



Editorial

Disfunción muscular en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica: novedades



Muscle Dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Latest Developments

Joaquim Gea* y Juana Martínez-Llorens

Servicio de Neumología, Hospital del Mar-IMIM, DCEXS, Universitat Pompeu Fabra. CIBERES, ISCIII, Barcelona, España

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una entidad de presentación heterogénea, tanto por su afectación pulmonar como por la presencia de comorbilidades y de numerosas manifestaciones sistémicas¹. Entre estas últimas destaca la disfunción muscular, que afecta tanto a músculos respiratorios como periféricos, aunque sus causas varían de unos a otros¹⁻³. Hasta la fecha se cree que el principal factor que genera la disfunción en los músculos de las extremidades es el decondicionamiento, fruto de la reducción en el nivel de actividad física que caracteriza a muchos pacientes con EPOC^{3,4}. Por el contrario, el aumento de los volúmenes pulmonares y los cambios subsiguientes en la geometría del tórax y de los propios músculos respiratorios son la causa fundamental de la disfunción en estos últimos^{3,5}. Naturalmente existen otros factores que también influyen en la disfunción muscular y que actúan de manera sistémica sobre todos los grupos musculares. Es el caso del tabaquismo, las alteraciones nutricionales, la hipoxia, acidosis, inflamación y el estrés oxidativo sistémicos, las posibles disfunciones hormonales, exacerbaciones, determinadas comorbilidades y el envejecimiento, así como algunos fármacos (p. ej. esteroides)³⁻⁵. En cuanto a los mecanismos biológicos que participan en la disfunción muscular, se acepta que incluyen la inflamación y estrés oxidativo locales, la apoptosis, el daño muscular y el aumento de la proteólisis con disminución simultánea de la síntesis proteica, así como el empeoramiento de la bioenergética muscular (factor muy ligado a las modificaciones presentes en las proporciones de tipos fibrilares, la actividad mitocondrial o la disponibilidad de flujo sanguíneo en el propio músculo)³⁻⁵. En los últimos años también se han añadido evidencias sobre el papel jugado por los mecanismos epigenéticos⁶, y el desequilibrio entre apoptosis, daño muscular y autofagia⁷, por un lado, y los defectos en los mecanismos de reparación-regeneración muscular (fundamentalmente dependiente de las células satélite), por otro⁸. Es interesante destacar que parece existir una capacidad regenerativa algo superior en las pacientes con EPOC que en los enfermos varones. También es interesante mencionar el papel que

parece jugar la grasa interna del músculo en la alteración de su ya mencionada bioenergética.

Por otra parte, recientemente se ha avanzado más en el conocimiento de las vías de proteólisis muscular en la EPOC, con evidencia del papel relevante que juega la ubiquitinación en la destrucción de proteínas por el proteosoma^{3,9}. Este mecanismo parece, además, relacionado parcialmente con la reducción de actividad física de los pacientes. También han aparecido los primeros análisis masivos que utilizan técnicas 'ómicas' en el estudio de la pérdida de masa y función musculares. En este sentido, se han descrito perfiles transcriptómicos y proteómicos diferenciados en los pacientes con dichas alteraciones¹⁰⁻¹². Un tema muy interesante es que, a pesar de algunos elementos diferenciales, como el nivel de autofagia, muchos de los mecanismos asociados a la pérdida de masa y función musculares son similares en la EPOC y en otras enfermedades^{3,7}, lo que refuerza la idea de que los mecanismos de respuesta biológica ante noxas diversas son limitados. Esto señala, además, la posibilidad de que futuras terapias biológicas pudieran ser comunes para la disfunción muscular asociada a diferentes entidades.

En cuanto a la clínica, se conoce mejor la prevalencia de la pérdida de masa y función musculares en los pacientes con EPOC (aproximadamente un 15%), así como las consecuencias clínicas de estos cambios¹³. En concreto, se sabe que tanto la pérdida de fuerza como pasar a un fenotipo menos aeróbico en los músculos de las extremidades son factores negativos para el pronóstico funcional y vital¹⁴. En un excelente metaanálisis que incluyó 21 estudios, Evans et al. confirmaron que no solo la fuerza sino lo que probablemente sea más importante, la resistencia de los músculos periféricos, se halla reducida en los pacientes con EPOC¹⁵. Esto último parece ligado no solo a los ya mencionados cambios en los tipos fibrilares sino a diversos mecanismos moleculares (entre otros, a una reducción en la AMP cinasa fosforilada α [fosfo-AMPK α] o a una menor disponibilidad de hierro).

Otros avances interesantes son los que se han producido en las técnicas diagnósticas, sobre todo de imagen. Entre ellas, la tomografía computarizada de alta resolución, la ultrasonografía y la resonancia nuclear magnética, que permiten evaluar con mayor precisión cambios en la masa y función musculares en territorios concretos del organismo^{4,5,16,17}. Respecto del tratamiento, en los

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: jgea@parcdesdalutmar.cat (J. Gea).

