

Cambios musculares en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica: la teoría de los compartimientos

M. Orozco-Levi y J. Gea Guiral

Servei de Pneumologia. Hospital del Mar. Grup de Recerca de Pneumologia. Unitat de Recerca Respiratòria i Ambiental. IMIM. Universitat Pompeu Fabra. Barcelona.

Introducción

Tanto la disnea como la disminución de la capacidad de ejercicio y de la calidad de vida son tres características comunes de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Recientemente se ha demostrado que la disminución en la capacidad de ejercicio se asocia a una mayor utilización de los servicios de salud y mayor mortalidad de estos pacientes¹⁻⁵.

En contra de lo convencionalmente aceptado, existen numerosas evidencias de que estas características clínicas no dependen exclusivamente del grado de deterioro de la función pulmonar, sino también de una disfunción global en los músculos periféricos. Los primeros en sugerir este concepto fueron Killian et al⁶, en el año 1992. Su trabajo puso de manifiesto que muchos de los pacientes con EPOC presentan molestias importantes en las piernas hasta tal punto que, en algunos de ellos, éstas pueden ser el principal síntoma limitante durante el esfuerzo físico⁶.

La propuesta de la existencia de una disfunción muscular global en la EPOC ha sido reforzada, como mínimo, por cuatro circunstancias. Primero, porque la disminución de la capacidad de ejercicio correlaciona, pero sólo débilmente, con las variables de función pulmonar⁷. Segundo, porque el tratamiento farmacológico puede mejorar la función pulmonar, pero no cambia significativamente la capacidad de ejercicio⁸. Tercero, porque el trasplante pulmonar puede mejorar, pero sólo parcialmente, la capacidad de ejercicio, a pesar de acompañarse de mejoras sustanciales en la función pulmonar^{9,10}. Y cuarto, porque la mejoría en la capacidad de ejercicio no es diferente cuando se trasplantan uno o ambos pulmones⁹.

Todo lo anterior, especialmente en los tres últimos años, ha dado origen a que se incremente de manera asombrosa el interés por definir con precisión las causas

subyacentes a esta disfunción en los músculos periféricos de los pacientes con una EPOC. El mes de abril de 1999 la *European Respiratory Society* y la *American Thoracic Society* han editado un suplemento monográfico sobre la disfunción de los músculos periféricos asociada a la EPOC. El documento posee un gran valor científico. Entre otros aspectos resalta el impacto que tiene la alteración funcional muscular sobre las características clínicas, calidad de vida y mortalidad de estos pacientes¹¹.

Nuestro grupo ha realizado en la última década varios trabajos seleccionando pacientes consecutivos para comparar las características funcionales y estructurales de los músculos esqueléticos (tanto respiratorios como periféricos) de los pacientes con EPOC con grupos de individuos control. Hasta la fecha, estos estudios comprenden más de 120 pacientes con diversos grados de alteración funcional respiratoria y más de 600 biopsias musculares, en las que se han evaluado las estructuras histológicas, subcelular y, más recientemente, molecular. Los resultados globales de todas estas investigaciones nos permiten discrepar relativamente con algunos de los conceptos tradicionalmente aceptados. Nuestra percepción es que las alteraciones en la estructura y la función muscular de diferentes músculos no se diferencian sólo en magnitud, sino que divergen en gran medida según el músculo o grupo en cuestión. Así, por ejemplo, el diafragma de los pacientes con una EPOC presenta cambios adaptativos importantes, hasta ahora no evidenciados en los músculos periféricos. Por otra parte, algunos músculos respiratorios presentan una hipertrofia fibrilar, mientras que en otros se observa consistentemente una disminución del tamaño de sus fibras. Asimismo, los músculos de las extremidades inferiores sufren cambios diferentes a los encontrados en los de las extremidades superiores.

A continuación presentamos una revisión crítica y actualizada sobre la asociación entre la presencia de una EPOC y las características funcionales y estructurales de los músculos, tanto respiratorios como periféricos. En la tabla I se recoge información complementaria a la referida en el texto. En su conjunto, estos datos permiten justificar la hipótesis de la "compartimentalización" de los cambios que pueden observarse en los músculos de los pacientes portadores de una EPOC.

El presente artículo ha sido parcialmente subvencionado por BIOMED (ERESMUS in COPD).

Correspondencia: Dr. M. Orozco-Levi.
Grup de Recerca de Pneumologia. IMIM.
Dr. Aiguader, 80. 08003 Barcelona.
Correo electrónico: MOrozco@imim.es

Recibido: 27-8-99; aceptado para su publicación: 5-10-99.

(Arch Bronconeumol 2000; 36: 95-102)

Cambios en los músculos periféricos asociados a la EPOC

Son varios los estudios que han puesto de manifiesto cambios importantes, tanto funcionales como estructurales, en los músculos periféricos de los pacientes con EPOC. Algunos datos son evidencias generales o inespecíficas de estas alteraciones. Sin embargo, otros estudios son específicos, al poder evaluar directamente grupos musculares de las extremidades. Una limitación importante para el análisis es que la mayoría de los estudios se ha focalizado únicamente en los músculos de las piernas. Se ha considerado que este grupo muscular podría ser el más determinante en la limitación funcional ante el esfuerzo en estos pacientes. Además, se ha asumido que los cambios expresarían los de los demás músculos periféricos. Sin embargo, los músculos de la cintura escapular y de los brazos tienen especial relevancia en las actividades de la vida diaria y algunos pacientes acusan síntomas importantes en relación con estas actividades¹². Esto se puede atribuir a varios factores. Primero, los músculos de la cintura escapular también participan en la ventilación, por lo que el ejercicio de brazos precipita asincronía respiratoria en los pacientes con una EPOC¹³. Segundo, ciertas posiciones de los brazos permiten incrementar la ventilación¹⁴. Tercero, el ejercicio de los brazos es menos eficiente (es decir, el gesto metabólico es mayor) que el de las piernas al comparar un mismo nivel de trabajo¹⁵. Presumiblemente esto se asocia a un metabolismo anaeróbico más precoz en los brazos y al gasto metabólico de los músculos que participan en la fijación del tronco. Y cuarto, hay diferencias importantes en el grado de disfunción muscular al comparar piernas y brazos. Así, la fuerza del cuádriceps está más disminuida que la de las manos¹⁶⁻¹⁸.

