



# ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGIA

www.archbronconeumol.org



## Disfunción muscular esquelética en la EPOC

Joaquim Gea\*, Juana Martínez-Llorens y Pilar Ausín

Servicio de Neumología, Hospital del Mar-IMIM, Departamento de Ciencias Experimentales y de la Salud (CEXS), Universidad Pompeu Fabra, CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Instituto de Salud Carlos III, Barcelona, España

### RESUMEN

#### Palabras clave:

EPOC  
Disfunción muscular  
Músculos ventilatorios  
Músculos de las extremidades  
Rehabilitación

La función muscular se halla frecuentemente afectada en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), lo cual condiciona su semiología y pronóstico. La distribución y la gravedad de esta disfunción son heterogéneas, por lo que sus causas predominantes parecen en parte específicas del grupo muscular examinado. Es el caso de la sobreactividad y una geometría desfavorable características de los músculos respiratorios, frente a la relativa inactividad de los músculos de las extremidades. También hay factores que serían comunes a todos los músculos del organismo. Entre ellos destacarían la inflamación sistémica, las alteraciones nutricionales, el uso de determinados fármacos, la hipoxia y la presencia de comorbilidad y/o edad avanzada. Sin embargo, mientras que los músculos respiratorios muestran un fenotipo adaptado a su situación desfavorable, y llegan a compensarla parcialmente, los músculos de las extremidades muestran cambios de tipo involutivo, que contribuirían a la disfunción. Por tanto, aunque la pérdida funcional puede aparecer en diferentes territorios musculares, sus causas, y por tanto sus enfoques terapéuticos, serán diversos, incluidos el soporte nutricional, el entrenamiento y/o el reposo, según los casos.

© 2009 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Skeletal muscle dysfunction in COPD

#### ABSTRACT

#### Keywords:

COPD  
Muscular dysfunction  
Ventilatory muscles  
Muscles of the extremities  
Rehabilitation

Muscle function is frequently affected in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), influencing the symptoms and prognosis of this disease. The distribution and severity of this dysfunction are heterogeneous and therefore the main causes seem, in part, to be specific to the muscular group examined, which is the case of the overactivity and unfavorable geometry characteristic of respiratory muscles, compared with the relative inactivity of the muscles of the limbs.

There are also factors that are common to all the muscles in the body. Notable among these factors are systemic inflammation, nutritional alterations, the use of certain drugs, hypoxia and the presence of comorbidity and/or advanced age. However, while the respiratory muscles show a phenotype adapted to their unfavorable situation and manage to partially compensate for this situation, the muscles of the limbs show involutive changes, which contribute to dysfunction. Therefore, although functional loss can develop in distinct muscular territories, the causes – and consequently the therapeutic approaches – differ, including nutritional support, muscle training and/or rest, depending on the muscle.

© 2009 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

### Introducción

Los músculos son elementos contráctiles que contribuyen de forma decisiva a nuestra autonomía y supervivencia. La mayoría de los músculos fijan y/o movilizan los diversos componentes del sistema esquelético, que nos permiten los desplazamientos y el uso de instru-

mentos. Además hay músculos especializados, cuya función es generar un sistema de bombeo de fluidos. Por un lado, tenemos el corazón, cuya función es asegurar la circulación sanguínea. Por otro, los llamados *músculos ventilatorios*, cuya misión es provocar la circulación aérea. Ambos sistemas de bombeo contribuyen, respectivamente, a la perfusión y a la ventilación, por lo que son esenciales para la principal misión del aparato respiratorio, que es el intercambio de gases entre la atmósfera y el medio interno. Si un músculo fracasa en su tarea contráctil (disfunción muscular), se generarán síntomas dependiendo de su función concreta. Si es un músculo de las extremidades inferiores, el individuo presentará dificultades en la deambulación. Si es el

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jgea@imim.es (J. Gea).

miocardio, podrá producirse un edema de pulmón y/o la isquemia de algún territorio. Si, finalmente, se trata de un músculo ventilatorio, el problema se centrará en la capacidad de aportar aire al organismo, con posible aparición de hipercapnia e hipoxemia. En todos los casos mencionados, además, puede producirse una limitación al ejercicio. Es fácil entender que, de aparecer, la disfunción muscular condicione de forma determinante la calidad de vida e incluso el pronóstico vital de un individuo. Esta conclusión es por supuesto extensible a los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)<sup>1-3</sup>. En las secciones siguientes se revisan conceptos básicos de fisiología muscular, se repasa la fisiología específica de los músculos ventilatorios y periféricos, y finalmente se procede a describir cuál es su situación en los pacientes con EPOC, analizándose las posibles causas de disfunción y las eventuales medidas terapéuticas.

