

## Función de los músculos respiratorios en la desnutrición y en el enfermo crítico

J.M. Rodríguez González-Moro, P. de Lucas Ramos y Y. Martínez Abad

Servicio de Neumología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

### Introducción

La malnutrición proteicocalórica (MPC) es la consecuencia de un aporte nutricional inadecuado para las necesidades del organismo que ocasiona una alteración en la composición corporal. Como resultado de esta situación, se produce una disminución de la masa corporal y alteraciones minerales e iónicas, que se acompañan de un deterioro multiorgánico, que puede afectar, entre otros, al sistema respiratorio<sup>1</sup>. Cuando en el curso de un proceso patológico aparece una situación de MPC, ésta contribuye a que se produzca una evolución clínica más desfavorable de la enfermedad de base<sup>2</sup>. Centrándonos en el aparato respiratorio, la alteración del estado nutricional ocasiona una disfunción de sus distintos componentes: impulso inspiratorio, músculos respiratorios, mecánica ventilatoria e intercambio de gases y, por último, también resultan alterados los mecanismos de defensa frente a la infección<sup>3-5</sup>.

Los pacientes con enfermedades pulmonares crónicas y evolucionadas sufren, con frecuencia, cambios en la composición corporal que se manifiestan por una pérdida progresiva de peso<sup>6</sup>. En estas situaciones, se ha llegado a hablar de un verdadero "síndrome de caquexia pulmonar", que va a propiciar una mayor morbimortalidad y una disminución más acelerada del estado funcional<sup>7</sup>. Este cuadro puede aparecer en cualquier tipo de enfermedad pulmonar crónica avanzada, pero el prototipo y donde mejor se ha caracterizado ha sido en la EPOC.

La MPC es una causa importante de alteración de la contractilidad muscular respiratoria que puede afectar tanto a la resistencia de los músculos como a la mecánica respiratoria. El impacto de la MPC sobre la musculatura respiratoria va a implicar un pronóstico más desfavorable en determinadas enfermedades, tanto respiratorias (EPOC<sup>2</sup> y fibrosis quística<sup>8</sup>) como no respiratorias (anorexia nerviosa<sup>5</sup>). Por otro lado, en el enfermo crítico sometido a ventilación mecánica prolongada las alteraciones musculares secundarias tanto a la malnutri-

ción como al efecto de otros factores (fármacos, miopatías, inmovilización prolongada, etc.) suponen una importante complicación<sup>9</sup>. El objetivo de este capítulo es revisar los efectos de la desnutrición en la estructura y la función de los músculos respiratorios y sus implicaciones clínicas, en los grupos de pacientes anteriormente mencionados.

### Efectos de la desnutrición en la estructura y la función de los músculos respiratorios

Los estudios realizados en animales que son sometidos a restricción proteicocalórica demuestran que éstos presentan una progresiva disminución en el peso corporal y en la masa muscular estriada, y que las alteraciones en el músculo esquelético periférico corren paralelas a la disminución de la masa muscular del diafragma<sup>10-12</sup>. Estos cambios también han podido observarse en diafragmas procedentes de estudios autopsicos en humanos. Así, Arora y Rochester<sup>13</sup> detectaron en 14 autopsias de pacientes, que habían perdido el 29% de su peso habitual, un 43% menos de masa muscular diafragmática, en comparación con individuos normales.

La desnutrición puede alterar la función muscular respiratoria por un doble mecanismo: disminuyendo el aporte de los sustratos energéticos necesarios para su adecuado funcionamiento y produciendo una alteración en la estructura de la fibra muscular<sup>14</sup>. Estos cambios se van a traducir en la aparición de alteraciones neurofisiológicas y de cambios funcionales y clínicos (tabla I).

TABLA I  
Efectos de la desnutrición sobre el músculo

Cambios en las fibras musculares
Disminución del número de fibras
Cambios en el tipo de fibras (predominio de contracción lenta)
Cambios bioquímicos (minerales e iones)
Alteraciones neurofisiológicas
Disminución de fuerza a altas frecuencias de estímulo
Cambios clínicos y funcionales
Disminución de fuerza y resistencia
Disminución de la tolerancia esfuerzo
Disnea, ortopnea

Correspondencia: Dr. J.M. Rodríguez González-Moro, Servicio de Neumología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Dr. Esquerdo, 46. 28007 Madrid.  
Correo electrónico: jrg04m@nacom.es

Recibido: 19-6-01; aceptado para su publicación: 19-6-01.

