realizar una estimación de ambas presiones con una sonda esofágica y gástrica respectivamente. La Pdimax se obtiene después de una maniobra de inspiración forzada como por ejemplo de esnifado brusco. El Ti es el tiempo inspiratorio y el Ttot el tiempo total de cada respiración.

El valor de TTdi debe ser inferior a 0,15 para que no haya fatiga⁸. Si este valor es inferior a 0,15 se puede sostener el trabajo muscular respiratorio indefinida-

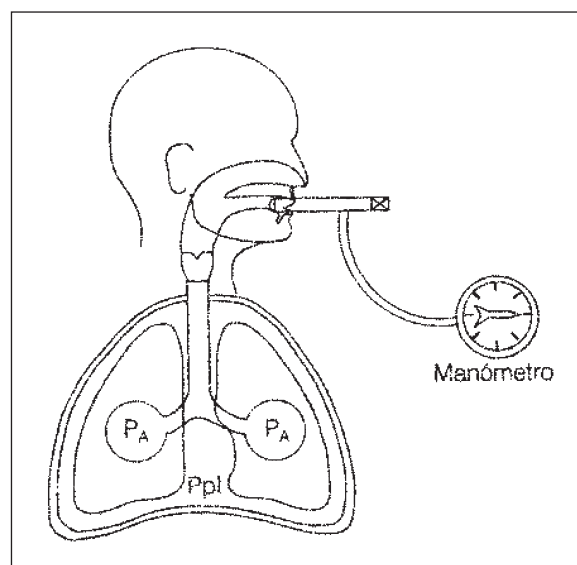


Fig. 3.—Esquema para la medición de la presión inspiratoria máxima (PIM). Para detalles ver texto.

mente⁸. Por tanto conviene que este factor esté sea lo menor posible. Ello se puede conseguir principalmente aumentando la Pdimax o disminuyendo el Ti. En la EPOC en fase de estabilidad clínica este valor es menor que 0,15. Sin embargo en pacientes con limitación severa al flujo aéreo pueden acercarse a cifras de 0,10 y en fase de agudización de la enfermedad pueden sobrepasar el límite de 0,15⁸ con aparición de fatiga muscular, hipoventilación, insuficiencia respiratoria hiper-cápnica, acidosis respiratoria y necesidad de ventilación mecánica.

Resistencia o "endurance". La endurance es la capacidad de un músculo para mantener un esfuerzo. El atrapamiento aéreo aumenta durante el esfuerzo lo que se denomina hiperinsuflación dinámica. La hiperinsuflación dinámica es uno de los principales factores limitantes del esfuerzo en estos pacientes ya que a medida que avanza el esfuerzo, el atrapamiento aéreo y la capacidad residual funcional (FRC) aumentan alterando la mecánica muscular respiratoria con un diafragma cada vez más aplanado e incapaz de sostener el esfuerzo durante un periodo de tiempo determinado¹³.

La endurance de los músculos respiratorios puede medirse haciendo respirar al paciente a través de unas resistencias que le obligan a generar una presión inspiratoria determinada¹⁴. Se puede cuantificar analizando el tiempo en que el paciente puede resistirlo o la resistencia máxima que puede tolerar el paciente. Un valor normal de PIM (fuerza muscular puntual conservada) no significa endurance normal (capacidad de resistencia). Clínicamente es más relevante mantener un determinado trabajo muscular (endurance) que la de generar un determinado nivel de presión inspiratoria (PIM).

Electromiografía. Consiste en evaluar la actividad eléctrica generada por el diafragma durante su contracción. Los electrodos pueden ser externos (superficie externa de caja torácica) o internos (tercio distal de esófago). En situación de fatiga la relación entre complejos de alta frecuencia y baja está alterada¹⁵.

