

XVIII JORNADAS DE FISIOTERAPIA

2008



FISIOTERAPIA EN LA PATOLOGÍA
LA RESPIRATORIA OBSTRUCTIVA



ESCUELA UNIVERSITARIA DE FISIOTERAPIA
DE LA ONCE

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

P O N E N C I A S

XVIII JORNADAS DE FISIOTERAPIA

2008

FISIOTERAPIA EN LA PATOLOGÍA
RESPIRATORIA OBSTRUCTIVA



ESCUELA UNIVERSITARIA DE FISIOTERAPIA
DE LA ONCE

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

Coordinadora de las Jornadas: Ana Beatriz Varas de la Fuente

Declaradas de Interés Sanitario por la Comunidad de Madrid

P O N E N C I A S

Uno de los motivos de orgullo de la Escuela Universitaria de Fisioterapia de la ONCE es la organización de unas Jornadas anuales en las que se debate en profundidad un tema de interés para los profesionales de la Fisioterapia.

En estas XVIII Jornadas se tratará “**LA FISIOTERAPIA EN LA PATOLOGÍA RESPIRATORIA OBSTRUCTIVA**”, aportándose diversos enfoques del tratamiento fisioterápico de esta patología.

Tengo la seguridad de que, un año más, estas Jornadas serán un foro de debate e intercambio de opiniones, proporcionando mayores conocimientos y entendimiento sobre el tema tratado.

Como no podía ser de otra manera, terminaré dedicando unas palabras de agradecimiento para las dos instituciones que hacen posible la existencia de esta Escuela: la ONCE y la Universidad Autónoma de Madrid. A la primera, por su generosidad en la financiación del centro; a la segunda, por su delicadeza en su trato. A ambas, pues, mi reconocimiento y gratitud.

Madrid, 29 de febrero 2008

Eduardo Elizalde

Director de la E. U. de Fisioterapia de la ONCE

Comité organizador

Eduardo Elizalde Pérez-Grueso
Javier Sainz de Murieta Rodeyro
Ignacio González Secunza
María Jesús Hernández Bardera
Pilar González Suárez
José Luis Valero García
Luis Fernando Arribas González
Rosario Sánchez-Rubio del Amo
Carlos Rodríguez Martín
M.^a del Carmen Arroyo Zarzosa
Jorge Martínez Díaz
Ángel Recuero Pérez
Juan Carlos García Vera

Comité científico

Javier Sainz de Murieta Rodeyro
Ana Beatriz Varas de la Fuente
Jordi Vilaró i Casamitjana
Rosa Cabarcos Salas
Germán Peces-Barba Romero
Javier Pérez Ares
Julio Fernández Chinchilla
Ignacio González Secunza
Pilar Martín Rubio
Rocío Rueda Liébana
Susana García Juez
Silvia Córdoba Fuente
Juan Andrés Martín Gonzalo

Colaboradores

Dirección de Comunicación
e Imagen de la ONCE
M.^a Teresa Pérez Vicente

Coordinadora de las XVIII Jornadas

Ana Beatriz Varas de la Fuente

Epidemiología de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica: pasado, presente y futuro de la neumología y la fisioterapia respiratoria en este campo <i>D. Julio Ancochea Bermúdez</i>	9
Fisiopatología de la EPOC: de la inflamación a la obstrucción al flujo aéreo <i>D. Germán Peces-Barba Romero</i>	12
Otras patologías de la vía aérea del adulto: bronquiectasias y asma bronquial <i>D. Antolín López Viña</i>	21
Fisiopatología pulmonar en el bebé: características diferenciadoras que condicionan la enfermedad pediátrica <i>D. Guy Postiaux</i>	30
La rehabilitación pulmonar debe ser aplicada como un fármaco <i>D. Mauricio Orozco-Levi</i>	32
Músculos respiratorios en patología respiratoria obstructiva: ¿cómo evaluarlos y cómo entrenarlos? <i>D.ª Alba Lucía Ramírez-Sarmiento</i>	42
La auscultación como guía para el abordaje fisioterapéutico <i>D. Guy Postiaux</i>	65
La reeducación ventilatoria en el paciente obstructivo <i>D. Jordi Vilaró i Casamitjana</i>	66
Técnicas manuales de desobstrucción de la vía aérea en el adulto <i>D.ª Rosa Cabarcos Salas</i>	69
Técnicas mecánicas de desobstrucción de las vías aéreas <i>D. Miguel R. Gonçalves</i>	73
Permeabilización de la vía aérea en el paciente pediátrico <i>D. Guy Postiaux</i>	90
La educación en el paciente respiratorio crónico <i>D. Jordi Vilaró i Casamitjana</i>	92
EPOC y afectación sistémica: nuevos retos terapéuticos <i>D. Roberto A. Rabinovich</i>	94
La rehabilitación pulmonar como tratamiento de las enfermedades respiratorias crónicas <i>D. Roberto A. Rabinovich</i>	117
Efectos de la ventilación mecánica no invasiva en pacientes de EPOC <i>D. Miguel R. Gonçalves</i>	140

Epidemiología de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica: pasado, presente y futuro de la neumología y la fisioterapia respiratoria en este campo

D. Julio Ancochea Bermúdez

Profesor Titular y Jefe de Servicio de Neumología. Hospital Universitario de la Princesa.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es, sin duda, una de las enfermedades crónicas más relevantes en el mundo occidental. En España, la prevalencia estimada para población de 40-69 años se sitúa en el 9,1%¹, lo cual permite inferir unas cifras que superan el millón y medio de personas afectadas en nuestro país. La tendencia para los próximos años es igualmente desalentadora debido, entre otras razones, a la incorporación reciente de la mujer al tabaquismo y al todavía elevado consumo de tabaco en nuestra sociedad. Más allá de las cifras brutas de prevalencia, la realidad individual muestra una enfermedad que, a medida que progresa, comporta un deterioro del estado de salud del paciente, intolerancia al ejercicio, exacerbaciones repetidas y mortalidad precoz. El perfil crónico y progresivo de la enfermedad, su elevada prevalencia y un control deficitario con frecuentes desestabilizaciones son las principales causas de una fuerte demanda asistencial. Se estima que cerca del 10-12% de todas las consultas médicas en atención primaria y cerca del 10% de los ingresos de causa médica son debidas a esta enfermedad². Además, la EPOC se sitúa en la actualidad como la quinta causa de muerte en España y la cuarta en el mundo, únicamente por detrás de las enfermedades coronarias, las cerebrovasculares y las neoplasias, siendo la única enfermedad de este grupo que está aumentando en frecuencia³. Para el año 2020 se espera que ocupe el tercer lugar en el escalafón mundial de mortalidad y el quinto en incapacidad⁴.

Con el objeto de mejorar este panorama, las principales sociedades científicas tanto nacionales⁵, como internacionales⁶⁻⁸, han elaborado distintas guías de práctica clínica (GPC) destinadas a unificar criterios y mejorar todos y cada uno de los apartados de la enfermedad. Entre los objetivos concretos de estas GPC destacan: sintetizar la evidencia científica disponible, mejorar la calidad asistencial, procurar consistencia en las actuaciones clínicas, mejorar la relación coste-efectividad, orientar a las agencias reguladoras e identificar las principales áreas de incertidumbre donde es preciso concentrar los nuevos esfuerzos en investigación. Sin embargo, la realidad asistencial dista mucho del escenario ideal. Por ejemplo, según datos del estudio IBERPOC, cerca del 80% de pacientes con EPOC no habían sido diagnosticados previamente, mientras que algo más del 50% de los casos graves no recibían tratamiento específico¹. En el estudio EFRAM, el 86% de pacientes ingresados por exacerbación de la enfermedad no habían recibido rehabilitación respiratoria durante el año previo⁹, lo cual resulta discordante ya que las principales GPC recomiendan su indicación

incluso en estadios iniciales de la enfermedad⁵⁻⁸. Estos datos sugieren que el cumplimiento actual de las GPC es todavía insuficiente y la calidad asistencial mejorable, detectándose fuertes variaciones entre los propios profesionales.

La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) consciente de estas divergencias en materia asistencial y con el propósito de que todos los pacientes con EPOC puedan acceder de forma equitativa a una asistencia de primer nivel, decidió encargar al Comité de Calidad Asistencial de la propia sociedad la elaboración de unos estándares de calidad para el manejo de la EPOC.

Rehabilitación / Fisioterapia respiratoria en la EPOC (RR)

Tabla 1. Descripción de los niveles de evidencia.

Categoría de la Evidencia	Origen de la Evidencia
A	Ensayos clínicos aleatorizados y controlados, con gran cantidad de datos.
B	Ensayos clínicos aleatorizados y controlados, con datos limitados.
C	Ensayos clínicos no aleatorizados o estudios observacionales.
D	Consenso del grupo de expertos.

Tabla 2. Rehabilitación Respiratoria (RR)

Se debe iniciar la RR a todo paciente con EPOC que tras tratamiento optimizado siga estando limitado por la disnea para realizar sus actividades cotidianas.

(La SEPAR dispone de recomendaciones específicas para el desarrollo de programas RR)

Todos los centros hospitalarios deben contar con un programa de rehabilitación pulmonar integral.

- La RR mejora la disnea, la capacidad de ejercicio y la calidad de vida relacionada con la salud (Evidencia A).
- La RR disminuye la utilización de los servicios sanitarios y los ingresos hospitalarios (Evidencia B), es coste-efectiva (Evidencia B) y mejora el índice BODE.
- Los programas de rehabilitación que incluyen ejercicio y entrenamiento de las extremidades son los más eficaces (Evidencia A).
- La aplicación de programas domiciliarios de mantenimiento es una alternativa válida a la rehabilitación realizada en el hospital desde las fases iniciales de la enfermedad (Evidencia B).
- La actividad y el ejercicio físico diario son beneficiosos para los pacientes con EPOC (Evidencia B).
- Se debe recomendar la rehabilitación a todo paciente con EPOC que tras tratamiento optimizado siga estando limitado por la disnea para realizar sus actividades cotidianas (Evidencia A).

Bibliografía

1. Sobradillo V, Miravittles M, Jiménez CA, Gabriel R, Viejo JL, Masa JF, et al. Estudio IBERPOC en España: prevalencia de síntomas respiratorios habituales y de limitación crónica al flujo aéreo. *Arch Bronconeumol* 1999; 35:159-166.
2. Soler JJ, Sánchez L, Latorre M, Alamar J, Román P, Perpiña M. Impacto asistencial hospitalario de la EPOC. Peso específico del paciente con EPOC de alto consumo sanitario. *Arch Bronconeumol* 2001; 37:375-381.
3. Izquierdo JL, Arroyo-Espliguero A. EPOC y riesgo cardiovascular. *Arch Bronconeumol* 2005; 41(8): 410-2.
4. Murray CJL, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1269-1276.
5. Guía clínica de diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. SEPAR-ALAT, 2007. www.separ.es
6. Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease, 2006. Executive Summary.* www.goldcopd.com
7. National Institute for Clinical Excellence (NICE). *Chronic obstructive pulmonary disease. National clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care.* *Thorax* 2004; 59 (suppl 1): 1-232.
8. Celli BR, MacNee W. *Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper.* *Eur Respir J.* 2004;23:932-46.

Fisiopatología de la EPOC: de la inflamación a la obstrucción al flujo aéreo

D. Germán Peces-Barba Romero

Servicio de Neumología. Fundación Jiménez Díaz – CAPIO.

Introducción

La EPOC es una enfermedad del parénquima pulmonar y de las vías aéreas centrales y periféricas. La afectación característica que sufre el parénquima en esta enfermedad permite definir el enfisema pulmonar, conocido clásicamente por la existencia de un agrandamiento permanente y destructivo de los espacios aéreos distales en ausencia de fibrosis evidente, aunque se admite que existe una remodelación de tejido con incremento neto de colágeno intersticial¹. Las vías aéreas también se encuentran siempre afectadas en mayor o menor grado en la EPOC, con hiperplasia de las glándulas mucosas, aumento del número de células caliciformes, zonas de metaplasia escamosa y anomalías ciliares. Pero son las vías aéreas periféricas las que presentan mayor significación patológica y funcional, con un estrechamiento de su luz como consecuencia de cambios inflamatorios crónicos, impactaciones mucosas, metaplasia de células caliciformes, fibrosis e hipertrofia del músculo liso².

Mecanismos inflamatorios presentes en la EPOC

A pesar de que el tabaco es el factor patogénico de la EPOC, no todos los fumadores desarrollan esta enfermedad. Las causas son diferentes y su patogénesis compleja. Además de la diferencia en la distribución anatómica predominante de la enfermedad en el pulmón, la diferente asociación con la lesión de la vía aérea, los tipos de remodelado encontrados y la diferente repercusión clínica, pueden sugerir la existencia de una diferente patogénesis para cada variante morfológica, que sin embargo no ha sido demostrada.

Un fumador de 20 cigarrillos al día recibe 20 agresiones diarias en el pulmón que reciben una respuesta de los mecanismos de defensa del organismo. Inicialmente responden los mecanismos de defensa de la barrera mucociliar, pero la persistencia de la agresión provoca la ruptura de esta barrera y el desarrollo de la respuesta inflamatoria, principalmente de células polimorfonucleares (PMN), eosinófilos y macrófagos. Como la agresión persiste, los antígenos depositados en la superficie de las vías aéreas pueden ser transportados al tejido linfático asociado al bronquio (BALT) por las células dendríticas y desencadenarse la respuesta inmunológica característica de linfocitos T CD8 (+)³.

Los mecanismos responsables del desarrollo y progresión de la EPOC comprenden una serie de procesos interrelacionados entre ellos y entre los que cabe destacar fenómenos de inflamación

y de reparación, acción de las proteasas, de estrés oxidativo y de apoptosis⁴, todo ello dentro de un sistema en movimiento activado por las fuerzas mecánicas que expanden el pulmón durante el ciclo respiratorio y que podrían colaborar en la destrucción del parénquima pulmonar.

Hay cada vez más evidencias de que el estrés oxidativo tiene gran importancia en el desarrollo de la EPOC. Cada inhalación de humo de cigarrillo genera 10^{15} - 10^{17} radicales libres y además el metabolismo oxidativo de otros compuestos en el epitelio bronquiolar y alveolar generaría incluso más radicales libres⁵.

El concepto de que la limitación al flujo en la EPOC es debido a un proceso inflamatorio de las vías aéreas periféricas lo estableció Hogg en 1968⁶. La inflamación, *per se*, podría ser responsable de la limitación al flujo aéreo, bien liberando mediadores de la inflamación que actuarían directamente sobre el músculo liso bronquial, bien mediante la producción de fibrosis peribronquiolar, aunque también podría jugar un papel importante la destrucción de las ataduras alveolares que constituyen los septos alveolares conectados con las vías aéreas periféricas y que representan verdaderos tirantes que ayudan a mantener patente la luz de estas vías aéreas⁷.

Las células implicadas en el proceso inflamatorio de la EPOC son los neutrófilos, eosinófilos, linfocitos y macrófagos. El contenido y tipo celular va a variar según qué el tipo de muestra obtenida provenga del esputo, del lavado bronquial o broncoalveolar o de biopsia pulmonar, encontrándose más macrófagos en el lavado, más neutrófilos en el esputo y más linfocitos T en las biopsias⁸.

Los neutrófilos y los macrófagos fueron las primeras células que se implicaron en las anomalías patológicas del enfisema. Ambos tipos celulares tienen las enzimas proteolíticas necesarias para degradar el parénquima y producir enfisema. Este daño a largo plazo provocaría la aparición de los linfocitos T que secretarían citoquinas que atraerían más macrófagos y neutrófilos y generaría un aumento de la proteólisis y del estrés oxidativo. Diferentes autores han encontrado una correlación entre el tipo celular y el grado de inflamación existente con el grado de severidad de la EPOC, indicando que la persistencia de la agresión por el tabaco diario va provocando no sólo la continuidad de la respuesta inflamatoria, sino un incremento en su intensidad. Se ha descrito una clara correlación entre el grado de EPOC y el contenido de PMN, macrófagos, linfocitos T y células B⁹, hallazgo consistente con el del aumento de células CD8 y células B, a medida que progresa la EPOC encontrados por otros autores¹⁰. La diversidad de células inflamatorias encontradas en pacientes con EPOC puede ser mejor entendida si se analiza globalmente. Siguiendo la idea de Cosío⁸, la reacción inflamatoria más temprana implicaría a los neutrófilos, seguido de los macrófagos pulmonares en todas las superficies epiteliales del pulmón. Estas células dañarían las células epiteliales y la estructura intersticial subyacente (elastina, colágeno, proteoglicano, etc). Estas proteínas pueden ser procesadas en péptidos con potencial antigénico que podrían ser reconocidos por linfocitos T, iniciándose su activación y proliferación. Las células T activadas pueden a su vez reclutar macrófagos, neutrófilos e incluso eosinófilos al lugar de la inflamación. Visto así, todas las células inflamatorias trabajarían juntas hacia la producción de alteraciones de las vías aéreas, la destrucción pulmonar

y finalmente la EPOC. Estos datos han permitido elaborar una nueva hipótesis patogénica de la EPOC basada en la existencia de un posible mecanismo autoinmune¹¹.

Las células inflamatorias que llegan al pulmón tienen capacidad de liberar proteasas, oxidantes y mediadores de la inflamación como las citoquinas. Las citoquinas son moléculas de señalización que inducen mediante la interacción con receptores que se encuentran en la superficie celular, movimiento, diferenciación, crecimiento y muerte de muchos tipos celulares. Las citoquinas pueden producir efectos diversos y entre ellos encontramos:

- 1.- iniciación y amplificación de la inflamación;
- 2.- activación de las células T independientemente de macrófagos;
- 3.- regulación de la maduración y diferenciación de las células dendríticas;
- 4.- regulación de la activación y diferenciación de las células T;
- 5.- modificación de las estructuras del tejido conectivo;
- 6.- regulación del crecimiento de los vasos sanguíneos.

Respuesta del pulmón a la inflamación. Remodelado pulmonar

La matriz conectiva del parénquima pulmonar, constituida fundamentalmente por fibras de colágeno y elastina, sería el sustrato pasivo de las proteasas, células inflamatorias y citoquinas en exceso. El agrandamiento y la destrucción del parénquima reflejan cambios en la composición de la matriz intersticial que no necesariamente tienen que ser iguales en todos los casos de EPOC. Diferentes autores han encontrado una correlación entre la inflamación y el grosor de todos los compartimentos de la pared¹². Este aumento de grosor de la pared también fue observado en fumadores con síntomas de obstrucción crónica de las vías aéreas en comparación con fumadores asintomáticos y función pulmonar normal, indicando la presencia de una reparación eficaz cuya función sería preservar la estructura básica encargada del proceso del intercambio gaseoso en el parénquima pulmonar¹³. Cuando la reparación no es eficaz existe remodelado, los componentes de la matriz se desorganizan, pierden sus características y su distribución anatómica originales y provocan un cambio en las propiedades elásticas tisulares. Dentro de este proceso de remodelado, los principales componentes tisulares que se afectan en la EPOC son el colágeno y la elastina, cuyos procesos se resumen a continuación.

El colágeno es un componente de la matriz extracelular vital para mantener la estructura pulmonar. Varios autores han encontrado una asociación entre el enfisema y evidencias morfométricas de rotura y reparación de colágeno¹⁴. Los diferentes resultados respecto al contenido de colágeno en el enfisema reflejan que el remodelado de la matriz es un proceso dinámico con degradación de colágeno seguido por un proceso de reparación que lleva a un incremento de la deposición del mismo. Estudios bioquímicos han demostrado la existencia de un aumento del contenido de colágeno tanto en pacientes con enfisema^{1,15} como en modelos animales de enfisema¹⁶. Este incremento de colágeno no significa que la enfermedad se acompañe de fibrosis, pero su presencia,

aparentemente paradójica, reflejaría un fracaso de los sistemas de reparación que siguen a la lesión. Con respecto a la contribución de la elastina en el proceso de la alteración estructural del pulmón en la EPOC, se ha encontrado que el contenido de elastina puede estar disminuido en todos los tipos de enfisema¹⁷, aunque otros autores lo han encontrado aumentado¹⁸. En modelos experimentales de enfisema el contenido de elastina se ha encontrado aumentado en un modelo de hamsters tratados con CdCl₂¹⁹ o en valores normales, como en el caso del enfisema pulmonar inducido con elastasa¹⁶.

Consecuencias mecánicas del remodelado pulmonar

En la EPOC, la obstrucción está principalmente situada en la periferia pulmonar, donde se sitúan las vías aéreas pequeñas, que abarcan desde la 4ª hasta la 14ª generación bronquial y tienen menos de 2 mm de diámetro. Esta zona contribuye en menos del 25% a las resistencias totales al flujo aéreo, de ahí que se le denominara como la “gran zona silente”, puesto que incluso estando muy afectadas apenas llegan a presentar alteración funcional²⁰. Además de la alteración en la vías

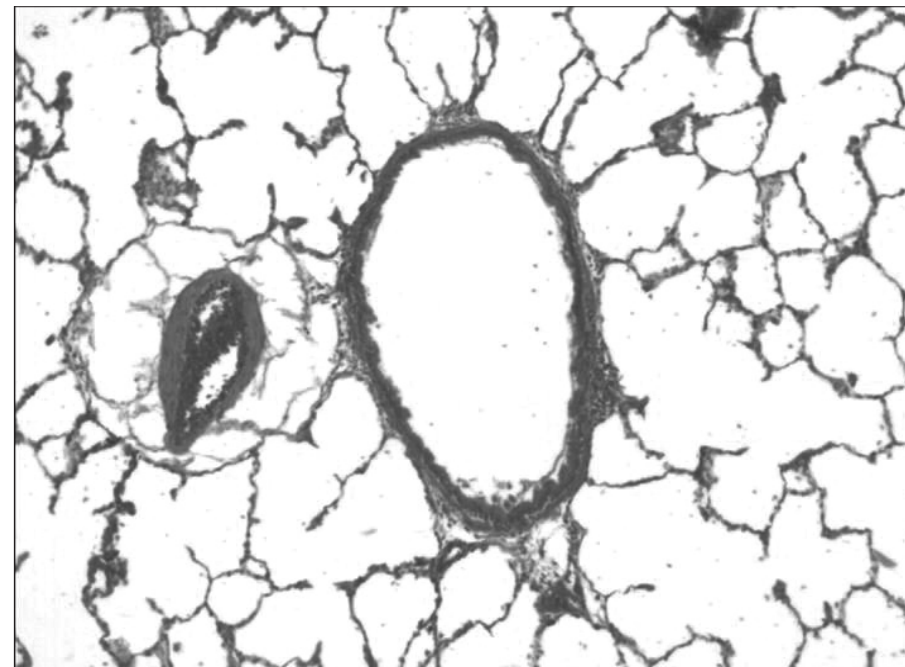


Figura 1. Imagen de un bronquiolo de pulmón de rata con sus correspondientes ataduras alveolares que facilitan la permanencia de su luz interna.

aéreas, la pérdida de retracción elástica que se asocia a la remodelación del tejido conectivo peribronquiolar provoca una rotura de las ataduras alveolares constituidas por los septos alveolares conectados con los bronquiolos y que ejercerían una acción de tirante que impide el colapso de la vía aérea (figura 1). La importancia de la pérdida de estas ataduras se puso de manifiesto al demostrarse una correlación entre el número de ataduras y el valor del FEV₁⁷.