Estudios generales

Existen evidencias que, desde el punto de vista sistémico, permiten referirse a una disfunción muscular periférica. Se ha demostrado que la distancia que los pacientes con EPOC pueden recorrer en una prueba de marcha se correlaciona con el índice creatinina-talla, especialmente en los pacientes con bajo peso. Esto denota que la masa corporal libre de grasa limita la capacidad de ejercicio¹⁹. Más recientemente se ha encontrado que la disminución de la masa corporal libre de grasa se asocia a una disminución en la capacidad de consumo máximo de oxígeno²⁰. Finalmente, se ha demostrado que la LDH sérica se incrementa en los pacientes con EPOC que padecen una miopatía esquelética esteroidea⁵.

Estudios específicos de fuerza de los músculos periféricos

Desde el punto de vista específico, estudios descriptivos demuestran consistentemente que la fuerza de las piernas está disminuida en los pacientes con una EPOC^{16,21,22}. Más aun, se ha encontrado que tiene una

TABLA I
Metaanálisis de los cambios "compartimentalizados" en la función y estructura de los músculos esqueléticos en pacientes con EPOC

Músculo	Función		Estructura											
	Fuerza	Resistencia	Enzimas aeróbicas	Enzimas anaeróbicas	Enzimas antioxidantes	Tamaño de las fibras ()	Fibras I (%)	Fibras II (%)	Capilares (n)	Mitocondrias (n)	Glucógeno (%)	Sarcómeros (tamaño,)	Miosina I (%)	Miosina II (%)
Diafragma	Mayor	Mayor	Igual	Igual	ND	Menor	Mayor	Menor	Mayor	Mayor	Igual	Menor	Mayor	Menor
Intercostal externo	Igual	Mayor	Mayor	Mayor	ND	Igual	Menor	Mayor	ND	ND	ND	ND	Menor	Mayor
Dorsal ancho	Mayor	ND	Igual	Igual	ND	Mayor	Igual	Igual	ND	ND	ND	ND	Igual	Igual
Oblicuo externo	Menor	Menor	ND	ND	ND	Igual	Menor	Mayor	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Oblicuo interno	ND	ND	Igual	Igual	ND	Igual	Igual	Igual	ND	ND	ND	ND	Igual	Igual
Deltoides	Menor	Menor	Menor	Menor	ND	Menor	Mayor	Menor	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Bíceps	Menor	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Antebrazo	Menor	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Cuádriceps	Menor	Menor	Mayor	Mayor	ND	Menor	Mayor	Menor	ND	ND	ND	ND	Mayor	Menor
Tibial anterior	ND	ND	Igual	Igual	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Igual	ND	ND	ND

Resumen de los cambios que con mayor frecuencia se han encontrado en los músculos esqueléticos (respiratorios y periféricos) de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Resalta que la información de la tabla presenta una apariencia "en mosaico", que, visualmente, representa el concepto de "compartimentalización" de los cambios. Destaca además la multitud de variables de las cuales no se dispone de información en la actualidad. Es importante puntualizar que las implicaciones funcionales han sido deducidas a partir de estudios específicos de fuerza o resistencia, o a partir de los datos estructurales, según el caso. Las expresiones categóricas "mayor-igual-menor" representan la proporción de los resultados de las variables haciendo referencia a los mismos músculos, pero en individuos control (función pulmonar normal); n: número; : micrómetro; ND: información no disponible.

asociación directa con la distancia recorrida en la prueba de la marcha de 6 min, la gravedad de los síntomas durante una prueba de esfuerzo incremental²¹ y la capacidad máxima de consumo de oxígeno^{16,21}. En la misma línea, existen estudios intervencionistas que demuestran que el entrenamiento de la fuerza de las piernas se asocia a una mejoría, tanto en la capacidad de ejercicio²³ como en la calidad de vida de estos pacientes²⁴. Recientemente nuestro grupo ha observado que también la fuerza de los músculos de las manos está disminuida en los pacientes con una EPOC. Este último modelo tiene como ventaja que obviaría, aparentemente, el efecto del decondicionamiento por sedentarismo que puede actuar sobre los músculos de las piernas. *A priori* es posible proponer que las actividades con las manos serán similares en los pacientes y en una población sedentaria sana. Resulta interesante que la disfunción muscular de las manos se asocia no sólo a la presencia, sino también a la gravedad de la EPOC²⁵. Esta asociación resulta difícil de justificar si no se postula la existencia de un factor con potencial efecto sistémico como una de las causas de esta disfunción²⁵.

Estudios específicos de resistencia de músculos periféricos

Son muy pocos los estudios funcionales que han evaluado directamente la resistencia de los músculos periféricos en los pacientes con una EPOC y sus probables implicaciones funcionales. Sin embargo, existen evidencias indirectas de que puede estar seriamente deteriorada en estos pacientes y participar en la limitación al esfuerzo físico. Desde el punto de vista indirecto, algunos trabajos han evaluado la resistencia de los músculos periféricos asumiendo que puede estar representada por la concentración de las enzimas de la cadena respiratoria intracelular o por los catabolitos musculares durante el ejercicio. Recientemente, se ha demostrado que los pacientes con una EPOC desarrollan de forma precoz un metabolismo muscular anaeróbico durante el ejercicio, lo cual contribuye a su limitación ante el esfuerzo incremental²⁶⁻²⁸.