Función muscular respiratoria durante el ejercicio

Una de las principales consecuencias de la disfunción muscular respiratoria en los pacientes con EPOC es la limitación al ejercicio. Hasta hace pocos años se aceptaba que la principal causa de dicha limitación era la disminución de la capacidad ventilatoria secundaria a la enfermedad parenquimatosa¹⁶. Uno de los factores que repercute negativamente en dicha limitación es la disfunción de los músculos respiratorios debido principalmente a la presencia de hiperinsuflación dinámica que se produce durante el esfuerzo. La fuerza muscular respiratoria es un determinante importante de la tolerancia al ejercicio en pacientes con EPOC¹⁷. Durante el ejercicio se producen cambios significativos en la presión intratorácica durante la ventilación como resultado de incrementar el volu-

men pulmonar. La relación entre la presión necesaria para respirar y la reserva funcional a estos volúmenes altos es muy baja y es un factor limitante en estos pacientes. A medida que la EPOC evoluciona esta situación empeora y se produce un cambio en el reclutamiento de los músculos respiratorios predominando la acción de los músculos inspiratorios accesorios¹⁸ que generan la mayor parte de la presión para una ventilación efectiva¹⁹.

Además del papel limitante de la hiperinsuflación dinámica en la función de los músculos respiratorios durante el ejercicio hay otro factor que es la desnutrición. Muchos pacientes con EPOC asocian desnutrición. Las causas no están muy claras pero podrían incluir estado hipermetabólico, disminución de la ingesta calórica a medida que progresa la enfermedad e inflamación sistémica⁵. Parece que hay relación entre el tratamiento nutritivo con suplementos calóricos y la mejoría de la fuerza y resistencia de los músculos respiratorios en algunos pacientes con EPOC²⁰. Otros estudios han demostrado que la desnutrición contribuía de forma independiente a la intolerancia al esfuerzo en pacientes con EPOC²¹.

Implicaciones terapéuticas

El mejor conocimiento de la fisiopatología de las consecuencias negativas de la disfunción muscular respiratoria de los pacientes con EPOC ha ayudado a plantear estrategias terapéuticas de los músculos respiratorios: (1) Disminuir la carga de los músculos respiratorios reduciendo la resistencia de la vía aérea con broncodilatadores²²; (2) Mejorar la mecánica y disminuir la hiperinsuflación dinámica también con broncodilatadores o en casos de enfisema severo y si procede con cirugía de reducción de volumen, o con rehabilitación (entrenamiento de los músculos respiratorios)^{23,24}; (3) Mejorar la contractibilidad con fármacos por ejemplo, teofilina²²; y, (4) Reposo muscular con ventilación mecánica (invasiva o no) en casos graves²⁵.

Músculos periféricos

Entre los efectos sistémicos de la EPOC destaca la disfunción de los músculos de las extremidades. Diferentes estudios han objetivado atrofia de las fibras musculares²⁶, disminución de la proporción de fibras de tipo I²⁶, disminución del número de capilares²⁷, alteración del metabolismo oxidativo²⁸, y disminución de la fuerza y de la resistencia⁴. Se han postulado varias causas que la pueden provocar como la inactividad crónica, hipoxemia, alteraciones electrolíticas, desnutrición, corticoides, estrés oxidativo e inflamación sistémica²⁹. Las consecuencias negativas derivadas de la afectación muscular sistémica en la clínica así como su evaluación se exponen a continuación.

Consecuencias clínicas

La disfunción muscular periférica se ha asociado principalmente con intolerancia al ejercicio²⁹. Esta afirmación se basa en estudios que observaron que muchos pacientes con EPOC dejaron de realizar ejercicio por fatiga en las piernas³⁰ y que después de corregir la patología respiratoria con trasplante pulmonar tampoco se normalizó la capacidad de ejercicio^{31,32}. Posteriormente diversos autores han confirmado los hallazgos de estos estudios objetivando alteraciones bioquímicas en biopsias musculares de cuádriceps^{31,32}. La debilidad muscular periférica de los pacientes con EPOC contribuye a la percepción de la fatiga en extremidades inferiores. En este sentido, para un determinado grado de obstrucción al flujo aéreo, los pacientes con músculos más fuertes toleran mayor grado de ejercicio²⁹.