El componente de enfisema de la EPOC se puede clasificar según la forma en que el acino esté destruido, en enfisema centroacinar, que se desarrolla en la porción central del acino, cerca de los bronquiolos respiratorios y predomina en los lóbulos superiores y en enfisema panacinar, que implica el agrandamiento de los espacios aéreos, distribuido de una manera más uniforme a lo largo de todo el acino, se observa con mayor frecuencia en las regiones pulmonares inferiores y está especialmente relacionado con el déficit de la enzima $\alpha 1$ -antitripsina. Actualmente se sabe que ambos tipos de enfisema pueden coexistir en el mismo pulmón y, exceptuando los casos puros de déficit de la enzima $\alpha 1$ -antitripsina, no tienen una diferenciación patogénica reconocida en el desarrollo de la EPOC. Se reconoce al tabaco como principal agente causante de esta enfermedad, aunque no se sabe por qué en su desarrollo predomina un tipo u otro de enfisema. Por ello, las nuevas normativas prefieren utilizar este término de EPOC en lugar del de enfisema o bronquitis crónica por separado²¹. Existe otra variedad anatómica de enfisema, el enfisema distal o paraseptal,

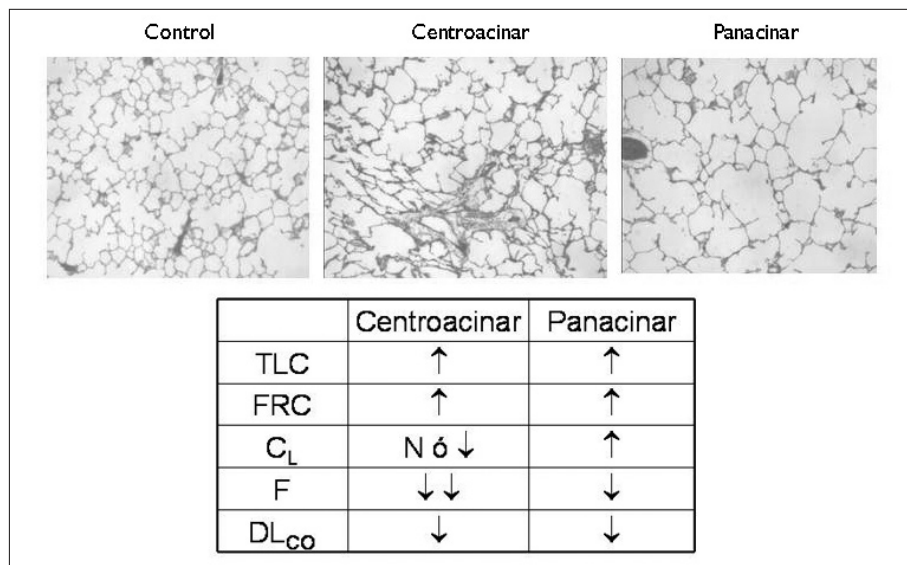


Figura 2. Imágenes microscópicas de pulmones de rata control y con enfisemas inducidos, de tipo centroacinar y panacinar. Caracterización funcional de los dos tipos de enfisema.

que se localiza en regiones subpleurales del pulmón y en los adyacentes a los septos pulmonares. Esta forma puede evolucionar hacia la formación de bullas y neumotórax.

Además de las diferencias en la situación del acino afectado, las dos formas morfológicas mayores (centroacinar y panacinar) tienen también distintas características funcionales (figura 2) y de afectación tanto de las pequeñas vías aéreas como del tejido conectivo¹⁵. Respecto a las diferencias funcionales, se ha observado una mayor distensibilidad y pérdida de retracción elástica en las formas de predominio panacinar, que tiende a estar conservadas, e incluso disminuidas en las formas de predominio centroacinar por la presencia de un componente asociado de fibrosis peribronquiolar. Este último tipo de enfisema tiene además un mayor componente de inflamación de las vías aéreas que produce una disminución más acentuada en los flujos pulmonares comparado con la disminución de los flujos encontrada en el enfisema de predominio panacinar.

Durante la respiración tranquila a volumen corriente los alveolos permanecen en todo momento comunicados con el exterior gracias a una vía aérea que se mantiene abierta por su soporte cartilaginoso en las primeras generaciones o por los haces de fibras conectivas y soporte traccional del parénquima en las últimas generaciones. Sin embargo, puede producirse un cierre precoz de estas vías, dejando aire alveolar atrapado, durante una maniobra de espiración forzada. Se produce un colapso de las vías periféricas porque las fuerzas de tracción y de los haces del tejido conectivo que tienden a mantenerlas abiertas van disminuyendo a medida que el pulmón se deflaciona y se ven sobrepasadas por la elevada presión intrapleural que provoca la espiración forzada. En sujetos normales este fenómeno sucede próximo al volumen residual, pero en pacientes con EPOC, el cierre se anticipa y también puede aparecer durante la respiración a volumen corriente. Los cambios descritos a nivel de las vías aéreas y el parénquima favorecen este cierre precoz, que no es homogéneo en el árbol bronquial, ya que presenta un elevado grado de heterogeneidad a lo largo de las ramificaciones de la vía aérea. Los mecanismos fisiológicos o fisiopatológicos de esta heterogeneidad se desconocen, pero pueden producir descensos de flujo en unas partes e incrementos en otras. Las curvas de presión volumen o de flujo volumen del pulmón proporcionan una información valiosa, pero limitada porque asumen un comportamiento homogéneo del pulmón. Las técnicas de imagen han permitido profundizar en esta heterogeneidad que existe en las vías aéreas en sus movimientos de expansión-deflacción y en la aparición del atrapamiento aéreo. La TAC de alta resolución puede tener su utilidad en la localización de las regiones pulmonares afectadas. Con cortes en inspiración y espiración pueden determinarse las zonas de atrapamiento aéreo del pulmón²². La Resonancia magnética con gases nobles hiperpolarizados puede aportar mayor definición que la TAC, aunque por ahora de una manera muy experimental.

Cuando existe limitación al flujo espiratorio sobreviene el atrapamiento aéreo por un cierre precoz de las vías aéreas durante la espiración. En condiciones de estabilidad clínica y situación de reposo, el atrapamiento puede ser poco significativo, pero en situaciones acompañadas de un incremento de la demanda ventilatoria, como el ejercicio y los casos de exacerbación, este fenómeno

se agrava, se rompe el equilibrio, se produce atrapamiento con hiperinsuflación dinámica con el consiguiente empeoramiento funcional añadido (figura 3). Aunque la obstrucción al flujo aéreo es la principal causa de atrapamiento aéreo, su presencia no predice el grado real de hiperinsuflación. De hecho, si los flujos espiratorios disponibles en un sujeto son suficientes para mantener una adecuada ventilación en reposo el volumen tele-espiratorio no tiene por qué aumentar, aunque exista limitación al flujo aéreo²³. En todos los casos de EPOC el concepto de obstrucción al flujo aéreo queda implícito por la presencia de una espirometría obstructiva, una espirometría que debe realizarse con el máximo esfuerzo espiratorio, sin embargo, este hecho no implica que durante una respiración a volumen corriente exista también una limitación al flujo aéreo. Para distinguir estos dos conceptos, algunos autores utilizan el término de “limitación al flujo espiratorio” (EFL) cuando ésta también se presenta en la respiración a volumen corriente, porque no todos los casos de EPOC tienen también EFL a volumen corriente²⁴.

En conclusión, existen varias vías que tratan de explicar la patogénesis de la EPOC y parece razonable asumir que todas ellas pueden intervenir en su desarrollo. Es razonable pensar en la existencia de un complejo mecanismo en el que estarían involucrados e interrelacionados diferentes procesos como la inflamación, la apoptosis, el estrés oxidativo, la acción de las proteasas y posibles procesos inmunológicos. Estos mecanismos provocarían los procesos de destrucción y remodelación tisular observados en la EPOC que a su vez podrían causar una progresión de la enfermedad. Quedan sin ser aclarados los mecanismos por los cuales estos procesos sólo afectan a un porcentaje del total de fumadores y las verdaderas causas de la progresión de la enfermedad.

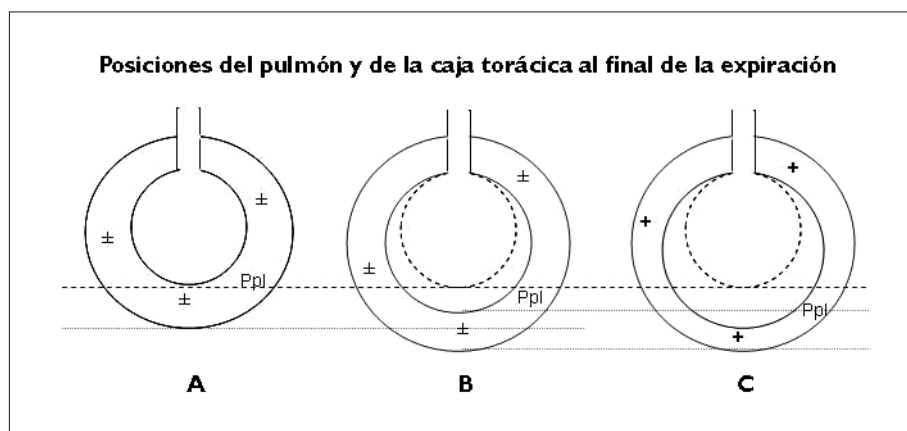


Figura 3. A: Equilibrio de presiones pleurales al final de la espiración con FRC normal en un pulmón sano. B: Atrapamiento aéreo con incremento de la FRC sin incremento de presiones pleurales por adaptabilidad de la caja torácica. C: Atrapamiento aéreo con hiperinsuflación dinámica al final de la espiración. (Ppl = presión pleural)

Bibliografía

- Lang MR, Fiaux GW, Gilly M, Stewart JA, Hulmes DJ, Lamb D. Collagen content of alveolar wall tissue in emphysematous and non-emphysematous lungs. *Thorax* 1994;49:319-326.
- Cosio MG, Ghezzi H, Hogg JC, Corbin R, Loveland M, Dosman J et al. The relations between structural changes in small airways and pulmonary function tests. *N Engl J Med* 1978;298:1277-1281.
- Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004;364:709-21.
- Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000;343:269-280.
- Blundell R, Harrison DJ, Wallace WA. Emphysema: The challenge of the remodelled lung. *J Pathol* 2004;202:141-144.
- Hogg JC, Macklem PT, Thurlbeck WM. Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med* 1968 Jun 20;278(25):1355-60.
- Saetta M, Ghezzi H, Kim WD, King M, Angus GE, Wang NS, Cosio MG. Loss of alveolar attachments in smokers. A morphometric correlate of lung function impairment. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:894-900.
- Cosio MG, Guerassimov A. Chronic obstructive pulmonary disease. Inflammation of small airways and lung parenchyma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:S21-5.
- Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, Cherniack RM, Rogers RM, Scirba FC, Coxson HO, Pare PD. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350:2645-53.
- Di Stefano A, Turato G, Maestrelli P, Mapp CE, Ruggieri MP, Roggeri A, Boschetto P, Fabbri LM, Saetta M. Airflow limitation in chronic bronchitis is associated with T-lymphocyte and macrophage infiltration of the bronchial mucosa. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:629-32.
- Agusti A, MacNee W, Donaldson K, Cosio M. Hypothesis: does COPD have an autoimmune component? *Thorax* 2003 Oct;58(10):832-4.
- Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, Cherniack RM, Rogers RM, Scirba FC, Coxson HO, Pare PD. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350:2645-53.
- Saetta M, Di Stefano A, Turato G, Facchini FM, Corbino L, Mapp CE, Maestrelli P, Ciaccia A, Fabbri LM. CD8+ T-lymphocytes in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:822-6.
- Rubio ML, Martín-Mosquero C, Ortega M, Peces-Barba G, González-Mangado N. Oral N-acetylcysteine attenuates elastase-induced pulmonary emphysema in rats. *Chest* 2004;125:1500-1506.
- Cardoso W, Harmanjatinder S, Hyde D. Collagen and elastin in human pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:975-981.
- Rubio ML, Martín-Mosquero C, Ortega M, Peces-Barba G, González-Mangado N. Oral N-acetylcysteine attenuates elastase-induced pulmonary emphysema in rats. *Chest* 2004;125:1500-1506.
- Aoshiba K, Yokohori N, Nagai A. Alveolar wall apoptosis causes lung destruction and emphysematous changes. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003;28:555-62.
- Vlahovic G, Russell ML, Mercer RR, Crapo JD. Cellular and connective tissue changes in alveolar septal walls in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:2086-2092.

19. Pride NB. Tests of forced expiration and inspiration. In: Hughes JMB, Pride NB, eds. *Lung Function Tests: Physiological Principles and Clinical Applications*. London, WB Saunders, 1999: pp. 3–25.
20. Mead J. The lung's "quiet zone". *N Engl J Med*. 1970 ;282:1318-9.
21. Peces-Barba G, Barbera JA, Agusti AG, Casas A, Izquierdo JL, Jardim J, López-Varela MV, Monso E, Montemayor T, Viejo JL; Guía clínica de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, SEPAR-ALAT. *www.separ.es. Arch Bronconeumol*. 2008 (en prensa).
22. Nishino M, Hatabu H. Volumetric expiratory high-resolution CT of the lung. *Eur J Radiol*. 2004;52:180-4.
23. Díaz O, Villafranca C, Ghezzi H, et al. Role of inspiratory capacity on exercise tolerance in COPD patients with and without tidal expiratory flow limitation at rest. *Eur Respir J* 2000; 16: 269–275.
24. Pride NB. Tests of forced expiration and inspiration. In: Hughes JMB, Pride NB, eds. *Lung Function Tests: Physiological Principles and Clinical Applications*. London, WB Saunders, 1999: pp. 3–25.

Otras patologías de la vía aérea del adulto: bronquiectasias y asma bronquial

D. Antolín López Viña

Facultativo Especialista de Neumología.
Servicio de Neumología del Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid.

Las enfermedades obstructivas de la vía aérea constituyen un grupo heterogéneo de entidades que tienen en común una disminución de los flujos máximos espiratorios. Estas entidades difieren en las causas y en los mecanismos que llevan a la obstrucción. En general, las enfermedades obstructivas provocan una limitación crónica al flujo aéreo (LCFA) muy poco reversible exceptuando el asma. La más frecuente de ellas es la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) pero hay muchas otras enfermedades que pueden cursar con LCFA como: bronquiectasias, fibrosis quística, bronquiolitis, síndrome del cilio inmóvil, neumoconiosis complicada e incluso el asma que en su evolución puede provocar obstrucción no reversible. En esta exposición se hará una revisión de las bronquiectasias y el asma centrándolo fundamentalmente en las causas y los mecanismos patogénicos.

Bronquiectasias

Definición y epidemiología

Las bronquiectasias se definen como dilataciones anormales e irreversibles de los bronquios de mediano calibre debido a la destrucción de los componentes de la pared bronquial, y cuyo mecanismo patogénico principal son las infecciones recurrentes con inflamación bronquial permanente.

En la actualidad no se dispone de datos exactos sobre su incidencia y prevalencia, pero parece evidente que el número de casos en los países desarrollados ha disminuido en los últimos 50 años. Esta buena evolución se debe, entre otros factores, a la aplicación sistemática de programas de vacunación, al uso de antibióticos más selectivos y al tratamiento precoz de las infecciones respiratorias.

Patogenia

El hallazgo común de esta enfermedad es la inflamación de la pared bronquial con destrucción de sus componentes; esto hace que la teoría más aceptada para explicar el desarrollo y progresión de la enfermedad, sean las infecciones respiratorias que darían lugar a una respuesta inflamatoria por parte del organismo. Esta respuesta dañaría la pared bronquial alterándose en primer lugar el aclaramiento mucociliar lo que originaría a su vez dificultad para eliminar secreciones, las cuales se acumularían y favorecerían así la colonización bacteriana crónica secundaria. Esta infección persistente provocaría en el huésped una respuesta inflamatoria crónica con mayor alteración de

los componentes de la pared bronquial, y nueva colonización bacteriana, cerrando de este modo el “circulo vicioso de Cole”: infección-inflamación-lesión bronquial¹.

Etiología

Aunque en el 50% de los casos las bronquiectasias son todavía consideradas idiopáticas² establecer la causa es cada vez más importante debido a las nuevas posibilidades terapéuticas. En la tabla I se exponen las entidades relacionadas con las bronquiectasias.

Tabla I. Condiciones asociadas con bronquiectasia	
Defectos del aclaramiento mucociliar	Síndrome de Kartagener Discinesia ciliar primaria Síndrome de Young
Complicaciones postinfecciosas	Bacterianas Micobacterianas (TB y MAC) Tosferina Virales (Rubéola, adenovirus, influenza)
Obstrucción bronquial mecánica	Cuerpo extraño Estenosis Tumor Nódulo linfático
Desorden inmune	Hipogammaglobulinemia Deficiencia de Ig G VIH Aspergilosis broncopulmonar alérgica Post-transplante pulmonar
Secuelas de aspiración o inhalación tóxica	
Estados reumáticos inflamatorios crónicos	Artritis reumáticas Síndrome de Sjögren Enfermedad inflamatoria intestinal
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	
Miscelánea	Deficiencia de cartílago Déficit de α 1 antitripsina Síndrome de las uñas amarillas

Las infecciones en la infancia han sido consideradas como una causa muy importante de daño bronquial permanente y origen de bronquiectasias, pero hoy día con los programas de

inmunización y el uso extendido de antibióticos, los daños bronquiales postinfecciosos son causa menos frecuente de esta enfermedad. Si que han cobrado más interés, dentro de las causas de bronquiectasias, aquellas alteraciones inmunes y congénitas que alteran el mecanismo mucociliar bronquial favoreciendo la retención de secreciones y la infección secundaria³.

Clínica

Los síntomas por excelencia son la tos crónica y la expectoración purulenta. Típicamente la tos es intermitente durante el día y empeora al levantarse por la mañana debido a la retención de secreciones por la noche. La expectoración puede llegar a ser muy abundante (broncorrea) y se correlaciona con la calidad de vida y con el descenso de la función pulmonar^{4,5}. Otros síntomas relativamente frecuentes son el dolor torácico y la hemoptisis, ésta última puede llegar a ser de importante cuantía y obligar a acudir a los servicios de urgencia. No es infrecuente la alteración rino-sinusal en las bronquiectasias, cuyo rango de severidad va desde una leve rinosinusitis a una pansinusitis fulminante. La fatiga crónica es otro síntoma relativamente frecuente y en ocasiones dominante y que precisa de cuestionarios específicos⁴.

El examen físico muestra la presencia de crepitantes en el 60% de los pacientes, suelen ser basales y bilaterales, se pueden auscultar también roncus causados por las secreciones en las vías aéreas grandes o sibilancias sugerentes de obstrucción bronquial

Las acropaquias, un hallazgo que se describía frecuentemente en bronquiectasias severas, han disminuido su incidencia a menos del 3% en los últimos estudios realizados².

Diagnóstico

Se basa en la sospecha clínica y en la confirmación por métodos de imagen.

Las bronquiectasias pueden aparecer a cualquier edad pero son más frecuentes en mujeres y en la sexta década de la vida. En el momento del diagnóstico los síntomas típicos de tos crónica y productiva pueden estar presentes durante varios años atrás, siendo difíciles de distinguir esta entidad de la bronquitis crónica de pacientes fumadores⁶.

Actualmente, el primer escalón para la confirmación diagnóstica de bronquiectasias es la realización de una TAC torácica utilizando cortes finos y técnica de alta resolución (TACAR). La radiología de tórax es poco sensible y aporta escasa información sobre la extensión anatómica. Según su apariencia tomográfica, las bronquiectasias pueden clasificarse en: cilíndricas, quísticas y varicosas.

Una vez confirmado el diagnóstico de bronquiectasias por TACAR, la primera valoración que debe realizarse, antes de iniciar el estudio etiológico, es la cuantificación de la extensión de la enfermedad. Este dato, junto con la historia clínica, puede ser útil a la hora de seleccionar las pruebas que son precisas realizar en cada caso.

Debe realizarse una espirometría que en muchos casos mostrará una obstrucción al flujo aéreo.

Tratamiento

El tratamiento estará condicionado por la etiología, pero el objetivo fundamental es el control de la infección y por tanto de la inflamación secundaria, esto convierte a los antibióticos en el tratamiento base de esta enfermedad.

Los medios de los que disponemos abarcan: antibióticos, broncodilatadores, corticoides, fisioterapia y cirugía.

Los antibióticos pueden ser utilizados para tratar la infección aguda, para prevenir estas agudizaciones o para reducir la carga bacteriana. En general, su elección debe de ir guiada por el cultivo de esputo y los resultados van a estar directamente relacionados con la gravedad de la enfermedad. En muchas ocasiones, y en espera de los resultados bacteriológicos, se debe de iniciar un tratamiento empírico teniendo en cuenta los gérmenes que con más frecuencia se encuentran en las vías aéreas de estos pacientes.

La fisioterapia con el drenaje postural sirve para ayudar a evacuar el exceso de secreción bronquial y reducir la obstrucción.

Los broncodilatadores se utilizarán en pacientes con obstrucción al flujo aéreo y reversibilidad demostrada. El uso regular de corticoides inhalados puede mejorar la función pulmonar, de modo que hay propuestas de establecer como tratamiento de base fluticasona inhalada a dosis de 500 mg cada 12 horas⁷.

Existe escasa evidencia para recomendar el uso de rutina de agentes mucolíticos en bronquiectasias.

La posibilidad quirúrgica será tenida en cuenta en pacientes con enfermedad localizada, fracaso del tratamiento médico y gravedad de la clínica.