Otra evidencia es que la capacidad de consumo de oxígeno se encuentra reducida en los pacientes candidatos a un trasplante pulmonar, en asociación directa con alteraciones en el metabolismo muscular oxidativo²⁹. Esto se correlaciona con la reciente descripción de Maltais et al²⁶ en cuanto que existe una asociación directa entre la concentración de enzimas aeróbicas en las piernas y la capacidad de consumo de oxígeno. Otro aspecto estructural que permite hacer asunciones sobre el deterioro de la resistencia muscular en los pacientes con una EPOC se refiere al tipo de fibras. Satta et al³⁰ han demostrado que la proporción entre los tipos se modifica significativamente a expensas de una disminución de las fibras tipo I y de un incremento de las de tipo II (especialmente las IIb). También se ha valorado el impacto de la resistencia muscular periférica en la limitación al ejercicio físico mediante el estudio de los cambios metabólicos tras el entrenamiento. Así, por ejemplo, el entrenamiento muscular incrementa las enzimas oxidativas del

cuádriceps y la capacidad de ejercicio, aunque la mejoría de estos dos parámetros no se correlaciona significativamente³¹. Otra útil alternativa de evaluación ha sido el análisis de la contribución relativa del metabolismo aeróbico y anaeróbico durante las pruebas de esfuerzo a carga submáxima constante. Esto ha permitido demostrar que la mejoría en la capacidad aeróbica se asocia a menores concentraciones de lactato y requerimientos ventilatorios para un nivel determinado de ejercicio^{27,31,32}. En la misma línea Clark et al³³ han demostrado recientemente que se induce una mejoría tanto en la resistencia de las piernas como en la capacidad de ejercicio en los pacientes con una EPOC que se someten a un entrenamiento de baja intensidad. Todo lo anterior refleja sólidamente que existe una estrecha correlación entre la función y la estructura muscular periférica y la capacidad de ejercicio en los pacientes con una EPOC.

Estudios sobre la estructura de los músculos periféricos

Cambios en los músculos cuádriceps. Característicamente los cuádriceps de pacientes con una EPOC presentan una menor masa muscular^{34,35}, un mayor número de capilares³⁶, contenido mitocondrial normal³⁶, una menor concentración de mioglobina^{36,37}, una atrofia de fibras tipo I y II^{37,38}, una disminución del porcentaje de fibras tipo I³⁹ y un incremento de isoformas de miosina tipo IIb³⁰. Desde el punto de vista de su capacidad metabólica, la concentración de las enzimas aeróbicas (citrato-sintetasa, succinil-deshidrogenasa, hidroxiacetilCoA) disminuye, mientras que la mayoría de las enzimas anaeróbicas (especialmente LDH y HK) no se modifica^{26,40}. La fosfofructocinasa, sin embargo, parece incrementarse moderadamente⁴⁰. Más recientemente se ha demostrado que la enzima citocromo-oxidasa (COX), el último eslabón de la fosforilación oxidativa, está incrementada en estos pacientes, al parecer como el fenómeno compensatorio ante una probable hipoxia celular crónica o recurrente⁴¹.

Cambios en los músculos bíceps. Son pocos los estudios estructurales que se han realizado sobre la estructura del bíceps de los brazos en los pacientes con una EPOC. Sin embargo, se ha descrito que el porcentaje relativo de las fibras no se modifica⁴², pero se hace evidentes la aparición de atrofia de fibras, tanto de tipo I como de tipo II, en asociación con la pérdida de peso y el grado de obstrucción del flujo aéreo⁴².

Cambios en los músculos deltoides. Nuestro grupo ha demostrado recientemente que las fibras de los músculos deltoides de los pacientes con una EPOC conservan un diámetro normal y una proporción fibrilar similar a los de los individuos sanos (datos no publicados). Desde un punto de vista metabólico, también la concentración de las enzimas, tanto de la cadena oxidativa como la glicolítica, está preservada⁴³. Finalmente, y desde el punto de vista del contenido en proteínas contráctiles, la expresión de las cadenas pesadas de miosina I y II estaba dentro de la normalidad a pesar de la presencia de una EPOC⁴³.

Cambios en los músculos tibiales anteriores. Estudios preliminares sugieren que las capacidades oxidativa y glicolítica de los músculos tibial anterior están

preservadas a pesar de la presencia de una EPOC y del tratamiento crónico con esteroides. Asimismo, el contenido de glucógeno y de fosfatos de alta energía no presenta diferencias con respecto a lo hallado en músculos de individuos sanos (datos no publicados).

Estudios específicos sobre los músculos inspiratorios

En artículos anteriores hemos revisado exhaustivamente las alteraciones funcionales que suceden sobre los músculos inspiratorios, especialmente el diafragma, en los pacientes con una EPOC⁴⁴⁻⁴⁶. A continuación, destacamos aquellos puntos que tienen especial relevancia, atendiendo a los objetivos del presente artículo en cuanto a poner en evidencia los cambios compartimentalizados que pueden ocurrir en los músculos esqueléticos de estos pacientes.

Estudios de fuerza y resistencia del diafragma

La fuerza del diafragma está disminuida en los pacientes con una EPOC si se compara con la de individuos sanos⁴⁷. Esto es evidente cuando se evalúa con maniobras convencionales (p. ej., la presión inspiratoria máxima medida en boca [$P_{im_{máx}}$] o la presión transdiafragmática [P_{di}]). En la mayoría de las ocasiones estas variables se miden a volúmenes pulmonares cercanos al volumen residual (VR) o a la capacidad residual funcional (CRF). El factor que determina en mayor medida esta alteración funcional es el incremento del volumen pulmonar asociado a la presencia de una EPOC. Dichos cambios hacen que el diafragma se aplane, alejándose de su posición óptima denominada longitud óptima [Lo]⁴⁸. Este concepto ha sido ampliamente difundido y aceptado, pero también se ha postulado que la disfunción diafragmática puede tener una base estructural en el propio músculo. Se ha demostrado en al menos 10 estudios que las fibras del diafragma disminuyen su tamaño en presencia de una EPOC^{45,46}. Presumiblemente este cambio expresa que el contenido en proteínas contráctiles del diafragma (miosina y actina) es menor. Esta alteración estructural condicionaría que la tensión (y por consiguiente la fuerza) que el músculo es capaz de generar sea menor. Sin embargo, podría también justificar un cambio adaptativo para facilitar el transporte difusivo del oxígeno a la maquinaria mitocondrial^{45,46}.