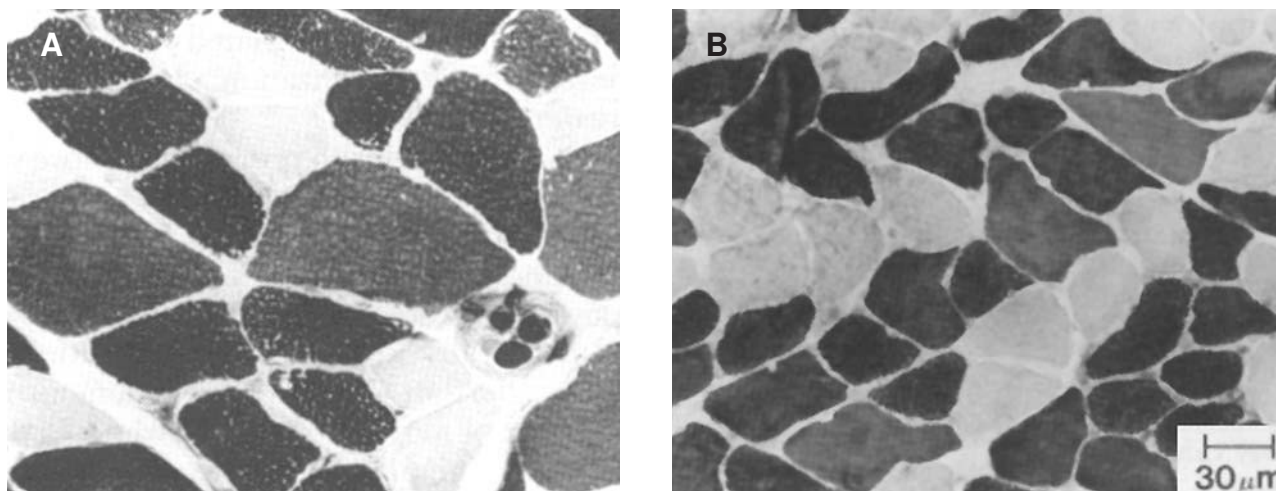


Fig. 1. A) Corte transversal de biopsias del diafragma. Las zonas claras corresponden a fibras lentas y las zonas oscuras a fibras rápidas. B) Fibras correspondientes a un sujeto con desnutrición; además de un mayor número de fibras lentas, existe una disminución del tamaño de ambos tipos de fibras. A: control. B: desnutrición.

### Cambios en las fibras musculares

El sustrato energético principal para el funcionamiento de los músculos es su propio glucógeno, aunque también pueden utilizar los ácidos grasos. La masa muscular específica está formada por proteínas, manteniéndose un equilibrio entre la degradación propia y la síntesis obtenida del *pool* de aminoácidos que proceden básicamente de la alimentación<sup>1,10</sup>. La carencia de estos nutrientes ocasiona una disminución en la capacidad funcional de la célula muscular. Cuando los sujetos presentan una ingesta proteicoenergética inadecuada, sobre todo en situaciones críticas, se activan diversos mecanismos, como el catabolismo proteico y la neoglucogénesis, destinados a proporcionar energía. Este efecto catabólico tiene una repercusión muy negativa en los depósitos de proteínas disponibles, entre los que se encuentran tanto los músculos respiratorios como los restantes músculos esqueléticos. Como consecuencia de una depleción nutricional prolongada se produce una disminución proporcional de la masa y de la contractilidad muscular<sup>15</sup>. La afección diafragmática es la más importante, pero la reducción de la masa muscular afecta también a los músculos accesorios de la respiración y a la musculatura esquelética en general<sup>11</sup>.

La alteración parece debida más a una reducción en el diámetro de las fibras musculares que a una pérdida de las mismas. Se produce, al menos inicialmente, una afección predominante de las fibras de contracción rápida (contienen cadenas de miosina de los tipos MHCIIx, MHCIIb y MHCIIa), caracterizadas por presentar una baja capacidad oxidativa y una elevada glucólisis, así como una mayor sensibilidad a la fatiga<sup>10,16</sup>. Este hecho provoca que una gran parte del área muscular se encuentre constituida por fibras de contracción lenta (contienen cadenas de miosina MHC-beta-lenta), más resistentes a la fatiga (fig. 1). De este modo, la tensión generada por los músculos durante las actividades no suele alterarse; en cambio, tiene lugar una afección progresiva de su rendimiento máximo<sup>17</sup>. En estudios con

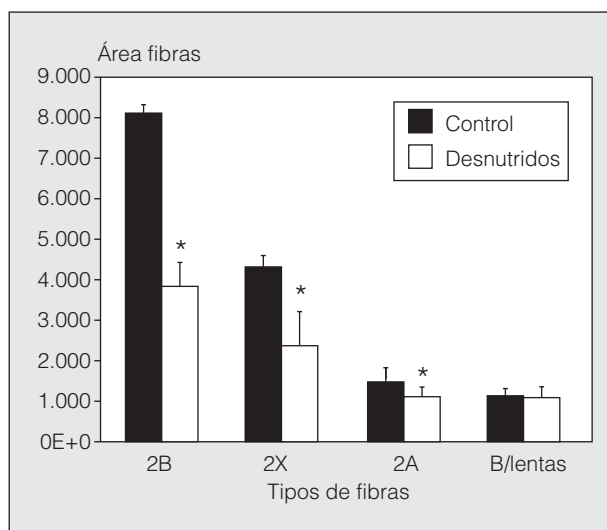


Fig. 2. Comparación del tamaño de las fibras (tipificadas según su expresión en isoformas de las cadenas pesadas de miosina, o MHC) en animales antes y después de someterlos a privación nutricional. \* $p < 0,05$ . (Modificado de Lanz et al<sup>12</sup>.)

ratas sometidas a privación proteicoenergética se observa una reducción del tamaño de las fibras de contracción rápida, inicialmente de las fibras MHCIIx, sin cambios en las fibras de contracción lenta<sup>12</sup> (fig. 2).