También se ha podido objetivar un músculo menos eficiente. Se observa aumento en la acidosis láctica que acompaña al esfuerzo y que condiciona un aumento en las necesidades ventilatorias para eliminar el CO₂ que se produce en el metabolismo del ácido láctico³³. Ello supone una carga adicional para los músculos respiratorios, que como ya se ha comentado anteriormente están alterados, dificultando el trabajo necesario para eliminar el CO₂. Por ello, estos pacientes presentan característicamente hipercapnia durante el esfuerzo³⁴. También la acidosis producida puede estimular los cuerpos carotídeos actuando como estímulo adicional para la ventilación agravándose el cuadro clínico y la disnea²⁹.

La disfunción se localiza fundamentalmente en extremidades inferiores (cuádriceps) aunque también se ha objetivado disminución de la fuerza y alteraciones estructurales en los músculos de las extremidades superiores³⁵.

La disfunción muscular periférica también se ha asociado con empeoramiento en la calidad de vida que puede ser reversible con rehabilitación³⁶, mayor uso de recursos sanitarios³⁷ y baja supervivencia³⁸.

Métodos de evaluación

Las variables que se alteran como consecuencia de la disfunción muscular periférica son las siguientes:

Índice de masa corporal (BMI). Es el procedimiento más sencillo al abasto de cualquier profesional pero poco sensible para valorar la masa libre de grasa. Es un parámetro que indica más el estado nutricional. En pacientes con disfunción muscular y pérdida de masa puede estar disminuido (< 21 kg/m²)³⁹.

Impendanciometría. Es un procedimiento poco disponible en la práctica clínica diaria. Se suele utilizar en protocolos de investigación. El procedimiento es realizado mediante la aplicación de una corriente eléctrica alterna de bajo voltaje al cuerpo del individuo que actúa como conductor, obteniéndose de esta forma el contenido de agua y masa libre de grasa. Es muy específica para calcular la pérdida de masa muscular que se produce en algunos pacientes con EPOC⁴⁰.

Dinamometría. Es una exploración que se utiliza para medir la fuerza y otros parámetros (Potencia, Trabajo, Resistencia,...) de los diferentes grupos musculares (Piernas, Brazos, Columna,...)⁴¹.

Pruebas de imagen. A través de la TAC o resonancia nuclear magnética de las extremidades se puede observar el volumen de masa muscular (fig. 4)⁴.

Biopsia muscular. Los músculos de las extremidades son fácilmente accesibles y pueden ser biopsiados con

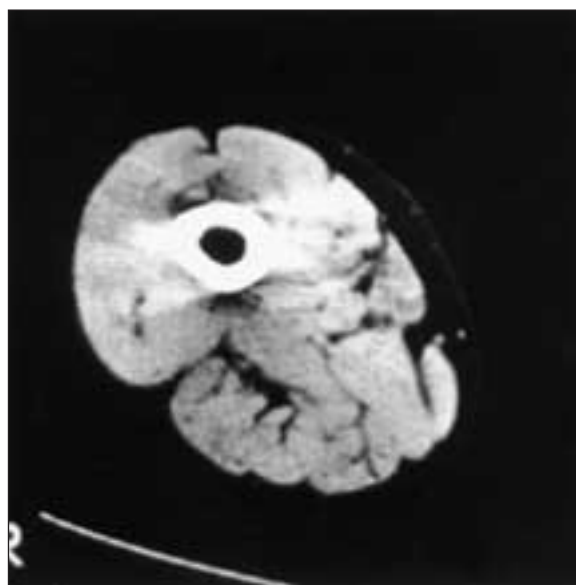
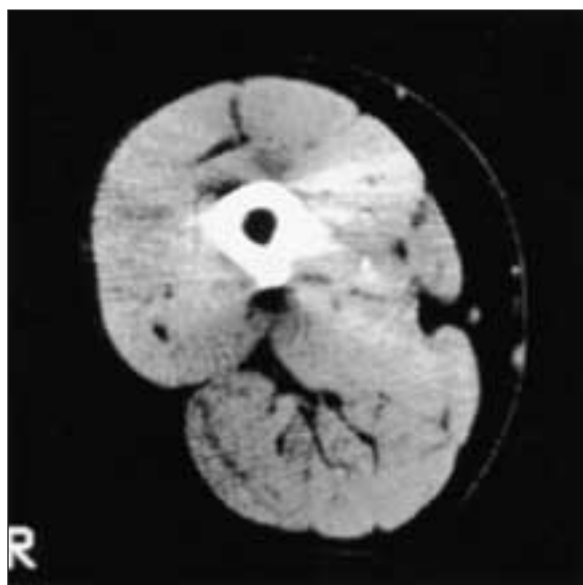


