

Factores sistémicos con potencial acción sobre la función muscular periférica en pacientes con EPOC

G. Borzone

Departamento de Enfermedades Respiratorias. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago. Chile.

Introducción

En los últimos años se han acumulado evidencias que apoyan la participación de disfunción de los músculos esqueléticos periféricos, en especial de los músculos de la deambulación, en la baja tolerancia al ejercicio que presentan los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)¹. Si bien la baja tolerancia al ejercicio se atribuía tradicionalmente a la reducción en la capacidad ventilatoria y a la disnea inducida por el ejercicio, no es menos cierto que muchos pacientes detienen una prueba de ejercicio por fatiga de las extremidades inferiores antes que por disnea^{2,3}.

El estudio de la función contráctil ha demostrado que se encuentra alterada tanto la fuerza como la tolerancia a la fatiga de los músculos periféricos y que estas alteraciones funcionales se acompañan de cambios en su estructura y metabolismo. En general, se encuentra una reducción tanto de las enzimas oxidativas como de la densidad capilar^{1,4}, lo que favorece que se establezca una deuda de oxígeno con ejercicios mínimos. Estudios con espectroscopia de resonancia magnética muestran reducción del pH muscular incluso con cargas bajas de trabajo⁵. La acumulación de ácido láctico por aumento temprano del metabolismo anaeróbico durante el ejercicio constituye un estímulo para aumentar la ventilación, lo que limita aún más la tolerancia.

Las correlaciones significativas encontradas entre intensidad de los síntomas y fuerza de las piernas y entre la capacidad de ejercicio y fuerza³ sugieren que la debilidad muscular es responsable, al menos en parte, de los síntomas y de la disminución de la capacidad de ejercicio en pacientes con EPOC. La importancia de la alteración de la función muscular periférica se refleja también en la relación encontrada entre la necesidad de utilización de recursos en salud y la fuerza isométrica del cuádriceps⁶ en pacientes con EPOC.

La etiología de la disfunción muscular periférica en estos enfermos parece ser multifactorial (fig. 1). Por un lado, influyen las alteraciones derivadas de la enfermedad pulmonar propiamente tal (en relación con la alteración del intercambio gaseoso –hipoxemia e hipercapnia–) y que ya fueron analizadas en otro artículo de la serie y, por otro, las alteraciones derivadas del envejecimiento, de la existencia de comorbilidad y de las propias intervenciones terapéuticas. Si se considera que la mayoría de los pacientes con EPOC sintomática se con-

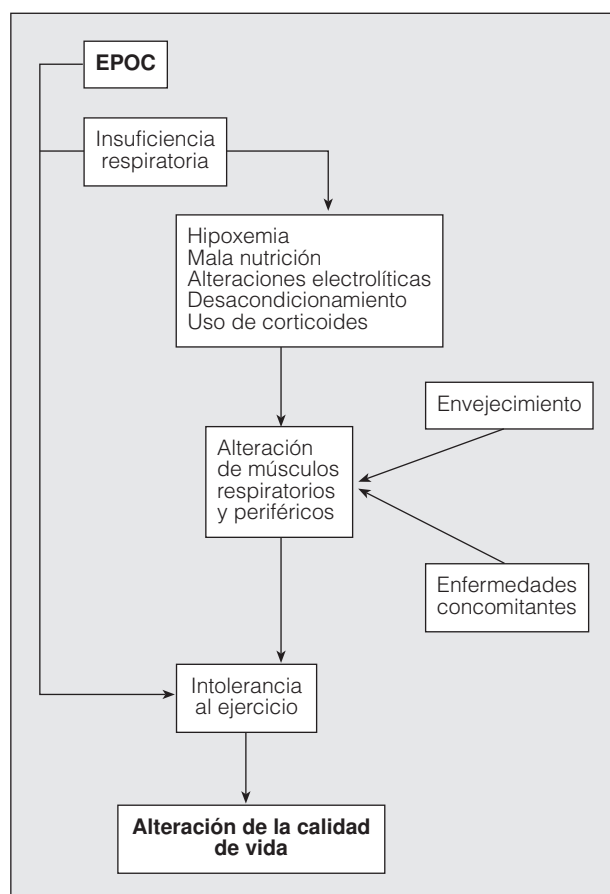


Fig. 1. (Tomada de G Brozone et al.) Factores que contribuyen a la alteración de los músculos esqueléticos en pacientes con EPOC.