### **Función muscular**

Las propiedades fundamentales de un músculo son la fuerza y la resistencia. La *fuerza* se define como la capacidad de desarrollar un esfuerzo contráctil máximo, y depende fundamentalmente de la masa muscular. Por el contrario, la *resistencia* es la cualidad de mantener un esfuerzo contráctil submáximo (inferior al máximo) durante un tiempo determinado<sup>3</sup>. Depende de las características bioenergéticas del músculo. Esto se debe a que mientras que la fuerza precisará de un esfuerzo corto y basado en el metabolismo anaeróbico, para mantener un esfuerzo más largo se precisará de una provisión de energía muy eficiente, y esto sólo lo puede proporcionar el metabolismo aeróbico. Aunque antes se ha definido conceptualmente como *disfunción muscular* al fracaso en la función contráctil, a efectos prácticos esta situación se identifica cuando la fuerza y/o la resistencia de un músculo se hallan disminuidas. Esto puede responder fundamentalmente a 2 tipos de situaciones: a) cuando el fracaso es temporal y desaparece con el *reposo*, se denominará *fatiga*<sup>3</sup>, y b) si por el contrario, el mal funcionamiento del músculo es relativamente estable y no mejora con el descanso, se hablará de *debilidad*<sup>3</sup>. Por otra parte, la disfunción muscular puede aparecer como resultado de una afectación en el propio tejido muscular o las estructuras nerviosas asociadas (enfermedades neuromusculares), o bien ser secundario a procesos externos, que indirectamente afectan su función. Esto último es lo que sucede en diversas entidades crónicas, entre las que destaca la EPOC<sup>3-5</sup>. Esta es una entidad considerada clásicamente como estrictamente pulmonar, aunque en los últimos años se ha admitido su asociación con múltiples manifestaciones de índole sistémico<sup>6</sup>. Entre las más frecuentes y mejor estudiadas destaca la disfunción muscular, tanto periférica como ventilatoria<sup>5,7</sup>.

### **Músculos respiratorios: fisiología y fenotipo**

Los músculos respiratorios, que más apropiadamente deberían denominarse *ventilatorios*, se clasifican atendiendo a su actuación predominante en la inspiración o en la espiración. Sin embargo, debe conocerse que algunos de ellos (como el diafragma y los intercostales internos) parecen actuar en ambas fases del ciclo ventilatorio. De este ciclo, la inspiración es la que condiciona un mayor trabajo muscular, que en circunstancias normales ejercerán el diafragma, los paraesternales y los intercostales externos. Todos ellos aumentan los diversos ejes del tórax al contraerse, lo que unido a la natural retracción elástica del pulmón genera un aumento en la negatividad de la presión pleural. Esta negatividad, transmitida al alvéolo, genera un gradiente con la atmósfera y el aire se introduce en los pulmones. Si las cargas respiratorias se incrementan, sea por enfermedad o como resultado del ejercicio, otros músculos van incorporándose de forma progresiva al esfuerzo ventilatorio (caso de los escalenos, serratos, esternocleidomastoideo, dorsal ancho y pectorales, entre otros). La fase siguiente del ciclo ventilatorio es la espiración, para la que suele bastar con la simple relajación de los músculos inspiratorios. Con