Asma

El asma, como otras enfermedades en las que la causa no está bien establecida, no tiene una definición concreta, se utiliza una descripción de los aspectos clínicos, patológicos y funcionales para definirla⁸: "Trastorno inflamatorio crónico de las vías aéreas en el cual participan diversas células y mediadores. Este proceso se asocia a un aumento de la hiperrespuesta bronquial de la vía aérea que conduce a episodios recurrentes de sibilancias, disnea, opresión torácica y tos, particularmente durante la noche y la madrugada. Estos episodios, se asocian a obstrucción generalizada pero variable en el flujo aéreo pulmonar que con frecuencia es reversible de forma espontánea o con el tratamiento". Podría resumirse esta descripción diciendo que el asma es una inflamación crónica de las vías aéreas asociada a hiperrespuesta bronquial con episodios de obstrucción reversible.

El asma es una enfermedad muy prevalente, se calcula que hay trescientos millones de asmáticos en el mundo, existiendo enormes diferencias regionales⁹, del 17% en país de Gales al 1% en Albania. En España se calcula una prevalencia del 5% en adultos y el 10% en niños también con variabilidad importante en diferentes ciudades^{9,10}.

La mortalidad por asma es muy baja pero casi siempre evitable con un cuidado adecuado, prueba de ello son las diferencias regionales que no se explican con la prevalencia de la enfermedad, sino con la calidad del cuidado médico. (En Albania hay 11 muertes por 100.000 asmáticos y en país de Gales 1,5 x 100.000 asmáticos⁸).

Factores que influyen en el riesgo de desarrollar asma^{8,11,12}

Los mecanismos que influyen en el desarrollo de asma son complejos e interactivos; pudiéndoseles agrupar en factores del propio huésped (que son fundamentales genéticos) y otros ambientales. (Tabla 2).

Primarios	Secundarios
Factores predisponentes <ul style="list-style-type: none"> • Genéticos • Atopia 	Factores desencadenantes <ul style="list-style-type: none"> • Alergenos • Infecciones respiratorias • Sensibilizantes ocupacionales <ul style="list-style-type: none"> • Humo del tabaco • Ejercicio e hiperventilación • Condiciones meteorológicas <ul style="list-style-type: none"> • Dióxido de sulfuro • Alimentos, aditivos, fármacos <ul style="list-style-type: none"> • Humos, olores, spray • Emociones (la risa)
Factores inductores <ul style="list-style-type: none"> • Alergenos en interior Ácaros del polvo, pelo de animales, cucarachas, hongos • Sensibilizantes ocupacionales • Infecciones respiratorias • Humo del tabaco 	
Factores contribuyentes <ul style="list-style-type: none"> • Sexo • Bajo peso al nacimiento • Dieta • Polución del aire 	

Factores del huésped. El asma tiene base genética, los hijos de padre con asma tienen un riesgo de 2,5 a 6 veces mayor de padecer asma que los que no tienen padres con asma. En gemelos la concordancia entre monocigóticos es mayor que en dicigóticos 60% frente a 25%). El patrón de herencia en el asma no es mendeliana sino poligénica, se conocen muchos genes y localizaciones cromosómicas para el asma y para la atopia. Asma y atopia (predisposición hereditaria para producir anticuerpos IgE) no son términos intercambiables, muchos asmáticos no son atópicos y no todos los atópicos desarrollan asma, ahora bien, la presencia de atopia aumenta la probabilidad de asma de 10 a 20 veces.

Factores ambientales. Los alérgenos, las infecciones, los sensibilizantes ocupacionales y el humo de tabaco inducen el desarrollo de asma en pacientes susceptibles genéticamente.

Los alérgenos constituyen el factor ambiental de mayor riesgo, siendo los mejores estudiados los ácaros, epitelio de perro y gato y aspergillus. La dosis en el momento de la exposición es crucial en el desarrollo de asma.

Algunos virus pueden llevar al desarrollo de asma y, paradójicamente, otros parece que protegen de padecerla. El virus respiratorio sincitial (VRS) y el virus parainfluenza producen síntomas similares al asma en los primeros meses de vida. Un porcentaje de ellos continúan con estos síntomas en la juventud. La hipótesis higiénica sugiere que la exposición e infecciones en los primeros meses de vida influyen en el desarrollo de un sistema inmune hacia una vía “no alérgica” y esto lleva a que el riesgo de asma y otras enfermedades alérgicas sea menor.

Hay más de trescientas sustancias descritas que se asocian a asma causadas por un agente encontrado en el ambiente de trabajo.

La exposición al humo de tabaco en etapas prenatales y post-natales aumenta el riesgo de padecer asma. Probablemente este hecho se produzca por influencia en el desarrollo pulmonar, influencia sobre la sensibilización alérgica y aumento del riesgo de padecer enfermedades del tracto respiratorio inferior en el lactante.

Además de los factores que influyen en el riesgo de desarrollar asma hay otros como el sexo y la dieta que de alguna forma contribuyen a padecer asma. Los niños tienen más riesgo de tener asma que las niñas, pero en la edad adulta son las mujeres las de mayor riesgo. Probablemente, esto se produzca por el tamaño de los bronquios más pequeños en los niños que en las niñas y en las mujeres que en los varones en la edad adulta. Se relaciona con el asma, la dieta con más sodio, menos magnesio, más grasas saturadas y menos vitamina C. Por otro lado, la obesidad también es un factor de riesgo para padecer asma, sobre todo en mujeres.

En los pacientes que ya desarrollaron asma hay una serie de sustancias o situaciones que pueden provocar síntomas, constituyen los factores desencadenantes. Además de los propios inductores (los que causan el desarrollo de asma) que en una determinada concentración pueden provocar síntomas, se puede incluir como desencadenantes el ejercicio, la hiperventilación, determinadas condiciones meteorológicas, el dióxido de sulfuro, determinados alimentos, aditivos y fármacos, los olores fuertes y las emociones.

En la tabla 2 se resumen todos los factores que de alguna forma influyen en el desarrollo del asma o que pueden provocar síntomas.

Fisiopatogenia^{11,12}

La exposición del tracto respiratorio a diferentes estímulos (inmunológicos o no inmunológicos) provoca la activación de algunas células como los mastocitos, los macrófagos y las células epiteliales que liberan sustancias como leucotrienos, histamina, factor activador de plaquetas, fac-

tores quimiotácticos, etc. y provocan broncoconstricción, vasodilatación, hipersecreción mucosa y acúmulo y activación de eosinófilos, neutrófilos y monocitos. A partir de aquí, se generan diferentes mediadores que serán responsables de las alteraciones estructurales de la pared bronquial que potencian la reacción inflamatoria.

Con exposiciones repetidas a diferentes sustancias, la inflamación se cronifica y aparece un proceso de remodelado de la vía aérea caracterizado por hipertrofia e hiperplasia del músculo liso, angiogénesis y engrosamiento de la pared bronquial. El engrosamiento de la pared bronquial, está provocado en parte por depósito de colágeno en la matriz extracelular, aumentando fundamentalmente el grosor de la lámina reticular que puede llegar al doble de grosor que la de un individuo sin asma.

Las alteraciones estructurales que se producen en la mucosa y en la pared bronquial llevan a las dos características más llamativas de la enfermedad, la obstrucción de la vía aérea y la hiperrespuesta bronquial. La obstrucción inicialmente es reversible, pero en el transcurso de la evolución de la enfermedad puede dejar de serlo con la aparición del remodelado bronquial.

Diagnóstico

El diagnóstico del asma está basado en la sospecha clínica (por los síntomas que presenta el paciente) y en la demostración de una obstrucción espiratoria reversible. En la práctica clínica debe seguirse un algoritmo diagnóstico como el que propone la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA). (figura 1).

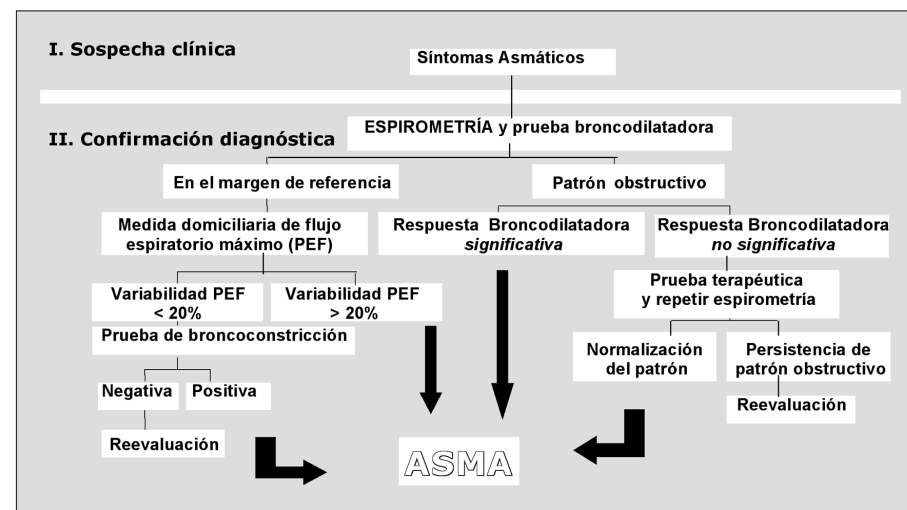


Figura 1. Algoritmo diagnóstico propuesto en GEMA.

A pesar de la aparente sencillez del diagnóstico, el asma es una enfermedad infradiagnosticada, en algunos estudios se demuestra que la mitad de las personas que tienen asma no saben que padecen la enfermedad¹³, las razones de que esto ocurran son varias. Algunos pacientes no acuden al médico por no dar importancia a sus síntomas, en otros casos el médico no utiliza las medidas objetivas de función pulmonar o tan siquiera sospecha la enfermedad por los síntomas que refiere el paciente. Los síntomas de asma (tos, sibilancias referidas por el enfermo, disnea y opresión torácica) son comunes a muchas enfermedades y se presentan de forma diferentes en pacientes distintos, puede presentarse por ejemplo, sólo tos o hacerlo con la combinación de cualquiera de los síntomas o de todos ellos.

Por tanto, para tener éxito en el diagnóstico de asma, hay que aplicar correctamente un algoritmo, tener en cuenta las diferentes formas de presentación clínica y todas las enfermedades que pueden provocar los mismos síntomas.

En los últimos años se están empezando a utilizar parámetros de inflamación para el diagnóstico, como recuento celular en esputo inducido y la determinación de óxido nítrico exhalado, pero todavía no están suficientemente estandarizados para su utilización rutinaria en la práctica clínica.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento del asma es conseguir y mantener el control de la enfermedad considerando como control no tener síntomas, poder realizar las actividades de la vida diaria (incluyendo a los deportistas), no necesitar medicación de alivio ni padecer crisis y mantener la función pulmonar dentro de la normalidad o en los mejores valores posibles.

Los fármacos disponibles pueden clasificarse en controladores que son aquéllos que se toman de forma continua y basan su acción en sus efectos antiinflamatorios (esteroides, antileucotrienos, β_2 -agonistas de acción prolongada inhalados en combinación con esteroides inhalados, teofilinas, cromonas y anti IgE) y los aliviadores que se utilizan cuando son necesarios para revertir la obstrucción y así aliviar los síntomas (β_2 -agonistas de acción rápida, anticolinérgicos).

Con los fármacos disponibles se puede conseguir el control en la mayoría de pacientes si se siguen los cuatro puntos esenciales en el manejo del asma:

1.- Conseguir el control de la enfermedad (la mejor situación clínica y funcional y lo más pronto posible).

2.- Medir el grado de control de la enfermedad en todas las visitas de seguimiento.

3.- Mantener el control a largo plazo con la mínima medicación posible evitando desencadenantes, incluyendo los pacientes en un programa de educación con planes de acción por escrito para actuar en caso de deterioro y con un seguimiento regular.

4.- Estudiar a los pacientes que no se controlen adecuadamente con esteroides inhalados a dosis altas y β_2 -agonistas de acción prolongada con un protocolo para pacientes con asma de control difícil¹⁴.

Bibliografía

1. Cole PJ. Host microbe relations hip in chronic respiratory infection. *Respiration* 1986; 55: 5-8.
2. Barker AF. Bronchiectasis. *N. Engl J Med.* 2002; 346: 1383-93.
3. Pasteur MC. An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1277-84.
4. King PT, Holdsworth SR, Freezer NJ, Villanueva E. Outcome in adult bronchiectasis. *J COPD* 2005; 2: 27-34.
5. Martínez García MA, Perpina Tordera M, Román Sánchez P, Soler Cataluña JJ. Quality of life determinants in patients with clinically stable bronchiectasis. *Chest* 2005; 128: 739-45.
6. King PT, Holdsworth SR, Freezer NJ, Villanueva. *Respir Med* 2006; 11: 571-82.
7. Nick HT, ten Hacken, Peter J Wijkstra, Huib AM Kerstjens. Treatment of bronchiectasis in adults. *BMJ* 2007; 335: 1089-93.
8. Global Strategy for asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA), 2006. Available from www.ginasthma.org Date last updated, 2006.
9. Grupo Español del Estudio Europeo de asma. Estudio europeo de asma. La prevalencia de síntomas relacionados con el asma en 5 regiones de España. *Med Clin (Barc)* 1995; 104: 487-492.
10. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet.* 1998; 351: 1225-32.
11. Perpiñá Tordera M. Asma. Epidemiología, etiología, patogenia y anatomía patológica. En Martín Escribano P, Ramos Seisdedos G, Sanchos Aldás J. *Medicina Respiratoria. Aula Médica Ediciones. Madrid* 2006.
12. Plaza V, Álvarez FJ, Casan P, Cobos N, López Viña A, Llauger MA, et al, en calidad de Comité Ejecutivo de la GEMA y en representación del grupo de redactores. Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA). *Arch Bronconeumol.* 2003; 39 Supl 5: 1-42.
13. Martínez-Moratalla J, Alma E, Sunyer J, Ramos J, Pereira A, Payo F y Antó JM. Estudio Europeo del Asma. Identificación y tratamiento de individuos con criterios epidemiológicos de asma en adultos jóvenes de cinco áreas españolas. *Arch Bronconeumol* 1999; 35: 223-228.
14. López-Viña A, Agüero-Balbín R, Aller-Álvarez JL, Bazús-González T, García-Cosío FB, Diego-Damiá A de, Martínez-Moragón E, Pereira-Vega A, Plaza-Moral V, Rodríguez-Trigo G y Villa-Asensi JR. Normativa para el asma de control difícil. *Arch Bronconeumol* 2005; 41: 513 – 523.

Fisiopatología pulmonar en el bebé: características diferenciadoras que condicionan la enfermedad pediátrica

D. Guy Postiaux

Centre Hospitalier Notre-Dame et Reine Fabiola, service de médecine interne,
73 avenue du Centenaire, 6061 MONTIGNIES-SUR-SAMBRE-Belgique.

Groupe d'étude pluridisciplinaire stéthacoustique, rue Huart Chapel, 33 bte2, B-6000 CHARLEROI.

Maître de Conférences associé à l'Université Libre de Bruxelles - ULB.

¿Qué tienen en común unas patologías tan diversas como la rinitis, rinofaringitis, sinusitis, bronquiolitis, bronquitis aguda o crónica, el asma...? De hecho, tienen un denominador común, que es la **inflamación** de la mucosa respiratoria. *Tan homogénea es su estructura anatómica y funcional, que se extiende a partir de la entrada de las fosas nasales hasta la periferia pulmonar, como la mucosa respiratoria en su respuesta inflamatoria a la agresión.* Ya se trate de una agresión mecánica, tóxica, alérgica, viral o bacteriana, siempre da lugar a una misma secuencia de fenómenos: liberación de mediadores, vasodilatación capilar, extravasación que infiltra en la submucosa el líquido plasmático y las proteínas que contiene. El **edema** engrosa la mucosa y el exudado plasmático aumenta el volumen de las secreciones que resultan hiperviscosas por la acción combinada de proteínas y mucus.

La **inflamación** tiene por objeto depurar los tejidos de las sustancias necrosadas o ajenas al organismo, el **broncoespasmo y la hipersecreción** no son sino sus consecuencias. El resultado de la hipersecreción y el edema no resueltos es la perpetuación de la inflamación, que va a evolucionar por cuenta propia. Una noción fundamental que se ha de tener en cuenta es la **autoalimentación de la reacción inflamatoria** que deviene entonces en una auténtica entidad patológica. En las afecciones crónicas como la mucoviscidosis, el acúmulo de secreciones de mucus en los bronquios aumenta el contacto de la mucosa con los neutrófilos y la elastasis bacteriana, causantes de la destrucción proteolítica progresiva de los elementos estructurales de la pared bronquial¹. Tantos ejemplos de una inflamación auto-alimentada por el exceso de secreciones no eliminadas. Es allí donde se percibe el papel fundamental de la fisioterapia respiratoria, capaz de romper un círculo vicioso.

Por consiguiente, cualquiera que sea la **etiología de la obstrucción bronquial** resultado de un proceso agudo o crónico, bacteriano o viral, delimitado o difuso, primitivo o secundario de una irritación bronquial refleja, tanto los datos epidemiológicos, fisiopatológicos como los que se refieren a los efectos deletéreos de la infección bronco pulmonar **justifican una fisioterapia respiratoria precoz en el niño.**

Ese breve inventario identifica el **marco de intervención del fisioterapeuta** y justifica **la necesidad de una intervención precoz. Obstrucción variable de las vías aéreas e hiperinsuflación son las secuelas funcionales que más frecuentemente se han observado en las infecciones respiratorias pediátricas.** Mientras que la manifestación más común y precoz de la obstrucción es la presencia de **sibilancias**, lo mismo si el niño es asmático o no. La presencia de **sibilancias** justifica el empleo de **terapias inhaladas**. En cuanto a la presencia de **crujidos**, justifica la aplicación de maniobras físicas de **fisioterapia** respiratoria. La **tos crónica** también forma parte de las manifestaciones más frecuentes de las infecciones agudas de las vías respiratorias distales.

En la práctica:

Justifican la fisioterapia respiratoria las afecciones que desembocan en una obstrucción bronquial y una hiperinsuflación reversibles. Por tanto, se han de excluir los factores anatómicos o estructurales, de origen tumoral o morfológico (malformaciones).

Bibliografía

1. Bruce MC, Poncz L, Klinger JD. Et al. Biochemical and pathology evidence for proteolytic destruction of lung connective tissue in cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132:529-536. Referencia imprescindible.

La rehabilitación pulmonar debe ser aplicada como un fármaco

D. Mauricio Orozco-Levi

Jefe de Línea, Unidad de Investigación en Músculo y Aparato Respiratorio (URMAR), Instituto Municipal de Investigación Médica (IMIM), Barcelona.
Profesor Asociado de Medicina, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona.
Médico Adjunto, Especialista en Neumología, Servicio de Neumología, Hospital Universitario del Mar, Barcelona.

D.ª Alba Lucía Ramírez-Sarmiento

Doctora (PhD) en Ciencias de la Salud y de la Vida. Licenciada en Fisioterapia.
Master (MSc) en Rehabilitación Cardio-Respiratoria. Laboratorio de Esfuerzo y Rehabilitación, Servicio de Neumología, Hospital del Mar.
Investigador Asociado, Unidad de Investigación en Músculo y Aparato Respiratorio, (URMAR).
CIBER de Enfermedades Respiratorias, Instituto Municipal de Investigación Médica (IMIM), Barcelona.

Resumen

El presente artículo presenta un análisis farmacoeconómico de la eficacia, efectividad y eficiencia del entrenamiento muscular con el fin de justificar su aplicación “como fármaco” a mayor escala. Innovar en fármacos es absolutamente necesario. Esta innovación implica una gran inversión de esfuerzo, dinero y tiempo. El entrenamiento muscular no está vinculado a los sistemas de producción, difusión, publicidad y rentabilidad monetaria que, además de válidos y necesarios, están lícitamente implícitos en la comercialización de los fármacos. Debemos hacer sinergia con la industria farmacéutica y emular parte de sus estrategias para aumentar la difusión de los programas de entrenamiento muscular, lo cual se logrará cuando se justifique con argumentos farmacoeconómicos. No existe un fármaco que tenga efectos beneficiosos sobre tantas variables, tan duradero (hasta 18 meses) y de costo en I+D más bajo que lo que implica un programa de rehabilitación pulmonar. La intuición clínica sugiere que la estrategia a seguir es la combinación individualizada y protocolizada de fármacos y entrenamiento muscular administrados según las necesidades de cada paciente.

Palabras clave: I+D, Rehabilitación, entrenamiento, adaptación muscular, fuerza, resistencia, farmacoeconomía.

Introducción

Las enfermedades respiratorias como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la enfermedad intersticial difusa (EPID), las secuelas post-tuberculosas, las bronquiectasias, o el

asma bronquial persistente, se caracterizan por su alta prevalencia, carácter crónico e irreversible, y altos costes que generan sobre el sistema de salud pública. Además, estas enfermedades tienen un impacto deletéreo sobre el paciente a nivel individual en términos de disnea, limitación de la capacidad de esfuerzo, calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), e incluso, menor expectativa de supervivencia. Es por estas razones que la inversión y orientación de la investigación y desarrollo (I+D) en Europa y Estados Unidos se orienta, de forma importante, en el potencial desarrollo de nuevos fármacos para estas enfermedades respiratorias crónicas.

Actualmente existen claras y numerosas evidencias sobre los efectos beneficiosos que tiene la rehabilitación respiratoria (RR) en pacientes con enfermedades respiratorias como la EPOC^{1,2,3,4} no sólo a corto, sino también a largo plazo. Además, estos efectos beneficiosos se observan tanto sobre múltiples variables funcionales de los pacientes, como en la esfera de la CVRS y los costes sanitarios asociados con su atención hospitalaria. Estos beneficios de la RR se alcanzan incluso en fases muy evolucionadas de la enfermedad, en las cuales el tratamiento farmacológico ya no consigue mejoría significativa. Sin embargo, es percibido con claridad que la RR no se aplica a gran escala. Esto contrasta diametralmente con el éxito que tiene la industria farmacéutica en la generalización de las indicaciones y la comercialización de fármacos para estas enfermedades respiratorias crónicas.

Teniendo en cuenta todas estas consideraciones, los autores hemos creído relevante postular la necesidad de definir con mayor claridad la eficacia, efectividad y eficiencia de la RR para que los organismos que financian los servicios de salud puedan evaluar su impacto y considerarlo en términos de farmacoeconomía.