Fig. 4.—A la izquierda TAC del cuádriceps de un sujeto sano y a la derecha de un paciente con EPOC y disfunción muscular periférica. Obsérvese la disminución del área de masa muscular en el paciente con EPOC (Reproducido de Bernard y cols. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:629-634).

relativa facilidad. Sin embargo esta prueba sólo se utiliza a nivel asistencial para descartar miopatías primarias. En estudios de investigación puede dar mucha información sobre el estado metabólico y estructural muscular^{42,43}.

Implicaciones terapéuticas

Es muy importante tratar las alteraciones de los músculos periféricos de pacientes con EPOC ya que como se ha comentado anteriormente son factores importantes en la limitación al ejercicio, calidad de vida y supervivencia. Se dispone de varios sistemas: (1) Entreno físico (rehabilitación). Es bien conocido el efecto positivo de la rehabilitación en el músculo periférico. Hay varios estudios que demuestran sus efectos beneficiosos en la tolerancia al ejercicio en pacientes con EPOC^{44,45}. Además se ha demostrado que la rehabilitación mejora la calidad de vida⁴⁶ y aunque no se ha demostrado todavía un impacto en la mortalidad es probable que en un futuro se llegue a esta conclusión al igual que en otras enfermedades crónicas⁴⁷. El efecto positivo se basa por un lado en aumentar la masa muscular y por otro mejorar la oxigenación periférica con lo que no hay que aportar más O₂ a los tejidos sin necesidad de aumentar la frecuencia respiratoria que es lo que produce hiperinsuflación dinámica en estos pacientes²⁹. Aunque en la EPOC todavía no se ha demostrado, en sujetos sanos⁴⁸ y en otras enfermedades crónicas⁴⁷ sí se ha demostrado un efecto antiinflamatorio del ejercicio que eventualmente puede disminuir el estado inflamatorio basal sistémico que presentan estos pacientes siendo un mecanismo que también puede mejorar la función muscular⁵. (2) Suplementos nutricionales. Se ha demostrado que con suplementos nutricionales orales o enterales entre 2 y 12 semanas puede conseguirse un aumento en el peso corporal aunque los resultados son modestos²⁹. Los pacientes con EPOC que mejoran de peso después de este tratamiento presentan mejor pronóstico que los pacientes que no presentan dicha mejoría³⁸. Tiene que tenerse en cuenta que el incremento en el peso que resulta del tratamiento con suplementos nutricionales es típicamente atribuible al aumento en la masa grasa sin impacto en la masa muscular. Por tanto, no es de extrañar que haya una mejoría escasa en la fuerza muscular después del tratamiento con estos suplementos. Es recomendable utilizar esta estrategia terapéutica conjuntamente con la rehabilitación y con fármacos²⁹. (3) Fármacos anabolizantes. Estos fármacos aumentan la masa muscular especialmente cuando se combinan con entreno en sujetos sanos. Sin embargo, este efecto en pacientes con EPOC combinando tratamiento farmacológico y entreno es escaso⁴⁹. (4) Oxigenoterapia. Aumenta la tolerancia al ejercicio y el metabolismo aeróbico a corto plazo aunque se desconoce si estos efectos se mantienen a largo plazo⁵⁰.

En resumen, debido a que la etiología de la disfunción muscular periférica en la EPOC es multifactorial se recomienda una estrategia terapéutica global²⁹.