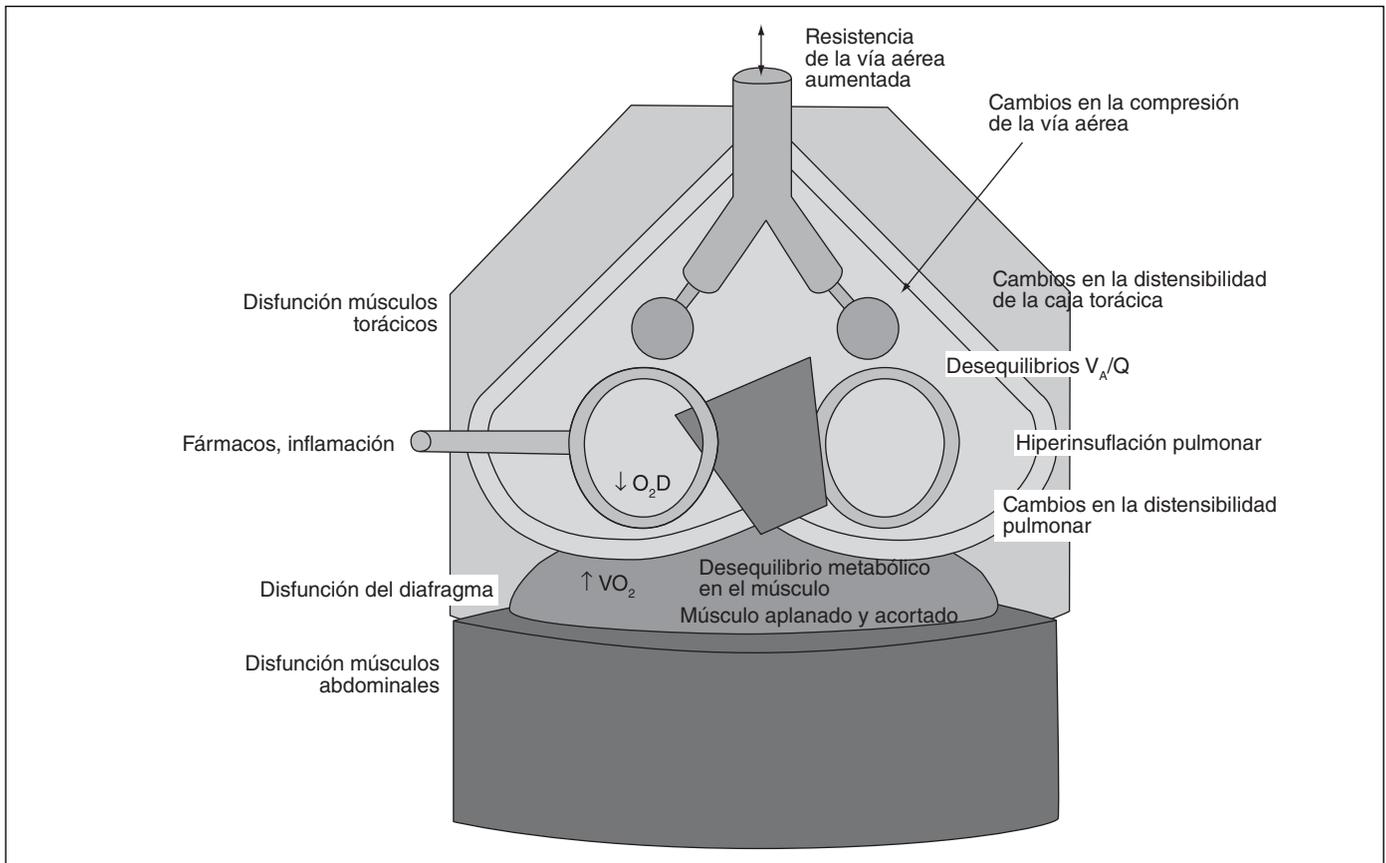
ella, disminuye la negatividad de la presión pleural y la presión alveolar llega a ser ligeramente positiva respecto de la atmosférica, con lo que se produce la salida de aire al exterior. Cuando es necesario incrementar el esfuerzo espiratorio, se reclutan otros grupos musculares y esta fase del ciclo se torna también activa. Los principales músculos que pueden participar en la espiración son los que configuran la pared abdominal (sobre todo oblicuo mayor, oblicuo menor y transversal) y los intercostales internos, excluidos los paraesternales.

### **Los músculos respiratorios en la EPOC**

La situación del principal músculo respiratorio en los pacientes con EPOC no puede ser más negativa. Por un lado, la hiperinsuflación pulmonar ha producido cambios sustanciales en la configuración del tórax. Estos cambios implican tanto un acortamiento del diafragma (que se aleja de su longitud óptima de contracción), como el desacoplamiento entre sus porciones costal y crural<sup>8</sup>. Por otra parte, las resistencias de las vías aéreas y del propio parénquima pulmonar se hallan aumentadas, mientras que las ofertas de nutrientes y oxígeno al músculo pueden hallarse afectadas. Además, no es infrecuente la presencia de comorbilidad, edad avanzada o utilización de fármacos con potenciales efectos deletéreos sobre los músculos en general (fig. 1). Finalmente, y de forma similar a lo que ocurre en todos los otros territorios musculares del paciente, su diafragma se halla sujeto al efecto potencial de factores como la inflamación sistémica o el estrés oxidativo. No es pues de extrañar que la función del diafragma se halle alterada. Sin embargo, no se halla "tan alterada como cabría suponer". De hecho, la fuerza que este músculo es capaz de desarrollar en los pacientes es incluso algo superior a la que son capaces de alcanzar los individuos sanos, si ambas poblaciones se hallan con un grado similar de hiperinsuflación<sup>9</sup>. Esto se debe a la presencia de cambios estructurales y metabólicos en el propio músculo, en lo que podríamos definir como adaptación fenotípica y funcional. Esta adaptación probablemente deriva de un cierto "efecto entrenamiento", secundario al trabajo muscular incrementado, en el que se alternan períodos con mayor y menor carga (fases de exacerbación y estabilidad, respectivamente). Desde una óptica estructural, los incrementos de carga inducirían inicialmente cierto grado de lesión tisular<sup>10,11</sup>, cuya reparación llevaría a un nuevo fenotipo en el músculo (remodelado). Este nuevo fenotipo parece incluir un porcentaje mayor de fibras con metabolismo predominantemente aeróbico, un número mayor tanto de mitocondrias como de capilares, y un acortamiento de las sarcómeros<sup>12,13</sup>. En la actualidad, se dispone también de datos que muestran este tipo de fenómenos en otros músculos inspiratorios, tanto principales (caso de los paraesternales e intercostales externos)<sup>14,15</sup>, como accesorios (dorsal ancho y bíceps)<sup>16,17</sup>. Respecto a los músculos espiratorios, se conoce que su función se halla también deteriorada en los pacientes con EPOC<sup>18</sup>. Sin embargo, es escasa la información disponible tanto del sustrato estructural, como de las causas específicas de la citada disfunción. En todo caso, parece que su fenotipo fibrilar es de perfil involutivo<sup>19</sup>, muy parecido al que se verá en los músculos periféricos; y que en este caso predominarían los factores nocivos de tipo sistémico sobre los locales.