Breve descripción de la historia de la industria farmacéutica

Antes del siglo XX existía poco control normativo de los fármacos. En su mayor parte, el sector hacía poco más que vender medicamentos, algunos de los cuales eran de dudoso valor curativo y ninguno estaba sujeto a requerimientos de seguridad o eficacia. La situación empezó a cambiar cuando, en 1906, se promulgó en los EEUU la Ley sobre Alimentos y Medicamentos (*Food and Drug Act*), que introdujo el control federal obligatorio en la fabricación y venta de medicamentos recetados. El tema sobre la seguridad en los fármacos no se trató hasta 1937, y no se estableció requisito alguno de eficacia ¡hasta 1962!

Antes que terminara la Segunda Guerra Mundial, la industria farmacéutica era simplemente un embrión desde el punto de vista comercial. Esto se explica fundamentalmente porque no existía un mercado importante de medicamentos que pudieran ser ofrecidos a la población. La oferta se reducía al ácido acetilsalicílico, unas pocas vacunas y tratamientos para la sífilis y la difteria. La Segunda Guerra Mundial y la evolución del conocimiento científico coincidieron con el impulso necesario a la industria farmacéutica para pasar a la era moderna. La producción comercial de penicilina fue uno de los primeros retos que la guerra hizo posible. Los años de la posguerra fueron testigos del surgimiento de la industria farmacéutica moderna tal como la conocemos hoy en día.

El riesgo financiero de descubrir nuevos fármacos.

En tan sólo los últimos cincuenta años la industria farmacéutica ha crecido exponencialmente y se ha posicionado como una de las más exitosas del mercado. Su éxito económico, sin embargo, está acompañado de un elevado riesgo financiero. De hecho, introducir en el mercado un nuevo fármaco es extremadamente costoso, aproximadamente 670 millones de euros (800 millones de dólares EEUU) y, en promedio supone unos quince años. Desglosando el gasto de las empresas farmacéuticas se demuestra que el 20% se justifica como el costo de su I+D, 25% como pago de utilidades, 10% como coste de producción, y más del 40% por los llamados “costes de administración” (salarios de los empleados y de equipos de ventas, mercado, promoción y publicidad). De cada 5.000 nuevas entidades químicas sintetizadas, sólo diez consiguen llegar a la fase clínica y escasamente una consigue comercializarse. Este proceso, además, está mayoritariamente en manos de la industria privada. Recientemente, el Instituto Nacional de Salud (NIH) americano realizó un análisis de los 47 fármacos más utilizados en las últimas tres décadas, comprobando que únicamente cuatro estaban directamente relacionadas con su labor de investigación.

Si se compara el gasto actual en I+D con el número de medicamentos aprobados por la Administración para Alimentos y Medicamentos (FDA), el coste real de introducción de un nuevo medicamento es mucho mayor. Por ejemplo, una de las empresas líderes en el sector gastó en el año 2003 un total de 5.900 millones de euros (7.100 millones de dólares EEUU) en I+D, pero la FDA aprobó tan solo uno de sus fármacos!. En todo el sector, el gasto en investigación y desarrollo fue en este mismo año de 27 mil millones de euros (33 mil millones de dólares EEUU), pero la FDA sólo aprobó 21 nuevos fármacos.

En la búsqueda de nuevos fármacos el sector público es quien generalmente provee la “brújula” en direcciones potencialmente fructíferas. El sector privado es el que realmente desarrolla la “ruta” para encontrar un fármaco nuevo y eficaz. En un mercado abierto como el occidental, cualquier empresa es libre de realizar búsquedas de los tratamientos que desee y las que tengan éxito serán una fuente de ganancia económica muy importante. Sin embargo, si las ganancias fueran mucho más elevadas con relación al riesgo y al esfuerzo, con toda seguridad muchas más empresas estarían tratando de desarrollar nuevos medicamentos. Los millones de accionistas de las empresas farmacéuticas esperan obtener retornos de su inversión que compensen los altos costos iniciales y la inseguridad que conlleva el descubrimiento de nuevos fármacos. Si los inversionistas no ven ganancias, entonces se llevan su dinero a otros sectores y sin esos recursos, las investigaciones avanzan más lentamente, se concentran y se reducen. El ciclo de desarrollo de productos es muy largo, de modo que las empresas farmacéuticas se orientan a medicamentos que sean los más beneficiosos para los consumidores y que tengan una fuerte demanda. El mercado no se opone a eso. Sin embargo, vale la pena señalar que los pocos fármacos que tienen éxito son los que pagan el coste de muchos otros descubrimientos. Se estima que solamente tres de cada diez medicamentos que llegan al mercado recuperan el coste promedio de investigación y desarrollo (figura 1).

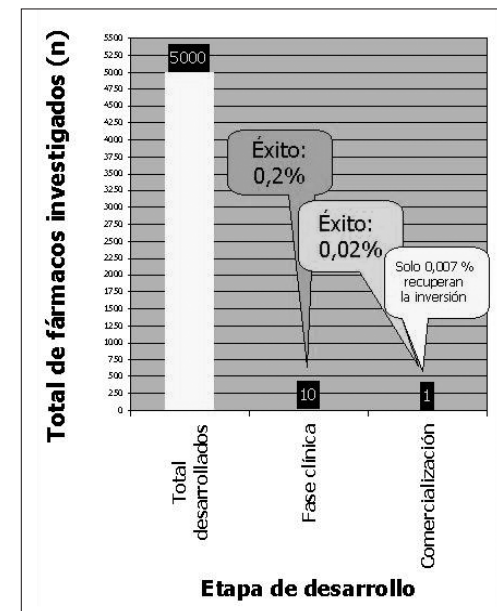
El carácter de propiedad intelectual en los fármacos

La ley Bayh-Dole (1980) fue concebida para aumentar la transferencia de conocimientos de los gabinetes de investigación a las aplicaciones prácticas. En la época en que se aprobó esa ley, Estados Unidos empezó a quedar rezagado en materia de transferencia de tecnología y esa norma otorgaba el incentivo necesario para revertir la tendencia. Una consecuencia inesperada y no deseada de esta ley fue la comercialización excesiva de las investigaciones básicas. Como resultado, algunas de las nuevas tecnologías son patentadas antes que se descubran para ellas aplicaciones médicas prácticas.

Un punto crítico es la existencia y duración de las patentes de comercialización de los fármacos. Las patentes están tan liberalizadas que cuando alguien inicia el proceso para obtener una patente, deja de haber incentivos para otros investigadores que están estudiando el mismo tema. De ese modo, se retrasa la aparición de adelantos médicos. Ciertamente esto tiene impacto en la cotización, pero la bolsa refleja resultados a corto plazo, de trimestre a trimestre, mientras que la investigación tradicional de fármacos es una actividad a largo plazo. Para que las empresas farmacéuticas cuyas acciones se intercambian en bolsa satisfagan a los analistas y, a la postre, a los accionistas, deben mostrar resultados a corto plazo. Para esto, deben optar por desarrollar fármacos similares a las que ya están en el mercado (las llamadas *me too drugs* ó yo también), o deben incrementar los precios.

Desde una perspectiva económica, el concepto de propiedad intelectual en la I+D de fármacos existe para corregir los fallos de un mercado no-regulado. *Innovar*, es decir, desarrollar nuevos medicamentos, implica una gran inversión de tiempo, esfuerzo y dinero. En condiciones de competencia, sin embargo, cualquiera que pueda copiar un producto innovador podrá colocarlo en el mercado a un precio menor, cercano al coste de producción más un margen de utilidad razonable. Para

Figura 1. Figura representativa de la desproporción existente entre el número de fármacos investigados (diseñados o descubiertos) en I+D en relación con los que llegan a evaluarse en ensayos clínicos y en relación con los que logran llegar a comercializarse.



evitar este aspecto existe la exclusividad de mercado, de tal forma que se incentive la innovación. Esta exclusividad permite aplicar precios superiores a los que existirían en condiciones de competencia abierta y con ello, se recuperan las inversiones y se obtienen las ganancias. En este orden de ideas, mientras introducir o fortalecer medidas de protección de propiedad intelectual estimula la innovación, al mismo tiempo trae consigo una pérdida en la accesibilidad del fármaco por la población derivada de la limitación a la competencia.

En la actualidad existen importantes discusiones sobre la relación entre la propiedad intelectual y el estímulo a la innovación. Por una parte, podría parecer que se está estancando la tasa de introducción de productos nuevos al mercado mundial. Además, existe preocupación por la complejidad de los sistemas vigentes de registro de medicamentos en países desarrollados, lo cual podría ser un freno relativo para otras iniciativas innovadoras. Hay también críticas respecto a la orientación de la innovación hacia los mercados más lucrativos, lo cual genera el fenómeno conocido como “enfermedades olvidadas”, es decir, aquéllas que no tienen mercados económicamente interesantes, aunque representen problemas prioritarios de Salud. Se están discutiendo múltiples iniciativas en el mundo entero para identificar mecanismos diferentes de estimular la innovación, especialmente subvenciones públicas y alianzas público-privadas (véase como ejemplo la malaria).

Y... ¿qué tiene que ver la farmacoeconomía con el entrenamiento muscular?

En este punto resulta obvio tratar de responder en qué medida los aspectos farmacoeconómicos pueden tener relación con la asistencia clínica de pacientes respiratorios crónicos. Al menos cuatro conceptos toman especial relevancia. El primer concepto tiene que ver con el conocimiento amplio y suficiente del impacto beneficioso y la seguridad del entrenamiento muscular en pacientes con enfermedades respiratorias. El segundo concepto tiene relación con los bajos costos de este beneficio y evidencia que la inversión en I+D ya está optimizada. El tercer concepto tiene relación con la ausencia de conflictos comerciales por patentes o propiedad intelectual. Y el cuarto concepto tiene que ver con la opinión clínica y la posibilidad real de que el entrenamiento muscular puede ser aplicado a gran escala.

El pilar fundamental de un programa de RR está constituido por el entrenamiento muscular, tanto periférico como específico de los músculos respiratorios. La mayoría de los conocimientos respecto al entrenamiento muscular se han derivado de pacientes con EPOC, probablemente en relación con la alta prevalencia y el impacto socioeconómico que tiene dicha enfermedad. Las evidencias científicas actuales han llevado a los diferentes organismos europeos y norteamericanos de patología respiratoria a considerar la RR como un tratamiento esencial en la EPOC. El entrenamiento muscular incrementa la masa y la fuerza muscular⁵, reduce la fatiga muscular⁶, y aumenta la capacidad aeróbica⁷. En los últimos años se han publicado numerosos estudios controlados que demuestran importantes beneficios de este tratamiento tanto a corto como a largo plazo^{1,2}. Lacasse

y cols⁸. Publicaron una revisión de la colaboración Cochrane sobre RR en pacientes con EPOC incluyendo todos los ensayos controlados y aleatorizados publicados hasta el momento³. Este metaanálisis incluyó 23 ensayos clínicos con grupos paralelos, cuyos resultados se resumen en la tabla 1. Por lo tanto, desde la evidencia científica, los beneficios alcanzados con un programa de entrenamiento muscular no se prestan a discusión. Sin embargo, el mantenimiento de estos beneficios a largo plazo después de la finalización de un programa “intensivo” es más controvertido. Algunos estudios demuestran que la mejoría inicial disminuye progresivamente en los siguientes meses y sólo algunos estudios aportan un mantenimiento que no va más allá de los 18 meses. Esta pérdida en los beneficios a lo largo del tiempo se ha atribuido por un lado a la fisiopatología de la disfunción muscular en la enfermedad crónica y por otro a la falta de cumplimiento del esquema de “mantenimiento” cuando el paciente termina un programa. En esta falta de adherencia a largo plazo parecen influir diferentes factores, algunos propios del paciente (nivel cultural, actitudes, estado de salud, ansiedad, depresión, etc.) mientras que otros dependen del sistema de salud propiamente dicho (calidad de la información, accesibilidad del médico, atención individualizada, etc.). Igualmente se han mencionado circunstancias externas como la situación social y el apoyo familiar. Es indiscutible que al prescribir un tratamiento farmacológico como el broncodilatador durante un período recortado en el tiempo, los beneficios obtenidos con dicho fármaco se perderán progresivamente.

Teniendo en cuenta estas consideraciones parece obvio que la clave para mantener los beneficios de la RR a lo largo del tiempo está en el diseño y aplicación de un programa de RR que sea sencillo y realista para facilitar el cumplimiento a largo plazo, además de buscar alguna técnica de mantenimiento. Hasta la fecha no está clara la estrategia de mantenimiento más eficaz que consiga perpetuar los beneficios de la RR con un coste sanitario asumible y una implicación factible del paciente. Hay algunos estudios que demuestran que los programas más largos parecen prolongar más la mejoría en el tiempo^{1,2,3}. Otros estudios ensayan la aplicación de estrategias de mantenimiento con intervención mínima, como la accesibilidad a y del equipo de RR mediante llamadas telefónicas, que añaden pequeñas ganancias para prolongar los beneficios a largo plazo^{9,10,11,12}.

Efectos	Núm. de Ensayos	Pacientes (tratamiento vs. control)	Diferencia de medidas ponderadas	IC 95%
Disnea	9	277 vs. 242	1,0 U CRQ	0,8-1,2
Fatiga	8	273 vs. 240	0,9 U CRQ	0,7-1,1
Función emocional	8	273 vs. 240	0,7 U CRQ	0,4-1,0
Control de la enfermedad	8	273 vs. 240	0,9 U CRQ	0,7-1,2
Capacidad funcional ante el ejercicio	10	235 vs. 219	49 m	26-72
Capacidad máxima de ejercicio	14	255 vs. 233	5,4 W	0,5-10,2

Tabla 1. Efectos clínicos beneficiosos predecibles del entrenamiento muscular y rehabilitación respiratoria demostrados según diversos ensayos clínicos aleatorizados y controlados. (Modificado de referencia 8.)

Planteamiento estratégico en la investigación de fármacos: ¿puede aplicarse también al entrenamiento muscular?

En general, las empresas farmacéuticas contemplan cuatro elementos dentro de su planteamiento estratégico.

En primer lugar, la identificación de las medidas de propiedad intelectual que se encuentran en negociación. De éstas son primordiales la búsqueda de prolongación de las patentes, el aumento del espectro de patentabilidad, la protección de datos de prueba y la restricción en el uso de la denominación común internacional.

En segundo lugar, la recopilación de informaciones sobre el mercado farmacéutico nacional. Su segmentación es institucional vs. privado, el consumo de medicamentos por los hogares, y las tendencias de los precios de los medicamentos.

El tercer elemento es la estimación del diferencial de precios entre los productos innovadores y los genéricos.

El último de los elementos es el estudio de los diferentes escenarios, la proporción de medicamentos exclusivos en el mercado, considerando que si bien la exclusividad no siempre se debe a las patentes, si se explica en su mayoría por medidas de propiedad intelectual, nacionales o internacionales.

Si consideramos el entrenamiento muscular como un fármaco, estos elementos de planteamiento estratégico que contemplan las empresas farmacéuticas quedarían de la siguiente forma. En primer lugar, no es necesario identificar las medidas de propiedad intelectual o patentes que se encuentren en negociación. En segundo lugar, el entrenamiento es factible en la mayoría de instituciones públicas y no es innovación tecnológica con propiedad intelectual, En tercer lugar, hay un consiguiente ahorro de esfuerzos para estimar el diferencial con estrategias “genéricas”. El cuarto lugar el estudio de los diferentes escenarios en que puede ser aplicado el entrenamiento muscular (atención primaria a terciaria) tiene interés y puede hacerlo coste-efectivo.

Nuestra sugerencia: el entrenamiento muscular como “fármaco”

El entrenamiento muscular es la única estrategia terapéutica capaz de estimular, por sí misma, el incremento de la resistencia y fuerza musculares, la masa muscular, la tolerancia al ejercicio y al reacondicionamiento cardiovascular ante el ejercicio. Además, tiene también efectos farmacológicos por sí mismo. De hecho está bien documentado que el entrenamiento precipita cambios en los niveles de los mediadores inflamatorios y citoquinas antiinflamatorias y de reparación, tanto en modelos animales como en seres humanos¹³.

Sin embargo, el entrenamiento muscular no está vinculado a los sistemas de producción, difusión, publicidad y rentabilidad monetaria, que están implícitos en la comercialización de fármacos que actualmente se administran de forma crónica a los pacientes con EPOC (especialmente broncodilatadores y esteroides inhalados). El entrenamiento muscular, sin embargo, tiene efectos a

corto y largo plazo de significativo valor clínico en términos de mejoría de la capacidad de ejercicio y de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), así como reducción de los costes sanitarios. Algunos estudios, además, sugieren que puede modificar la supervivencia de los pacientes.

La ausencia de esta comercialización profesional del entrenamiento muscular influye drásticamente en la accesibilidad y difusión que tiene el mismo dentro de la población de pacientes o de los mismos profesionales relacionados con el seguimiento y control de los pacientes con EPOC. La intuición clínica sugiere que la estrategia a seguir está relacionada con la combinación protocolizada de farmacoterapia con entrenamiento muscular, administrados ambos de una forma individualizada según las necesidades de cada paciente. Nuestro grupo ha promovido la evaluación por compartimentos musculares, tanto de los músculos periféricos como inspiratorios y espiratorios, con tal de definir la estrategia de entrenamiento idónea para los pacientes¹⁴. Nuestra percepción es que no todos los pacientes requieren entrenamiento global, y que no todos ellos obtendrán el mismo beneficio de un esquema general de entrenamiento¹⁵. Este concepto de individualización del tratamiento es, en todo su concepto, coherente con la forma en que realizamos la prescripción de fármacos a los pacientes con EPOC, según coexistan variables como la hiperreactividad bronquial, hipoxemia, hipercapnia, bajo peso, obesidad, etc¹⁵. Así, y limitándonos a un solo ejemplo, es claro que no todos los pacientes son tributarios de oxigenoterapia domiciliaria.

Es importante mencionar que existen algunas controversias sobre la eficacia, efectividad y eficiencia del entrenamiento muscular en pacientes con EPOC. Los principales detractores del entrenamiento han hecho énfasis en que su efecto es transitorio, pero como demuestran las numerosas publicaciones al respecto, puede perdurar desde tres hasta dieciocho meses. No existe ningún fármaco cuyos efectos en pacientes con EPOC sean tan duraderos como los del entrenamiento muscular, por lo cual deben ser administrados de forma cotidiana y permanente.

Una reflexión a tener en cuenta es que si se consigue mantener los beneficios durante varios meses después de un programa de unas semanas, es de esperar que manteniendo este programa de forma continua, mediante un programa de intervención mínima, posiblemente conseguiríamos que los beneficios obtenidos perduraran durante mucho más tiempo. Con la persistencia a largo plazo de beneficios en términos de calidad de vida relacionada con la salud y de reducción en agudizaciones y hospitalizaciones, parece bastante claro que se conseguiría una reducción sustancial de los costes sanitarios.

En este sentido, podemos preguntarnos ¿qué sería del entrenamiento muscular si estuviera patrocinado y comercializado por la industria? Es posible que el acceso a esta intervención terapéutica estuviera más difundido y, con ello, muchos más pacientes resultarían beneficiados. Está claro que el sistema sanitario público debe cohesionar sus esfuerzos de aplicar la RR con una política económica que permita constatar su impacto en términos de costes sanitarios. Obviamente, el carácter de obstrucción e inflamación de la vía aérea que define la EPOC hacen que el tratamiento broncodilatador y antiinflamatorio sea pautado de forma precoz e ininterrumpida. Está claro que

deberíamos hacer sinergias y abandonar la orientación un tanto simplista de aplicar únicamente tratamiento broncodilatador y antiinflamatorio, orientando en términos de salud y farmacoeconomía la aplicación del entrenamiento muscular en pacientes con EPOC. Por otra parte, los efectos antiinflamatorios¹³ del entrenamiento serían complementarios con los que se obtienen con la farmacoterapia inhalada.

Conclusiones

De todo lo anterior se desprende de una forma obvia que no existe un fármaco que tenga efectos beneficiosos sobre tantas variables clínicas como los tiene el entrenamiento muscular; no existe un fármaco que tenga un efecto tan duradero (hasta 18 meses) como los tiene el entrenamiento muscular; y que no existe ningún fármaco cuyo costo en I+D sea más barato que lo que implica un programa de rehabilitación pulmonar. El entrenamiento muscular es una estrategia terapéutica útil y eficaz, con efectos predecibles y sobre múltiples esferas clínicas en pacientes con enfermedades respiratorias crónicas, por lo cual debe ser aplicado y considerado como un fármaco adicional en los pacientes respiratorios crónicos.

Bibliografía

1. Green RH, Singh SJ, Williams J et al. A randomised controlled trial of four weeks versus seven weeks of pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001; 56 (2): 143-145.
2. Salman GF, Mosier MC, Beasley BW, Calkins DR. Rehabilitation for patients with Chronic obstructive pulmonary disease. Meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gen Inter Med* 2003; 18: 213-221.
3. Wijkstra PJ, E.M. Ten Vergert, R. van Altena, et al. Long term benefits of rehabilitation at home on quality of life and exercise tolerance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1995; 50: 824-828.
4. Singh SJ, Smith DL, Hyland ME, et al. A short outpatient pulmonary rehabilitation programme: immediate and longer-term effects on exercise performance and quality of life. *Respir Med* 1998; 92: 1146-1154.
5. ACCP/AACVPR Pulmonary rehabilitation Guidelines Panel. Pulmonary rehabilitation. Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Guidelines. *Chest* 1997; 112: 1363-1396.
6. Mador MJ, Kufel TJ, Pineda LA y cols. Effect of pulmonary rehabilitation on quadriceps fatigability during exercise. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 930-935.
7. Maltais F, LeBlanc P, Simard C y cols. Skeletal muscle adaptation to endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Crit Care* 1996; 154: 442-447.
8. Lacasse Y, Brosseau L, Milne S, et al. Pulmonary Rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002 (3): CD003793.
9. Foglio K, Bianchi L, Bruletti G, et al. Long-term effectiveness of pulmonary rehabilitation in patients with chronic airway obstruction. *Eur Respir J* 1999; 13: 125-132.
10. Troosters T, Gosselink R, Decramer M. Short and long-term effects of outpatient rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Am J Med* 2000; 109: 207-212.