La mayor sensibilidad de las fibras de contracción rápida a la desnutrición podría ser debida a diferencias en la sensibilidad de las fibras musculares a distintos factores hormonales, circulantes o locales. En el modelo animal de Donahoe<sup>10</sup>, los cambios producidos en las fibras musculares diafragmáticas de las ratas se relacionaron con cambios en el factor de crecimiento insulina-like circulante (IGF-1). Esta relación también ha sido descrita con anterioridad por otros autores como Turner<sup>18</sup> y Devol<sup>19</sup>. La tiroxina también parece ejercer un papel importante en la regulación de la estructura y la función musculares, aunque no está aclarada su relación con un

tipo específico de fibra<sup>20</sup>. El efecto de los corticoides sobre la estructura muscular del diafragma parece similar al ocasionado por la desnutrición, lo que sugiere que estas hormonas pueden tener importancia en la regulación del tamaño de las fibras musculares<sup>21</sup>.

#### Cambios bioquímicos

Las situaciones de MPC ocasionan también cambios bioquímicos en el interior de los músculos que son independientes de los cambios en el tamaño de las fibras<sup>3</sup>. La disminución de minerales y electrólitos intracelulares como magnesio y calcio afectan de forma negativa al funcionalismo de los músculos respiratorios, sobre todo a la fuerza muscular<sup>22</sup>. La hipofosfatemia, con descenso de los valores de 2-3 DPG en los hematíes y de los depósitos de energía (ATP) observados en las biopsias musculares (intercostales y cuádriceps), puede complicar el fallo respiratorio (por un lado, una disminución de la liberación de oxígeno tisular y, por otro, una disminución de la fuerza muscular)<sup>23</sup>. Aunque no está demostrado completamente que estos cambios sean los responsables de la atrofia muscular, sí que parece claro que contribuyen a la pérdida de la potencia muscular.

#### Cambios neurofisiológicos

Todos estos cambios ocasionados por la deprivación proteocalórica en las fibras musculares y en los depósitos energéticos e iónicos intracelulares se traducen en la aparición de alteraciones que pueden ponerse de manifiesto mediante estudios neurofisiológicos (fig. 3). En modelos animales, empleando tiras musculares aisladas, se objetiva una disminución de la fuerza generada, inicialmente con altas frecuencias de estimulación, con desviación de la curva de fuerza/frecuencia<sup>11,23</sup>. Aunque autores como Kelsen<sup>11</sup> sugieren que estos cambios son completamente debidos a la disminución de la masa muscular, lo cierto es que cambios similares pueden observarse en situaciones de corto tiempo de deprivación (menos de 4 días), durante el cual no daría tiempo a que se produjeran cambios en la dimensión de las fibras, lo que apunta que los cambios neurofisiológicos no pueden atribuirse por completo a la pérdida de masa muscular<sup>24</sup>. Los estudios en humanos presentan hallazgos similares a los encontrados en animales, con normalización de la respuesta cuando se corrige el déficit nutricional<sup>25</sup>. Otros cambios que se pueden encontrar son la disminución de la resistencia (*endurance*) y un aumento del tiempo de relajación.

No está claro si estos cambios son específicos de la desnutrición, puesto que los hallazgos encontrados son similares a los que se producen en situaciones de fatiga muscular respiratoria de alta frecuencia (p. ej., un ejercicio de alta intensidad, hiperventilación sostenida o carga con dispositivo umbral o de resistencia). Estos datos apoyan la existencia de un mecanismo etiológico común y la posibilidad de un efecto sumatorio en el enfermo con función muscular comprometida.