### **Los músculos periféricos en la EPOC**

Como casi siempre sucede en medicina, las primeras alertas sobre la presencia de una disfunción muscular en pacientes con EPOC surgieron de la observación clínica. En efecto, en la década de 1990, diversos autores constataron que en muchos casos la causa de la suspensión de la prueba de esfuerzo incremental no era ventilatoria, sino que se relacionaba con síntomas en las extremidades inferiores<sup>4,20,21</sup>. A partir de ese momento se despertó un enorme interés por la disfunción muscular periférica, que probablemente sea la manifestación sistémica más estudiada en la EPOC. Suele ser característi-



**Figura 1.** Se representan los diferentes factores relacionados con la fisiología de los músculos respiratorios en un paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.  $O_2D$ : aporte de oxígeno al tejido;  $V_A/Q$ : relaciones pulmonares de ventilación/perfusión;  $VO_2$ : consumo de oxígeno por parte del tejido.

ca de fases avanzadas de esta entidad, pero también es posible observarla en estadios más tempranos<sup>22</sup>.

Un tema al que con frecuencia se presta escasa atención es el que los llamados músculos periféricos son en realidad un grupo extremadamente heterogéneo de elementos contráctiles. Es decir, que comprende músculos cuyas funciones, fenotipo estructural y factores que los modulan son muy variados. En general, podemos decir que la función muscular "no respiratoria" se halla deteriorada en los pacientes con EPOC, y que este deterioro afecta sobre todo a músculos de las extremidades inferiores<sup>20-22</sup>. Esto tendrá indudables consecuencias en la capacidad de ejercicio y vida de relación de los pacientes. Parece que el factor fundamental que incide en la pérdida funcional de sus extremidades inferiores es el llamado *decondicionamiento*, o involución del trofismo muscular debido a la reducción en la actividad física. Esta última, a su vez, derivaría tanto de la limitación ventilatoria primaria como de factores de índole psicológico ligados a la enfermedad<sup>7,23</sup>. Sin embargo, se acepta que otros factores, como las alteraciones nutricionales, inflamación sistémica y defectos en la reparación muscular puedan hallarse también implicados<sup>5,7</sup>. La contribución de todos ellos conllevaría un fenotipo fibrilar con fibras pequeñas y escasos elementos que favorezcan el metabolismo aeróbico (reducida proporción de fibras de tipo I, menor densidad capilar, capacidad enzimática reducida en las vías oxidativas, menor contenido de mioglobina)<sup>24-28</sup>. A este perfil decondicionado, muy similar al que producen la inmovilización o el sedentarismo extremo<sup>29,30</sup>, se añaden elementos característicos de las miopatías. Entre estos destacan un deterioro no reversible de la bioenergética muscular<sup>31</sup> y la presencia ocasional de inclusiones mitocondriales. Por ello, algunos autores consideran que hay una verdadera *miopatía* propia de la EPOC.

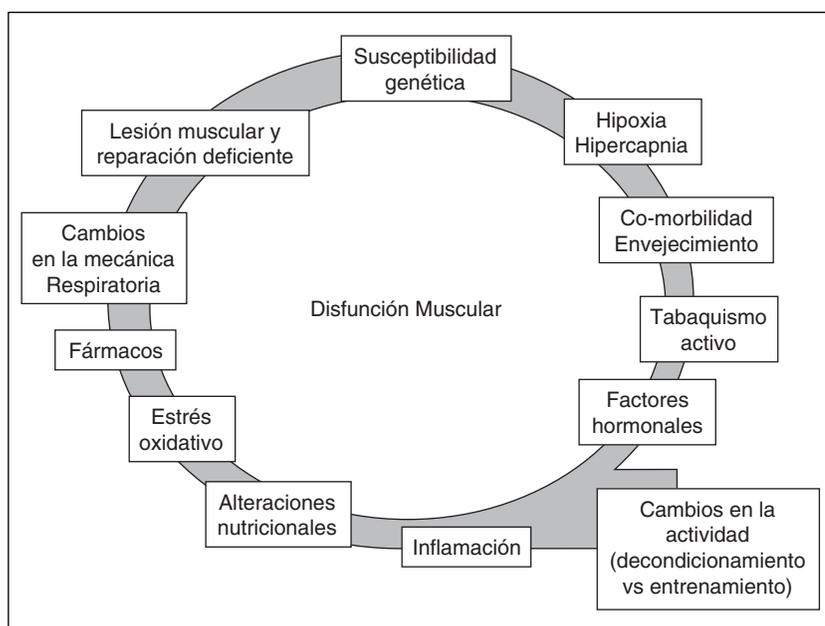
Como ya se ha mencionado, la situación es algo diferente en las extremidades superiores, donde la alteración funcional suele ser me-

nos marcada y el fenotipo muscular no se halla tan deteriorado. El músculo deltoides, por ejemplo, muestra diversas subpoblaciones fibrilares, combinando fibras atroficas con otras de tipo hipertrófico, sin que se modifique su proporción de fibras oxidativas ni la capacidad de diversas enzimas clave en sus vías aeróbicas<sup>32,33</sup>. La creencia general para explicar este fenotipo "intermedio" es que se trata de músculos sometidos a influencias tanto positivas (participación intermitente en el esfuerzo ventilatorio) como negativas (cierto grado de decondicionamiento, que en todo caso no sería tan extremo como en las extremidades inferiores).