11. Grosbois JM, Lamblin C, Lemaire B, et al. Long-term benefits of exercise maintenance after outpatient rehabilitation program in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil* 1999; 19: 216-225.
12. Guell R, Casan P, Belda J, et al. Effects of maintenance techniques on the results of pulmonary rehabilitation programme for COPD patients. *Eur Respir J* 1997; 10: 394s.
13. Petersen et al. AMW, Pedersen BK. The anti-inflammatory effects of exercise. *J Appl Physiol* 2005; 98: 1154-1162.
14. Orozco-Levi M, Gea J. Muscle changes in chronic obstructive pulmonary disease: the theory of compartments. *Arch Bronconeumol* 2000 Feb; 36(2): 95-102.
15. Orozco-Levi M. Structure and function of the respiratory muscles in patients with COPD: impairment or adaptation? *Eur Respir J Suppl*. 2003 Nov; 46: 41s-51s.

Músculos respiratorios en patología respiratoria obstructiva: ¿cómo evaluarlos y cómo entrenarlos?

D.ª Alba Lucía Ramírez-Sarmiento

Doctora (PhD) en Ciencias de la Salud y de la Vida. Licenciada en Fisioterapia.

Master (MSc) en Rehabilitación Cardio-Respiratoria. Laboratorio de Esfuerzo y Rehabilitación, Servicio de Neumología, Hospital del Mar.

Investigador Asociado, Unidad de Investigación en Músculo y Aparato Respiratorio, (URMAR).

CIBER de Enfermedades Respiratorias, Instituto Municipal de Investigación Médica (IMIM). Barcelona.

Introducción

Evidencias científicas de los efectos beneficiosos del entrenamiento muscular

En la actualidad está claro que existen evidencias circunstanciales, experimentales y ensayos clínicos suficientes que demuestran que el entrenamiento de los músculos respiratorios aporta un efecto beneficioso en pacientes con enfermedades respiratorias crónicas, lesiones medulares o enfermedades neuromusculares. Un número significativo de estudios ha demostrado que, cuando las cargas impuestas durante el entrenamiento son suficientes y controladas, tanto el entrenamiento inspiratorio como el espiratorio, aportan ventajas funcionales importantes a estos pacientes. En este sentido, para el presente capítulo se ha realizado una búsqueda específica en las bases electrónicas Medline y CINAHL con los siguientes criterios: (a) artículos publicados con referencia a estudios de tipo ensayo clínico, (b) con aleatorización o cruce, (c) en los que se incluyan adultos (>18 años) con EPOC, y (d) en los que se haya evaluado el entrenamiento respiratorio comparando con placebo. Esta búsqueda identifica un total de 295 artículos, dentro de los cuales constan tres metaanálisis específicos^{1,2,3} que permiten establecer que el entrenamiento de músculos respiratorios tiene efectos beneficiosos sobre múltiples esferas de la salud en pacientes con EPOC.

Sin embargo, a pesar de esta relativa plétora de información con respecto al impacto funcional y sus bases estructurales, existe un grupo de valiosos interrogantes que todavía deben ser contestados y que aparentemente estimulan las controversias sobre el entrenamiento muscular respiratorio. Estos hechos y controversias se traducen en la existencia de detractores y defensores del entrenamiento respiratorio. Actualmente, las diferentes sociedades promueven la consecución de un consenso entre detractores y defensores basado en la evidencia científica que permita aplicar el entrenamiento respiratorio del músculo con orientaciones tanto clínicas como fármaco-económicamente relevantes. El presente capítulo resume la evidencia actual que permite postular

el entrenamiento de los músculos respiratorios como una estrategia científicamente validada para ser aplicada en pacientes con EPOC y patologías respiratorias similares.

En Europa y Estados Unidos la inversión en investigación y desarrollo (I+D) se orienta de forma predominante hacia el desarrollo de nuevos fármacos para las enfermedades respiratorias crónicas. Es evidente que el entrenamiento muscular no está vinculado a los sistemas de producción, difusión, publicidad y rentabilidad monetaria que están implícitos en la comercialización de fármacos que actualmente se administran de forma crónica a los pacientes con EPOC (especialmente broncodilatadores y esteroides inhalados). Sin embargo, existen claras y numerosas evidencias de los efectos beneficiosos que tiene la rehabilitación respiratoria (RR) en pacientes con enfermedades respiratorias como la EPOC, no sólo a corto, sino también a largo plazo^{4,5,6,7}. Estos efectos beneficiosos se observan sobre múltiples variables funcionales de los pacientes como en la esfera de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) y los costes sanitarios asociados con su atención hospitalaria. Estos beneficios de la RR se alcanzan incluso en fases evolucionadas de la enfermedad en las cuales el tratamiento farmacológico ya no permite alcanzar una mejoría significativa. Sin embargo, es percibido con absoluta claridad que la RR no se aplica a gran escala. Esto contrasta diametralmente con el éxito que tiene la industria farmacéutica en la generalización de las indicaciones y la comercialización de fármacos para estas enfermedades respiratorias crónicas. Teniendo en cuenta estas consideraciones, resulta evidente la necesidad de definir con mayor claridad la eficacia, efectividad y eficiencia de la RR para que los organismos que financian los servicios de salud puedan evaluar su impacto y considerarlo dentro de las estrategias fármaco-económicas exitosas.

Evaluación funcional de los músculos respiratorios en la práctica clínica

En los últimos años se ha dado énfasis a la evaluación funcional de los músculos respiratorios en humanos justificado por motivos clínicos e investigativos. A continuación se incluyen una serie de fundamentos técnicos y recomendaciones prácticas sobre la metodología de evaluación funcional (fuerza y resistencia) *in-vivo* y no-invasiva de los músculos respiratorios en seres humanos. El resumen de estos conceptos ha estado basado en la experiencia, de alrededor de una década, en este tipo de evaluaciones funcionales e incluye las bases fisiológica y fisiopatológica de los cambios en la función de estos músculos en pacientes con enfermedades respiratorias. Los autores consideran viable la aplicación de estas técnicas tanto en la evaluación clínica de pacientes seleccionados, como en el baremo de criterios para la asignación de estrategias específicas de intervención (p.ej., entrenamiento inspiratorio, entrenamiento espiratorio, tratamiento anabolizante, intervención nutricional, etc). En este sentido, una de las propuestas actuales es la asignación de los esquemas de entrenamiento muscular y fisioterapia de una forma individualizada, de acuerdo a los resultados de las pruebas de función muscular respiratoria. Específicamente, se ha sugerido hacer entrenamiento de fuerza (cargas elevadas, corta duración) o de resistencia (cargas moderadas, períodos prolongados) en aquellos pacientes que tengan deteriorada una u otra característica. De esta forma,

la asignación de los esquemas de entrenamiento podrán ser personalizados de una forma más racional, optimizando los recursos, e incidiendo de una forma específica sobre las prioridades que denotan la disfunción muscular de cada paciente. La eventual realización de estudios epidemiológicos multicéntricos permiten evaluar el valor predictivo de la función muscular respiratoria respecto al deterioro funcional global, calidad de vida e inclusive mortalidad de pacientes con enfermedades respiratorias crónicas. Es por lo anterior que sugerimos que la evaluación funcional respiratoria, en términos de tolerancia, ante cargas experimentales externas debe ser restringida a un entorno de manejo clínico especializado y con experiencia en este campo.

Técnicas para evaluar el estado funcional de los músculos respiratorios

El diafragma se contrae casi exclusivamente durante la inspiración. Cuando se acorta, el tendón central se mueve hacia abajo y actúa como un pistón, aumentando la presión negativa intratorácica y la positiva intrabdominal. Existen diversas técnicas que permiten la valoración funcional del diafragma, teniendo en cuenta las propiedades de fuerza y resistencia. **La fuerza** se define como la tensión (o trabajo) máximos que el diafragma puede generar en una **inspiración forzada máxima**. Generalmente se evalúa durante contracciones tanto isométricas como anisométricas que, desde el punto de vista funcional, son típicamente anaeróbicas. **La resistencia** incluye el concepto de **tiempo** durante el cual el diafragma puede generar una tensión (o trabajo) de determinada magnitud **antes de desarrollar fatiga**. Es evaluada con maniobras dinámicas durante períodos determinados. Desde el punto de vista funcional, estas maniobras pueden ser mixtas o predominantemente aeróbicas, según el caso.

Fuerza de los músculos respiratorios

La fuerza de los músculos respiratorios se evalúa con dos grupos de técnicas, clasificadas según la naturaleza de la maniobra que se ejecute. Las **maniobras respiratorias isométricas (o estáticas)**, denominadas así porque no se acompañan de flujo aéreo, implican ejecución de la contracción muscular a isovolumen pulmonar. Permiten evaluar a los músculos respiratorios durante una contracción isométrica. **Las maniobras dinámicas (anisométricas)** son aquellas que se realizan con la vía aérea permeable, lo cual permite establecer flujo aéreo. Para ambos grupos de maniobras, la medición de los cambios de presión se puede realizar a cualquier volumen pulmonar.

La técnica más clásica para evaluar la fuerza de estos músculos es la medición de las **presiones inspiratorias máximas** durante una maniobra de Müller. La presión inspiratoria máxima puede ser medida en nariz, en boca (PI_{max}), o en esófago (Pes_{max}), y suele obtenerse a partir de una espiración máxima (RV: volumen residual). La medición en nariz o boca presenta como ventajas que no es invasiva, es sencilla de realizar, es aceptablemente reproducible, y cuenta con la posibilidad de utilizar manómetros ya comercializados. Sin embargo, todas las maniobras están directamente asociadas al grado de colaboración y aprendizaje por parte del individuo. Para solventar esto último

se puede utilizar la técnica de estimulación magnética del córtex cerebral (conocida como presión inspiratoria *twitch*).

Es importante resaltar que la medición de la PI_{max} y Pes_{max} no permiten discriminar la participación de los diferentes grupos musculares de la inspiración (p.ej. diafragma frente a accesorios). Por otra parte, pueden verse interferidas por la contracción de músculos extratorácicos (p.ej., bucinadores). Con el objetivo de disminuir la variabilidad intraindividual se ha propuesto repetir las maniobras varias veces hasta obtener tres valores de presión que no difieran más de un 5%. También, disminuir las fugas con boquillas especiales y controlar con las manos del investigador la utilización de la musculatura de las mejillas⁸. En sujetos sanos⁹ la PI_{max} está fundamentalmente determinada por seis factores: la edad, sexo, desarrollo muscular global, y las relaciones fuerza-longitud, fuerza-frecuencia y fuerza-velocidad de los músculos inspiratorios.

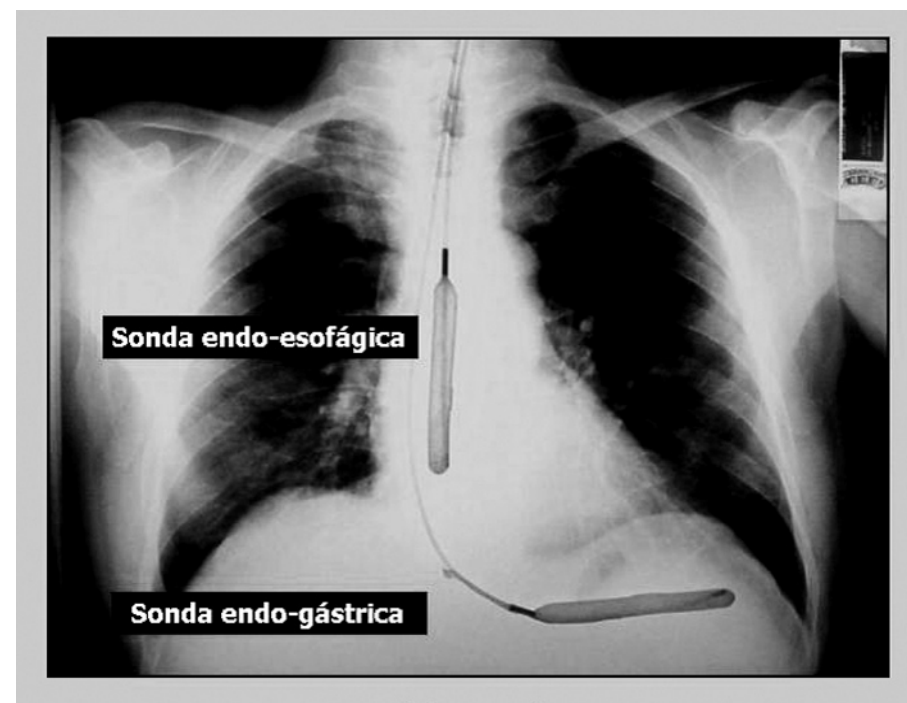


Figura 1.- Radiología en proyección PA del tórax en la cual se identifica la posición de dos sondas-balón, una en esófago y otra en la cavidad gástrica. Las sondas, conectadas a sensores de presión, permiten determinar los cambios intratorácicos (como Pes) e intragástricos (como Pga) durante la contracción de los músculos respiratorios. La diferencia entre estas dos variables ($Pga-Pes$) determina la llamada presión transdiafragmática efectiva (Pdi).

Para valorar específicamente la fuerza del diafragma se requiere la medición de la presión transdiafragmática (Pdi) (figura 1). Dado que la contracción de este músculo genera simultáneamente cambios de presión en tórax (presión negativa) y abdomen (presión positiva), la diferencia de éstas representa exclusivamente la presión generada por el diafragma, así:

$$Pdi = Pga - Pes$$

donde Pga es la presión gástrica y Pes la esofágica (figura 2). El componente esofágico permite evaluar en conjunto la función de los músculos inspiratorios en global, mientras que el **índice Pes/Pdi** representa la fracción de Pdi que se traduce en presión pleural. La medición de estas presiones en seres humanos se realiza habitualmente con dos sondas que incorporan un balón distal. Uno se sitúa en la luz esofágica y otro en la cavidad gástrica (figura 5). Las sondas se colocan a través de la nariz y se conectan a sendos transductores de presión y a un sistema de registro¹⁰.

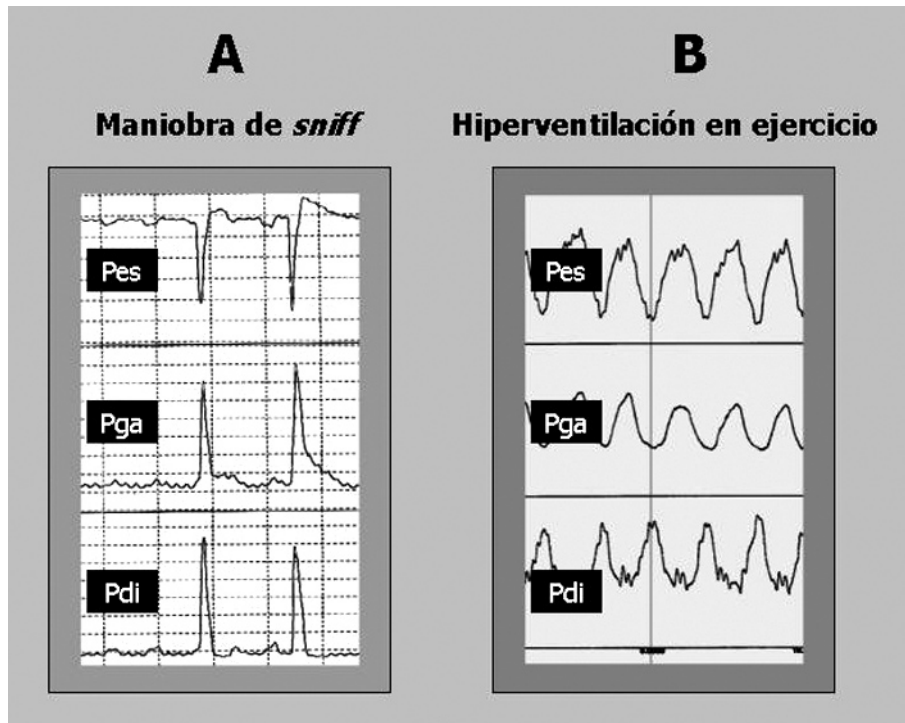


Figura 2.- Registro poligráfico de la presión esofágica y gástrica obtenida mediante la técnica de sondas balón en esófago y estómago, respectivamente, durante la realización de esfuerzos inspiratorios máximos (A) y durante la hiperventilación durante la realización de ejercicio físico (B).

La fuerza que el diafragma es capaz de generar en una contracción máxima (Pdi_{max}) se evalúa especialmente durante la ejecución de maniobras inspiratorias máximas^{11,12}. Las maniobras más utilizadas con este objetivo son:

- **Maniobra de inspiración forzada con vía aérea permeable.** La más conocida es la Pdimax-Sniff. Esta técnica es sencilla¹³ y en enfermos evaluados en nuestro laboratorio no ha mostrado diferencias con la Pdi_{Muller} . Además, aparece como la más reproducible en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica¹⁴.

- **Maniobra de inspiración máxima hasta capacidad pulmonar total.** Es la llamada Pdi_{max} -TLC. Su principal desventaja es la dificultad para ser realizada por pacientes.

- **Maniobra de inspiración forzada contra la vía aérea cerrada.** Es en realidad una maniobra estática, y es conocida como $Pd_{max-Muller}$. Representa la fuerza generada durante la contracción isométrica del diafragma. Algunos incluyen un esfuerzo expulsivo abdominal simultáneo o la colocación de bandas o cinturones en el abdomen. Aunque de estas formas la Pdi puede tener valores absolutos mayores, existen dudas sobre su significado fisiológico.

Las **principales desventajas** de las técnicas descritas para la medición de la Pes y Pdi están representadas por los caracteres **invasivo** de su medición y **voluntario** de las maniobras. Por lo primero, algunos autores han propuesto la medición de la PI_{max} en nariz¹⁵, boca o nasofaringe¹⁶ como alternativas a la medición de la Pes con los métodos convencionales. Por lo segundo, se han diseñado técnicas de estimulación externa para inducir contracción del diafragma. Similar a lo referido anteriormente, la Pdi_{max} Twitch permite evaluar la Pdi_{max} con un estímulo externo (eléctrico o magnético) del nervio frénico o de los centros respiratorios, sin que se requiera una maniobra voluntaria por parte del sujeto¹⁷. Una ventaja adicional es que permite evaluar tanto la contracción global como la de un solo hemidiafragma según sean uno o dos los centros o nervios estimulados. Desde un punto de vista funcional, los valores de la Pdi_{max} Twitch son aproximadamente un 20% menores que los de la Pdi_{Sniff} .

Recientemente hemos sugerido la determinación de la Pes, Pga y Pdi tanto durante maniobras de espiración forzada (PE_{max}) como de tos (Pes_{TOS} , Pga_{TOS} , Pdi_{TOS}) dentro de las técnicas de evaluación de la fuerza de los músculos respiratorios. La relevancia clínica de estas determinaciones es aún motivo de estudio, pero parecen reflejar una participación activa del diafragma en el esfuerzo expulsivo tusígeno^{17,18}.

Evaluación de la reserva funcional de los músculos respiratorios

Se han diseñado diversos métodos que tratan de evaluar el estado funcional y riesgo de desarrollar fatiga de los músculos respiratorios. Estos métodos pueden aplicarse, bien sea en condiciones de sobrecarga ventilatoria, o debilidad muscular, tanto en individuos sanos como en enfermos (p.ej., EPOC, patologías neuromusculares). Las más utilizadas son:

- **Técnicas basadas en la mecánica de contracción.** En primer lugar, el **índice tensión-tiempo (TT)**. Incluye las dos variables que determinan el trabajo muscular: la tensión o fuerza

generada y la duración de la misma. Este índice ha sido claramente definido para músculos de las extremidades. Por extensión, para los músculos inspiratorios viene determinado por una hipérbola generada a partir de la fórmula:

$$TT_i = (P_i/P_{i_{max}}) * (T_i/T_{TOT})$$

Si se determinan los cambios de presión intratorácicos con sonda esofágica, la fórmula sería:

$$TT_i = (Pes/Pes_{max}) * (T_i/T_{TOT})$$

Ésta misma puede ser aplicada tanto para la evaluación específica del estado funcional del diafragma (**di**), según el enunciado¹⁰:

$$TTdi = (Pdi/Pdi_{max}) * (T_i/T_{TOT})$$

Tal y como se deduce de estas fórmulas, el primer cociente expresa la magnitud de tensión que el(los) músculo(s) genera(n) en cada contracción en relación a su capacidad máxima. Cuando este cociente aumenta, el T_{UM} disminuye. El segundo cociente expresa la duración de la contracción muscular en cada ciclo respiratorio. La diferencia con la unidad expresa el tiempo disponible para la relajación muscular. Cuando este cociente aumenta, hay un menor tiempo para la perfusión del músculo. Por ello el T_{UM} también disminuye. En individuos sanos y en condiciones basales, el TTdi oscila alrededor de 0,02. En pacientes con EPOC o patología neuromuscular, el valor puede ser 2 a 5 veces mayor. A partir de trabajos experimentales se ha logrado definir que un TTdi mayor a 0,15 es prácticamente imposible de mantener por períodos mayores de 1 hora. Por ello, y aunque el TTdi no permite diagnosticar fatiga muscular, sí permite valorar la situación funcional del músculo y estimar el riesgo a desarrollarla.

Otro método para la evaluación de la reserva ante la fatiga es el **índice de relajación máxima** (MRR, maximal relaxation rate). Se considera uno de los indicadores más precoces de los cambios que se suceden en la dinámica de la fatiga muscular¹⁶. Se basa en el hecho fisiológico de que la relajación muscular es un fenómeno activo, que consume energía, y es lábil a las modificaciones del medio intracelular (pH, niveles de ATP, etc). El MRR se define como el porcentaje de caída máxima de la presión medida en los primeros 100 mseg de la relajación muscular.

Recientemente se ha propuesto un método no invasivo para efectuar una aproximación al MRR del diafragma utilizando la ultrasonografía a través de la pared torácica en la zona de aposición del músculo²⁴. Permite evaluar el grosor del diafragma costal (estado trófico) y sus cambios durante contracción y relajación (dinámica de contracción). En voluntarios sanos a los que se les ha sometido experimentalmente a fatiga diafragmática, este método ha demostrado ser reproducible, sencillo y fácil de realizar. Podría constituir una alternativa a los métodos convencionales y una forma de detección precoz de disfunción o distrofia del músculo.

Técnicas basadas en las señales electrofisiológicas. Entre ellas la más conocida es el **índice de altas/bajas frecuencias** (índice H/L), medido sobre la señal electromiográfica (EMG). Este índice disminuye y tiende a invertirse precozmente cuando la dinámica de la fatiga muscular se ha iniciado¹⁹. La detección de señales EMG adecuadas y su procesamiento no son

sencillos, pero recientemente se ha diseñado un sofisticado sistema experto para optimizar el análisis²⁰.