Referencias

1. Celli BR, MacNee W, Agusti AG y cols.: Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23:932-946.
2. Marchand E, Decramer M: Respiratory muscle function and drive in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2000; 21(4):679-692.
3. Sinderby C, Spahija J, Beck J, Kaminski D, Yan S, Comtois N, Sliwinski P: Diaphragm activation during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(7):1637-1641.
4. Bernard S, Leblanc P, Whittom F, Carrier G, Jobin J, Belleau R, Maltais F: Peripheral muscle weakness in patient with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:629-634.
5. Agusti AG, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X: Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21(2):347-360.
6. Sauleda J, Maimo A: Músculos respiratorios; in: Agusti AGN, (ed): 1994. pp. 25-30.
7. Polkey MI, Kyroussis D, Hamengard C-H, Mills GH, Green M, Moxham J: Diaphragm strength in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:1310-1317.
8. Grassino A, Clanton T: Respiratory muscle fatigue. *Sem Respir Med* 1991; 12:305-321.
9. Ninane V: "Intrinsic" PEEP(PEEPi): role of expiratory muscles. *Eur Respir J* 1997; 10:516-518.
10. Polkey MI, Green M, Moxham J: Measurement of respiratory muscle strength. *Thorax* 1995; 50:1131-1135.
11. Gray BA, Blalock JM: Interpretation of the A-a O₂ difference in patients with hypercapnia. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:4-8.
12. NHLBI Workshop Summary: Respiratory muscle fatigue: report of the respiratory muscle fatigue workshop group. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:474-480.
13. Gea J, Sauleda J, Orozco-Levi M, Aguar MC, Barreiro E, Broquetas JM: Función diafragmática durante el ejercicio en pacientes con EPOC severa. *Arch Bronconeumol* 1999; 35(6):280-286.
14. Martyn JB, Moreno RH, Paré PD, Pardy RL: Measurement of inspiratory muscle performance with incremental threshold loading. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135:919-923.
15. Rochester DF: Tests of respiratory muscle function. *Clin Chest Med* 1988; 9:241-261.
16. Nici L: Mechanisms and measures of exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2000; 21(4):693-704.
17. Bauerle O, Chrusch CA, Younes M: Mechanisms by which COPD affects exercise tolerance. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(1):57-68.
18. Marin JM, Hussain SN, Gibbons WJ, Polverino M, Levy RD, Cosio MG: Relationship of resting lung mechanics and exercise pattern of breathing in patients with chronic obstructive lung disease. *Chest* 1993; 104(3):705-711.
19. Montes de OM, Celli BR: Respiratory muscle recruitment and exercise performance in eucapnic and hypercapnic severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(3 Pt 1):880-885.
20. Nava S, Fuccella LM, Viglianti B: Physiological effects of intravenous fructose 1.6-diphosphate on diaphragmatic function in malnourished patients with COPD. *Monaldi Arch Chest Dis* 2004; 61(4):203-208.
21. Palange P, Forte S, Felli A, Carlone S: Nutritional status and exercise performance in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Monaldi Arch Chest Dis* 1993; 48:543-545.
22. Grazzini M, Stendardi L, Rosi E, Scano G: Pharmacological treatment of exercise dyspnoea. *Monaldi Arch Chest Dis* 2001; 56(1):43-47.
23. Martínez FJ, Montes de Oca M, White RI, Stetz J, Gay SE, Celli BR: Lung-volume reduction improves dyspnea, dynamic hyperinflation, and respiratory muscle function. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1984-1990.