En resumen, la pérdida de función muscular es un hallazgo frecuente en los pacientes con EPOC, siendo más evidente en aquéllos con enfermedad avanzada. Tanto la afectación funcional como sus sustratos estructural y metabólico son heterogéneos en los diversos territorios musculares<sup>34</sup>, lo que parece indicar que sean el resultado de la compleja interacción de múltiples factores.

### Factores implicados en la disfunción muscular

En los apartados siguientes se revisan algunos de los factores más importantes que se han implicado en la aparición de alteraciones musculares en la EPOC (fig. 2). Debe clarificarse que muchos de ellos se han propuesto a nivel teórico, siendo todavía escaso el nivel de evidencia sobre su implicación real. Un factor histórico, que sin duda no debe infravalorarse, es que la disfunción muscular respiratoria asociada a la EPOC se ha abordado hasta una época muy reciente desde una óptica excesivamente centrada en la mecánica del propio sistema respiratorio. Por el contrario, la disfunción muscular periférica lo ha sido desde una vertiente estrechamente ligada al estudio de la limitación al ejercicio. La existencia de "estas 2 culturas" ha dificultado la integración de los conocimientos y los avances que se producían en cada



**Figura 2.** Factores que se han implicado en la aparición de disfunción muscular en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

una de ellas. Sólo en la última década, y con el advenimiento de técnicas comunes procedentes del campo de la biología, se está abordando la disfunción muscular como una entidad única, que afecta de forma diferenciada a los diversos grupos musculares.

### Inflamación

Este factor desempeña un papel indudable en la propia génesis de la enfermedad pulmonar, y también se ha implicado en la disfunción muscular. Parece tener un aspecto sistémico (evidenciable por los valores elevados de marcadores en sangre o plasma)<sup>35,36</sup> y otro de índole local (actividad inflamatoria en el propio músculo)<sup>37,38</sup>. Si bien la presencia de inflamación sistémica parece favorecer la disfunción muscular, el papel de los fenómenos locales no está tan claro. Por un lado, los mediadores inflamatorios circulantes pueden aumentar el catabolismo proteico, favorecer la apoptosis, y contribuir a la pérdida de masa muscular<sup>39</sup>. Por otro, la síntesis de determinadas moléculas con propiedades inflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa, parece resultar imprescindible para la reparación del músculo lesionado. No debe pues extrañar el hallazgo reciente de unos valores de expresión elevados de estos mediadores en los músculos respiratorios, portadores de un fenotipo favorable, y unos valores disminuidos en los músculos de las extremidades, cuyo fenotipo es involutivo<sup>37,40</sup>.

### Estrés oxidativo

Se trata de un factor íntimamente ligado a la inflamación, que como ésta puede presentar aspectos sistémicos y también locales. Los efectos del estrés oxidativo aparecen cuando la presencia de radicales libres supera a la capacidad de los mecanismos antioxidantes, por lo que pasan a lesionarse diferentes estructuras moleculares (proteínas, lípidos y ácido desoxirribonucleico), con importantes consecuencias en la estructura y la función celulares<sup>41</sup>. En este caso parece que tanto el estrés sistémico como los fenómenos locales tendrían efectos deletéreos en el músculo, y contribuirían a la aparición de disfunción en diferentes territorios<sup>42-44</sup>.

### Estado nutricional

La presencia de alteraciones tróficas evidenciables clínicamente data de la descripción de la propia enfermedad pulmonar, que se ha asociado clásicamente al fenotipo enfisematoso. Hoy se acepta que

puede afectar a una amplia gama de pacientes<sup>45</sup>, y sus causas englobarían tanto la ya citada inflamación sistémica, como un incremento del coste energético derivado del mayor trabajo ventilatorio, y modificaciones en el metabolismo de determinadas moléculas clave, como la leptina<sup>46,47</sup>. Las consecuencias de estos factores se evidenciarían en la pérdida de peso corporal, y sobre todo en la reducción de la masa grasa y la masa magra del paciente. Dado que un componente esencial de esta última es el tejido muscular, se entiende la pérdida funcional asociada. Ésta implicará, sobre todo, una fuerza contráctil menor, ya que como se ha dicho esta propiedad depende esencialmente de la masa de un músculo. Un tema interesante es el del menor impacto de las alteraciones nutricionales en los pacientes del área mediterránea<sup>48</sup>, lo que pudiera estar relacionado con su estilo de vida.