Técnicas basadas en la señal vibratoria de la contracción. La contracción muscular genera unas señales vibratorias de baja frecuencia cuyo estudio y análisis se conoce como *fonomiografía o vibromiografía*. La respuesta de los transductores (acelerómetros) es proporcional a la aceleración del sistema, por lo que se supone que la señal obtenida puede reflejar los movimientos respiratorios generados por la contracción de diversos músculos. Recientemente se ha validado en modelos animales la utilización de acelerómetros de superficie para monitorizar la actividad del diafragma comparándolos con otras técnicas (medición de Pdi, electromiografía)²¹. Su aplicación en humanos podría tener utilidad en la valoración no invasiva de la función diafragmática.

Técnicas basadas en ecografía del diafragma. Recientemente algunos autores hemos estado interesados en desarrollar métodos de evaluación funcional del diafragma basados en que, a través de la pared torácica, es posible evaluar los cambios de grosor del músculo a nivel de su zona de aposición²². Desde un punto de vista clínico tiene como ventaja su carácter no-invasivo, reproducible y de realizarse a la cabecera de cama del paciente, según el caso. Los resultados experimentales en sanos han demostrado que la relajación del diafragma describe un deterioro progresivo (enlentecimiento de la relajación) cuando se respira ante cargas externas, y alcanza un valor mínimo al momento de la claudicación. Esto ha hecho suponer que la técnica puede ser utilizada en la evaluación de la mecánica del diafragma y su reserva funcional en enfermos en falla ventilatoria aguda o en protocolos de destete de la ventilación mecánica²². Los estudios clínicos están aún en desarrollo.

Evaluación de la resistencia de los músculos inspiratorios y espiratorios

La resistencia muscular se refiere a la capacidad que tienen los músculos para generar y mantener un nivel determinado de tensión o trabajo. Esta capacidad depende directamente del número de capilares y mitocondrias, como de la capacidad enzimática oxidativa de cada músculo.

La resistencia de un músculo (T_{lim}) durante el desarrollo de un trabajo es el resultado de la compleja bioenergética muscular. Desde un punto de vista conceptual, la resistencia estará determinada por la energía almacenada (E_{ALM}), la energía liberada (E_{LIB}) para los eventos de contracción y relajación, el flujo sanguíneo (Q), y el tiempo de duración del ejercicio (T_{lim}), de acuerdo con la fórmula:

$$T_{lim} = (E_{ALM}) / (E_{LIB} * Q)$$

Además, el trabajo muscular (W) posible estará representado por la relación entre la energía disponible y la eficiencia (Ef), así:

$$W = E_{ALM} * Ef$$

Existen varias técnicas para la evaluación de la resistencia muscular respiratoria. Algunas son más específicas que otras y logran evaluar cada grupo respiratorio con relación a su función. Sin embargo las más comúnmente utilizadas son las siguientes.

Pruebas generales de resistencia inspiratoria

Pruebas de esfuerzo físico general. Algunos autores han propuesto que las pruebas de marcha de 6 ó 12 minutos, cicloergometría, cinta rodante o el sentarse/levantarse pueden evaluar la resistencia de los músculos respiratorios en los pacientes portadores de EPOC, asma, secuelas post-tuberculosas, u otras enfermedades. Su aplicación está bien definida cuando se desea evaluar íntegramente la adaptación y reserva al esfuerzo físico general. Sin embargo, el carácter multisistémico de estas pruebas involucra la participación del aparato cardiovascular y musculoesquelético, lo cual dificulta la evaluación específica de los grupos musculares inspiratorio o espiratorio.

Pruebas de ventilación voluntaria máxima. Es la máxima ventilación que un individuo puede mantener durante un período de al menos 15 segundos, con una frecuencia respiratoria mayor de 80 por minuto. Durante esta prueba el paciente se conecta a un neumotacógrafo que permite registrar el volumen corriente, la frecuencia respiratoria y el patrón respiratorio durante al menos 12-15 segundos (figura 2). El paciente debe respirar lo más rápido y profundo que le sea posible. Es una maniobra de carácter volitivo e inespecífica en lo que respecta a la evaluación funcional muscular, puesto que implica el reclutamiento simultáneo de la musculatura inspiratoria y espiratoria. En pacientes con enfermedades obstructivas como la EPOC o el asma, la variable resultado dependerá en forma importante del grado de obstrucción al flujo aéreo y no sólo de la función muscular.

Pruebas específicas de resistencia de músculos respiratorios

Equipos y válvulas. Para evaluar específicamente la resistencia de los músculos respiratorios es necesario disponer de un circuito diferencial o válvula de dos vías. Esto permite que la sobrecarga mecánica se pueda aplicar exclusivamente sobre el grupo muscular que se desea evaluar, inspiratorio o espiratorio según el caso. El fundamento para evaluar específicamente la resistencia muscular respiratoria implica contar con un sistema de sobrecarga mecánica de estos músculos. Este sistema puede ser logrado con varios instrumentos pero que se clasifican fundamentalmente en dos tipos:

- *Sistemas con válvulas resistivas (elásticas, resortadas u orificios)* por medio del cual se obstruye la entrada del aire hacia la válvula de dos vías. Tienen la ventaja de ser sistemas simples desde el punto de vista técnico, pero por el contrario, muy irregulares en cuanto a la reproducibilidad de las cargas. Esta falta de reproducibilidad se observa no solo interindividualmente, sino en un mismo individuo y se justifica, fundamentalmente, por la dependencia entre carga impuesta y flujo. Esto hace que los pacientes puedan incrementar o disminuir el esfuerzo respiratorio según se modifique la frecuencia y los tiempos inspiratorio o espiratorio.

- *Sistemas con válvulas de apertura umbral.* Su nombre se deriva de su comportamiento mecánico, pues implica la necesidad de establecer una presión mínima (y de ahí su nombre umbral) para que la válvula se abra y permita establecer el flujo aéreo. El fundamento mecánico es la existencia de

un émbolo sobre el cual se colocan pesos externos calibrados y que permiten mantener una carga experimental controlada e independiente del patrón respiratorio. Esto permite evaluar además las estrategias ventilatorias de cada individuo durante la ejecución de la prueba. Este sistema fue descrito originalmente por Nickerson et al. para los músculos inspiratorios²³ (figura 3) y por Orozco-Levi para los músculos espiratorios (figura 4)²⁴.

Métodos de evaluación de la resistencia muscular inspiratoria

Cargas inspiratorias incrementales. Nickerson y Keens describieron un prototipo de válvula con mecanismo de apertura umbral en el año 1982. Posteriormente, Martyn propuso la evaluación funcional de la resistencia muscular inspiratoria al imponer cargas incrementales cada 2 minutos, emulando una prueba cicloergométrica. Orozco-Levi y Maldonado describieron una válvula con mecanismo de apertura umbral para ser aplicada en la evaluación de la resistencia de los

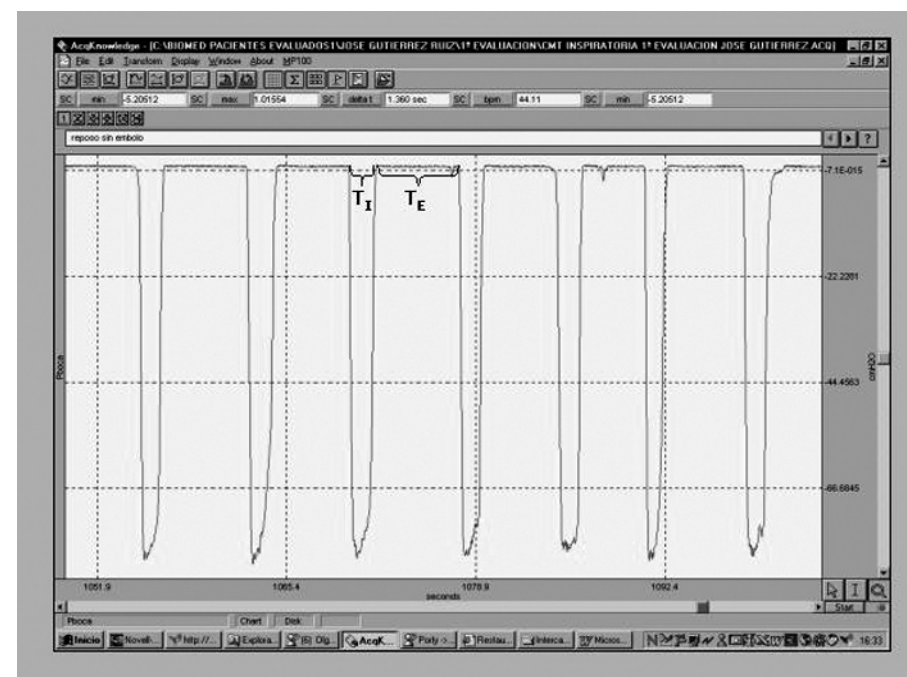


Figura 3.- Registro típico de la curva de presión en boca (P_{bocca}) generada durante la respiración contra una carga espiratoria constante y utilizando el sistema de válvulas de dos vías. En este caso, se ha conectado a su circuito espiratorio una segunda válvula con mecanismo de apertura umbral de acuerdo al diseño original de Orozco-Levi et al.²⁴ (Lung, 2001). Abreviaturas: (T_E): tiempo espiratorio durante un ciclo respiratorio; (T_I): tiempo inspiratorio.

músculos espiratorios²⁴. La variable resultado representativa de la resistencia muscular respiratoria está definida como la carga máxima (en términos de presión) contra la que el individuo es capaz de respirar al menos un minuto antes de claudicar. Este valor se ha definido como carga o presión máxima tolerada (PMT, en cmH_2O) o sostenible (SIP, del inglés *sustainable inspiratory pressure*, o SEP, de *sustainable expiratory pressure*)^{23,24}. En sujetos normales la PMT corresponde aproximadamente al 60% de la $P_{i\text{max}}$ o $P_{e\text{max}}$, según el caso. Se ha demostrado que la PMT puede ser un 50% mayor si la carga inspiratoria es aplicada en forma progresiva (p.ej., 50 gr. cada 2 minutos). Para la ejecución de la prueba el individuo se coloca en posición sedente, con un clip de obstrucción nasal y respira espontáneamente a través de una boquilla de tipo submarinista. Esta boquilla se conecta a la válvula de dos vías que permite independizar los dos circuitos, inspiratorio y espiratorio, mientras se registra de forma continua, a nivel de la boca, la presión generada en cada esfuerzo respiratorio (figura 3).

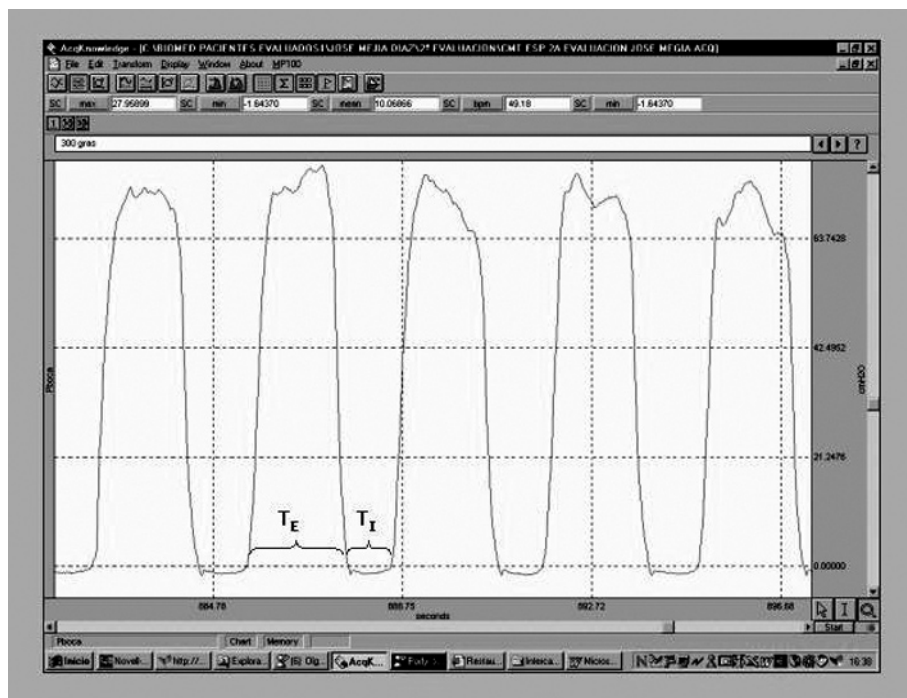


Figura 4.- Registro típico de la curva de presión en boca (P_{boca}) generada durante la respiración contra una carga inspiratoria constante y utilizando el sistema de válvula de dos vías. En este caso, se ha conectado una segunda válvula con mecanismo de apertura umbral en su circuito inspiratorio de acuerdo al diseño de Nickerson et al. Modificado por los autores. Abreviaturas: (T_E): tiempo espiratorio, y (T_I): tiempo inspiratorio durante un ciclo inspiratorio.

Cargas inspiratorias constantes. Fiz et al.²⁵ propuso aplicar cargas submáximas constantes para realizar la evaluación de la resistencia de los músculos inspiratorios. Esta modalidad ha sido también adoptada por nuestro grupo. Ramírez-Sarmiento et al.²⁶ publicaron recientemente la aplicación de una prueba de carga espiratoria constante en pacientes con EPOC demostrando que estos pacientes presentan no solo debilidad, sino propensión ante la fatiga muscular espiratoria. Consideramos que el ejercicio ante carga constante ofrece una información complementaria a la que se obtiene con la anterior prueba incremental²⁴. Probablemente esta sea la prueba por excelencia que mejor refleja un ejercicio de resistencia. La variable resultado se interpreta en términos de tiempo (minutos) durante el cual el individuo es capaz de respirar ante la carga impuesta. Se conoce como “tiempo límite de tolerancia” (T_{lim}). El paciente debe estar en posición sedente, cómoda, utilizando un clip nasal y respirando a través de una boquilla de tipo submarinista conectada a la válvula de dos vías a través de la cual se aplicara la carga. Se ha decidido normalizar la carga como el 80% de la PMT.

Métodos de evaluación de la resistencia de los músculos espiratorios

Recientemente nuestro grupo ha descrito un sistema de válvula de apertura umbral para aplicar cargas espiratorias (incrementales y constantes, según el caso) y evaluar así la resistencia de los músculos espiratorios en humanos²⁴. Éste es un campo novedoso y, atendiendo a los resultados de un reciente artículo²⁶, algunas enfermedades como la EPOC pueden tener afectada la fuerza y resistencia de este grupo muscular (figura 4). La potencial relevancia clínica de esta alteración es una menor eficacia de la tos y menor tolerancia ante las cargas adicionales del sistema como sucede durante las agudizaciones. Algunos trabajos se están desarrollando sobre el campo del entrenamiento muscular espiratorio, y sus resultados preliminares demuestran que puede tener aplicabilidad práctica en este tipo de pacientes.

Criterios de claudicación ante las pruebas de resistencia de los músculos inspiratorios y/o espiratorios

Uno de los puntos más críticos para considerar válida una prueba de esfuerzo de los músculos respiratorios es el criterio de claudicación o final de la prueba. Involucra, por una parte, la experticia del examinador y, por otra, la función muscular propiamente dicha y el grado de colaboración del paciente. En este sentido, cabe anotar que las sensaciones que se precipitan durante la ejecución de la prueba son similares a la disnea que se genera durante las pruebas de esfuerzo general, por cuanto incluye además las variables de perceptuales de disnea, esfuerzo muscular y fatiga. La integración de todos estos factores es lo que se expresará como variable resultado en las pruebas de resistencia. En nuestro laboratorio, el final de la prueba lo determinan variables subjetivas (disnea limitante) y objetivas (evidencia de incapacidad para continuar abriendo la válvula durante 3 o más esfuerzos consecutivos) (figura 5, figura 6). No recomendamos la búsqueda de signos semiológicos específicos (p. ej., signo de Hoover o

respiración paradójica) como criterios de claudicación. Uno de los puntos que representa una línea de investigación con interés clínico es la realización de estudios para establecer valores de referencia para las variables de resistencia muscular respiratoria en relación con la edad y género (masculino y femenino) de individuos sanos. De hecho, las variables de presión máxima tolerada y límite de tiempo se analizan convencionalmente en términos de valor absoluto por la ausencia de valores de referencia publicados. Sin embargo, es habitual que se hagan normalizaciones expresándolas como un porcentaje de la PI_{max} o del valor observado en sanos.

Recomendaciones prácticas para el entrenamiento muscular respiratorio

El fundamento fisiológico del entrenamiento muscular respiratorio tiene que ver con un concepto fundamental y simple: **la célula muscular es un mecanocito**. La célula muscular responde ante las cargas (i.e. tensiones) aplicadas de forma titulada con cambios a nivel genético, molecular, proteico y funcional. Estos efectos son conocidos y son predecibles en su gran mayoría. Sin embargo, es importante resaltar que los efectos son variables en magnitud

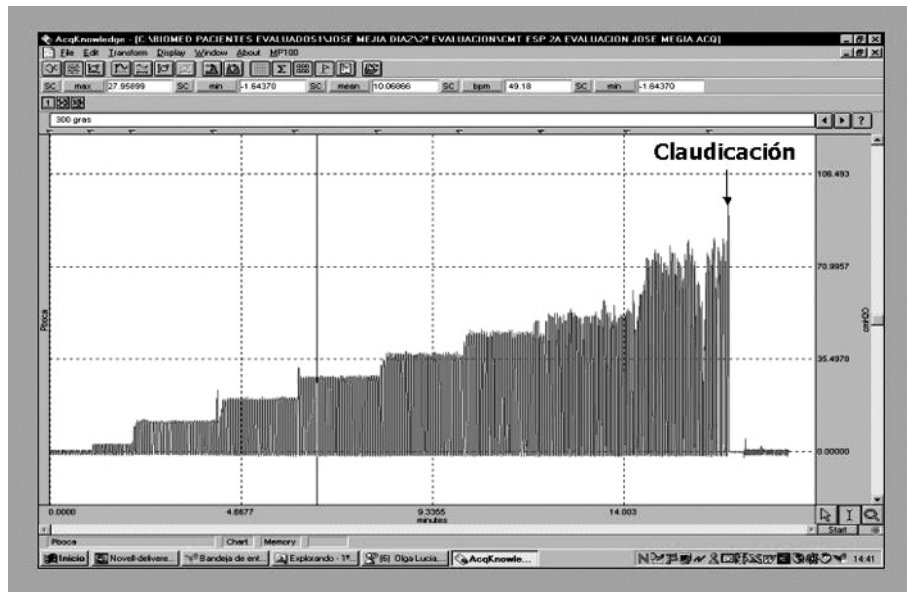


Figura 5.- Registro típico de la curva de presión en boca (P_{boca}) generada durante la respiración contra cargas inspiratorias incrementales (aprox. $10 \text{ cmH}_2\text{O}$ de presión media cada 2 minutos) hasta la claudicación. Se ha utilizado un sistema de válvulas de dos vías conectando a su circuito espiratorio una segunda válvula con mecanismo de apertura umbral de acuerdo al diseño original de Orozco-Levi et al²⁴. Para sus especificaciones técnicas, favor remitirse al texto.

de paciente a paciente. Esta variabilidad inter-individual de los efectos del entrenamiento se justifica por cuatro conceptos:

- 1.- el nivel de carga aplicado y el esquema de entrenamiento utilizado;
- 2.- las características genéticas del individuo para responder ante las cargas;
- 3.- la presencia de enfermedades concomitantes;
- 4.- el tratamiento farmacológico habitual. Esto hace, entre otras cosas, que los diferentes estudios y ámbitos clínicos obtengan y describan tasas diferentes de éxito en el entrenamiento respiratorio^{2,3,36}.

Nuestra recomendación para que se realice una correcta indicación y supervisión el entrenamiento de los músculos respiratorios es un protocolo multicomponente, que incluya:

- 1. Evaluar:** Evaluación funcional inicial de la fuerza y resistencia muscular respiratoria.
- 2. Informar:** Información y familiarización del paciente con el equipo a utilizar. Explicación amplia y suficiente, idealmente con soporte escrito, sobre la frecuencia (días, número de repeticiones, etc.) del esquema de entrenamiento. Información general sobre las normas de limpieza del equipo.

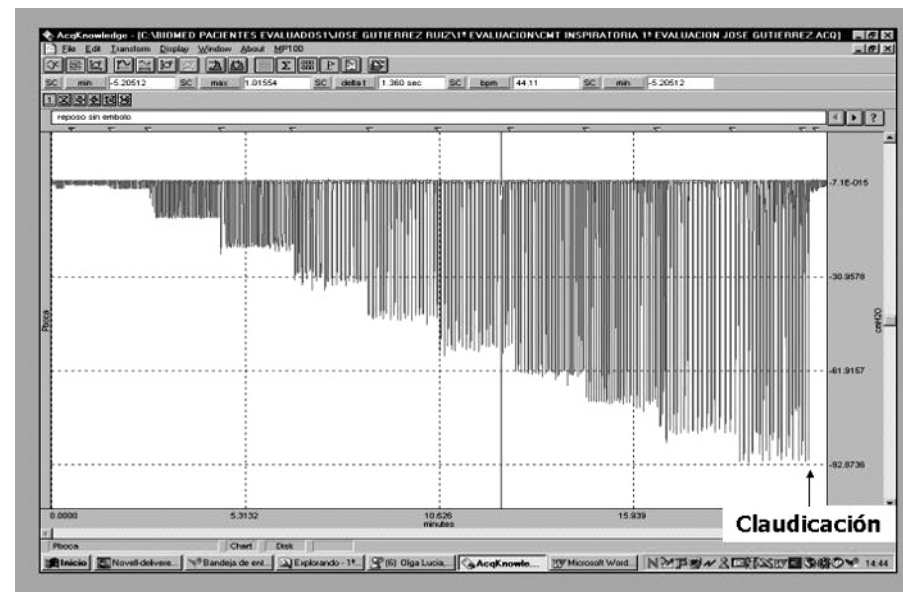


Figura 6.- Registro típico de la curva de presión en boca (P_{boca}) generada durante la respiración contra cargas inspiratorias incrementales (aprox. $10 \text{ cmH}_2\text{O}$ de presión media cada 2 minutos) hasta la claudicación. Se ha utilizado un sistema de válvulas de dos vías conectando a su circuito inspiratorio una segunda válvula con mecanismo de apertura umbral de acuerdo al diseño original de Nickerson et al. Para sus especificaciones técnicas, favor remitirse al texto.