Correspondencia: Dra. G. Borzone.
Departamento de Enfermedades Respiratorias.
Pontificia Universidad Católica de Chile.
Marcoleta, 345, piso 4. Santiago, Chile.
Correo electrónico: gborzone@med.puc.cl

Recibido: 12-12-2000; aceptado para su publicación 19-12-2000.

(Arch Bronconeumol 2001; 37: 257-261)

centra en el grupo de individuos de edad mayor a 45 años, las alteraciones de los músculos esqueléticos debidas a factores dependientes de la gravedad de la propia enfermedad se sobreponen con los cambios que los músculos experimentan por el solo hecho de envejecer. Por lo anterior, ha sido difícil definir si existe o no una disfunción muscular propia de la EPOC y no explicada por la variedad de mecanismos que pueden coexistir con ella (tabla I).

Alteraciones electrolíticas

Éstas pueden afectar de forma importante a la función muscular. Entre las que más frecuentemente lo hacen en pacientes con EPOC se encuentran la hipopotasemia y la hipofosfatemia (tabla II).

Hipopotasemia

El desarrollo de hipopotasemia en pacientes con EPOC es particularmente frecuente ya que, sumado a las alteraciones nutricionales, muchos pacientes tienen hipertensión o enfermedades cardíacas asociadas y son tratados frecuentemente con diuréticos. El déficit de potasio altera las propiedades eléctricas de las membranas de las células musculares. Éstas dependen de concentraciones normales de potasio en los espacios intra y extracelular. Se ha encontrado que pacientes con hipopotasemia tienen hiperpolarización de las membranas de sus células musculares ($-101,7$ mV en comparación con -87 mV en sujetos normales)⁷. Estudios en animales de experimentación han demostrado, además, que la respuesta normal de liberación de potasio con la contracción muscular no existe en condiciones de déficit de este electrólito. Esto comporta que tampoco se produzca el aumento local del flujo sanguíneo dependiente de esta liberación de potasio⁷, favoreciéndose así la posibilidad de daño muscular inducido por la contracción. Por otra parte, la hipopotasemia se asocia a disminución del glucógeno muscular, lo que afecta a la contracción en condiciones anaeróbicas⁷, un factor importante a considerar en pacientes con EPOC, que tienen disminución de la capacidad de generar energía por la vía oxidativa.

Hipofosfatemia

El fósforo desempeña un papel esencial en los procesos celulares que controlan la producción, transporte y utilización de energía. Por otra parte, valores bajos de fósforo se encuentran con frecuencia en pacientes con enfermedades pulmonares y, en particular, en aquellos pacientes con infecciones respiratorias⁸.

Dada la abundante distribución del fósforo en los alimentos de uso corriente, su déficit por trastornos de alimentación es poco probable. Sin embargo, en pacientes con EPOC que presentan desnutrición importante y abuso de alcohol, el aporte de fósforo podría estar disminuido.

