

Estructura de los músculos respiratorios en sujetos sanos y sus cambios en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica

M. Orozco-Levi y D. Maldonado Gómez

Fundación Neumológica Colombiana. Santafé de Bogotá. Colombia. Grup-Servei de Pneumologia. Hospital del Mar, URRRA. Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM). CEXS. Universitat Pompeu Fabra. Barcelona.

Introducción

El sistema respiratorio puede ser dividido en tres componentes: un sistema de regulación (cerebro, médula y plexos periféricos), un órgano encargado del intercambio de gases con el medio (pulmón) y una bomba contráctil, responsable de establecer el flujo aéreo (músculos respiratorios). Si el diafragma y demás músculos respiratorios fracasan en su función (p. ej., fatiga o debilidad), se produce la insuficiencia ventilatoria y, ocasionalmente, la muerte. Lo anterior ha motivado un creciente interés y el desarrollo de estudios específicos sobre los cambios funcionales y estructurales de los músculos respiratorios en presencia de diversas enfermedades.

Desde el punto de vista embrionario, histológico y funcional, los músculos respiratorios (MR) son músculos esqueléticos¹. Los músculos esqueléticos de animales o individuos sanos son órganos muy sensibles al medio y a los cambios de actividad, tanto por uso como por desuso. Tienen la capacidad de expresar una gran variedad de cambios adaptativos ante la sobrecarga crónica, pero son también susceptibles de sufrir trastornos degenerativos, tanto fenotípicos como funcionales, cuando existen factores sistémicos inductores de miopatías de diversa índole².

Los cambios estructurales musculares se pueden observar tanto en su aparato contráctil (masa muscular, mecánica de contracción, tamaño o frecuencia relativa de sus fibras, longitud o número de las sarcómeras, isoformas de las cadenas pesadas de miosina), como en su sistema metabólico (consumo de nutrientes, producción de energía, grado de expresión mitocondrial, contenido y actividad de las enzimas glucolíticas y lipooxidativas). La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se caracteriza por la presencia de hipersecreción bronquial,

incrementos de la resistencia al flujo aéreo y aumento del volumen pulmonar³. Esto último hace que la cúpula del diafragma (principal músculo respiratorio) se aplane y desplace caudalmente, con un acortamiento secundario de sus fibras. Funcionalmente, este cambio posicional provoca en el músculo, por una parte, menor capacidad para generar tensión y, por otra, mayores requerimientos metabólicos para un mismo trabajo respiratorio en estos pacientes.

Si se tienen en cuenta estos conocimientos sobre la estructura de los músculos esqueléticos, es posible suponer que también los MR sean maleables ante los cambios de frecuencia e intensidad de activación. Sin embargo, existen al menos dos razones fundamentales que justifican la realización de estudios específicos sobre los MR. En primer lugar, se ha hecho evidente que el conocimiento sobre las respuestas de los músculos periféricos ante ciertas cargas o condiciones no puede ser completamente extrapolado a los MR. Éstos tienen varias características particulares. El diafragma, por ejemplo, es un músculo cuyo período de relajación y reposo está limitado a pocos segundos. Se contrae a lo largo de toda la vida y a intensidades variables, sin períodos de descanso prolongados¹. Esta característica no es compartida por ningún otro músculo de la economía (excepto por el miocardio) aun bajo regímenes de entrenamiento especial. En segundo lugar, hay que añadir que los pacientes con EPOC presentan una disfunción muscular global⁴ que se deduce a partir de cuatro circunstancias fundamentales, como mínimo: *a*) la disminución de la capacidad de ejercicio correlaciona, pero sólo débilmente, con las variables de función pulmonar; *b*) el tratamiento farmacológico puede mejorar la función pulmonar, pero no cambia significativamente la capacidad de ejercicio; *c*) el trasplante pulmonar puede mejorar, pero sólo parcialmente, la capacidad de ejercicio a pesar de acompañarse de mejorías sustanciales en la función pulmonar, y *d*) la mejoría en la capacidad de ejercicio no es diferente cuando se trasplantan uno o ambos pulmones.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, cuatro hipótesis se podrían postular *a priori* en cuanto a los cambios posibles de los MR en presencia de EPOC. Pri-

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

Recibido: 30-11-1999; aceptado para su publicación: 18-1-2000.