24. Beckerman M, Magadle R, Weiner M, Weiner P: The effects of 1 year of specific inspiratory muscle training in patients with COPD. *Chest* 2005; 128(5):3177-3182.
25. Nava S, Ambrosino N, Bruschi C, Confalonieri M, Rampulla C: Physiological effects of flow and pressure triggering during non-invasive mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997; 52(3):249-254.
26. 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 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Sports Exerc* 1998; 30(10):1467-1474.
27. 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 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Sports Exerc* 1998; 30(10):1467-1474.
28. Sauleda J, García-Palmer FJ, Wiesner R, Tarraga S, Harting I, Tomás P, Gómez C, Saus C, Palou A, Agustí AGN: Cytochrome oxidase activity and mitochondrial gene expression in skeletal muscle of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(5):1413-1417.
29. Maltais F, Leblanc P, Jobin J, Casaburi R: Peripheral muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2000; 21(4):665-677.
30. Killian KJ: Limitation to muscular activity in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2004; 24(1):6-7.
31. Wang XN, Williams TJ, McKenna MJ, Li JL, Fraser SF, Side EA, Snell GI, Walters EH, Carey MF: Skeletal muscle oxidative capacity, fiber type, and metabolites after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:57-63.
32. Rabinovich RA, Ardite E, Troosters T, Carbo N, Alonso J, González de Suso JM, Vilaro J, Barberá JA, Polo MF, Argilés JM, Fernández-Checa JC, Roca J: Reduced muscle redox capacity after endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(7):1114-1118.
33. Maltais F, Simard AA, Simard C, Jobin J, Desgagnés P, Leblanc P, Janvier R: Oxidative capacity of the skeletal muscle and lactic acid kinetics during exercise in normal subjects and in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:288-293.
34. 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.
35. Hernández N, Orozco-Levi M, Belalcázar V, Pasto M, Minguella J, Broquetas JM, Gea J: Dual morphometrical changes of the deltoid muscle in patients with COPD. *Respir Physiol Neurobiol* 2003; 134(3):219-229.
36. Simpson K, Killian K, McCartney N, Stubbing DG, Jones NL: Randomised controlled trial of weightlifting exercise in patients with chronic airflow limitation. *Thorax* 1992; 47(2):70-75.
37. Decramer M, Gosselink R, Troosters T, Verschueren M, Evers G: Muscle weakness is related to utilization of health care resources in COPD patients. *Eur Respir J* 1997; 10(2):417-423.
38. Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF: Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(6 Pt 1):1791-1797.
39. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de OM, Méndez RA, Pinto P, V, Cabral HJ: The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350(10):1005-1012.
40. Baarends EM, Marken Lichtenbelt WD, Wouters EF, Schols AM: Body-water compartments measured by bio-electrical impedance spectroscopy in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Nutr* 1998; 17(1):15-22.
41. Engelen MP, Schols AM, Does JD, Wouters EF: Skeletal muscle weakness is associated with wasting of extremity fat-free mass but not with airflow obstruction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(3):733-738.
42. Dubowitz V, Brooke MH: The procedure of muscle biopsy; in: Dubowitz V, Brooke MH, (eds): *Muscle biopsy: a modern approach*. London, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1973, pp 5-19.
43. Maltais F, Leblanc P, Whittom F, Simard C, Marquis K, Belanger M, Breton MJ, Jobin J: Oxidative enzyme activities of the vastus lateralis muscle and the functional status in patients with COPD. *Thorax* 2000; 55(10):848-853.
44. Berry MJ, Rejeski WJ, Adair NE, Zaccaro D: Exercise rehabilitation and chronic obstructive pulmonary disease stage. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(4):1248-1253.
45. Lacasse Y, Wong E, Guyatt GH, King D, Cook DJ, Goldstein RS: Meta-analysis of respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996; 348(9035):1115-1119.
46. Troosters T, Casaburi R, Gosselink R, Decramer M: Pulmonary Rehabilitation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005.
47. Piepoli MF, Davos C, Francis DP, Coats AJ: Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *Brit Med J* 2004; 328(7433):189.
48. Das UN: Anti-inflammatory nature of exercise. *Nutrition* 2004; 20(3):323-326.
49. Ferreira IM, Verreschi IT, Nery LE, Goldstein RS, Zamel N, Brooks D, Jardim JR: The influence of 6 months of oral anabolic steroids on body mass and respiratory muscles in undernourished COPD patients. *Chest* 1998; 114(1):19-28.
50. Mannix ET, Boska MD, Galassetti P, Burton G, Manfredi F, Farber MO: Modulation of ATP production by oxygen in obstructive lung disease as assessed by ³¹P-MRS. *J Appl Physiol* 1995; 78(6):2218-2227.