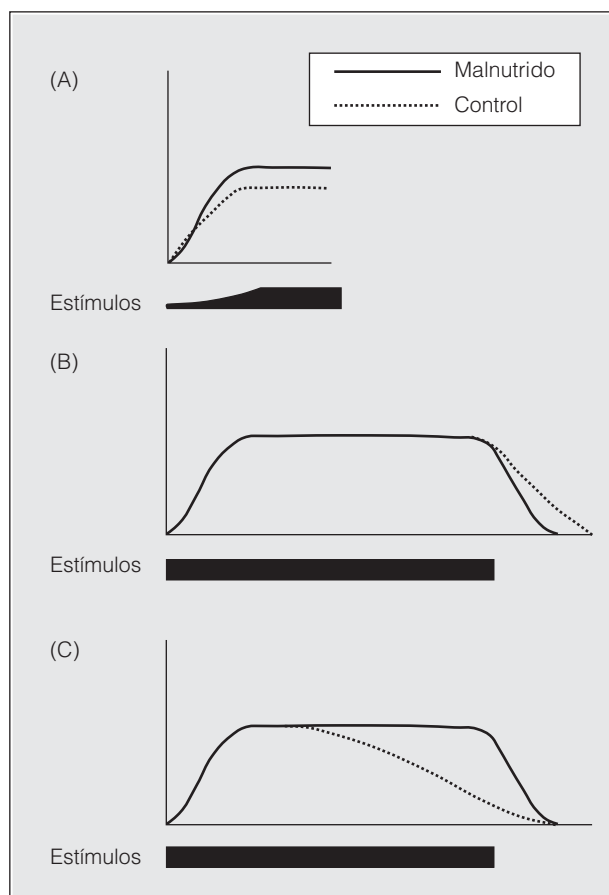


Fig. 3. Curvas fuerza-frecuencia que ilustran los cambios en la función muscular ocasionados por la malnutrición. A) Reducción de la fuerza de alta frecuencia de estimulación. B) Relajación muscular prolongada tras la estimulación constante. C) Pérdida rápida de fuerza generada tras un estímulo constante y repetido. (Modificado de Lewis et al<sup>23</sup>.)

#### Cambios clínicos y funcionales

En un estudio realizado por Arora y Rochester<sup>26</sup> en enfermos malnutridos sin enfermedad respiratoria, se encontró que la fuerza muscular respiratoria valorada por las presiones respiratorias (presión inspiratoria máxima o  $P_{i\text{máx}}$  y presión espiratoria máxima o  $P_{e\text{máx}}$ ) estaba reducida de forma importante (35 y 59%, respectivamente), así como la capacidad vital y la ventilación voluntaria máxima (en proporción directa al grado de debilidad muscular). La pérdida de fuerza muscular fue directamente proporcional a la pérdida de peso.

En los enfermos respiratorios la afección muscular por la desnutrición no parece tener una gran repercusión clínica en situación basal, pero puede desempeñar un importante papel durante actividades que requieren un esfuerzo máximo. En pacientes con alta impedancia inspiratoria, como por ejemplo la EPOC, el efecto que puede condicionar la desnutrición es bastante mayor, incluso en condiciones de estabilidad clínica.

La repercusión clínica de la afección muscular se traduce en una disminución de la tolerancia al esfuerzo, en el fallo de la bomba ventilatoria en situaciones de descompensación. lo que puede precipitar el fallo respi-

ratorio agudo y, por último, en el “destete” difícil de la ventilación mecánica<sup>19</sup>. Cuando la afección diafragmática es importante, la sintomatología que aparece es la disnea, la taquipnea, la ortopnea y el fallo ventilatorio hipercápnico. En sujetos sin enfermedad pulmonar subyacente, la retención de anhídrido carbónico no tiene lugar hasta que la fuerza muscular disminuye por debajo del 50% del valor normal y no es clínicamente significativa hasta que baja del 25-35%<sup>4</sup>. Sin embargo, en sujetos con enfermedad pulmonar, que presentan otras anormalidades mecánicas que aumentan el trabajo respiratorio, este fallo ventilatorio puede ocurrir en estadios más precoces.

### **Función muscular en situaciones especiales de desnutrición: EPOC y anorexia nerviosa**

#### **EPOC**

Entre un 30 y un 40% de los enfermos con EPOC presentan algún grado de malnutrición, que llega a ser grave en estadios avanzados de la enfermedad<sup>27-30</sup>. La pérdida de peso puede ser tanto causa como consecuencia de la alteración ventilatoria, no siendo posible en muchos casos determinar cuál se ha iniciado primero.

En diversos estudios se ha puesto de manifiesto la asociación existente entre la malnutrición y el deterioro de la función respiratoria<sup>26,31</sup>. Los enfermos con pérdida de peso significativa presentan un mayor grado de atrapamiento aéreo, con una más acentuada disminución de la capacidad de difusión y una menor capacidad de ejercicio que los pacientes de similares características pero con peso normal<sup>32,33</sup>. Entre los factores que contribuyen al deterioro clínico que sufren estos enfermos es especialmente importante, al igual que ocurre en el sujeto sano, la alteración en la función de la musculatura esquelética. El diafragma y el resto de los músculos respiratorios también resultan afectados, produciéndose una disminución de su masa que se traduce en la disminución de la fuerza y de la resistencia<sup>23</sup>. Los estudios de Roussos y Macklem<sup>34</sup> demuestran que la relación crítica entre la presión transdiafragmática y la presión transdiafragmática máxima (Pdi/Pdi<sub>máx</sub>) en sujetos que respiran a través de una resistencia inspiratoria es del 40%. En los casos de malnutrición grave, las fuerzas generadas en condiciones basales están probablemente conservadas. Sin embargo, en situaciones de aumento de la carga inspiratoria, progresivamente van deteriorándose, hasta que se supera el punto crítico y comienza el reclutamiento de unidades musculares más fatigables (son las fibras más afectadas por el deterioro nutricional). Con el esfuerzo sostenido, aparece fatiga muscular y fallo ventilatorio. Desde el punto de vista clínico, esta situación conlleva un aumento del número y la duración de las hospitalizaciones, con la aparición más precoz de insuficiencia respiratoria y, en definitiva, con un incremento de la morbimortalidad.