(Arch Bronconeumol 2000; 36: 202-207)

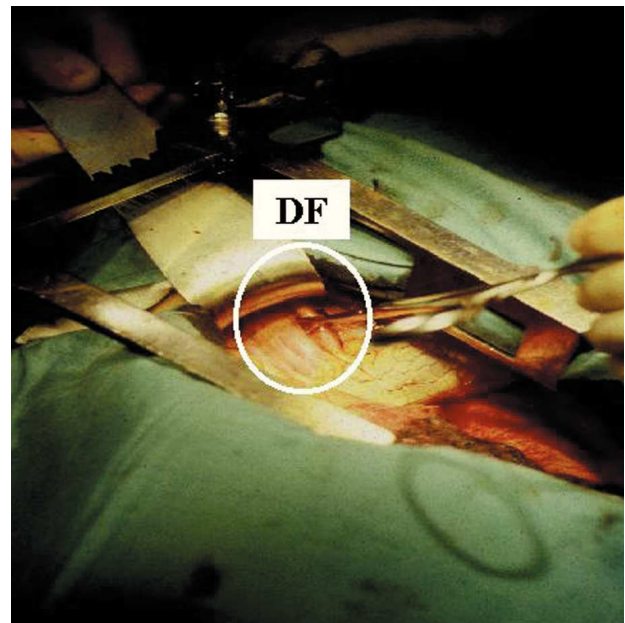
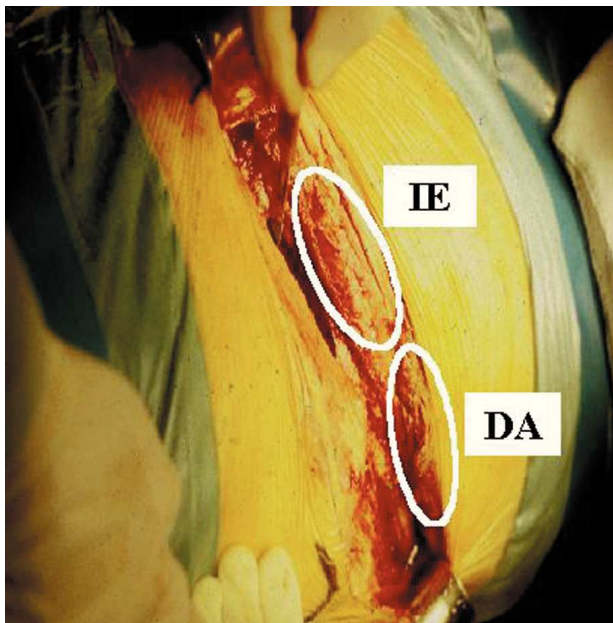


Fig. 1. Fotografías de un acto quirúrgico (toracotomía) en las cuales se aprecia el acceso directo a los músculos dorsal ancho (DA), intercostales externos (IE) y diafragma (DF), según la técnica desarrollada por Minguella et al (1992).

mero, que la falta de reposo deteriorara la función y estructura de estos músculos (fatiga muscular y atrofia fibrilar, respectivamente). Segundo, podría postularse que la función y la estructura de los MR se deteriorara debido a factores sistémicos, efecto de algunas drogas o la comorbilidad. Por contra, una tercera posibilidad es que la sobrecarga persistente emulara un entrenamiento de fuerza y resistencia e indujera hipertrofia de las fibras y mayor capacidad metabólica y funcional en los MR. Por último, podría también darse el caso que los MR no sufrieran ningún cambio en estos pacientes.