Fiocadori et al, al estudiar a 158 pacientes con EPOC con distintos grados de alteración funcional encontraron que un 22% de ellos tenían el fósforo bajo

TABLA I
Factores sistémicos con potencial acción sobre la función muscular esquelética

Dependientes de la gravedad de la EPOC
Hipoxemia
Hipercapnia
Frecuentemente asociados a la EPOC
Malnutrición
Menor uso de la musculatura esquelética
Envejecimiento
Alteraciones electrolíticas y del equilibrio ácido-base
Asociados a la terapia
Uso de esteroides
Derivados de enfermedades concomitantes
Insuficiencia cardíaca

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

TABLA II
Principales alteraciones electrolíticas que se acompañan de debilidad muscular

Hipopotasemia
Hipofosfatemia
Hipomagnesemia

($2,5$ mg/dl)⁹. Esta prevalencia de hipofosfatemia es semejante a la encontrada previamente por Fisher en un grupo de pacientes con diversas enfermedades respiratorias⁷ y muy superior a la conocida para pacientes de medicina general¹⁰. En el estudio de Fiaccadori⁹, la hipofosfatemia no se relacionó con la ingestión de fósforo sino que con una menor reabsorción de éste en el túbulo renal. Esta menor reabsorción fue más marcada en pacientes que tomaban uno o más fármacos de los comúnmente usados en la EPOC, y que se sabe producen aumento de la excreción renal de fósforo en sujetos normales (p. ej., las metilxantinas, los esteroides, los diuréticos de asa y los agonistas β_2). Más aún, en el mismo estudio de Fiaccadori también se encontró disminuido el contenido de fósforo en biopsias del cuádriceps en 6 de 14 pacientes con EPOC. Si bien se desconoce la relevancia de la hipofosfatemia y del bajo contenido de fósforo en los músculos de pacientes con EPOC, el estudio de Lotz et al¹¹ establece que la deficiencia selectiva de fósforo en humanos se asocia a importante debilidad muscular. Por otra parte, se sabe que valores normales de fósforo sérico son importantes para una adecuada función del diafragma. Pacientes con insuficiencia respiratoria aguda que requieren ventilación mecánica y que presentan hipofosfatemia recuperan la función diafragmática alterada con la administración de fosfato¹².

Hipomagnesemia

Se asocia frecuentemente con el uso de diuréticos y con el abuso de alcohol, pero en general, es importante enfatizar que los valores séricos no siempre representan los valores musculares de magnesio. Estos últimos pueden hallarse descendidos aún con magnesio sérico normal⁷. No se conoce bien la magnitud de los efectos del déficit de magnesio en los músculos esqueléticos huma-

nos y menos aún en pacientes con EPOC, ya que en general este déficit suele asociarse a otros factores potencialmente deletéreos para la función muscular (alcoholismo, déficit de fósforo, malabsorción, déficit de potasio por terapias con diuréticos, etc.). A diferencia de lo que ocurre en presencia de hipopotasemia e hipofosfatemias graves, no se ha descrito la existencia de rabdomiólisis en presencia de déficit de magnesio.

Tratamiento con corticoides

En pacientes con EPOC, se utilizan corticoides en dosis bajas durante un tiempo prolongado o en altas dosis durante las exacerbaciones agudas de la enfermedad.