La disminución progresiva de la masa corporal responde a un origen multifactorial, en el que se han implicado factores como la disminución del aporte proteico-calórico, el aumento del metabolismo, la edad, la falta

de ejercicio, la hipoxia tisular, el consumo de fármacos y, más recientemente, la inflamación. En este sentido cabe destacar los siguientes aspectos:

– La ingesta de nutrientes y el consiguiente aporte energético se ven dificultados por la disnea, la aerofagia (sensación de plenitud), la respiración bucal e incluso la depresión que presentan muchos de estos enfermos<sup>29</sup>.

– El metabolismo basal de los pacientes con enfermedad pulmonar crónica no experimenta la disminución esperada con la edad que se produce en sujetos sanos. Muchos pacientes presentan un aumento del gasto energético tanto en reposo (GER) como diario (GED) probablemente producido por el aumento del trabajo respiratorio<sup>10</sup>; por ejemplo, los pacientes con EPOC pueden tener 10 veces más gasto de energía diaria por los músculos respiratorios que un sujeto normal. El aumento del trabajo de los músculos respiratorios determina un mayor consumo de oxígeno y de nutrientes, lo que puede explicar el aumento en el gasto energético diario (GED), pero no el aumento del GER, por lo que pueden estar implicados al respecto otros factores, como el efecto termogénico de los broncodilatadores o, como más adelante veremos, la inflamación sistémica.

– Otros factores pueden ser: la edad avanzada que tienen muchos de estos enfermos (se producen cambios en la composición corporal, perdiéndose masa no grasa, sobre todo tejido muscular); la inactividad física producida por la disminución de la reserva cardiopulmonar (que se acompaña de una importante pérdida de masa muscular y sugiere que la actividad física influencia la síntesis de proteínas musculares); el empleo de fármacos (como los antibióticos, que pueden alterar la flora intestinal, o los esteroides que producen una situación de aumento del catabolismo proteico).

– Por último, la aportación más novedosa en este campo ha sido la posible existencia de un proceso inflamatorio crónico sistémico en la EPOC<sup>35,36</sup>. Es conocido que cualquier situación que curse con inflamación crónica puede contribuir a la pérdida de peso, sobre todo si existe también un proceso hipermetabólico. Se ha estudiado el papel de las citocinas, sobre todo el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), en la caquexia que se produce en estos procesos, aunque sigue sin estar claro si esta citocina es causa o efecto de la pérdida de peso<sup>37,38</sup>. En estudios recientes se han descrito valores elevados de mediadores inflamatorios en la EPOC (en concreto el ya citado TNF- $\alpha$ )<sup>38</sup>. Esta inflamación sistémica puede disminuir el apetito y, por tanto, la ingesta dietética actuando a través de la leptina (hormona reguladora del apetito)<sup>39</sup>. Sobre esta base, se especula que estos mediadores pueden ser los responsables de la pérdida de peso y masa muscular que presentan estos enfermos. Sin embargo, deben existir otros factores implicados, ya que es conocido desde hace años que los pacientes con EPOC pueden perder peso, pese a tener un ingreso dietético equivalente o superior a los requerimientos mínimos diarios estimados<sup>35,40</sup>.

La alteración mecánica desempeña un papel fundamental en la patogenia de la disfunción de los músculos respiratorios en la EPOC, lo que hace que sea difícil va-

lorar el verdadero impacto que la MPC tiene sobre la contracción muscular. Lewis et al<sup>41,42</sup> evaluaron el efecto que tenían 6 semanas de privación nutricional en la estructura y función de ratas con enfisema, encontrando una atrofia de fibras musculares tipo I y II y una reducción de la presión transdiafragmática (Pdi). Para conocer el impacto de la desnutrición sobre el músculo respiratorio de la EPOC, también parece útil analizar el efecto que la renutrición tiene sobre los músculos respiratorios. Rogers et al<sup>43</sup>, en un estudio aleatorizado, demostraron beneficios significativos en la ganancia ponderal, la fuerza muscular (en la mano y la  $Pe_{m\acute{a}x}$ ) y la distancia recorrida. La mejoría de la  $Pi_{m\acute{a}x}$  no llegó a alcanzar significación estadística. La mayoría de estudios realizados en enfermos con EPOC confirman que si se consigue un balance energético positivo con una ganancia de peso por lo menos superior a 2 kg, se consigue una mejoría de los parámetros de función muscular<sup>44,45</sup>.