En este sentido, se ha demostrado que la presencia de EPOC se asocia a cambios fenotípicos complejos tanto en el diafragma como en los demás músculos respiratorios, algunos de los cuales pueden ser considerados adaptativos ante la sobrecarga mecánica crónica del sistema. Por contra, otros cambios no tan favorables refuerzan la teoría de que existen algunos factores sistémicos adicionales que tal vez participen en sentido opuesto. Su causa fundamental no ha sido precisada todavía, pero se ha sugerido que puede estar asociada a factores sistémicos capaces de alterar la estructura y la función contráctil muscular global, lo cual ha dado origen a una teoría sobre la existencia de miopatía sistémica en estos pacientes⁴. Otros músculos del cuello y de la cintura escapular participan en los movimientos respiratorios en situaciones de esfuerzo y cuando el diafragma tiene alterada su función (p. ej., músculos accesorios de la respiración). Entre ellos están los músculos intercostales internos paraesternales, los intercostales externos (MIE), los accesorios del cuello y el dorsal ancho (DA). Se ha evidenciado que estos músculos también presentan cambios estructurales significativos asociados con la presencia de EPOC,

pero de otra índole. Los mecanismos inductores y reguladores de los cambios estructurales no se han definido con precisión, pero parecen estar asociados a la lesión de la membrana celular muscular (ruptura del sarcolema) y del sistema contráctil (disrupción de sarcómeros).

Por todo lo anterior, queda justificado el creciente interés que se ha dado recientemente al definir con precisión el tipo de alteraciones estructurales que suceden en los músculos respiratorios de pacientes con EPOC, buscar su potencial asociación con la función pulmonar y definir su(s) causa(s). El impacto que estos cambios pueden tener en la historia natural de la EPOC y el diseño de estrategias de rehabilitación son actualmente motivo de estudio. El presente artículo ha sido redactado para resumir y resaltar los aspectos fundamentales que permiten, en alguna medida, responder a estos interrogantes.

Técnicas para la toma de biopsias del diafragma y demás músculos respiratorios en humanos

Todos los estudios que han evaluado la estructura de los músculos respiratorios en humanos son de tipo transversal⁵⁻⁸. De esta forma, ha sido posible establecer correlaciones y asociaciones de interés entre diversas variables morfofuncionales y postular hipótesis de causalidad, pero no corroborar ni desechar estas últimas. Para esto se requerirían estudios con diseño de tipo longitudinal, los cuales parecen poco viables para abordar la estructura del diafragma humano. La alternativa podría estar representada por estudios intervencionistas realizados necesariamente en modelos animales con obstrucción de las vías aéreas y/o enfisema inducidos experimentalmente⁹. Una limitación metodológica adi-

cional es que no existe un modelo de inflamación bronquial crónica que permita evaluar otros componentes diferentes a los puramente mecánicos⁹.

Sin embargo, los modelos animales de enfisema pulmonar inducido por elastasa son necesariamente subagudos (de escasas semanas de duración), lo cual los diferencia ampliamente de la historia natural de la EPOC que incluye años o incluso décadas³. Además, cabe resaltar que la mayoría de los enfermos portadores de esta enfermedad pulmonar con frecuencia presentan una comorbilidad más o menos elevada (p. ej., malnutrición, cardiopatía, trastornos electrolíticos, etc.) asociada a las alteraciones mecánicas de su sistema respiratorio¹⁰. Por ello, se considera que los modelos animales tienen diversas limitaciones y podrían representar una aproximación excesivamente simplista a la fisiopatología de los fenómenos estructurales de los músculos respiratorios humanos.

Algunos estudios realizados en humanos presentan problemas metodológicos que limitan la generalización de sus resultados si atendemos a que las muestras de diafragma han sido tomadas mediante necropsias. Otros estudios han obtenido biopsias diafragmáticas durante cirugías mayores por diversas enfermedades, por ejemplo toracotomía¹¹ (fig. 1) o laparotomía¹². Otros modelos recientemente descritos han permitido desarrollar la toma de biopsia de los músculos intercostales externos de manera ambulatoria¹³. Estos modelos parecen ser los más válidos para la toma de muestras de MR, pues son los únicos que permiten: *a*) obtener muestras del diafragma y otros MR *in vivo*; *b*) correlacionar los hallazgos estructurales con estudios funcionales cercanos en el tiempo, y *c*) evitar el sesgo que está ligado a los cambios pre y post mortem de los modelos cadavéricos.

En consecuencia, un estudio de corte transversal para la toma de muestras de MR en humanos parece ser la única alternativa posible para analizar la estructura subcelular del diafragma humano en biopsias procedentes de modelos *in vivo*.