Es conocido el hecho de que los corticoides alteran la función muscular esquelética, inhiben la síntesis y aumentan el catabolismo proteico, lo que lleva a la pérdida de proteínas sarcoplasmáticas y miofibrilares, a un balance nitrogenado negativo y a la consunción muscular. La inhibición de la síntesis proteica se produciría en parte por alteraciones en el inicio de la formación de la cadena polipeptídica en el ribosoma¹³, mientras que la mayor destrucción proteica se produciría por aumento de la actividad de proteasas citoplasmáticas¹⁴. Decramer et al¹⁴ han caracterizado las alteraciones musculares inducidas por los corticoides en pacientes con EPOC en comparación con las de un grupo control, de pacientes con EPOC de igual edad y semejante grado de obstrucción bronquial, pero que no recibieron corticoides. Usaron mediciones de fuerza tanto del cuádriceps como de los músculos respiratorios y estudios histoquímicos de muestras musculares. Desde el punto de vista funcional, los corticoides indujeron debilidad tanto en los músculos periféricos como respiratorios; la fuerza del cuádriceps fue del $23 \pm 14\%$ ref. en los pacientes con corticoides y de $71 \pm 23\%$ en los controles. Desde el punto de vista histológico se encontró una combinación de atrofia y miopatía. La primera comprometía a todas las poblaciones de fibras pero afectaba más a las de tipo IIa y IIb. Esto se atribuyó a la importante desnutrición de los pacientes estudiados, ya que trabajos previos en animales habían revelado atrofia sólo de las fibras tipo IIb. Los cambios miopáticos consistieron en un aumento, tanto del tejido conectivo entre las fibras como del número de núcleos centrales y subsarcolémicos, y en la presencia de células necróticas. Estos cambios musculares se acompañaron de aumento de lactato deshidrogenasa (LDH) sérica y de creatinina en orina. Otros autores, sin embargo, no han confirmado estos hallazgos. Las características de la miopatía esteroidea parecen depender de diversas variables. Entre otras, las características bioquímicas de los músculos estudiados¹⁵, el tipo y dosis de corticoide utilizado¹⁶⁻¹⁸, el nivel de actividad muscular¹⁵ y la coexistencia de desnutrición¹⁴. Puede concluirse así que la miopatía esteroidea: *a)* constituye la causa más frecuente de daño muscular por fármacos en pacientes con EPOC; *b)* es más marcada en los músculos que se usan con menos frecuencia, lo que sugiere que la actividad en cierta forma protegería de la miopatía esteroidea; *c)* ocurre con todos los tipos de corticoi-

des pero parece ser peor con los de tipo fluorinados; *d)* no se restringe sólo a pacientes que reciben dosis altas sino que se observa a las dosis usadas en la práctica clínica habitual, y *e)* afecta tanto a los músculos periféricos como a los respiratorios.

En relación con la duración de los efectos, no se conoce bien cuánto dura la miopatía esteroidea una vez que el fármaco se suspende, aunque es probable que tome varios meses¹.

Desacondicionamiento

El desacondicionamiento de los músculos periféricos constituye una respuesta adaptativa a la falta de uso y es un hallazgo frecuente en pacientes con EPOC, por disminución de su actividad o por reposo prolongado en cama. En efecto, estos pacientes asumen un estilo de vida muy sedentario tendiente a aliviar la disnea que implica la actividad. Los efectos del desacondicionamiento han sido estudiados en casos de sujetos sanos con inmovilización o en situación de ingravidez, condiciones en que se produce rápidamente atrofia muscular (durante la primera semana). Ésta afecta sobre todo a las fibras de tipo I, y no implica una disminución paralela en el número de fibras¹⁹. En adultos jóvenes, la masa muscular se recupera cuando la actividad se restablece²⁰. A escala global muscular, la inactividad disminuye la capacidad oxidativa y se reorienta la síntesis de miosinas a la producción de isoformas rápidas. Todo lo anterior se acompaña de importante reducción de la fuerza y de la tolerancia a la fatiga.

Por otra parte, el hecho de que la función muscular periférica de pacientes con EPOC mejore parcialmente con programas de ejercicio apropiados también refuerza la hipótesis de que el desacondicionamiento físico participa en las alteraciones musculares de estos pacientes.

Envejecimiento

Es conocido el hecho de que la fuerza muscular disminuye con la edad avanzada debido a una importante reducción de la masa muscular. Ésta se debe tanto a la disminución del área de sección transversal de las fibras tipo II como a la pérdida progresiva de éstas²¹, que puede ser muy importante en ancianos encamados. En individuos de 70 años, la reducción de la masa muscular puede alcanzar hasta un 25-30%²². La atrofia del envejecimiento, a diferencia de la debida al desacondicionamiento, es irreversible. Por otra parte, si bien en edades avanzadas la disminución de la masa muscular se relaciona en parte con la disminución de la actividad física, el mantenimiento de ésta no evita completamente la atrofia²⁰.

La disminución de la masa muscular se correlaciona con la disminución de la fuerza, que puede llegar a ser de hasta un 40% antes de los 80 años. Estudios en animales muestran que la llamada "fuerza específica" (fuerza/área de sección transversal) disminuye con el envejecimiento, mientras que la fatigabilidad aumenta²³.