### Decondicionamiento

Parece un factor determinante en la aparición y la gravedad de la disfunción en los músculos de las extremidades. Como ya se ha dicho, su aparición estaría ligada al sedentarismo extremo, fruto de diferentes aspectos de la enfermedad primaria. Por otra parte, su impacto funcional se potenciaría con el deterioro paralelo del sistema cardiovascular. Afortunadamente, los efectos del decondicionamiento en los diversos sistemas son en gran parte reversibles con el entrenamiento<sup>31,49</sup>.

### Otros

Con un impacto algo menor, se han indicado otros mecanismos que pudieran contribuir a la disfunción muscular que se asocia a la EPOC. Entre ellos destacan la presencia de *hipoxemia y/o hipercapnia*, derivadas de un intercambio pulmonar de gases deficiente; los *desequilibrios hidroelectrolíticos*, secundarios a las manifestaciones renales de la enfermedad o a los tratamientos depletivos; el uso de *tratamientos con efectos musculares secundarios*, y la presencia frecuente de una *edad avanzada y/o comorbilidad*.

## Tratamiento de la disfunción muscular en la EPOC

### Soporte ventilatorio

Es de utilidad en algunos casos de disfunción específica de los músculos ventilatorios. Su utilización se basa en el principio de que

un músculo que se halla fatigado o cercano a la fatiga, precisará reposo. Este objetivo se conseguirá con cualquier intervención que disminuya las cargas mecánicas del sistema, sea por vía farmacológica o instrumental. Esta última vía está constituida por la *ventilación mecánica*, en sus diferentes modalidades. Con ella, se sustituye total o parcialmente la acción muscular respiratoria, y se diferencian modalidades *invasivas* y *no invasivas*. En las primeras, el aire se provee mediante tubo intratraqueal o a través de una traqueostomía, mientras que en las segundas, la ventilación se realiza a través de diversos tipos de mascarilla.

#### Fármacos "de soporte ventilatorio"

También son capaces de ayudar al reposo del músculo, al disminuir las cargas del sistema mediante la reducción de la obstrucción, la hiperinsuflación y/o la presión positiva al final de la espiración. Entre otros pueden citarse aquí las principales familias de broncodilatadores: los betaagonistas y los anticolinérgicos.

#### Entrenamiento muscular

Cuando el problema no es tanto por cansancio, como por debilidad del músculo, la opción terapéutica consiste en mejorar su sustrato estructural y metabólico. Esto puede conseguirse fundamentalmente con entrenamiento, tanto general como específico muscular<sup>31,47,50-52</sup>. El entrenamiento puede ser útil tanto en la disfunción de los músculos periféricos<sup>49</sup>, como en la de los respiratorios<sup>52</sup>, aunque, como se ha visto, estos últimos ya disponen de un fenotipo parcialmente adaptado a la enfermedad. Por otra parte, el entrenamiento constituye el pilar central de la rehabilitación respiratoria y es útil no sólo para mejorar la función muscular, sino también por sus efectos beneficiosos en el sistema cardiovascular, la masa ósea, el grado de inflamación sistémica y el estado de ánimo de los pacientes.

#### Fármacos "que favorecen el trofismo muscular"

Cuando el estado nutricional y la masa muscular son inapropiados, el entrenamiento puede ser insuficiente para conseguir una recuperación funcional correcta. Se precisaría además de medidas que favorecieran la llegada de nutrientes al músculo y su incorporación a éste. Siguiendo este principio, en la última década se han venido realizando estudios tanto con soporte nutricional (dietas y suplementos)<sup>53-55</sup>, como con sustancias con propiedades anabolizantes (p. ej., la hormona del crecimiento y algunos esteroides)<sup>56,57</sup>, antiinflamatorias y/o antioxidantes<sup>58-60</sup>. Lamentablemente, hasta la fecha sólo parece haber alguna evidencia en el caso particular de las dietas-suplementos hiperproteicos y los antioxidantes<sup>54,55,59</sup>.

#### Declaración de conflicto de intereses

Los autores han declarado no tener ningún conflicto de intereses.