últimos años viene dándose progresiva importancia al mantenimiento de la actividad física y a la combinación del entrenamiento con suplementos nutricionales⁴. En pacientes con disfunción muscular avanzada, las técnicas de estimulación eléctrica o magnética también muestran ya resultados prometedores^{4,5,16}. Por último, están en estudio nuevos fármacos con propiedades anabolizantes (como las secretagogas de la hormona del crecimiento) o los denominados sensibilizadores del calcio (en realidad, de la unión entre troponina C y calcio), que facilitan la contracción muscular^{4,16}. También se ha demostrado muy recientemente que el uso de inhibidores de la fosfodiesterasa 4 (iPD-4, como roflumilast) puede reducir la proteólisis muscular en enfermos con EPOC y caquexia⁹.

Por último, debe enfatizarse que la disfunción de músculos periféricos y respiratorios es un problema clínicamente relevante, como demuestra el que en los últimos años hayan aparecido revisiones y posicionamientos oficiales tanto de SEPAR como de las diversas sociedades internacionales^{4,5,16}. Estas revisiones incluyen los factores causales, mecanismos fisiopatológicos y una actualización en los procedimientos diagnósticos y terapéuticos.

En resumen, en los últimos años se ha avanzado sobre todo en el conocimiento de los mecanismos que provocan la disfunción muscular en la EPOC, en su impacto clínico y en los medios para diagnosticarla. En el campo terapéutico es donde los avances han sido más modestos, aunque se están abriendo nuevas expectativas.

Financiación

Financiado parcialmente por SAF2014-543711 (Fondos FEDER), SEPAR 2016 y CIBERES.

Bibliografía

- Vogelmeier CF, Criner GJ, Martínez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 Report: GOLD executive summary. *Arch Bronconeumol.* 2017;53:128–49.
- Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Spanish guidelines for management of chronic obstructive pulmonary disease (GesEPOC) 2017. Pharmacological treatment of stable phase. *Arch Bronconeumol.* 2017;53:324–35.
- Gea J, Pascual S, Casadevall C, Orozco-Levi M, Barreiro E. Muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: Update on causes and biological findings. *J Thorac Dis.* 2015;7:E418–38.
- Maltais F, Decramer M, Casaburi R, Barreiro E, Burelle Y, Debigaré R, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189:e15–62.
- Laveneziana PA, Albuquerque A, Aliverti A, Babb T, Barreiro E, Dres M, et al. ERS statement on respiratory mechanics and muscle testing at rest and during exercise. *Eur Respir J.* (en prensa).
- Barreiro E, Gea J. Epigenetics and muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Transl Res.* 2015;165:61–73.
- Puig-Vilanova E, Rodríguez DA, Lloreta J, Ausin P, Pascual-Guardia S, Broquetas J, et al. Oxidative stress, redox signaling pathways, and autophagy in cachectic muscles of male patients with advanced COPD and lung cancer. *Free Radic Biol Med.* 2015;79:91–108.
- Pomiès P, Rodríguez J, Blaquière M, Sedraoui S, Gouzi F, Carnac G, et al. Reduced myotube diameter, atrophic signalling and elevated oxidative stress in cultured satellite cells from COPD patients. *J Cell Mol Med.* 2015;19:175–86.
- Barreiro E, Puig-Vilanova E, Salazar-Degracia A, Pascual-Guardia S, Casadevall C, Gea J. The phosphodiesterase-4 inhibitor roflumilast reverts proteolysis in skeletal muscle cells of patients with COPD cachexia. *J Appl Physiol* (1985). 2018 Apr 12, 10.1152/jappphysiol.00798.2017. [Epub ahead of print].
- Lakhdar R, Drost EM, MacNee W, Bastos R, Rabinovich RA. 2D-DIGE proteomic analysis of vastus lateralis from COPD patients with low and normal fat free mass index and healthy controls. *Respir Res.* 2017;18:81.
- Tényi Á, Cano I, Marabita F, Kiani N, Kalko SG, Barreiro E, et al. Network modules uncover mechanisms of skeletal muscle dysfunction in COPD patients. *J Transl Med.* 2018;16:34.
- Rabinovich RA, Drost E, Manning JR, Dunbar DR, Díaz-Ramos M, Lakhdar R, et al. Genome-wide mRNA expression profiling in vastus lateralis of COPD patients with low and normal fat free mass index and healthy controls. *Respir Res.* 2015;16:1.
- Jones SE, Maddocks M, Kon SS, Canavan JL, Nolan CM, Clark AL, et al. Sarcopenia in COPD: Prevalence, clinical correlates and response to pulmonary rehabilitation. *Thorax.* 2015;70:213–8.
- Patel MS, Natanek SA, Stratakos G, Pascual S, Martínez-Llorens J, Disano L, et al. Vastus lateralis fiber shift is an independent predictor of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190:350–2.
- Evans RA, Kaplovitch E, Beauchamp MK, Dolmage TE, Goldstein RS, Gillies CL, et al. Is quadriceps endurance reduced in COPD?: A systematic review. *Chest.* 2015;147:673–84.
- Barreiro E, Bustamante V, Cejudo P, Gáldiz JB, Gea J, de Lucas P, et al. Guidelines for the evaluation and treatment of muscle dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Bronconeumol.* 2015;51:384–95.
- Greening NJ, Harvey-Dunstan TC, Chaplin EJ, Vincent EE, Morgan MD, Singh SJ, et al. Bedside assessment of quadriceps muscle by ultrasound after admission for acute exacerbations of chronic respiratory disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192:810–6.