Cambios en los músculos inspiratorios

Cambios en la estructura del diafragma

El principal músculo respiratorio es el diafragma, aunque otros músculos accesorios del tórax, tronco y cintura escapular también participan en los movimientos ventilatorios durante el ejercicio o en presencia de enfermedades respiratorias (agudas y crónicas)¹. Son muy pocos los estudios estructurales que se han realizado sobre el diafragma correlacionando los hallazgos con la función pulmonar. En un metaanálisis realizado recientemente (manuscrito remitido) se han encontrado sólo cuatro trabajos⁵⁻⁸ en los que se evaluó específicamente la estructura del diafragma en pacientes con EPOC. De ellos, únicamente uno lo ha hecho con la función de los músculos respiratorios⁸.

Realizando tinciones histológicas específicas (p. ej., ATPasa y NADH-TR) se han cuantificado el porcentaje relativo de los tipos de fibras musculares (I, IIa y IIb) y su tamaño (fig. 2A y B). Existe consenso acerca de que las fibras de este músculo disminuyen (aunque ligeramente) su tamaño en presencia de obstrucción del flujo aéreo. Funcionalmente, este cambio estructural se reflejaría en una disminución de la fuerza del diafragma². Sólo un estudio de los considerados metodológicamente válidos hace referencia a que el diafragma de estos pacientes puede presentar una leve hipertrofia de sus fibras⁵.

Recientemente han sido descritos dos hallazgos novedosos, uno funcional y otro sobre la estructura subcelular, que permiten establecer que la fuerza del diafragma no está intrínsecamente disminuida, sino que es el resultado de una posición mecánica desfavorable. Similowsky et al demostraron que el diafragma de pacientes con EPOC es capaz de generar una tensión similar o incluso mayor que los individuos sanos cuando se comparan a un volumen pulmonar equivalente¹⁴. Recientemente, se demostró que esta adaptación funcional tiene un sustrato estructural que permite una nueva condición mecánica ante la sobrecarga impuesta por la EPOC¹⁵.

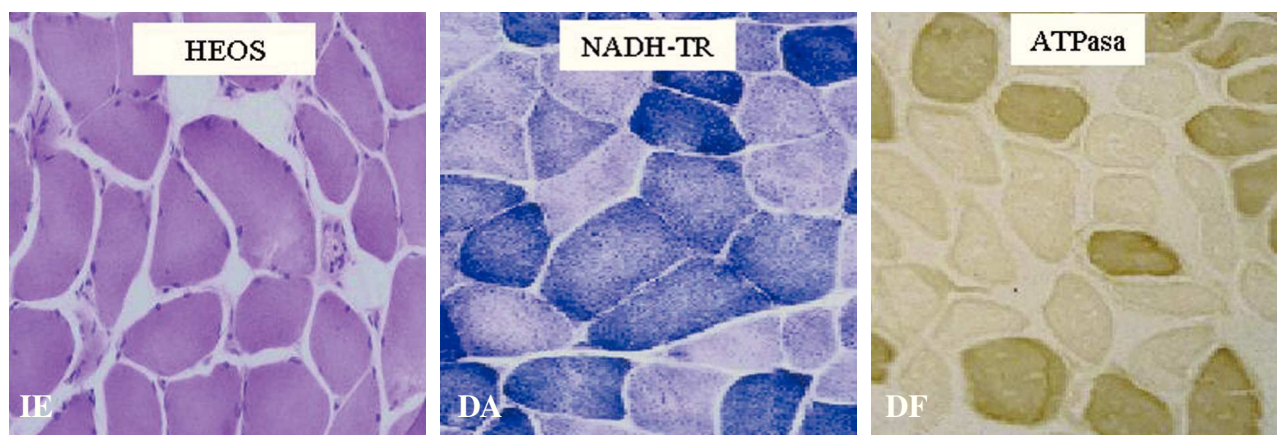


Fig. 2. Fotografías (microscopía óptica) de biopsias de tres músculos respiratorios diferentes obtenidas de un paciente con EPOC grave (FEV_1 , 44%pred) que permiten ejemplificar dos aspectos: las técnicas de tinción y los cambios celulares en presencia de EPOC. Estas muestras biópsicas fueron procesadas mediante técnicas de hematoxilina-eosina (HEOS), nicotin-adenin-deshidrogenasa/tetrazolio-reductasa (NADH-TR) y ATPasa. De acuerdo a criterios colorimétricos preestablecidos, las fibras se pueden clasificar en tipos I, IIa y IIb. Esta composición gráfica permite, además, evidenciar el aumento de tamaño de las fibras del dorsal ancho (DA), la disminución del tamaño de las mismas en el diafragma (DF) y la preservación de los diámetros en las fibras de los músculos intercostales externos (IE) en los pacientes con EPOC.