Recientemente han surgido importantes controversias y conceptos novedosos, dado que dos hallazgos importantes, uno funcional y otro estructural, permiten refutar que la pérdida de fuerza sea intrínseca del diafragma. El primero se refiere a una evidencia contradictoria a lo convenientemente aceptado: la fuerza del diafragma está preservada, o puede ser mayor que la de individuos sanos si se comparan ambos grupos a volúmenes pulmonares equivalentes⁴⁸. Este hallazgo pudo ser explicado parcialmente cuando un segundo trabajo de nuestro grupo, de índole estructural, demostró que existen cambios adaptativos de la estructura del diafragma en su unidad funcional contráctil: la sarcómera⁴⁹. De hecho, hemos evidenciado que la sarcómera del diafragma de los pacientes con una EPOC es de menor longitud que

la de individuos sanos. Este cambio permite que el músculo preserve su capacidad de generar tensión a pesar que la longitud total de la fibra sea menor.

Otro aspecto se refiere a la capacidad metabólica del diafragma. Nosotros hemos observado que la capacidad aeróbica del músculo está incrementada dado que el contenido de mitocondrias^{49,50} y de capilares^{51,52} también está incrementado. Esto se correlaciona con los incrementos en las enzimas aeróbicas que otros grupos han podido describir en biopsias de diafragma de pacientes con EPOC⁵³.

Finalmente, cabe resaltar el carácter de modulación de la expresión molecular de las isoformas de miosina (*switching*) en el diafragma de los pacientes con una EPOC grave. Se ha demostrado, por Levine et al⁵⁴ y nuestro grupo (datos no publicados), que las fibras del diafragma de estos enfermos expresan mayor contenido de miosina tipo I (aquella con mayor capacidad aeróbica) que la de los individuos sanos⁵⁴.

Todo lo anterior permite postular que el diafragma de los pacientes con una EPOC es capaz de expresar cambios adaptativos estructurales para afrontar las nuevas situaciones, tanto mecánicas como metabólicas, que la presencia de esta enfermedad conlleva. Aunque la historia natural de la EPOC no está definida con precisión, estos hallazgos hacen que se replanteen las expectativas de intervención terapéutica sobre los músculos inspiratorios en los pacientes con un fracaso ventilatorio crónico.

Estudios de los músculos intercostales externos

Estos grupos musculares de la pared torácica se constituyen en uno de los principales grupos musculares inspiratorios⁵⁵. Sin embargo, a diferencia del diafragma, es imposible hacer partición funcional para evaluar su fuerza o su resistencia específicas. Recientemente, hemos podido observar que las fibras de los músculos intercostales externos tienen un diámetro similar en los pacientes con una EPOC y en los individuos sanos⁵⁶. Sin embargo, existen cambios moleculares muy relevantes en la expresión de proteínas contráctiles. Específicamente hemos demostrado que la expresión de miosina tipo II se incrementa en la EPOC de forma proporcional a su gravedad⁵⁷. Esto sugiere que la modalidad y la frecuencia de activación de este grupo de músculos son totalmente diferentes a las del diafragma. Nosotros suponemos que esto se fundamenta en un reclutamiento intermitente y de alta intensidad, probablemente asociado a la tos o a incrementos ventilatorios durante el ejercicio en actividades cotidianas⁵⁷.

Estudios del músculo dorsal ancho

En la mayor parte de los estudios que han evaluado la estructura de los músculos respiratorios se había incluido al dorsal ancho como músculo control. Ubicado en la región posterior del tórax, este músculo participa fundamentalmente en los movimientos de aducción del brazo⁵⁵. Sin embargo, nuestro grupo ha puesto de manifiesto, tanto con estudios electrofisiológicos como estructurales, que este músculo de la pared torácica tam-

bién participa en la ventilación. Asimismo, hemos evidenciado que las fibras de este músculo tienen un diámetro mayor en los pacientes portadores de una EPOC. Este cambio guarda relación con la gravedad de la obstrucción del flujo aéreo⁵⁹. Lo anterior podría expresar un reclutamiento intermitente del dorsal ancho, que lograría emular un entrenamiento de fuerza muscular. A pesar de lo anterior, no existen estadios funcionales que permitan precisar la traducción fisiológica de estos cambios estructurales.

Cambios en los músculos espiratorios

La fuerza de los músculos espiratorios se ha evaluado convencionalmente a través de la medición de la presión espiratoria máxima en boca ($PE_{m\text{áx}}$). Nuestro grupo ha descrito recientemente un nuevo método específico para evaluar la resistencia de los músculos espiratorios⁶⁰. Desde un punto de vista teórico, se podría especular que estos músculos no tuvieran su función afectada o, por el contrario, estuvieran entrenados, dado que el principal trastorno mecánico de la EPOC se fundamenta precisamente en una obstrucción del flujo espiratorio.

Por el contrario, nuestros resultados muestran que tanto la fuerza como la resistencia de los músculos espiratorios están intensamente disminuidas en pacientes con EPOC²⁵. Esta alteración funcional no parece estar justificada por los cambios conformacionales de tórax asociados a la presencia de atrapamiento aéreo o hiperinflación pulmonar. Sin embargo, parece interesante que el gasto metabólico del trabajo espiratorio (representado como el consumo máximo de oxígeno de estos músculos) es equivalente al de los individuos sanos durante la realización de estas pruebas²⁵.

Desde un punto de vista estructural, recientemente hemos observado que las fibras del músculo oblicuo externo (uno de los principales músculos espiratorios) tienen conservado su tamaño a pesar de que existe obstrucción al flujo aéreo⁶¹. Lamentablemente, aún no se dispone de los resultados de estudios morfoestructurales más amplios (p. ej., contenido de mitocondrias o capilares) ni de las enzimas constitutivas de este músculo.

Nuestra percepción es que la alteración funcional de los músculos espiratorios tiene una base estructural intrínseca. Sin embargo, esta alteración parecería ser dependiente de la maquinaria intracelular de contracción y de la producción de energía, más que de una disminución de la masa muscular detectable por índices como el tamaño de las fibras.