3. Seleccionar cargas y programar controles: Programación de los controles y supervisiones posteriores para titular cambios de carga (normalmente, es suficiente una vez por semana las primeras cuatro semanas).

4. Supervisar: Ofrecer una forma de acceso (telefónico o presencial) que permita al paciente solicitar información adicional, mientras que al personal clínico puede permitir monitorizar la aparición de eventuales efectos secundarios. En nuestra propia experiencia y la de otros investigadores, el entrenamiento es seguro y no se ha asociado a exacerbaciones de la enfermedad o complicaciones como neumotórax (para revisión, remitirse a referencias: 1, 2, 3).

5. Cautivar: El efecto del entrenamiento muscular se pierde con el paso de semanas o meses. Las recomendaciones actuales son continuar el entrenamiento de forma indefinida e intentar que el paciente sea cautivo para evaluaciones periódicas (en nuestra institución, bimensual o cuatrimestral).

Las evidencias científicas actuales demuestran que la estrategia a seguir está relacionada con la combinación protocolizada de farmacoterapia con entrenamiento muscular administrados ambos de una forma individualizada según las necesidades de cada paciente. Nuestro grupo ha promovido la evaluación por compartimentos musculares, tanto de los músculos periféricos como inspiratorios y espiratorios, con tal de definir la estrategia de entrenamiento idónea para los pacientes²⁷. Nuestra percepción es que no todos los pacientes requieren entrenamiento global, y que no todos ellos obtendrán el mismo beneficio de un esquema general de entrenamiento²⁸. Este concepto de “individualización del tratamiento” es coherente con la forma en que se prescribe cualquier otro fármaco, según coexistan variables como la hiperreactividad bronquial, hipoxemia, hipercapnia, bajo peso, obesidad, etc²⁸. Está claro que el sistema sanitario público debe cohesionar sus esfuerzos de aplicar la RR con una política económica que permita constatar su impacto en términos de costes sanitarios. Obviamente, el carácter de obstrucción e inflamación de la vía aérea que define la EPOC hacen que el tratamiento broncodilatador y antiinflamatorio sea pauta de forma precoz e ininterrumpida³⁷. En este sentido, los efectos antiinflamatorios del entrenamiento muscular⁴¹ podrían considerarse complementarios con los que se obtienen con la farmacoterapia inhalada. Teniendo en cuenta estas consideraciones parece obvio que la clave para mantener los beneficios de la RR a lo largo del tiempo está en el diseño y aplicación de un programa de RR que sea sencillo y realista para facilitar el cumplimiento a largo plazo, además de buscar una estrategia regular de mantenimiento^{4,5,6,29,30,31,32}.

¿Cuáles son las preguntas más frecuentes?

En nuestra experiencia, los interrogantes que con más frecuencia se generan respecto al entrenamiento respiratorio son los siguientes.

Las técnicas de entrenamiento físico general (bicicleta, cinta rodante, deambulación, escaleras, etc), ¿son también efectivas para el entrenamiento de los músculos

respiratorios? Las evidencias científicas actuales han llevado a las principales sociedades científicas europeas y norteamericanas de patología respiratoria a considerar la rehabilitación respiratoria (RR) como parte del tratamiento esencial en la EPOC³³. El pilar fundamental de un programa de RR está constituido por el entrenamiento muscular tanto periférico^{33,34} como específico de los músculos respiratorios^{35,36}. Desde el punto de vista morfofuncional, el entrenamiento de músculos periféricos incrementa tanto la masa como la fuerza muscular³⁷, reduce la susceptibilidad ante la fatiga³⁸ e incrementa la capacidad aeróbica³⁹. Numerosos estudios controlados demuestran importantes beneficios de la RR tanto a corto como a largo plazo^{4,5,6,40}. Además, el entrenamiento tiene también efectos “farmacológicos” por sí mismo. De hecho está bien documentado tanto en modelos animales como en seres humanos que el entrenamiento muscular induce y mantiene cambios en el balance de mediadores inflamatorios/antiinflamatorios y moléculas de reparación a nivel

EQUIPOS DE ENTRENAMIENTO DE MÚSCULOS RESPIRATORIOS MÁS DIFUNDIDOS EN NORTEAMÉRICA Y SURAMÉRICA		
Nombre comercial	Tipo de entrenamiento	Responsables de su investigación y desarrollo (I+D)
Threshold® trainers	Entrenamiento Inspiratorio	DHD 22-1000, Diemolding Healthcare Division, Canastota, NY, 13032, USA
Respirex®2	Entrenamiento Inspiratorio	DHD 22-1000, Diemolding Healthcare Division, Canastota, NY, 13032, USA
P-Flex® resistive trainer®	Entrenamiento Inspiratorio	Respiroics HealthScan Inc., 41 Canfield Rd., Cedar Grove, NJ, 07009-1201, USA. Texas 77043 USA.
Inspiratory muscle trainer®	Entrenamiento Inspiratorio	DHD Medical Products, Diemolding Healthcare Division, Canastota, NY 13032, USA.
PowerLung®	Entrenamiento Inspiratorio	PowerLung, Inc. 10690 Shadow Wood Drive Suite 100 Houston, USA.
POWERbreathe®	Entrenamiento Inspiratorio	www.POWERbreathe.com
ORYGEN-Dual respiratory trainer®	Único sistema para entrenamiento dual inspiratorio y espiratorio	Orozco-Levi et al, Hospital del Mar, Instituto Municipal de Investigación Medica (IMIM), Barcelona, España.

Tabla 1.- Equipos de entrenamiento de músculos respiratorios más difundidos en Norteamérica y Suramérica.

sistémico⁴¹. Por lo tanto, desde la evidencia científica, los beneficios alcanzados con un programa de entrenamiento muscular general no se prestan a discusión. Sin embargo, es igualmente indiscutible que **no se induce mejoría funcional de los músculos respiratorios tras los esquemas de entrenamiento general**^{27,28,36,42,43}. En otras palabras, no se debe esperar que la fuerza ni la resistencia muscular respiratoria se modifiquen con un entrenamiento físico de rehabilitación convencional. Esta evidencia implica que el entrenamiento de los músculos respiratorios exige un esquema y equipos específicos.

¿Qué equipos se deben utilizar para el entrenamiento de músculos respiratorios?

El entrenamiento de músculos respiratorios exige un sistema de válvulas que permiten aplicar una carga (i.e., tensión muscular) controladas y con ello, precipitar cambios estructurales en los músculos, el llamado “efecto entrenamiento”. Existen varias marcas comerciales de válvulas para el entrenamiento de músculos inspiratorios (tabla 1). Las más accesibles en Norteamérica y Suramérica son P-Flex® resistive trainer, Threshold® trainer, Respirex®2, Inspiratory muscle trainer®, Power Lung®, POWERbreathe®, y ORYGEN-Dual® respiratory trainer. Sin embargo, las válvulas para el entrenamiento de músculos espiratorios no han sido difundidas comercialmente aún. En general, estas válvulas comercializadas tienen tanto ventajas como desventajas al hacer las comparaciones, pero estas especificaciones están fuera del interés de este capítulo. Nosotros no utilizamos específicamente ninguna de estas válvulas comerciales sino las válvulas desarrolladas por nuestro propio grupo de investigación que permiten aplicar -simultánea o alternadamente- cargas inspiratorias y espiratorias utilizando un solo sistema de válvulas portátil y limpieza (*ORYGEN-Dual, patente en trámite*). Es importante resaltar que se deben aplicar las normas higiénicas de protección universal de tal forma que estos equipos deben ser lavados de forma adecuada tras cada sesión, al no ser de carácter desechable y que no deben ser compartidos por diferentes pacientes.

¿Qué cargas se deben utilizar para el entrenamiento de los músculos respiratorios, altas o bajas? En pacientes con EPOC, nuestra recomendación es iniciar el entrenamiento ante cargas de alta intensidad (equivalente a >60% de la carga máxima tolerada (CMT) o >30% de la PI_{max}) en series consecutivas de 10-15 repeticiones, con periodos de descanso intermedios de 2-3 minutos. La carga se puede modificar según la tolerancia del paciente. Las sesiones deben incluir 4-6 de estas series, 1-2 veces al día, durante las primeras 4-6 semanas con supervisión por personal cualificado al menos una vez por semana. Algunos autores utilizan llamadas telefónicas bisemanales como alternativa a la evaluación presencial. Posteriormente, el entrenamiento **debe ser continuado de forma indefinida** con 3-4 series interdiarias, ante cargas equivalentes al 60% de la PI_{max} . Nuestro grupo actualmente está evaluando cuál es la carga y frecuencia mínimas con tal de mantener la mejoría funcional de forma indefinida en este tipo de pacientes. Así mismo, nuestros resultados preliminares indican que nuestra nueva técnica de entrenamiento de alta intensidad (*heavy duty training*) puede disminuir el periodo de entrenamiento supervisado a dos o tres semanas.

PREGUNTAS QUE SERÁN RESPONDIDAS EN FUTURAS INVESTIGACIONES RESPECTO AL ENTRENAMIENTO DE MÚSCULOS RESPIRATORIOS EN PACIENTES CON EPOC		
Campo de investigación	Variable resultado principal	Preguntas a responder
1 Fisiopatología	Identificación de los pacientes con equilibrio inestable de los músculos respiratorios	¿Cuál es la estrategia diagnóstica para detectar el equilibrio inestable? ¿Cómo afecta el tabaquismo los resultados del entrenamiento?
2 Ciencias básicas	Bases moleculares del “efecto entrenamiento” y adaptación muscular	¿Cuál es el fenotipo genético que determina la magnitud de la respuesta molecular y celular ante el entrenamiento? ¿Cuál es el papel de la inflamación persistente sobre la respuesta al entrenamiento? ¿Cuál es el papel del balance anabólico/catabólico sobre la respuesta al entrenamiento? ¿Cuál es el papel del desequilibrio redox sobre la respuesta al entrenamiento? ¿Cómo se puede modular el balance entre daño y adaptación musculares?
3 Investigación clínica	Nuevas tecnologías	¿Cuál es el impacto funcional del entrenamiento de alta potencia (heavy duty training)? ¿Cuál es el impacto de estrategias no-volitivas (estimulación magnética o eléctrica)? ¿Puede la ventilación mecánica sustituir el entrenamiento?
	Impacto a largo plazo	¿Qué variables se deben monitorizar a largo plazo? ¿El entrenamiento respiratorio mejora la calidad de vida? ¿Disminuye la frecuencia y/o gravedad de las exacerbaciones de la EPOC? ¿Modifica la supervivencia de los pacientes con EPOC?
4 Investigación traslacional	Consenso entre detractores-promotores	¿Cómo se puede lograr un consenso entre diferentes tradiciones y posturas clínicas para ampliar la indicación del entrenamiento de músculos respiratorios?
5 Farmacoeconomía	Eficiencia	Aplicación del entrenamiento muscular como “un fármaco” Farmacoeconomía y entrenamiento muscular

Tabla 2.- Preguntas que serán respondidas en futuras investigaciones respecto al entrenamiento de músculos respiratorios en pacientes con EPOC.

¿Qué tipo de sesiones se deben aplicar, interválicas o constantes? Nuestra recomendación es evitar las cargas constantes de baja intensidad y los esquemas interválicos complejos en la práctica clínica habitual. Los investigadores y clínicos vinculados al entrenamiento respiratorio recomendamos cargas únicas en series de varias repeticiones como se ha resumido arriba. Esto permite minimizar la sensación de disnea, intercalar periodos de reposo, y emular el entrenamiento mixto de fuerza y resistencia. Este tipo de entrenamiento ha mostrado ser cómodo para el personal encargado de la supervisión, simple por no requerir monitorización de cambios de carga, y en nuestra experiencia, es preferido por los pacientes con EPOC.

¿Qué impacto funcional se puede esperar con el entrenamiento respiratorio? La más reciente de las revisiones sistemáticas evaluando en forma de metaanálisis los efectos del entrenamiento de músculos inspiratorios ha sido la publicada por Geddes et al. Un total de 19 artículos (de 274 extractados) de la literatura especializada fueron comparados para establecer la eficacia del entrenamiento específico comparado con otras formas de entrenamiento (general, placebo). Su estudio aporta un total de 13 metaanálisis que indican que los efectos que se pueden esperar sin tener en cuenta el equipo utilizado son: incremento de la fuerza muscular inspiratoria (PI_{max}), resistencia muscular inspiratoria (carga máxima tolerada o tiempo límite), disminución de los síntomas ante el ejercicio general (escala de Borg modificada), incremento de la capacidad de ejercicio general (Watts), y disminución de la disnea habitual (Transition Dyspnea Index). Estos efectos no se logran cuando se utilizan cargas bajas (menores de 20% de la PI_{max}), las llamadas “técnicas de reeducación del patrón respiratorio” o “respiración diafragmática dirigida”, ni con técnicas de entrenamiento físico general únicamente⁴². Sin embargo, existen interrogantes que falta responder, especialmente en lo que respecta a calidad de vida, mortalidad y disminución de las exacerbaciones de la EPOC. Recientemente, nuestro grupo ha publicado los efectos del entrenamiento de los músculos espiratorios en pacientes con EPOC con una válvula de tipo umbral. Nuestros resultados demuestran que se inducen beneficios funcionales significativos en términos de incremento de la capacidad de ejercicio general (Watts, distancia caminada en 6'), disminución de los síntomas de disnea y mejoría en los indicadores de la calidad de vida relacionada con la salud (SGRQ). Esta mejoría correlaciona directamente con el incremento de la fuerza muscular espiratoria (PE_{max}), la cuál a su vez, está justificada directamente por los cambios a nivel celular de los músculos espiratorios abdominales (Ramírez-Sarmiento et al, en prensa).

¿Qué interrogantes están aún pendientes de contestar? Existen varios interrogantes que aún deben ser resueltos en cuanto al impacto funcional del entrenamiento muscular respiratorio en pacientes con EPOC, los cuales se resumen en la tabla 2. Muchos de estos interrogantes son aplicables inclusive al entrenamiento muscular general y se fundamentan en el conocimiento de la fisiopatología de los cambios musculares en situación de enfermedad, así como el impacto del entrenamiento a largo plazo en términos de calidad de vida, exacerbaciones, necesidad de ventilación mecánica, y mortalidad de los pacientes. Sin embargo, la existencia de estos interrogantes no

invalida el beneficio clínico que el entrenamiento muscular inspiratorio y espiratorio puede aportar a los pacientes con EPOC seleccionados por el especialista.

Farmacoeconomía y planteamiento estratégico, ¿pueden aplicarse al entrenamiento muscular? Ramírez-Sarmiento recientemente ha publicado en una innovadora editorial que el entrenamiento muscular debe ser considerado como un fármaco⁴³. Si tenemos en cuenta los principios farmacoeconómicos, las empresas farmacéuticas contemplan cuatro elementos dentro de su planeación estratégica. En primer lugar, la identificación de las medidas de propiedad intelectual que se encuentran en negociación. De éstas son primordiales la búsqueda de prolongación de las patentes, el aumento del espectro de patentabilidad, la protección de datos de prueba y la restricción en el uso de la denominación común internacional. En segundo lugar, la recopilación de informaciones sobre el mercado farmacéutico nacional. Su segmentación es institucional vs. privado, el consumo de medicamentos por los hogares, y las tendencias de los precios de los medicamentos. El tercer elemento es la estimación del diferencial de precios entre los productos innovadores y los genéricos. El último de los elementos es el estudio de los diferentes escenarios, la proporción de medicamentos exclusivos en el mercado, considerando que si bien la exclusividad no siempre se debe a las patentes, si se explica en su mayoría por medidas de propiedad intelectual. Si consideramos el entrenamiento muscular como un fármaco, estos planteamientos estratégicos que contemplan las empresas farmacéuticas quedarían de forma claramente ventajosa para su aplicación a gran escala. En primer lugar, no existen restricciones ligadas a propiedad intelectual o patentes de entrenamiento; en segundo lugar, el entrenamiento es factible en la mayoría de instituciones públicas y no constituye una innovación tecnológica; en tercer lugar, el entrenamiento se asocia a un ahorro de esfuerzos y dinero si se estima el diferencial con la inversión en I+D para cualquier fármaco. Pero, definitivamente la última variable es la que claramente se opone a la difusión del entrenamiento como un fármaco: no hay ningún estudio que haya evaluado sistemáticamente los diferentes escenarios generales en que puede ser aplicado el entrenamiento muscular (especialmente atención primaria) ni que haya justificado la relación coste-efectividad y coste-eficiencia del entrenamiento muscular. Tanto la ausencia de intereses comerciales como la ausencia de estudios farmacoeconómicos del entrenamiento muscular justifican que los pacientes no tengan un acceso normalizado o precoz al tratamiento, al mismo tiempo que dificulta que los gremios profesionales de la salud tengan dificultades para indicarlo como tal.

Finalmente, es muy importante resaltar a los estudiantes y médicos especialistas, tanto en el terreno de la medicina respiratoria especializada como general y la fisioterapia, que no existe un fármaco para el tratamiento de la EPOC que tenga efectos beneficiosos sobre tantas variables clínicas como los tiene el entrenamiento muscular; no existe un fármaco con efectos tan duraderos (hasta 18 meses) en estos pacientes como los tiene el entrenamiento muscular; y que no existe ningún fármaco que implique una inversión más baja que los costos del más sofisticado programa de rehabilitación pulmonar si se compara con los costos de I+D de

cualquier nuevo fármaco⁴³. El entrenamiento muscular es una estrategia terapéutica útil y eficaz, con efectos predecibles tanto a nivel biológico como perceptuales, y con traducción clínica relevante en pacientes con enfermedades respiratorias crónicas como la EPOC. En definitiva, el entrenamiento muscular debe ser considerado y aplicado como un fármaco adicional en los pacientes respiratorios crónicos⁴³.

Bibliografía

- 1.- Smith K, Cook D, Guyatt GH, Madhavan J, Oxman AD. Respiratory muscle training in chronic airflow limitation: a meta-analysis. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:533-9.
- 2.- Lötters F, Van Tol B, Kwakkel G, Gosselink R. Effects of controlled inspiratory muscle training in patients with copd: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2002;20:570-6.
- 3.- Geddes EI, Reid WD, Crowe J, O'Brien K, Brooks D. Inspiratory muscle training in adults with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Respir Med*. 2005;99:1440-58. Review.
- 4.- Green Rh., Singh SJ., Williams J, Morgan MD. A randomised controlled trial of four weeks versus seven weeks of pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001; 56: 143-145.
- 5.- Salman GF, Mosier MC, Beasley BW, Calkins DR. Rehabilitation for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Meta-Analysis Of Randomized Controlled Trials. J Gen Inter Med* 2003;18:213-221.
- 6.- Wijkstra PJ, Ten Vergert EM, Van Altena R, Otten V, Kraan J, Postma DS, Koeter GH. Long term benefits of rehabilitation at home on quality of life and exercise tolerance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1995;50:824-828.
- 7.- Singh SJ, Smith DI, Hyland ME. A short outpatient pulmonary rehabilitation programme: immediate and longer-term effects on exercise performance and quality of life. *Respir Med* 1998;92:1146-1154.
- 8.- Casan P, Mayos M. Determinación de las presiones respiratorias estáticas máximas. Propuesta de procedimiento. *Arch Bronconeumol* 1990; 26(5): 223-228.
- 9.- Rochester DF, Arora NS. Respirator Muscle Failure. *Med Clin North Am* 1983; 67: 573-397.
- 10.- Laporta D, Grassino A. Assessment of transdiaphragmatic pressures in humans. *J Appl Physiol* 1985; 58(5):1469-1476.
- 11.- Gea J, Orozco-Levi M, Aguar MC, Aran X, Sauleda J, Broquetas JM. Modificación de la Maniobra de Sniff para la determinación de la Pdi máxima en pacientes conectados a circuitos respiratorios externos. *Arch Bronconeumol* 1993; 29: 168-170.
- 12.- Gea J, Aran X, Orozco-Levi M, Sauleda J, Aguar MC, Broquetas JM. Comparación entre los diversos métodos de evaluación de la presión transdiafragmática: utilidad en pacientes con EPOC. *Arch Bronconeumol* 1993; 29: 328-331 (C).
- 13.- Laroche CM, Mier AK, Moxham JM, Gree M. The value of sniff oesophageal pressures in the assessment of global inspiratory muscle strength. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 598-603.
- 14.- Aran X, Gea J, Guiu R, Sauleda J, Aguar MC, Broquetas JM. Comparación de tres maniobras diferentes para la obtención de la presión transdiafragmática máxima. *Arch Bronconeumol* 1992; 28: 112-115.
- 15.- Héritier F, Perret C, Lauenberger PH, Fitting JW. Assessment of inspiratory muscle strength by the sniff nasal inspiratory pressure (Snip). *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: A257.

16.- Mulvey DA, Elliot MW, Koulouris NG, Carroll MP, Moxham J, Green M. Sniff oesophageal and nasopharyngeal pressures and maximal relaxation rate in patients with respiratory dysfunction. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 950-953.

17.- Gea J, Espadaler JM, Guiu R, Aran X, Valls A, Sauleda J, Broquetas JM. Comparison between surface and oesophageal electrodes when recording diaphragmatic activity induced by magnetic cortical stimulation. *J Appl Physiol* 1993; 74: 655-658.

18.- Aguar MC, Gea J, Gallart LI, Orozco-Levi M, Broquetas JM. Expiratory manoeuvres and respiratory muscle strength in healthy subjects. *Eur Respir J* 1994; 7: 340s.

19.- Moxham J, Edwards RH, Aubier M, Detroyer A, Farkas G, Macklem PT, Roussos C. Changes in emg power spectrum (high-to-low ratio) with force fatigue in humans. *J Appl Physiol* 1982; 53: 1094-1099.

20.- Sinderby C, Lindström L, Grassino A. Automatic assessment of electro-myogram quality. *J Appl Physiol* 1995; 79: 1803-1815.

21.- Fiz JA, Comptois N, Salazkin I, Galdiz B, Morera J, Grassino A. Non invasive respiratory monitoring of diaphragm muscle with surface accelerometers animal model (dogs). *Eur Respir J* 1995; 8: 191s.

22.- Orozco-Levi M, Molina L, Féliz M, Gea J, et Al. Ultrasonographic assessment of human diaphragm contraction. Annual meeting of the European respiratory society. Barcelona (E). *Eur Respir J* 1995; 8 (Suppl 19):190s..

23.- Nickerson BG, Keens TG. Measuring ventilatory muscle endurance in humans as sustainable inspiratory pressure. *J Appl Physiol* 1989; 67: 1311-1318.