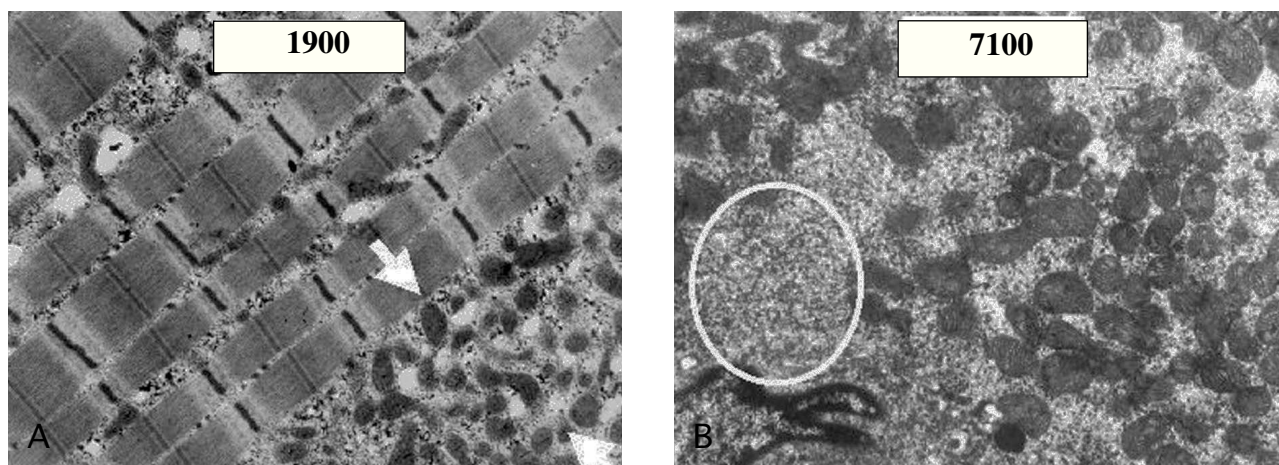


Fig. 3. Ultrafotografías (microscopía electrónica de transmisión) que ponen de manifiesto (A) una acumulación subsarcolémica de mitocondrias y (B) de gránulos monoparticulares de glucógeno en una fibra muscular procedente del diafragma de un paciente con EPOC grave (FEV₁, 44% pred). (Orozco-Levi et al¹⁵.)



Fig. 4. Ultrafotografía (microscopía electrónica de transmisión) que muestra la típica morfología rectangular geométrica que presentan las inclusiones paracristalinas intramitocondriales que se han observado en las biopsias de diafragma procedentes de pacientes con EPOC. (Lloreta et al, *Ultrastructural Pathology*, 1997.)

Específicamente se demostró que las sarcómeras del diafragma sufren un acortamiento en relación al grado de incremento del volumen pulmonar (fig. 3A y B). Este cambio estructural permitiría que el músculo preserve su capacidad de generar tensión a pesar de que la longitud total de la fibra sea menor¹¹⁻¹⁵.

Otro aspecto se refiere a la evidencia de que la capacidad metabólica del diafragma está incrementada en pacientes con EPOC. De hecho, los dos indicadores fundamentales (contenido total de mitocondrias y capilares) de la capacidad aeróbica muscular están aumentados en el diafragma de los pacientes¹¹⁻¹⁵ (figs. 4 y 5A). Este cambio debería correlacionar con incrementos proporcionales en las enzimas aeróbicas o en el contenido de glucógeno (principal fuente de energía muscular), pero esta asociación aún no ha sido demostrada.