Factores implicados en la disfunción muscular global

Si bien está comprobada la existencia de una disminución muscular global en la EPOC, un punto crítico que está aún por definir son sus causas. Algunos grupos de investigadores han resaltado que deben ser factor(es) con efectos sistémicos los que hacen que los pacientes con una EPOC sufran una disfunción muscular global. Entre estos factores se han mencionado algunos relacio-

nados directamente con la presencia de una EPOC (hipoxia e hipercapnia crónicas, mediadores inflamatorios, malnutrición), otros asociados a la comorbilidad (diselectrolitemias, insuficiencia cardíaca, decondicionamiento, senilidad) y otros relacionados con el tratamiento esteroideo.

La *hipoxia crónica* deteriora la función muscular dado que hace al músculo más proclive al estrés oxidativo, disminuye los depósitos intracelulares de energía (p. ej., glucógeno y glucosa) y de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa, aumenta los valores de hexocinasa y puede afectar la síntesis intramitocondrial de otras proteínas⁶².

La *hipercapnia crónica* también se supone un factor deletéreo sobre la función muscular. Esto se deduce a partir de hallazgos tanto en modelos experimentales⁶³ como en humanos con fracaso respiratorio hipercápnico agudo⁶⁴, en los que se encuentra un total trastorno metabólico muscular, que es reversible con las intervenciones terapéuticas⁶⁴. El efecto de la hipercapnia crónica está aún sin definir.

Los *mediadores inflamatorios*, locales o sistémicos, son comunes en los pacientes con una EPOC. Estos mediadores incrementan el estrés oxidativo. El músculo estriado posee numerosas vías metabólicas normales por las cuales se producen radicales superóxidos y óxido nítrico que, por otra parte, son esenciales para una óptima función contráctil^{65,66}. Es por ello que existe un sistema antioxidante constitutivo, fundamentalmente representado por el glutatión reducido. Si la homeostasis de este sistema redox se altera por los mediadores inflamatorios, se desencadena una vía de degradación de proteínas dependiente del calcio, la cual representa la forma fundamental del daño muscular mediado por oxidantes⁶⁷.

Otra forma de estrés oxidativo muscular está precipitada por la inmovilización y atrofia musculares, pues disminuyen el contenido de glutatión reducido, y aumentan el glutatión oxidado y los peróxidos del metabolismo lipídico⁶⁸. El óxido nítrico también es una molécula constitutiva del músculo estriado que interviene en la excitación-contracción y el transporte de la glucosa⁶⁵. Se supone que la concentración de óxido nítrico en el músculo esquelético podría aumentar en los pacientes con una EPOC favoreciendo el estrés oxidativo muscular⁶⁶. Además del estrés oxidativo, se supone que existen otras vías proteolíticas que pueden ser activadas por los mediadores inflamatorios. Así, por ejemplo, la administración del factor de necrosis tumoral alfa (una citocina proinflamatoria) se asocia a un mayor catabolismo muscular^{69,70}.

Al contrario de lo que sucede con los tres factores antes mencionados, los efectos fisiológicos que pueden tener la *desnutrición* y la *pérdida de masa muscular* están bastante bien definidos. Sin embargo, puede haber alteraciones funcionales evidentes aun antes que se detecte una pérdida de masa muscular. Esto está probablemente en relación con desbalances en el transporte de membrana⁷¹. Está claro, sin embargo, que la malnutrición prolongada se asocia a una pérdida proporcional de masa muscular, que afecta especialmente a las fibras de

tipo II⁷². En consecuencia, se desencadena una pérdida de fuerza, una disminución de la resistencia y un enlentecimiento de la tasa de relajación⁷³. Aunque está bien definido que los pacientes con una EPOC pueden presentar alteraciones nutricionales más o menos importantes, existen datos muy limitados que evalúen específicamente estos aspectos.

Por otra parte, los pacientes con una EPOC presentan frecuentemente otras *condiciones comórbidas*, que también afectan a la fuerza y a la resistencia musculares, tanto respiratoria como periférica. Entre ellas están las alteraciones electrolíticas crónicas, el fallo cardíaco crónico, la diabetes o la hipertensión arterial. Otras condiciones asociadas, como la edad avanzada y el descondicionamiento por sedentarismo e inactividad física, también se han postulado como factores capaces de desencadenar alteraciones musculares globales en estos pacientes.

Finalmente, se ha dado importancia a los *corticosteroides* como factor inductor de la disfunción muscular en los pacientes con una EPOC. Existen datos que sugieren una asociación directa, tanto de la dosis como de la duración del tratamiento, con el grado de debilidad de las piernas²², el incremento de los valores séricos de LDH⁵, la atrofia y necrosis de las fibras del cuádriceps en los pacientes con una EPOC⁵. Más aun, el seguimiento de los pacientes con el diagnóstico de miopatía esteroidea ha demostrado que la supervivencia es menor que la de los pacientes con EPOC e igual gravedad⁵.

Relevancia de la controversia: formulación de la teoría de los compartimientos

Como queda implícito en todo lo anteriormente expuesto, el deterioro funcional y los cambios estructurales no son homogéneos en todos los músculos esqueléticos de los pacientes con una EPOC. Nuestra sensación es que el grado de deterioro de uno u otro grupo muscular puede variar interindividualmente en los pacientes. Los factores implicados en estas diferencias no pueden precisarse, pero nuestra metodología de estudio permite hacer puntualizaciones importantes. Los criterios de selección de los voluntarios que hemos incluido nos permiten controlar muchas variables y el efecto de varios de los factores que se han implicado en la génesis de la disfunción muscular esquelética en la EPOC. En primer lugar, todos nuestros pacientes han sido biopsiados (es decir, las muestras se tomaron *in vivo*), con lo cual podemos excluir los efectos de múltiples enfermedades y el de los cambios *post mortem* que pueden suceder en los músculos. Asimismo, esto nos ha permitido tener una precisa filiación funcional cercana en el tiempo respecto a la toma de las biopsias y excluir enfermedades asociadas. En segundo lugar, todos los individuos estudiados eran varones de población mediterránea, por lo cual las diferencias tampoco pueden explicarse por el género o la raza. Tercero, ninguno de nuestros pacientes tenía bajo peso ni alteraciones electrolíticas en el suero respecto a los valores de referencia ni en comparación con los individuos del grupo control. También podemos razonablemente excluir la malnutrición como un factor