#### *Anorexia nerviosa*

La anorexia nerviosa constituye un buen modelo para estudiar los verdaderos efectos que la desnutrición ocasiona sobre el sistema respiratorio, ya que estos pacientes, además de ser jóvenes, no tienen ninguna enfermedad pulmonar añadida, y se excluye el efecto que pueden tener enfermedades crónicas, como las neoplasias avanzadas o las cardiopatías. Los enfermos con desnutrición secundaria a anorexia nerviosa presentan como hechos funcionales más representativos la existencia de atrapamiento aéreo e hiperinsuflación pulmonar, posiblemente condicionado por una disfunción de la musculatura inspiratoria secundaria al efecto de la desnutrición sobre estos músculos<sup>46,47</sup>, así como una disminución del impulso inspiratorio y de la respuesta ventilatoria al estímulo químico<sup>5</sup>. En el estudio de Murciano et al<sup>48</sup>, se demostró un importante deterioro de las propiedades contráctiles del diafragma (disminución de la presión transdiafragmática generada por un estímulo del nervio frénico o  $Pdi_{stim}$ , o durante la maniobra de *sniff*, o  $Pdi_{sniff}$ ), con una mejoría significativa en un período de 45 días de renutrición, que proporcionó ganancia de peso y de masa muscular periférica.

En resumen, la MPC ocasiona unas importantes alteraciones en la estructura y la función del músculo esquelético, que se traducen básicamente en una disminución de la fuerza muscular. Esta alteración puede condicionar un pronóstico más sombrío, en términos de morbimortalidad y de la enfermedad de base, y mejora cuando se realiza una intervención nutricional adecuada.

#### **Músculos respiratorios en el enfermo crítico**

La alteración en los músculos respiratorios es un problema que aparece de una forma cada vez más frecuente en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI). Las causas de las alteraciones musculares que presentan estos enfermos no están completamente dilucidadas, aunque parecen intervenir diversos factores. Así, constituyen factores de riesgo la existencia de un fallo multiorgánico (a menudo relacionado con sep-

sis), el empleo de antibióticos (p. ej., aminoglucósidos), corticoides y agentes bloqueadores musculares, y la inmovilización prolongada, sobre todo si se acompaña de bloqueo neuromuscular que favorece la atrofia y la aparición de fatiga. La malnutrición, las alteraciones electrolíticas y el catabolismo muscular parecen contribuir de forma importante a la miopatía que aparece en el enfermo crítico. Los pacientes que permanecen en esta situación pueden presentar un situación de hipermetabolismo que disminuye la síntesis de proteínas a pesar de que se proceda a un aporte nutricional adecuado. Los pacientes ventilados tienen mayor riesgo de empeorar su estado nutricional si la ventilación se prolonga y el soporte nutricional es inadecuado<sup>9</sup>. En pacientes críticos con fallo multiorgánico, Bartlett et al demostraron que la mortalidad era mayor en aquellos que acumulaban un déficit calórico importante (superior a 10.000 cal), en comparación con el grupo con balance calórico positivo<sup>49</sup>.

Hasta un 62% de enfermos con “destetes” difíciles de la ventilación mecánica presentan enfermedades neuromusculares consecutivas a la estancia prolongada en UCI<sup>50</sup>. Las alteraciones más frecuentemente encontradas son las siguientes<sup>9</sup>: neuropatía axonal (patología más frecuente), neuropatía desmielinizante, alteraciones en la unión neuromuscular y miopatías. El estudio en profundidad de todos estos procesos escapa de los objetivos de este artículo. Haciendo referencia a la musculatura respiratoria, la realidad es que existen pocos estudios que investiguen la situación de los músculos respiratorios en pacientes ingresados en UCI, y tampoco existen valoraciones sistemáticas de la fuerza respiratoria<sup>51-54</sup>. En diversos trabajos en enfermos con polineuropatía periférica, se encuentra que más de la mitad de casos presentan una neuropatía frénica bilateral que se correlaciona con la gravedad de la polineuropatía, y ocasiona problemas en el “destete” de la ventilación mecánica. Esta afección frénica, como hecho aislado, no está descrita. Los pacientes con este tipo de alteraciones tienen un mayor requerimiento de ventilación mecánica en días<sup>55,56</sup>.

En resumen, la afección neuromuscular, de etiología muy diversa y a menudo plurifactorial, es una causa frecuente de dificultad para la separación del ventilador en enfermos ingresados en UCI. Es aconsejable evitar aquellas circunstancias que pueden favorecer o perpetuar su desarrollo, y efectuar un diagnóstico clínico y neurofisiológico correcto de las mismas para identificar circunstancias potencialmente tratables.

#### **BIBLIOGRAFÍA**

1. Clapes Estapé J. Nutrición en la enfermedad respiratoria crónica. Arch Bronconeumol 1994;30:70-3.
2. Gray-Donald K, Gibbons L, Shapiro SH, Macklem PT, Martin JG. Nutritional status and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respi Crit Care Med 1996;153:961-6.
3. Lewis MI, Belman MJ. Nutrition and the respiratory muscles. Clin Chest Med 1988;9:337-48.
4. Rochester D. Malnutrition and the respiratory muscles. Clin Chest Med 1986;7:91-100.
5. Rodríguez González-Moro JM, De Lucas P, Santacruz S, De la Cuerda C, Bretón I, Cubillo JM. Pulmonary function test and central respiratory drive in patients with nervous anorexia. Eur Respir J 1997;1:S44.