Finalmente, es importante resaltar el carácter de modulación de la expresión molecular de las proteínas contráctiles del diafragma. Levine et al¹⁶ y Mercadier et al¹⁷ han demostrado que las fibras del diafragma de pacientes con EPOC expresan mayor contenido de miosina

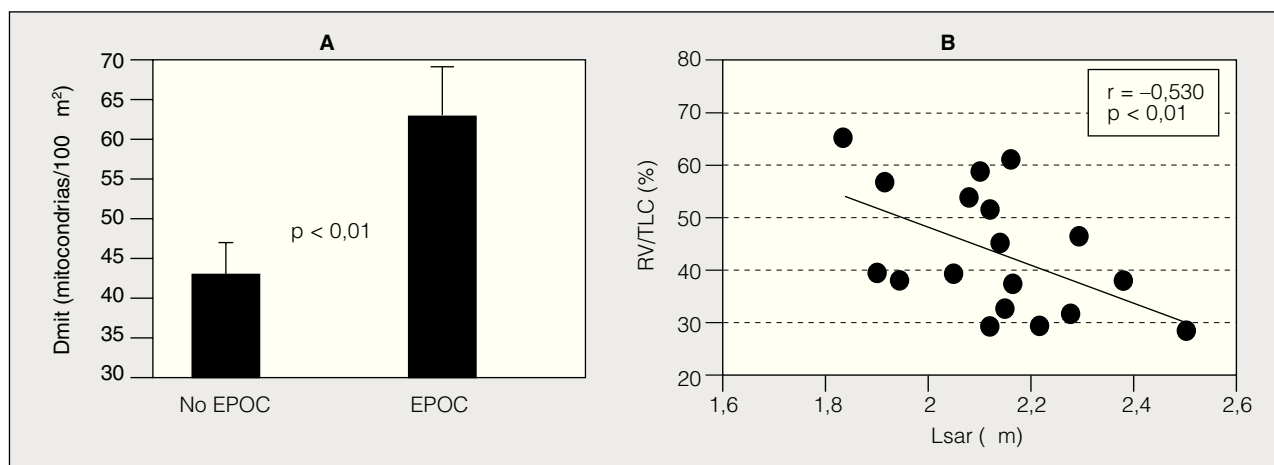


Fig. 5. A) Incremento del contenido total de mitocondrias que se han observado en las fibras del diafragma en pacientes con EPOC comparado con individuos que presentan función pulmonar normal. B) Colinealidad que pone en evidencia la asociación entre la función pulmonar (p. ej., grado de atrapamiento aéreo, RV/TLC) y la estructura de las sarcómeras (p. ej., longitud) en el diafragma de pacientes con EPOC.

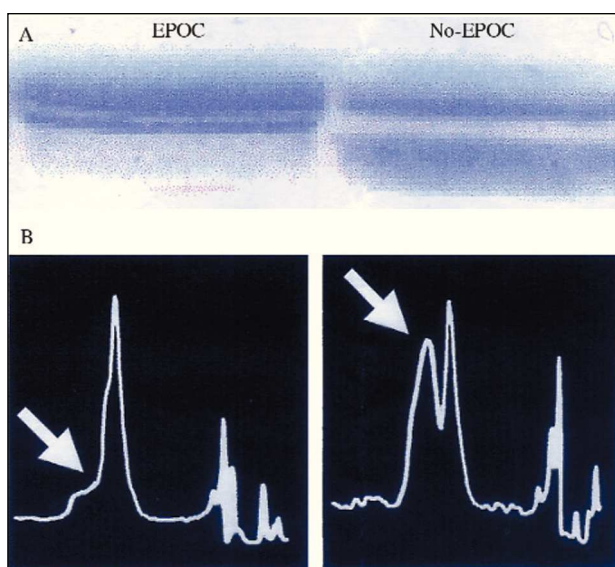


Fig. 6. A) Electroforesis de proteínas musculares extraídas del músculo intercostal externo (IE) de un paciente con EPOC grave y un individuo con función pulmonar normal. B) Su correspondiente lectura mediante densitometría láser. Obsérvese la marcada disminución que se puede observar en el contenido de miosina de tipo I en los músculos IE cuando está presente una EPOC.