Otro aspecto de interés, que se conoce a partir de modelos experimentales, es que las contracciones que

se producen en situación de alargamiento muscular (excéntricas) producen mayor daño muscular y requieren mayor tiempo de recuperación en los animales más viejos^{24,25}.

Se estima que gran parte de la atrofia y reducción de fuerza que se observa con el envejecimiento puede ser explicada por cambios en las unidades motoras. Existen evidencias de denervación selectiva de las fibras tipo II con reinervación a partir de motoneuronas tipo I. Las fibras de tipo II que no logran ser reinervadas serían las que sufrirían atrofia²⁰. Una hipótesis alternativa para esta atrofia por denervación dependiente de la edad es la propuesta por Desypris et al²⁶. Estos autores sostienen que la denervación ocurriría por igual en fibras tipo I y tipo II, pero las motoneuronas tipo I serían más eficientes para reinervar las fibras musculares.

Por el momento se desconoce si la disminución normal de la función muscular por efecto de la edad es igual o distinta en pacientes con EPOC y sujetos sin esta afección.

Insuficiencia cardíaca

Se desconoce el efecto específico del *cor pulmonale* en los cambios que experimentan los músculos esqueléticos periféricos en pacientes con EPOC¹. Revisaremos, sin embargo, las evidencias de alteraciones musculares en la insuficiencia cardíaca izquierda, ya que no es infrecuente que en pacientes con EPOC se asocie esta enfermedad.

La baja tolerancia al ejercicio es el principal síntoma de los pacientes con insuficiencia ventricular izquierda. Ésta se debe tanto a la disnea como a fatiga de las extremidades inferiores. No se ha encontrado correlación significativa entre la fatiga y la magnitud de los cambios hemodinámicos, por lo que se ha especulado que existe una alteración en el funcionamiento de los músculos periféricos²⁷, postulándose varias causas posibles²⁸. Entre ellas, el desuso, la isquemia repetida por disminución del flujo sanguíneo durante el ejercicio, factores neurales y hormonales que se activan en la insuficiencia cardíaca, e influencia de citocinas catabólicas que también se encontrarían elevadas en esa situación.

Las alteraciones funcionales consisten en una disminución de la fuerza y en una disminución aun mayor de la tolerancia a la fatiga²⁹. Minotti et al³⁰ evaluaron estas propiedades en los músculos extensores de la rodilla de pacientes con miocardiopatía isquémica y miocardiopatía primaria, encontrando que, aunque la fuerza se mantenía, disminuía la tolerancia a la fatiga.

El estudio de biopsias musculares en este tipo de pacientes muestra disminución de la actividad de enzimas oxidativas, de la proporción de fibras tipo I y del número de capilares³¹. Si bien estos cambios son semejantes a los descritos para el sedentarismo y se relacionan con la duración de la insuficiencia cardíaca³², Minotti et al³³ encontraron que la mayor fatigabilidad del músculo tibial anterior observable en estos pacientes no se debe a alteración de la activación muscular, sino a anomalías del propio músculo, que no pueden ser explicadas sólo por su poco uso.

Alteraciones nutricionales

La privación nutricional prolongada afecta a la síntesis de proteínas musculares y se asocia a una reducción de la masa muscular, por atrofia principalmente de las fibras tipo II. Como consecuencia se altera la fuerza y en menor grado la tolerancia a la fatiga¹.

Si bien algunos pacientes con EPOC ingieren menos alimentos debido a su disnea o por sensación de saciedad rápida, el mecanismo que explica su bajo peso no está aún aclarado. Recientemente se ha encontrado que algunos de estos enfermos tienen valores elevados de mediadores inflamatorios circulantes, postulándose que éstos podrían ser responsables de la disminución de peso y masa muscular^{34,35}.