RODRÍGUEZ GONZÁLEZ-MORO JM, ET AL. FUNCIÓN DE LOS MÚSCULOS RESPIRATORIOS EN LA DESNUTRICIÓN Y EN EL ENFERMO CRÍTICO

6. Thomsen C. Nutritional support in advanced pulmonary disease. *Respir Med* 1997;91:249-54.
7. Donahoe M. Nutritional support in advanced lung disease. *Clin Chest Med* 1997;18:547-61.
8. Farrell PM, Kosorok MR, Rock MJ, Laxova A, Zeng L, Hui Chuan Lai, et al. Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. *Pediatrics* 2001;107:1-13.
9. Polkey MI, Moxham J. Clinical aspects of respiratory muscle dysfunction in the critically ill. *Chest* 2001;119:926-39.
10. Donahoe M, Rogers RM. Nutrition and respiratory disease. The thorax (Part C). En: Roussos C, editor. New York: Marcel Dekker, Inc., 1995; p. 2667-99.
11. Kelsen S, Ference M, Kapoor S. Effects of prolonged undernutrition on structure and function of the diaphragm. *J Appl Physiol* 1985;58:1354-9.
12. Lanz J, Donahoe M, Rogers R, Ontell M. Effects of growth hormone on respiratory muscle recovery from malnutrition. *J Appl Physiol* 1992;73:801-5.
13. Arora N, Rochester D. Effect of body weight and muscularity on human diaphragm muscle mass, thickness, and area. *J Appl Physiol* 1982;52:64-70.
14. Rochester DR, Briscoe AM. Metabolism of the working diaphragm. *Am Rev Respir Dis* 1979;119:101-6.
15. Dureuil B, Matuszczak Y. Alteration in nutritional status and diaphragm muscle function. *Reprod Nutr Develop* 1998;38:175-80.
16. Essen B, Fohlin L, Thoren C, Saltin B. Skeletal muscle fiber types and sizes in anorexia nervosa patients. *Clin Physiol* 1981;1:395-403.
17. De Lucas Ramos P, Rodríguez González-Moro JM, Calle Rubio M. Fatiga muscular. En: Caminero Luna JA, Fernández Fau L, editores. Actualizaciones SEPAR. Vol 2. Barcelona: Prous Science, 1996; p. 97-122.
18. Turner J, Rotwein P, Novakofski J, Bechtel P. Induction of mRNA for IGF-I and II during growth hormone-stimulated muscle hypertrophy. *Am J Physiol* 1988;255:E 513-7.
19. Devol D, Rotwein P, Sadow J, Novakofski J, Bechtel P. Activation of insulin-like growth factor gene expression during work-induced skeletal muscle growth. *Am J Physiol* 1990;259:E 89-95.
20. Miyashita A, Suzuki S, Suzuki M, Numata H, Suzuki J, Akahori T, et al. Effect of thyroid hormone on in vitro contractility of the canine diaphragm. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:1456-62.
21. Fergusson G, Irvin C, Cherniak R. Effect of corticosteroids on respiratory muscle histopathology. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:1047-52.
22. Fiaccadori E, Canale SD, Coffrini S, Melej E, Vitali R, Guariglia P, et al. Muscle and serum magnesium in pulmonary intensive care units patients. *Crit Care Med* 1988;16:751-60.
23. Fiaccadori E, Coffrini E, Ronda N, Vezzani A, Cacciani G, Fracchia C, et al. Hypophosphatemia in the course of chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1990;97:857-68.
24. Lewis M, Sieck G, Fournier M, Belman M. Effect of nutritional deprivation on diaphragm contractility and muscle size. *J Appl Physiol* 1986;60:596-603.
25. Dureuil B, Viires N, Veber B, Pavlovic D, Pariente R, Desmonts J, et al. Acute diaphragmatic changes induced by starvation in rats. *Am J Clin Nutr* 1989;49:738-44.
26. Jeejeebhoy K. Bulk or bounce. The object of nutritional support. *JPEN* 1988;12:539-49.
27. Arora NS, Rochester DF. Respiratory muscle strength and maximal voluntary ventilation in undernourished patients. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:5-8.
28. Ferreira IM, Brooks D, Lacasse Y, Goldstein RS. Nutritional support for individual with COPD: a meta-analysis. *Chest* 2000;117:672-78.
29. De Miguel Díez J, Grau Carmona T, Izquierdo Alonso JL. Papel de la nutrición en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Med Clin (Barc)* 1998;110:307-16.
30. Rodríguez González-Moro JM, Solano Reina S. Nutrición en la EPOC. En: Güell R, De Lucas P, editores. Rehabilitación respiratoria. Madrid: MMC, 1999; p. 163-72.
31. Santacruz Siminiani A, Paz González ML, Rodríguez González-Moro JM, Bretón Lesmes I, García Peris P, Tellado JM, et al. Estado nutricional y alteración de la función respiratoria en pacientes con EPOC reagudizada. *Arch Bronconeumol* 1999;35(Supl):2-4.
32. Sahebajami H, Wieman JA. Emphysema like changes in the lungs of starved rats. *Am Rev Respir Dis* 1981;124:619-24.