tipo I (aquella con mayor capacidad aeróbica) que los individuos sanos. Este cambio fenotípico es conocido como *switching* de las cadenas pesadas de miosina (MyHC), un cambio estructural relevante y cuyos mecanismos de señal y control están bajo estudio. Sin embargo, si tomamos como base la fisiología de los músculos de las piernas, podemos asumir que también este cambio estructural hacia mayor contenido de MyHC-I reflejaría un incremento de la capacidad metabólica del diafragma en presencia de EPOC². De esta forma, resulta obvio postular que existe un aparente desequilibrio entre los organelos del sistema de producción de energía (angiogénesis, mitocondriogénesis) y la síntesis de proteínas metabólicamente activas. Posiblemente, este desequilibrio está provocado por la presencia de factores sistémicos que, aunque no se han definido con precisión todavía, pueden estar reflejados en características clínicas como la emaciación y la atrofia muscular que suele encontrarse en los pacientes con EPOC.

En resumen, todo lo anterior representa que el diafragma de los pacientes con EPOC es capaz de expresar cambios adaptativos estructurales para afrontar las nuevas situaciones, tanto mecánicas como metabólicamente, 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.

Cambios en los músculos intercostales externos (MIE)

Los MIE constituyen uno de los principales grupos musculares inspiratorios¹. A diferencia del diafragma, es muy difícil hacer partición funcional para evaluar es-

pecíficamente su fuerza o su resistencia¹. Recientemente, se ha demostrado que las fibras de los músculos intercostales externos tienen un diámetro similar en los pacientes con EPOC y en los individuos sanos. Sin embargo, resulta de interés que se evidencia una correlación directa entre fuerza de los MR (p. ej., la $PI_{m\acute{a}x}$) y el tamaño de los MIE⁸. Además, se ha evidenciado que estos músculos son capaces de expresar también cambios moleculares de la expresión de proteínas contráctiles. Específicamente la expresión de MyHC del tipo II se incrementa en los MIE de pacientes con EPOC en relación directa con la gravedad de la obstrucción del flujo aéreo¹⁸ (fig. 6). 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 incrementos ventilatorios durante el ejercicio en actividades cotidianas¹⁹.

Cambios en el músculo dorsal ancho (MDA)

En la mayor parte de los estudios previos sobre la estructura de los MR 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 brazo²⁰. Sin embargo, se ha demostrado recientemente, tanto con estudios electrofisiológicos como estructurales, que este músculo también participa en la ventilación. De hecho, el MDA se activa significativamente durante la sobrecarga inspiratoria²¹. Esto parece justificar que numerosas fibras del músculo tengan un diámetro mayor en los pacientes con EPOC y que este cambio estructural se asocie con la gravedad de la obstrucción del flujo aéreo²². Se ha sugerido que ello podría expresar un reclutamiento intermitente del MDA emulando un entrenamiento de fuerza muscular^{21,22}.

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 ($PE_{m\acute{a}x}$). Recientemente, se ha descrito un nuevo método para evaluar de forma específica su resistencia²³. Desde un punto de vista teórico, se podría especular que estos músculos tal vez 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, resultados recientes demuestran que tanto la fuerza como la resistencia de los músculos espiratorios están intensamente disminuidas en pacientes con EPOC²⁴. Esta alteración funcional no parece estar justificada por los cambios conformacionales del tórax asociados a la presencia de atrapamiento aéreo o hiperinflación pulmonar. Sin embargo, resulta interesante que el gasto metabólico del trabajo espiratorio (representado como el consumo máximo de oxígeno de estos músculos) es equivalente al que muestran los individuos sanos bajo las mismas condiciones²⁴.

Desde un punto de vista estructural, recientemente se ha descrito que las fibras del músculo oblicuo externo (uno de los principales músculos espiratorios) tienen conservado su tamaño a pesar de que exista obstrucción al flujo aéreo²⁵. 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 probablemente dependería más de la maquinaria intracelular de contracción y producción de energía que de una disminución en la masa muscular detectable por índices como el tamaño de las fibras²⁴.