determinante de las diferencias funcionales o estructurales encontradas. Sin embargo, podría suceder que nuestras medidas antropométricas y bioquímicas no hayan podido detectar otras diferencias mucho más sutiles en los diferentes compartimientos corporales. Cuarto, ninguno de nuestros pacientes presentaba insuficiencia respiratoria (definida como una PaO₂ menor de 60 torr a nivel del mar) ni hipercapnia crónicas. Quinto, ningún paciente tenía comorbilidad importante conocida ni recibía fármacos que se sepa puedan afectar la función o la estructura musculares. Vale la pena destacar que ninguno recibía crónicamente tratamiento esteroideo ni beta estimulantes sistémicos. Sin embargo, la mayor parte de los pacientes con una EPOC grave recibían metilxantinas crónicamente. A pesar de ello, todos los estudios funcionales se han realizado con, al menos, una semana de "lavado" terapéutico de estas sustancias. Finalmente, ninguno de los individuos estudiados realizaba una actividad física diferente a la habitual.

Podría argumentarse que los pacientes más graves (desde el punto de vista funcional respiratorio) habrían sido mucho más sedentarios y, en consecuencia, tendrían más descondicionados sus músculos, lo que justificará muchos de los cambios estructurales enunciados. Sin embargo, las diferencias en la actividad física cotidiana afectan sólo parcialmente a la fuerza y a la resistencia musculares. Además, el descondicionamiento se asocia a una disminución y atrofia de fibras tipo II, y a una disminución de las enzimas tanto glucolíticas como oxidativas, que no han sido comunes en los músculos que hemos estudiado.

En consecuencia, nuestros estudios implícitamente sugieren que algunos factores que no hemos determinado, como los mediadores inflamatorios y los superóxidos, podrían tener un papel en la aparición de una disfunción muscular, actuando bien sea desde el punto de vista local o sistémico. Sin embargo, los efectos de estos mediadores (o potencialmente también otros) parecen estar modulados por factores locales, en cada músculo(s), que pueden variar entre pacientes. Nosotros creemos que estos factores pueden ser el patrón de reclutamiento muscular, la intensidad de carga y la frecuencia de activación.

Todo lo anteriormente expuesto nos permite postular un concepto teórico que denominamos "compartimentalización" para referirnos a la existencia de cambios distintos y, como resulta evidente, en ocasiones totalmente opuestos, en los diferentes músculos esqueléticos (tanto respiratorios como periféricos) de los pacientes con una EPOC, según el grupo al que se haga mención. Los compartimientos fundamentales serían cinco, como mínimo, atendiendo a los resultados funcionales y a los hallazgos estructurales de los que se dispone: diafragma, músculos accesorios de la inspiración, músculos espiratorios, músculos de las extremidades superiores y músculos de las extremidades inferiores.

Desde un punto de vista práctico y clínico, varios conceptos parecen tomar especial relevancia dada la existencia de diferentes compartimientos musculares. Primero, la necesidad de incluir pruebas más específicas para evaluar la fuerza y la resistencia musculares en

cada grupo o compartimiento muscular. Segundo, modificar los cánones de rehabilitación "estandarizados" y aplicar esquemas de rehabilitación y acondicionamiento musculares individualizados. Esto sugiere la conveniencia de dotar a los laboratorios de fisiología respiratoria de los medios necesarios para una correcta evaluación integral de la función muscular. En el momento en el que puedan categorizarse e individualizarse mejor las intervenciones y el seguimiento de los pacientes, el impacto y el coste de las mismas se verán optimizados, teniendo en cuenta tanto la prevalencia como la historia natural de la EPOC y las restricciones de las actuales políticas de salud pública.

En resumen, la presencia de una EPOC se asocia a cambios musculares globales probablemente justificados por uno o más factores con efecto sistémico y susceptibilidad individual. Sin embargo, existen diferencias funcionales y estructurales entre los diferentes grupos musculares que probablemente se expliquen por factores moduladores locales ("compartimentalización muscular").

Agradecimiento

A los Dres. J.M. Broquetas y S. Serrano por su soporte logístico; a la fisioterapeuta A.L. Ramírez-Sarmiento por su participación en la redacción del presente manuscrito; a los Dres. J. Sauleda, M.C. Aguar, M. Pastó, M.L. Blanco y J. Minguella por la toma de algunas biopsias musculares; a R. Méndez y a las enfermeras N. Soler y A. Roig por su asistencia en los estudios funcionales respiratorios; a los Dres. J. Lloreta y J.M. Corominas, así como a J. Palacio y V. Balcázar por su participación en algunos de los estudios estructurales de las biopsias musculares.

BIBLIOGRAFÍA

1. Strauss MJ, Conrad D, Logerfo JP, Hudson LD, Berrger M. Cost and outcome of care for patients with chronic obstructive lung disease. Analysis by physician speciality. *Med Care* 1986; 24: 915-924.
2. Decramer M, Gooselink 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: 417-423.
3. Intermittent Positive Pressure Breathing Trial Group. Intermittent positive pressure breathing therapy of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1983; 99: 612-620.
4. Decramer M, Gooselink R, Troosters T, Schepers R. Peripheral muscle weakness is associated with reduced survival in COPD [resumen]. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: A19.
5. Decramer M, De Bock V, Dom D. Functional and histologic picture of steroid-induced myopathy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1958-1964.
6. Killian KJ, Leblanc P, Martin DH, Summers E, Jones NL, Campbell FJM et al. Exercise capacity and ventilatory, circulatory, and symptom limitation in patients with chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 935-940.
7. Wasserman K, Sue DY, Casaburi R, Moricca RB. Selection criteria for exercise training in pulmonary rehabilitation. *Eur Respir J* 1989; 7 (Supl): 604-610.
8. Grove A, Lipworth BJ, Reid P, Smith RP, Ingram CG, Jenkins RJ et al. Effects of regular salmeterol on lung function and exercise capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1996; 51: 689-693.
9. Low DE, Trulock EP, Kaiser LR, Pasque MK, Dresler C, Ettinger N et al. Morbidity, mortality, and early results of single versus bilateral lung transplantation for emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103: 1119-1126.