Compromiso muscular no relacionado con la gravedad de la EPOC

La mayoría de los estudios que han evaluado la función de los músculos periféricos en pacientes con EPOC han incluido a pacientes gravemente comprometidos funcionalmente. En estos enfermos coexisten varios de los mecanismos capaces de afectar a la función contráctil (p. ej., hipoxemia, desnutrición y uso de corticoides). Clark et al³⁶ encontraron que pacientes con EPOC leve (FEV₁: 77 ± 23% ref.) presentan reducción significativa de la fuerza y tolerancia a la fatiga. Estos hallazgos son interesantes, ya que ocurren en sujetos relativamente jóvenes con buena función pulmonar, en quienes la enfermedad no se acompaña de las complicaciones y comorbilidad habituales en estadios más avanzados.

Conclusiones

Múltiples factores sistémicos pueden contribuir a reducir la función muscular en los pacientes con EPOC, en especial en aquellos de mayor edad y con mayor gravedad de su enfermedad pulmonar. La estimación de la contribución relativa de cada uno de estos factores en un paciente en particular constituye una tarea difícil pero necesaria para orientar las medidas tendientes a mejorar su función muscular, tolerancia al ejercicio y, finalmente, su calidad de vida. Entre otras, el tratamiento con oxígeno, el entrenamiento físico tanto general como de los músculos respiratorios, la suplementación nutricional y la utilización de esteroides anabólicos y otros fármacos con efectos sobre el músculo esquelético. Se hace evidente que deben dedicarse esfuerzos a la investigación orientada a aclarar los mecanismos moleculares de la disfunción muscular en estos pacientes, y a disponer de marcadores adecuados que permitan valorar la participación relativa de cada uno de los posibles factores capaces de alterar la función contráctil.

BIBLIOGRAFÍA

1. Statement of the American Thoracic Society and European Respiratory Society. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 51-540.
2. Killian KJ, Le Blanc P, Martin DH, Summers E, Jones NL, Campbell EJM. Exercise capacity and ventilatory, circulatory, and