Comentarios finales

En los últimos años se ha profundizado ampliamente en el conocimiento de la estructura de los músculos respiratorios en pacientes con EPOC. Las evidencias más recientes indican que existen cambios diferentes según se trate del diafragma, otros grupos musculares respiratorios o los músculos de las extremidades. Esto ha dado origen a la teoría de "compartimentalización muscular" en la EPOC. Sin embargo, aún se desconocen dos puntos de interés crucial. Primero, ¿cuál es el proceso íntimo de los cambios observados?, y segundo, ¿cuáles son los mecanismos involucrados en el control y modulación de la respuesta? Es probable que los episodios iniciales del remodelamiento muscular se asocien al daño de la membrana celular muscular (ruptura del sarcolema) y ruptura de los elementos contráctiles (disrupción de sarcómeros).

Estos avances en fisiología y biología celular no constituyen una simple descripción estructural y funcional de lo que ocurre en los músculos de los pacientes con EPOC, sino que tienen una relevancia clínica importante. Así, los conocimientos derivados deberían reflejarse tanto en la evaluación integral de los pacientes (p. ej., evaluación funcional por compartimientos musculares) como sobre el diseño de esquemas terapéuticos más específicos en cada caso. El resultado final podría traducirse en una mayor eficiencia de los programas de rehabilitación respiratoria en los pacientes con EPOC.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Booth FW, Thomason DB. Molecular and cellular adaptation of muscle in response to exercise: perspectives of various models. Physiol Rev 1991; 71: 541-585.
3. American Thoracic Society. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. Am Rev Respir Dis 1991; 144: 1202-1218.
4. American Thoracic Society/European Respiratory Society. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: S1-S40.
5. Ishikawa S, Hayes JA. Functional morphometry of the diaphragm in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 1973; 108: 135-138.
6. 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.
7. Hughes RL, Katz H, Sahgal V, Campbell JA, Harz R, Shields TW. Fiber size and energy metabolites in five separate muscles from patients with chronic obstructive pulmonary disease. Respiration 1983; 44: 321-323.
8. 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.
9. Farkas JA, Roussos C. Adaptability of the hamster diaphragm to exercise and/or emphysema. J Appl Physiol 1982; 53: 1263-1272.
10. 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.
11. Orozco-Levi M. Adaptación estructural del diafragma humano [tesis doctoral]. Universidad Autónoma de Barcelona, 1995.
12. Pastó M. Función respiratoria, proteínas estructurales y actividad enzimática en el diafragma [tesis doctoral]. Universidad Autónoma de Barcelona, 1998.
13. Aguar MC. Estructura y función de los músculos respiratorios: desarrollo de un modelo de biopsia ambulatoria [tesis doctoral]. Universidad Autónoma de Barcelona, 1996.
14. Similowsky T, Yan S, Gauthier AP, Macklem PT. Contractile properties of the human diaphragm during chronic hyperinflation. N Engl J Med 1991; 325: 917-923.
15. 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.
16. 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.
17. Mercadier JJ, Schwartz K, Schiaffino S, Wesnewsky C, Ausoni S, Heimbürger M et al. Myosin heavy chain gene expression changes in the diaphragm of patients with chronic lung hyperinflation. Am J Physiol 1998; 274: 527-534.
18. 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.
19. Orozco-Levi M, Gea J. Cambios musculares en la EPOC: la teoría de los compartimientos. Arch Bronconeumol 2000; 36: 95-102.
20. Rochester DF. Respiratory muscles: structure, size and adaptive capacity. En: Jones NL, Killian KJ, editores. Breathlessness, The Campbell Symposium. 1992; 2-12.
21. Orozco-Levi M, Gea J, Monells J, Aguar MC, Broquetas JM. Activity of the latissimus dorsi muscle during inspiratory threshold loads. Eur Respir J 1995; 8: 441-445.
22. Orozco-Levi M, Gea J, Sauleda J, Minguella J, Corominas J, Broquetas JM. Structure of the latissimus dorsi muscle and respiratory function. J Appl Physiol 1995; 78: 1132-1139.
23. 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.
24. Orozco-Levi M, Gea J, Maldonado D. Función de los músculos espiratorios en pacientes con EPOC: ¿expresión de una miopatía sistémica? Arch Bronconeumol 1998; 34 (Supl): 58.
25. 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; 14 (Supl): 352.