33. Engelen MPKJ, Schols AMWJ, Baken WC, Wesseling GJ, Wouters EFM. Nutritional depletion in relation to respiratory and peripheral skeletal muscle function in out-patient with COPD. *Eur Respir J* 1994;7:1793-7.
34. Muers MF, Geen JH. Weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1993;6:729-34.
35. Roussos C, Macklem PT. Diaphragmatic fatigue in man. *J Appl Physiol* 1977;43:189-97.
36. Montes de Oca M, Celli BR. Los músculos periféricos en la EPOC ¿decondicionamiento o miopatía? *Arch Bronconeumol* 2001;37:82-7.
37. Schols AMWJ, Buurman WA, Van der Brekel S, Dentona MA, Wouters EF. 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;51:819-24.
38. Di Francia D, Barbier D, Mege JL, Orejek J. Tumor necrosis factor alpha levels and weight in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1453-5.
39. De Godoy I, Donahoe M, Calhoun WJ, Mancino J, Rogers RM. Elevated TNF-alpha production by peripheral blood monocytes of weight-losing COPD patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:633-7.
40. Schols AM, Creutzberg EC, Buurman WA, Campfield LA, Saris WH, Wouters EF. Plasma leptin in relation to proinflammatory status and dietary intake in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1220-6.
41. Ryan CF, Road JD, Buckley PA, Ross C, Whittaker JS. Energy balance in stable malnourished patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1993;103:1038-44.
42. Lewis M, Monn S, Sieck G. Interactive effects of emphysema and malnutrition on diaphragm structure and function. *J Appl Physiol* 1994;77:947-55.
43. Lewis M, Monn S, Zhan WZ, Sieck G. Interactive effects of emphysema and malnutrition on diaphragm contractility and fatigue properties. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:A163.
44. Rogers R, Donahoe M, Constantino J. Physiologic effects of oral supplemental feeding on malnourished COPD patients: a randomized controlled study. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:1511-7.
45. Efthimiou J, Fleming J, Gomes C, Spiro S. The effect of supplementary oral nutrition in poorly nourished patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:1075-82.
46. Whitakker J, Ryan C, Buckley P, Road J. The effects of refeeding on peripheral and respiratory muscle function in malnourished chronic obstructive pulmonary disease patients. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:283-8.
47. Pieters T, Boland B, Beguin C, Veriter C, Stanescu D, Frans A, Lambert M. Lung function study and diffusion capacity in anorexia nervosa. *J Intern Med* 2000;248:137-42.
48. Ryan CF, Whitakker JS, Road JD. Ventilatory dysfunction in severe anorexia nervosa. *Chest* 1992;102:1286-8.
49. Murciano D, Rigaud D, Pingleton S, Armengaud MH, Meldriar JC, Aubier M, et al. Diaphragmatic function in severely malnourished patients with anorexia nervosa. Effects of renutrition. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1569-74.
50. Bartlett RH, Dechert RE, Mault JR. Measurements of metabolism in multiple organ failure. *Surgery* 1982;92:771-9.
51. Spizer AR, Giancarlo T, Mahler L. Neuromuscular causes of prolonged ventilator dependency. *Muscle Nerve* 1992;15:682-6.
52. Lacomis D, Petrella JT, Giuliani MJ. Causes of neuromuscular weakness in the ICUs: a study of ninety-two patients. *Muscle Nerve* 1998;21:610-7.
53. Maher J, Rutledge F, Remtulla H, et al. Neuromuscular disorders associated with failure to wean from the ventilator. *Intensive Care Med* 1995; 21:610-7.
54. Zifko UA, Zipko HT, Bolton CF. Clinical and electrophysiological findings in critical illness polyneuropathy. *J Neurol Sci* 1998;159:186-93.
55. Zochodne DW, Bolton CF, Wells GA, Gilbert JJ, Hahn AF, Brown JA, et al. Critical illness polyneuropathy: a complication of sepsis and multiple organ failure. *Brain* 1987;110:819-42.
56. Leitjen FSS, De Weerd AW, Poortvliet DCJ, De Reeder VA, Elrich C, Harinck de Weerd JE, et al. Critical illness polyneuropathy in multiple organ dysfunction syndrome and weaning from the ventilator. *Intensive Care Med* 1996;22:856-61.
57. Leitjen FSS, Harinck de Weerd JE, Poortvliet DCJ, de Weerd AW. The role of polyneuropathy in motor convalescence after prolonged mechanical ventilation. *JAMA* 1995;274:1221-5.