10. Casaburi R. Deconditioning. En: Fishman AP, editor. *Pulmonary rehabilitation*. Nueva York: Marcel Dekker, 1996; 213-230.
11. American Thoracic Society/European Respiratory Society. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: S1-S40.
12. Tangri S, Woolf CR. The breathing pattern in chronic obstructive lung disease during performance of some common daily activities. *Chest* 1973; 63: 126-127.
13. Celli BR, Rasulo J, Make BJ. Dyssynchronous breathing during arm but not leg exercise in patients with chronic airflow obstruction. *N Engl J Med* 1986; 314: 1485-1490.
14. Banzett R, Topulos G, Leith DE, Natis C. Bracing arms increases the capacity for sustained hyperpnea. *Am Rev Respir Dis* 1983; 133: 106-109.
15. Casaburi R, Barstow TJ, Robinson T, Wasserman K. Dynamic and steady state ventilatory and gas exchange responses to arm exercise. *Med Sci Sports Exer* 1992; 24: 1365-1374.
16. Gosselink R, Troosters T, Decramer M. Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 976-980.
17. Bernard S, Leblanc P, Whittom F, Carrier G, Jobin J, Belleau R et al. Peripheral muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 629-634.
18. Gosselink R, Troosters T, Decramer M. Peripheral muscle weakness in upper and lower extremities in COPD patients. *Eur Respir J* 1998; 12: S345.
19. Schols A, Mostert R, Soeters PB, Wouters E. Body composition and exercise performance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1991; 46: 695-699.
20. Baarends EM, Schols A, Mostert R, Wouters E. Peak exercise in relation to tissue depletion in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997; 10: 2807-2813.
21. Hamilton AL, Killian KJ, Summers E, Jones NL. Muscle strength, symptom intensity and exercise capacity in patients with cardiorespiratory disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 2021-2031.
22. Decramer M, Lacquet LM, Fagard R, Rogiers P. Corticosteroids contribute to muscle weakness in chronic airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1994; 150: 11-16.
23. Troosters T, Gosselink R, Rollier H, Decramer M. Change in lower limb muscle strength contributes to altered six minute walking distance in COPD. *Eur Respir J* 1996; 9: S144.
24. Simpson K, Killian KJ, McCartney N, Stubbing DG, Jones NL. Randomised controlled trial of weightlifting exercise in patients with chronic airflow limitation. *Thorax* 1992; 47: 70-75.
25. Orozco-Levi M, Gea J, Maldonado D. Función de los músculos espiratorios en pacientes con EPOC: expresión de una miopía sistémica? *Arch Bronconeumol* 1998; 34: A58.
26. Maltais F, Simard A, Simard C, Tobin J, Desgagnés P, Le Blanc P. 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.
27. 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.
28. Patessio A, Casaburi R, Carone M, Appendini L, Donner CF, Wasserman K. Comparison of gas exchange, lactate, and lactic acidosis thresholds in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 622-626.
29. Evans AB, Al-Himyar AJ, Hrovat MI, Pappagianopoulos P, Wain JC, Ginns LC et al. Abnormal skeletal muscle oxidative capacity after lung transplantation by 31P-MRS. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 615-621.
30. Satta A, Migliori GB, Spavevella A, Neri M, Bottinelli R, Canevari M et al. 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.
31. Maltais F, Leblanc P, Simard J, Jobin C, Berube J, Bruneau L et al. Skeletal muscle adaptation to endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 442-447.
32. Maltais F, Leblanc P, Jobin J, Berube C, Bruneau J, Carrier L et al. Intensity of training and physiologic adaptation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 555-561.