#### Bibliografía

- Swallow EB, Reyes D, Hopkinson NS, Man WD, Porcher R, Cetti EJ, et al. Quadriceps strength predicts mortality in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2007;62:115-20.
- Epstein SK. An Overview on Respiratory Muscle Function. *Clin Chest Med*. 1994;15:619-39.
- Gea J, Barreiro E. Actualización en los mecanismos de disfunción muscular en la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2008;44:328-37.
- 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;52:2021-31.
- American Thoracic Society. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: a statement of the American Thoracic Society and European Respiratory Society. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:S1-S40.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. National Heart, Lung and Blood Institute. Update of the Management Sections, GOLD website. [Acceso diciembre 2008.] Disponible en: [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com)
- Gea J, Barreiro E, Orozco-Levi M. Skeletal muscle adaptation to disease states. En: Bottinelli R, Reggiani C, editors. *Skeletal Muscle Plasticity in Health and Disease: From genes to whole muscle*. Dordrecht The Netherlands: Springer; 2006. p. 315-60.
- Goldman MD, Grassino A, Mead J, Sears A. Mechanics of the human diaphragm during voluntary contraction: Dynamics. *J Appl Physiol*. 1978;44:840-8.
- Similowsky Th, Yan S, Gaithier AP, Macklem PT. Contractile properties of the human diaphragm during chronic hyperinflation. *N Eng J Med*. 1991;325:917-23.
- Zhu E, Petroff B, Gea J, Comtois N, Grassino A. Diaphragm muscle injury after inspiratory resistive breathing. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155:1110-6.
- Orozco-Levi M, Lloreta J, Minguella J, Serrano S, Broquetas J, Gea J. Injury of the human diaphragm associated with exertion and COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:1734-9.
- Levine S, Kaiser L, Leferovich J, Tikunov B. Cellular adaptations in the diaphragm in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 1997;337:1799-806.
- Orozco-Levi M, Gea J, Lloreta J, Felez M, Minguella J, Serrano S, et al. Subcellular adaptation of the human diaphragm in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 1999;13:371-8.
- Levine S, Nguyen T, Friscia M, Zhu J, Szeto W, Kucharczuk JC, et al. Parasternal intercostal muscle remodeling in severe chronic obstructive pulmonary disease. *J Appl Physiol*. 2006;101:1297-302.
- Campbell JA, Hughes RL, Shagal V, Frederiksen J, Shields TW. Alterations in intercostal muscle morphology and biochemistry in patients with chronic obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis*. 1980;122:679-86.
- Orozco-Levi M, Gea J, Saulea J, Corominas JM, Minguella J, Arán X, et al. Structure of the latissimus dorsi muscle and respiratory function. *J Apply Physiol*. 1995;78:1132-9.
- Sato Y, Asoh T, Honda Y, Fujimatso Y, Higuchi I, Oziumi K. Morphologic and histochemical evaluation of biceps muscle in patients with chronic pulmonary emphysema manifesting generalized emaciation. *Eur Neurol*. 1997;37:116-21.
- Ramirez-Sarmiento A, Orozco-Levi M, Barreiro E, Mendez R, Ferrer A, Broquetas J, et al. Expiratory muscle endurance in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2002;57:132-6.
- Barreiro E, Ferrer A, Hernández-Frutos N, Palacio J, Broquetas J, Gea J. Expiratory function and cellular properties of the external oblique muscle in patients with extremely severe COPD. *Am J Crit Care Med*. 1999;159(Suppl):A588.
- 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;158:629-34.
- Killian KJ, LeBlanc P, Martin DH, Summers E, Jones NL, Campbell EJM. Exercise capacity and ventilatory, circulatory, and symptom limitation in patients with chronic airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis*. 1992;146:935-40.
- Coronell C, Orozco-Levi M, Mendez R, Ramirez A, Galdiz JB, Gea J. Relevance of assessing quadriceps endurance in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2004;24:129-36.
- Ng TP, Niti M, Fones C, Yap KB, Tan WC. Co-morbid association of depression and COPD: A population-based study. *Respir Med*. 2009;103:895-901.
- Jakobsson P, Jorfeldt L, Brundin A. Skeletal muscle metabolites and fiber types in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease (COPD), with and without chronic respiratory failure. *Eur Respir J*. 1990;3:192-6.
- Jakobsson P, Jorfeldt L, Henriksson. Metabolic enzyme activity in the quadriceps femoris muscle in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151:374-7.
- 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:S95.
- Satta A, Migliori GB, Spanevello A, Neri M, Bottinelli R, Canepari M, et al. Fiber types in skeletal muscles of chronic obstructive pulmonary disease patients related to respiratory function and exercise tolerance. *Eur Respir J*. 1997;10:2853-60.
- 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;30:1467-74.
- Diffie GM, Caiozzo VJ, Herrick RE, Baldwin KM. Contractile and biochemical properties of rat soleus and plantaris after hindlimb suspension. *Am J Physiol*. 1991;260(Cell Physiol 29):C528-C534.
- Bloomfield SA. Changes in musculoskeletal structure and function with prolonged bed rest. *Med Sci Sports Exerc*. 1997;29:197-206.
- Sala E, Roca J, Marrades RM, Alonso J, Gonzalez de Suso JM, Moreno A, et al. Effect of endurance training on skeletal muscle bioenergetic in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:1726-34.
- Hernandez N, Orozco-Levi M, Belalcazar V, Pasto M, Minguella J, Broquetas JM, et al. Dual morphometrical changes of the deltoid muscle in patients with COPD. *Respir Physiol Neurobiol*. 2003;134:219-29.
- Gea J, Pasto M, Carmona M, Orozco-Levi M, Palomeque J, Broquetas J. Metabolic characteristics of the deltoid muscle in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2001;17:939-45.
- Gea J, Orozco-Levi M, Barreiro E, Ferrer A, Broquetas J. Structural and functional changes in the skeletal muscles of COPD patients: The "Compartments" Theory. *Mon Arch Chest Dis*. 2001;56:214-24.
- Gan WQ, Man WQ, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax*. 2004;59:574-80.