- symptom limitation in patients with airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 935-940.
3. Hamilton AL, Killian KJ, Summers E, Jones NL. Muscle strength, symptom intensity, and exercise capacity in patients with cardio-respiratory disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 2021-2031.
 4. Jakobsson P, Jorfeldt L, Henriksson J. Metabolic enzyme activity in the quadriceps femoris muscle in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 374-377.
 5. Payen JF, Wuyam B, Levy P, Reutemaner H, Stieglitz P, Porameille B et al. Muscular metabolism during oxygen supplementation in patients with chronic hypoxemia. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 592-598.
 6. 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: 417-423.
 7. Knochel JP. Neuromuscular manifestations of electrolyte disorders. *Am J Med* 1982; 72: 521-535.
 8. Fisher J, Magid N, Kallman C, Fanucchi M, Klein L, McCarthy D et al. Respiratory illness and hypophosphatemia. *Chest* 1983; 83: 504-508.
 9. Fiaccadori E, Coffrini E, Ronda N, Vezzani A, Cacciani G, Fracchia C et al. Hypophosphatemia in course of chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1990; 97: 857-868.
 10. Betro MG, Pain RW. Hypophosphatemia and hyperphosphatemia in a hospital population. *Br Med J* 1972; 1: 273-276.
 11. Lotz M, Nay R, Bartter FC. Osteomalacia and debility resulting from phosphorus depletion. *Trans Assoc Am Physicians* 1964; 77: 281.
 12. Aubier M, Murciano D, Lecocguic Y, Viïres N, Jacquens Y, Squara P et al. Effect of hypophosphatemia on diaphragmatic contractility in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 1985; 313: 420-424.
 13. Rannels SR, Rannels DE, Pegg AE, Jefferson LS. Glucocorticoid effects on peptide-chain initiation in skeletal muscle and heart. *Am J Physiol* 1978; 235: E134-E139.
 14. Decramer M, De Bock V, Dom R. Functional and histologic pattern of steroid-induced myopathy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1956-1964.
 15. Lieu FK, Powers SK, Herb RA, Criswell D, Martin D, Wood CH et al. Exercise and glucocorticoid-induced diaphragmatic myopathy. *J Appl Physiol* 1993; 75: 763-771.
 16. Decramer M, Lacquet LM, Fagard R, Rogiers PH. Corticosteroids contribute to muscle weakness in chronic airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 11-16.
 17. Dekhuijzen PNR, Gayan-Ramirez G, De Bock V, Dom R, Decramer M. Triamcinolone and prednisolone affect contractile properties and histopathology of rat diaphragm differently. *J Clin Invest* 1993; 92: 1534-1542.
 18. VanBalkom RHH, Van der Heijden HFM, Van Moerkerk HTB, Veerkamp JH, Franssen JAM, Ginsel LA et al. Effects of different treatment regimens of methylprednisolone on rat diaphragm contractility, immunohistochemistry and biochemistry. *Eur Respir J* 1996; 9: 1217-1223.
 19. MacDougall JD, Elder GCB, Sale DG, Moroz JR, Sutton JR. Effects of strength training and immobilization on human muscle fibres. *Eur J Appl Physiol* 1980; 43: 25-34.
 20. Brooks SV, Faulkner JA. Effect of aging on structure and function of skeletal muscle. En: Roussos CH, editor. *The thorax: part A*. Nueva York: Marcel Dekker, 1995; 295-312.
 21. Tolep K, Kelsen S. Effect of aging on respiratory skeletal muscles. *Clin Chest Med* 1993; 14: 363-378.
 22. Grimby G, Saltin B. The aging muscle. *Clin Physiol* 1983; 3: 209-218.
 23. Zhang YL, Kelsen SG. Effects of aging on diaphragm contractile function in golden hamsters. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 1396-1401.
 24. Zerba E, Komorowski TE, Faulkner JA. The role of free radicals in skeletal muscle in young, adult and old mice. *Am J Physiol* 1990; 258: C429-C435.
 25. Brooks SV, Faulkner JA. Contraction-induced injury: Recovery of skeletal muscles of young and old mice. *Am J Physiol* 1990; 258: C436-C442.
 26. Desypris G, Parri DJ. Relative efficacy of slow and fast motoneurons to reinnervate mouse soleus muscle. *Am J Physiol* 1990; 258: C62-C70.
 27. Stassijns G, Lysens R, Decramer M. Peripheral and respiratory muscles in chronic heart failure. *Eur Respir J* 1996; 9: 2161-2167.
 28. Gosker HR, Wouters EFM, 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.
 29. Buller NP, Jones D, Poole-Wilson PA. Direct measurement of skeletal muscle fatigue in patients with chronic heart failure. *Br Heart J* 1991; 65: 20-24.
 30. Minotti JR, Chritoph I, Oka R, Weiner MW, Wells L, Massie BM. Impaired skeletal muscle function in patients with congestive heart failure: relationship to systemic exercise performance. *J Clin Invest* 1991; 88: 2077-2082.
 31. Schaufelberger M, Ericksson BO, Grimby G, Held P, Swedberg K. Skeletal muscle alterations in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18: 971-980.
 32. Drexler H, Riede U, Munzel T, Koning H, Funke E, Just H. Alterations of skeletal muscle in chronic heart failure. *Circulation* 1992; 85: 1751-1759.
 33. Minotti JR, Pillary P, Chang L, Wells L, Massie BM. Neurophysiological assessment of skeletal muscle fatigue in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1992; 86: 903-908.
 34. Casaburi R. Skeletal muscle function in COPD. *Chest* 2000; 117: 2675-2715.
 35. Schols AM, Buurman WA, Stael Van den Brekel AJ, Dentener MA, Wouters EFM. 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.
 36. Clark CJ, Cochrane LM, Mackay E, Paton B. Skeletal muscle strength and endurance in patients with mild COPD and the effects of weight training. *Eur Respir J* 2000; 15: 92-97.