33. Clark CJ, Cochrane JE, Mackay E. Low intensity peripheral muscle conditioning improves exercise tolerance and breathlessness in COPD. *Eur Respir J* 1996; 9: 2590-2596.
34. Schols A, Wouters E, Soeters PB, Westertep KR. Body composition by bioelectrical impedance analysis compared to deuterium dilution and skinfold anthropometry in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* 1991; 53: 421-424.
35. Wuyam B, Payen JF, Levy P, Bensaidane H, Reutenauer H, Le Bas JF et al. Metabolism and anaerobic capacity of skeletal muscle in chronic respiratory failure related to chronic obstructive pulmonary diseases. *Eur Respir J* 1992; 5: 157-162.
36. Simard C, Maltais F, Leblanc P, Simard PM, Jobin J. Mitochondrial and capillary changes in vastus lateralis muscle of COPD patients: electron microscopy study. *Med Sci Sports Exerc* 1996; 28: 95.
37. Whittom F, Jobin J, Simard PM, Leblanc P, Simard C, Bernard S et al. Histochemical and morphological characteristics of the vastus lateralis muscle in COPD patients. *Med Sci Sports Exerc* 1998; 30: 1467-1474.
38. Hughes RL, Katz H, Sahgal V, Campbell JA, Hartz R, Shields TW. Fiber size and energy metabolites in five separate muscles from patients with chronic obstructive lung disease. *Respiration* 1983; 44: 321-328.
39. Hildebrand IL, Sylven C, Esbjornsson M, Hellstrom K, Jansson E. Does chronic hypoxaemia induce transformation of fibre types? *Acta Physiol Scand* 1991; 141: 435-439.
40. Jakobsson P, Jordfelt L, Henriksson J. Metabolic enzyme activity in the quadriceps femoris muscle in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 374-377.
41. Lundgren F, Dahllöf AG, Schersten T, Bylund-Fellenius AC. Muscle enzyme adaptation in patients with peripheral insufficiency: spontaneous adaptation, effect of different treatment and consequences on walking performance. *Clin Sci* 1989; 77: 485-493.
42. Sato Y, Asoh T, Honda Y, Fujimatso Y, Higuchi I, Oizumi K. Morphologic and histochemical evaluation of muscle in patients with chronic pulmonary emphysema manifesting generalized emaciation. *Eur Neurol* 1997; 37: 116-121.
43. Pastó M. Función respiratoria, proteínas estructurales y actividad enzimática en el diafragma [Tesis doctoral]. Universidad Autónoma de Barcelona, 1988.
44. Orozco-Levi M, Gea J, Aguar M, Sauleda J, Broquetas JM. Adaptación estructural del diafragma en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Rev Colomb Neumol* 1997; 9: 15-26.
45. Orozco-Levi M, Gea J. El diafragma. *Arch Bronconeumol* 1997; 33: 399-411.
46. Orozco-Levi M, Gea J. Los músculos respiratorios: nuevos conceptos en anatomía, fisiología y su papel en la enfermedad pulmonar crónica. *Rev Colomb Neumol* 1996; 18: 190-206.
47. Rochester DF, Braun NMT, Arora NS. Respiratory muscle strength in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119: 151-154.
48. Similowsky T, Yan S, Gauthier AP, Macklem PT. Contractile properties of the human diaphragm. *N Engl J Med* 1991; 325: 917-923.
49. Orozco-Levi M, Gea J, Lloreta J, Félez M, Minguella J, Serrano S et al. Subcellular adaptation of the human diaphragm in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999; 13: 371-378.
50. Lloreta J, Orozco-Levi M, Gea J, Corominas KM, Serrano S. Selective diaphragmatic mitochondrial abnormalities in severe airflow obstruction. *Ultrastructural Pathology* 1996; 20: 67-71.
51. Orozco-Levi M, Gea J, Lloreta J, Minguella J, Broquetas JM. Changes in the capillary content of the diaphragm in COPD patients: a sort of muscle remodeling? *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153 (Supl): A298.
52. Orozco-Levi M, Jiménez MA, Gea J, Corominas JM, Broquetas JM. Capillary supply of the respiratory muscles in COPD. *Eur Respir J* 1996; 9: 158.
53. Hughes RL, Katz H, Sahgal V, Campbell JA, Harz R, Shields TW. Fiber size and energy metabolites in five separate muscles from with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 1983; 44: 321-323.
54. Levine F, Kaiser L, Leferovich J, Tikunov B. Cellular adaptation in the diaphragm in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 1799-1806.
55. Epstein SK. An overview of respiratory muscle function. En: Belman MJ, editor. *Respiratory muscle dysfunction in neuromuscular disease*. *Clin Chest Med* 1994; 15: 619-639.
56. Sauleda J, Orozco-Levi M, Corominas J, Minguella J, Aguar MC, Broquetas J et al. Structure and function relationships of the respiratory muscles. *Eur Respir J* 1998; 11: 906-911.
57. Orozco-Levi M, Gea J, Aguar MC, Martín-Campos J, Broquetas JM. Changes in myosin expression in the external intercostal muscles of COPD patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: A510.
58. Orozco-Levi M, Gea J, Monells J, Arán X, Aguar MC, Broquetas JM. Activity of latissimus dorsi muscle during inspiratory threshold loads. *Eur Respir J* 1995; 8: 441-445.
59. Orozco-Levi M, Gea J, Sauleda J, Corominas JM, Minguella J, Arán X et al. Structure of the latissimus dorsi muscle respiratory function. *J Apply Physiol* 1995; 78: 1132-1139.
60. Orozco-Levi M, Gea J, Maldonado D. Proposal for a threshold loading device for the assessment of expiratory muscle function in humans. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: A518.
61. Ferrer A, Barreiro E, Hernández N, Mota S, Palacio J, Orozco-Levi M et al. Cellular properties of the external oblique muscle and expiratory function in patients with severe COPD. *Eur Respir J* 1999 (en prensa).
62. Pastoris O, Dossena M, Foppa P, Arnaboldi R, Gorini A, Villa RF et al. Modifications by chronic intermittent hypoxia and drug treatment on skeletal muscle metabolism. *Neurochem Res* 1995; 20: 143-150.
63. Trivedi B, Danforth WH. Effects of pH on the kinetics of frog muscle phosphofructokinase. *J Biol Chem* 1966; 10: 4110-4114.
64. Gertz I, Hedenstierna G, Hellers G, Wahren J. Muscle metabolism in patients with chronic obstructive lung disease and acute respiratory failure. *Clin Sci Mol Med* 1977; 52: 395-403.
65. Kobzik L, Reid MB, Bredt DS, Stamler JS. Nitric oxide in skeletal muscle. *Nature* 1994; 372: 546-548.
66. Buck M, Chojkier M. Muscle wasting and dedifferentiation induced by oxidative stress in a murine model of cachexia is prevented by inhibitors of nitric oxide synthesis and antioxidants. *EMBO J* 1996; 15: 1753-1765.
67. Jackson MJ, O'Farrel S. Free radicals and muscle damage. *Br Med Bull* 1993; 49: 630-641.
68. Kondo H, Miura M, Nakagaki I, Sasaki S, Itokawa Y. Trace element movement and oxidative stress in skeletal muscle atrophied by immobilization. *Am J Physiol* 1992; 262: E593-E590.
69. Flores EA, Bristain BR, Pomposelli JJ, Dinarello CA, Blackburn GL, Istan NW. Infusion of tumor necrosis factor/cachectin promotes muscle metabolism in the rat. *J Clin Invest* 1989; 83: 1614-1622.
70. 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.
71. Jeejeebhoy KN. How should we monitor nutritional support: structure or function? *New Horiz* 1994; 2: 131-138.
72. Kelsen SG, Ference M, Kapoor S. Effects of prolonged undernutrition on structure and function of the diaphragm. *J Appl Physiol* 1985; 58: 1354-1359.
73. Lopes J, Russell DM, Whitwell J, Jeejeebhoy KN. Skeletal muscle function in malnutrition. *Am J Clin Nutr* 1982; 36: 602-610.