36. Di Francia M, Barbier D, Mege JL, Orehek J. Tumor necrosis factor-alpha levels and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150:1453-5.
37. Casadevall C, Coronell C, Ramírez-Sarmiento AL, Martínez-Llorens J, Barreiro E, Orozco-Levi M, et al. Upregulation of pro-inflammatory cytokines in the intercostal muscles of COPD patients. *Eur Respir J.* 2007;30:701-7.
38. Montes de Oca M, Torres SH, De Sanctis J, Mata A, Hernández N, Tálamo C. Skeletal muscle inflammation and nitric oxide in patients with COPD. *Eur Respir J.* 2005;26:390-7.
39. Flores EA, Bristain BR, Pomposelli JJ, Dinarello CA, Blackburn GL, Istfan NW. Infusion of tumor necrosis factor /cachectin promotes muscle metabolism in the rat. *J Clin Invest.* 1989;83:1614-22.
40. Barreiro E, Schols AM, Polkey MI, Galdiz JB, Gosker HR, Swallow EB, et al; ENIGMA in COPD project. Cytokine profile in quadriceps muscles of patients with severe COPD. *Thorax.* 2008;63:100-7.
41. Jackson MJ, O'Farrel S. Free radicals and muscle damage. *Br Med Bull.* 1993;49:630-41.
42. Barreiro E, Gea J, Corominas JM, Hussain SN. Nitric oxide synthases and protein oxidation in the quadriceps femoris of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2003;29:771-8.
43. Barreiro E, Gea J, Matar G, Hussain SN. Expression and carbonylation of creatine kinase in the quadriceps femoris muscles of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2005;33:636-42.
44. Barreiro E, De la Puente B, Minguella J, Corominas JM, Serrano S, Hussain S, et al. Oxidative stress and respiratory muscle dysfunction in severe COPD. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:1116-24.
45. Vermeeren MA, Creutzberg EC, Schols AM, Postma DS, Pieters WR, Roldaan AC, et al; COSMIC Study Group. Prevalence of nutritional depletion in a large out-patient population of patients with COPD. *Respir Med.* 2006;100:1349-55.
46. Schols A, Creutzberg E, Buurman W, Campfield L, Saris W, Wouters E. Plasma leptin is related to proinflammatory status and dietary intake in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:1220-6.
47. Schols A, Buurman W, Van den Brekel S, Dentener 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.
48. Coronell C, Orozco-Levi M, Ramírez-Sarmiento A, Martínez-Llorens J, Broquetas J, Gea J. Síndrome de bajo peso asociado a la EPOC en nuestro medio. *Arch Bronconeumol.* 2002;38:580-4.
49. Maltais F, Leblanc P, Simard C, Jobin J, Berubé C, Bruneau J, et al. Skeletal muscle adaptation to endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154:442-7.
50. Lacasse Y, Martin S, Lasserson TJ, Goldstein RS. Meta-analysis of respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. A Cochrane systematic review. *Eura Medicophys.* 2007;43:475-85.
51. Lacasse Y, Goldstein R, Lasserson TJ, Martin S. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 18:CD003793.
52. Ramírez-Sarmiento A, Orozco-Levi M, Guell R, Barreiro E, Hernandez N, Mota S, et al. Inspiratory muscle training in patients with chronic obstructive pulmonary disease: structural adaptation and physiologic outcomes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:1491-7.
53. Schols A. Nutritional modulation as part of the integrated management of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Nutr Soc.* 2003;62:783-91.
54. Pasini E, Aquilani R, Dioguardi FS, D'Antona G, Gheorghide M, Taegtmeier H. Hypercatabolic syndrome: molecular basis and effects of nutritional supplements with amino acids. *Am J Cardiol.* 2008;101:11E-15E.
55. Slinde F, Grönberg AM, Engström CR, Rossander-Hulthén L, Larsson S. Individual dietary intervention in patients with COPD during multidisciplinary rehabilitation. *Respir Med.* 2002;96:330-6.
56. Casaburi R. Anabolic therapies in chronic obstructive pulmonary disease. *Monaldi Arch Chest Dis.* 1998;53:454-9.
57. Burdet L, De Muralt B, Schutz Y, Pichard C, Fitting JW. Administration of growth hormone to underweight patients with chronic obstructive pulmonary disease. A prospective, randomized, controlled study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 156:1800-6.
58. De Boer WJ, Yao H, Rahman I. Future therapeutic treatment of COPD: struggle between oxidants and cytokines. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2007;2:205-28.
59. Koechlin C, Couillard A, Simar D, Cristol JP, Bellet H, Hayot M, et al. Does oxidative stress alter quadriceps endurance in chronic obstructive pulmonary disease? *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169:1022-7.
60. Barreiro E, Galdiz JB, Mariñán M, Álvarez FJ, Hussain SN, Gea J. Respiratory loading intensity and diaphragm oxidative stress: N-acetylcysteine effects. *J Appl Physiol.* 2006;100:555-63.