24.- Orozco-Levi M, Gea J, Ferrer A, Méndez R, Ramírez-Sarmiento AL, Maldonado D, Broquetas J. Expiratory muscle endurance in middle-aged healthy subjects. *Lung* 2001; 179:93-103.

25.- Fiz JA, Romero P, Gómez R, Hernández MC, Ruiz J, Izquierdo J, Coll R, Morera J. Indices of respiratory muscle endurance in healthy subjects. *Respiration* 1998; 65: 21-7.

26.- Ramírez-Sarmiento AI, Orozco-Levi M, Barreiro E, Méndez R, Ferrer A, Broquetas J, Gea J. Expiratory muscle endurance in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2002; 57: 132-6.

27.- Orozco-Levi M, Gea J. Muscle changes in chronic obstructive pulmonary disease: the theory of compartments. *Arch Bronconeumol* 2000; 36: 95-102.

28.- Orozco-Levi M. Structure and function of the respiratory muscles in patients with copd: impairment or adaptation? *Eur Respir J* 2003; 46: 41s-51s.

29.- Foglio K, Bianchi L, Bruletti G, Battista L, Pagani M, Ambrosino N. Long-term effectiveness of pulmonary rehabilitation in patients with chronic airway obstruction. *Eur Respir J* 1999; 13: 125-132.

30.- Troosters T, Gosselink R, Decramer M. Short And long-term effects of outpatient rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Am J Med* 2000; 109: 207-212.

31.- Grosbois JM, Lamblin C, Lemaire B, Chekroud H, Dornis JM, Douay B, Fortin F. Long-term benefits of exercise maintenance after outpatient rehabilitation program in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil* 1999; 19: 216-225.

32.- Guell R, Casan P, Belda J, Sengenis M, Morante F, Guyatt Gh, Sanchis J. Long-Term Effects Of Outpatient Rehabilitation Of Copd: A Randomized Trial.

Chest 2000; 117: 976-83.

33.- Nici L, Donner C, Wouters E, Zuwallack R, Ambrosino N, Bourbeau J, Carone M, Celli B, Engelen M, Fahy B, Garvey C, Goldstein R, Gosselink R, Lareau S, Macintyre N, Maltais F, Morgan M, O'Donnell D,

Prefault C, Reardon J, Rochester C, Schols A, Singh S, Troosters T; ATS/ERS pulmonary rehabilitation writing committee. American thoracic society/european respiratory society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:1390-413.

34.- Fuchs-Climent D, Le Gallais D, Varray A, Desplan J, Cadopi M, Prefaut C. Quality of life and exercise tolerance in chronic obstructive pulmonary disease: effects of a short and intensive inpatient rehabilitation program. *Am J Phys Med Rehabil* 1999; 78:330-335.

35.- Orozco-Levi M. Structure and function of the respiratory muscles in patients with COPD: impairment or adaptation? *Eur Respir J* 2003; 46:41s-51s.

36.- Orozco-Levi M. What we do not know about respiratory muscle training. *Int J Copd* 2007 (In Press).

37.- Accp/Aacvpr pulmonary rehabilitation guidelines panel. Pulmonary Rehabilitation. Joint Accp/Aacvpr Evidence-Based Guidelines. *Chest* 1997; 112: 1363-1396.

38.- Mador MI, Kufel TJ, Pineda LA, Steinwald A, Aggarwal A, Upadhyay AM, Khan MA. Effect of pulmonary rehabilitation on quadriceps fatigability during exercise. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:930-935.

39.- Maltais F, Leblanc P, Simard C, Jobin J, Berube C, Bruneau J, Carrier L, Belleau R. Skeletal muscle adaptation to endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:442-447.

40.- Mador MI, Kufel TJ, Pineda LA, Steinwald A, Aggarwal A, Upadhyay AM, Khan MA. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. Update In: *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(4): Cd003793.

41.- Petersen AMW, Pedersen BK. The anti-inflammatory effects of exercise. *J Appl Physiol* 2005; 98: 1154-1162.

42.- Crowe J, Reid WD, Geddes EI, O'Brien K, Brooks D. Inspiratory muscle training compared with other rehabilitation interventions in adults with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic literature review and meta-analysis. *Copd*. 2005; 2:319-29. Review.

43.- Ramírez-Sarmiento A, Orozco-Levi M. El entrenamiento muscular debe ser aplicado como un fármaco. *Arch Bronconeumol* 2007: En Prensa (Editorial).

La auscultación como guía para el abordaje fisioterapéutico

D. Guy Postiaux

Centre Hospitalier Notre-Dame et Reine Fabiola, service de médecine interne, 73 avenue du Centenaire, 6061 MONTIGNIES-SUR-SAMBRE-Belgique.

Groupe d'étude pluridisciplinaire stéthacoustique, rue Huart Chapel, 33 bte2, B-6000 CHARLEROI.

Maître de Conférences associé à l'Université Libre de Bruxelles - ULB.

Resumen

Para avanzar en la **nomenclatura** de auscultación pulmonar con bases **objetivas**, la definición fisicoacústica del ruido respiratorio debe anteceder a su definición psicoacústica. El repertorio físico de los signos acústicos identifica en total cuatro tipos de vibraciones: las vibraciones *periódicas simples y complejas*, y las vibraciones *aperiódicas impulsionales y continuas*, con las que se corresponden necesariamente todos los ruidos ventilatorios. Las fononeumografías temporales y espectrales admiten una clasificación objetiva de los ruidos respiratorios y de los ruidos adventicios, y una simplificación dentro de la nomenclatura que consta de cuatro clases de ruidos recogidos en esas dos categorías: **1° los ruidos respiratorios**, con los *ruidos respiratorios normales* y los *ruidos respiratorios bronquiales*, **2° los ruidos adventicios**, con los *crujidos* (para cualquier ruido discontinuo) y las *sibilancias* (para cualquier ruido continuo). Luego, mediante unos parámetros objetivos, se pueden precisar sus características propias en términos de timbre, complejidad, frecuencia hertziana, lugar ocupado en el ciclo respiratorio y duración: unas observaciones útiles para el fisioterapeuta.

La propuesta de una **nueva nomenclatura** se justifica al tomar como base unos fenómenos físicos mensurables. **Por tanto, la cuantificación de los ruidos respiratorios y su configuración constituyen elementos** de observación y de objetivación de la fisioterapia respiratoria.

Palabras clave: fononeumografía temporal, fononeumografía espectral, ruido respiratorio normal, ruido respiratorio bronquial, crujido, sibilancia, fisioterapia respiratoria.

La reeducación ventilatoria en el paciente obstructivo

D. Jordi Vilaró i Casamitjana

DF, PhD. Profesor de La EUIFN Blanquerna, Universitat Ramon Llull, Barcelona.
Investigador Fundació Clínica, IDIBAPS, Barcelona.

Introducción

Los pacientes con patología respiratoria obstructiva presentan una limitación al flujo aéreo que dificulta enormemente la ventilación y en consecuencia, el intercambio de gases. El concepto de técnicas ventilatorias aplicadas en fisioterapia hace referencia a una serie de movimientos respiratorios fisiológicos que complementados con métodos instrumentales, permiten disminuir los síntomas respiratorios, disnea, tos, etc. y optimizar la eficiencia de la respiración. Además, la realización de forma continuada de estas técnicas permite modificar hábitos en pacientes con patologías respiratorias agudas o crónicas. En este contexto las técnicas ventilatorias deben entenderse como un grupo de maniobras diferenciadas y/o complementarias de aquellas técnicas ventilatorias relacionadas con soporte mecánico artificial, ventilación mecánica invasiva o no-invasiva en todas sus formas, y que se aplican tanto en ámbitos hospitalarios de complejidad diversa, por ejemplo en unidades de cuidados intensivos, como en el domicilio, tratamiento de apneas del sueño, narcolepsia o cifoescoliosis complicadas.

Las técnicas ventilatorias más difundidas son las llamadas respiración con labios fruncidos (RLF), ventilación diafragmática (VD) y sobrecarga mecánica de la musculatura mediante válvulas unidireccionales. Además, en los últimos años, algunas técnicas ventilatorias se han aplicado con éxito en pacientes con hipertensión arterial e insuficiencia renal crónica con resultados prometedores.

La experiencia clínica habitual, el consenso con los grupos de expertos y la percepción individual por parte de los pacientes presenta evidencias científicas que demuestran que las técnicas ventilatorias son eficaces y obtienen resultados importantes en la mayoría de los casos y tienen impacto medible y relevante¹. No existen, sin embargo, suficientes estudios que cumplan las condiciones de validez científica que hayan evaluado su impacto en el ámbito de grupos de riesgo específicos y en las relaciones costo-beneficio, calidad de vida relacionada con la salud o su impacto en la morbi-mortalidad en relación con enfermedades específicas, lo cual justifica estimular y difundir la investigación en este campo.

La ventilación dirigida diafragmática

La ventilación dirigida diafragmática (VD) es considerada un importante componente de la rehabilitación respiratoria en pacientes con EPOC^{2,3}. Muchos autores consideran que la

ventilación diafragmática puede estimular la contracción diafragmática, mejorar la movilidad de la caja torácica, disminuir el trabajo respiratorio y la disnea, además de optimizar la distribución de la ventilación pulmonar^{2,4}. Aunque haya distintas opiniones sobre su eficiencia, está poco demostrado cuáles son los pacientes con EPOC que pueden beneficiarse de esta técnica.

El trabajo respiratorio en pacientes con EPOC está aumentado debido a la hiperinsuflación y la utilización de los músculos respiratorios accesorios. La ventilación diafragmática tiene como objetivo enseñar al paciente con EPOC a utilizar más y mejor el diafragma y a relajar los músculos accesorios, reduciendo así el trabajo respiratorio, mejorando la ventilación y disminuyendo la disnea^{2,4,5}.

Respiración con los labios fruncidos

La respiración con los labios fruncidos (RLF) es una técnica ventilatoria utilizada frecuentemente en los programas de rehabilitación respiratoria, con el objetivo de mejorar la eficiencia de la respiración y proporcionar un mejor control de la disnea durante la realización de las actividades de la vida diaria en pacientes obstructivos. La maniobra de RLF empezó a despertar el interés de los investigadores a partir de la observación clínica de que los enfermos con enfisema realizaban la espiración con los labios semicerrados de forma espontánea e inconsciente, buscando minimizar la disnea^{6,7}. Aunque casi todos los trabajos científicos sobre esta técnica ventilatoria se concentran en la EPOC, existen algunos pocos trabajos en asma y más recientemente, en distrofia muscular miotónica (DMM).

La realización de la RLF en paciente con EPOC y en la DMM mostró según varios estudios^{7,8,9}, una reducción significativa del volumen pulmonar al final de la espiración. Esta reducción es tanto más marcada cuanto más intensa la obstrucción pulmonar, definida por el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁). Mecánicamente el volumen pulmonar al final de la espiración representa el punto de equilibrio entre las fuerzas de retracción elástica pulmonar y de la caja torácica^{9,10}.

Bibliografía

1. Tucker BM, Jenkins SC. The effects of breathing exercises with body positioning on regional lung ventilation. *Aust J Physiother* 1996; 42:219-227.
2. Gosselink RA, Wagenaar RC, Rijswijk H, Sargeant AJ, Decramer ML. Diaphragmatic breathing reduces efficiency of breathing in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1136-1142.
3. Cahalin LP, Braga M, Matsuo Y, Hernandez E.D. Efficacy of diaphragmatic breathing in person with chronic obstructive pulmonary disease: a review of the literature. *J Cardiopulm Rehabil* 2002; 22:7-21.
4. Brach BB, Chao RP, Sgroi VL, Minh VD, Ashburn WL, Moser KM. 133Xenon washout patterns during diaphragmatic breathing. *Studies in normal subjects and patients with chronic obstructive pulmonary disease. Chest* 1977; 71:735-739.

5. Pasto M, Gea J, Aguar MC, Barreiro E, Orozco-Levi M, Felez M, Broquetas J. The characteristics of the mechanical activity of the respiratory muscles during the diaphragmatic respiration technique [in Spanish]. *Arch Bronconeumol*. 2000; 36:13-18.

6. Fregonezi GAF, Resqueti VR, Güell R. La respiración con los labios fruncidos. *Arch Bronconeumol* 2004; 40:279-282.

7. Bianchi R, Gigliotti F, Romagnoli I, Lanini B, Castellani C, Grazzini M, Scano G. Chest wall kinematics and breathlessness during pursed-lip breathing in patients with COPD. *Chest* 2004; 125:459-465.

8. Spahija JA, Grassino A. Effects of pursed-lips breathing and expiratory resistive loading in healthy subjects. *J Appl Physiol* 1996; 80:1772-1784.

9. Tjep BL, Burns M, Kao D, Madison R, Herrera J. Pursed lips breathing training using ear oximetry. *Chest* 1986; 90:218-221.

10. Ugalde V, Breslin EH, Walsh SA, Bonekat HW, Abresch Carter GT. Pursed lips breathing improves ventilation in myotonic muscular dystrophy. *Arch Phys Med Rehabil* 2000; 81:47247-8.

Técnicas manuales de desobstrucción de la vía aérea en el adulto

D.ª Rosa Cabarcos Salas

DF. Supervisora del Servicio de Rehabilitación de la Fundación Jiménez Díaz.

Introducción

El sistema respiratorio tiene mecanismos eficientes de defensa y acondicionamiento del aire inspirado, sin embargo, en situaciones de enfermedad, aguda o crónica, estos mecanismos muchas veces no consiguen ser eficientes^{1,2}. En este sentido, las técnicas de fisioterapia respiratoria de desobstrucción ejercen una función importante, pues reducen la cantidad de secreciones de las vías aéreas, contribuyendo a mejorar la ventilación pulmonar¹.

La utilización de las técnicas facilitará la eliminación de las secreciones, la disminución del esfuerzo respiratorio y la reexpansión pulmonar, aumentando la eficiencia respiratoria y la funcionalidad global general^{3,4}.

Estudios recientes permiten innovar en las indicaciones de determinadas técnicas y en las modalidades practicadas por los fisioterapeutas. Sin embargo, todavía no existen evidencias científicas suficientes para determinar un patrón oro (*gold Standard*). El diagnóstico clínico continúa siendo el elemento determinante en la elección del tratamiento adecuado⁶.

Técnicas de modificación del flujo espiratorio

1. Espiraciones lentas

Las vías aéreas distales merecen una atención particular por la importancia funcional de esta región y porque constituyen una zona de alto riesgo de infecciones. La insuficiente depuración causará problemas funcionales graves debido a que la obstrucción es periférica y no afecta a los grandes troncos bronquiales. En estas circunstancias la tos o cualquier otra técnica de espiración forzada serán ineficaces en la movilización de secreciones.

En los años noventa aparecen las técnicas que utilizan como principio fisiológico la espiración lenta: la espiración lenta total con la glotis abierta en infralateral, el drenaje autógeno y la espiración lenta prolongada. Las técnicas de espiración lenta se basan en los mecanismos de deflación pulmonar que producen una reducción del diámetro de las vías aéreas distales con flujos espiratorios lentos⁸, siendo mejor toleradas por los pacientes.

Espiración lenta total con glotis abierta en infralateral

La espiración lenta total con glotis abierta en infralateral (ELTGOL) es una técnica selectiva, con flujo espiratorio lento, que actúa sobre las vías aéreas distales. Fue desarrollada por Guy Postiaux a partir de observaciones clínicas y estetoacústicas, confirmada por mediciones que evidencian la movilización contra gravedad de las secreciones de las vías aéreas medias y peri-

féricas⁹. El flujo lento, evita el colapso precoz de las vías aéreas distales, facilitando la progresión de las secreciones⁹.

La ELTGOL tiene dos mecanismos principales que van a producir una hiperventilación regional:

a.- Efecto de deflación: obtenido a partir de una espiración prolongada a bajo flujo hasta alcanzar el volumen residual (RV).

b.- Efecto de alternancia: expansión-compresión pulmonar: obtenido por medio de las variaciones cíclicas de volumen pulmonar.

c.- Efecto de la colocación del paciente en decúbito lateral: el pulmón afectado se colocará en posición infralateral. La adopción de esta postura favorece la deflación pulmonar por las variaciones de presión pleural, por la acción de la gravedad y por el peso de la masa visceral.

Según Postiaux, (1998) existen otros mecanismos fisiológicos comunes que se manifiestan en todas las técnicas de espiración lenta:

- Aumento de la interacción gas-líquido: sus efectos son conocidos en las vías aéreas proximales, pero también se pueden presentar los efectos de cizallamiento sobre las secreciones en las vías aéreas más periféricas.

- Efecto mecánico asociado a la licuación: ayuda al transporte mucociliar por la acción de aclaramiento y por el desplazamiento de surfactante a las vías aéreas.

- Flujo laminar: predominantemente en la espiración lenta acentúa el fenómeno de cizallamiento sobre el moco.

- Estimulación nerviosa simpática: producida por la hiperventilación regional, favorece la actividad ciliar, aumentando la velocidad de depuración.

- Efecto de concentración centripeta: por retracción y deflación bronquial obtenidos en la fase espiratoria.

2. Espiraciones forzadas

Las espiraciones forzadas consisten en generar flujos espiratorios altos, de tipo turbulento, con aumentos importantes de la presión pleural. Estos producirán disminuciones del diámetro de las vías aéreas proximales, debido al efecto del punto de igual presión, que se traducirá en un aumento de la velocidad del aire desplazado a través de los bronquios y por tanto, de la fricción de las moléculas de gas sobre las secreciones.

Técnica de Espiración Forzada (TEF)

La TEF o *huffing* es una maniobra de espiración forzada que consiste en la combinación de uno o dos *huffings*, inspiraciones a altos volúmenes pulmonares, a capacidad pulmonar total (CPT) seguidas de espiraciones a alta velocidad¹⁴.

La TEF aumenta el aclaramiento mucociliar debido al incremento de la interacción gas-líquido y reduce la viscoelasticidad de la secreción por el efecto de compresión y oscilación de las paredes de

las vías aéreas durante la espiración^{5,12}. El desplazamiento de las secreciones se basa en la aparición del punto de igual presión^{5,11}.

Comparada con la tos, la TEF genera menores presiones intrapulmonares, produciendo menor compresión de las vías aéreas y mayor transporte de la secreción de las zonas intermedias¹⁴. Para evitar los efectos negativos de la TEF, se debería introducir el ciclo activo respiratorio con objeto de prevenir la obstrucción por broncoespasmo^{5,11,12}.

3. Ciclo activo de las técnicas respiratorias

El ciclo activo de las técnicas respiratorias (CATR) fue descrito inicialmente por Thompson y Thompson en la década de los 60 para mejorar el aclaramiento de las secreciones en asmáticos¹¹ y posteriormente desarrollado por Pryor y Weber¹².

El CATR se basa en los principios de espiración forzada combinada con la ventilación dirigida. Persigue el aumento de la interacción mediante la producción de puntos de igual presión, introduciendo un periodo previo de expansión torácica para aumentar el volumen pulmonar en la zona donde se localizan las secreciones. Después de la espiración forzada se realiza un control ventilatorio con el objetivo de evitar el colapso bronquial⁷.

Es un método flexible que puede ser adaptado a cualquier paciente de diferente edad y puede ser usado independientemente de que el paciente colabore o no^{10,12,13}.

El CATR presenta las siguientes fases:

- Control respiratorio (CR).
- Ejercicios de expansión torácica (EET).
- Técnica de espiración forzada (TEF).

Según la literatura, el CATR presenta las siguientes ventajas⁵:

- Aumento de la expectoración.
- Reducción del tiempo de tratamiento.
- Ausencia de desaturación.
- Mejora de la función pulmonar, principalmente en los parámetros FEV₁, FVC y FEF_{25-50%}^{11,12}.
- No aparición de obstrucción al flujo aéreo en pacientes con fibrosis quística, asma o EPOC.

Bibliografía

1. Gava MV. Manobras de higiene brônquica. In: Gava MV, Picanço PSA. *Fisioterapia Pneumológica*. Manole, Barueri 2007; 3:65-94.
2. Mayer AF, Cardoso F, Velloso M, Ramos RR. *Fisioterapia respiratória*. In: Tarantino AB. *Doenças Pulmonares Guanabara Koogan* 2002; 5ª. ed. 25:536-48.
3. Velloso M, Grans R, Shimada S, Ghion LGM. *Fisioterapia respiratória – Aspectos do atendimento hospitalar, ambulatorial e Home-care*. In: Terra. Filho M, Fernandes AL, Stirbulov R. *Pneumologia atualização e reciclagem*. Vivali, São Paulo 2001; 34:1-14.

4. Scanlan CL, Myslinski MJ. Terapia de Higiene Brônquica. In: Scanlan CL, Wilkins RL, Stoller JK. *Fundamentos da terapia respiratória de Egan*. Manole, São Paulo 2000; 36:817-43.
5. Pryor JA. *Physiotherapy for airway clearance in adults*. Eur Respir J 1999; 14:1418-24.
6. Postiaux G. Kinésithérapie et pathologie du poumon profond: les techniques inspiratoires lentes pour l'épuration des voies aériennes périphériques. *Rev Mal Respir* 2000; 17:15315-18.
7. Postiaux G. Kinésithérapie et pathologie du poumon profond: les techniques inspiratoires lentes pour l'épuration des voies aériennes périphériques. *Rev Mal Respir* 2000; 17:15315-18.
8. Postiaux G, Ladha K. et al. La kinésithérapie respiratoire du tout-petit (< 24 mois) guidée par l'auscultation pulmonaire. *Rev Fr Allergol* 1997; 37 (2): 206-22.
9. Postiaux G. Principais técnicas fisioterapêuticas de higiene broncopulmonar em pediatria em: Postiaux, G. *fisioterapia respiratória pediátrica*. Artmed, Porto Alegre 2004; 6:135-233.
10. Savci S, Ince DI, Arıkan H. A comparison of autogenic drainage and the active cycle of breathing techniques in patients with chronic obstructive pulmonary diseases. *J Cardiopulm Rehabil* 2000; 20:(1)37-43.
11. Lapin CD. Airway physiology, autogenic drainage, and active cycle of breathing. *Respir Care* 2002; 47:(7)778-85.
12. Pryor JA, Webber BA. *Pediatria em Fisioterapia para problemas respiratórios e cardíacos*. 2ª ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro 1998; 13:234-63.
13. Cecins NM, Jenkins SC, Pengelley J, Ryan G. The active cycle of breathing techniques—to tip or not to tip? *Respir Med* 1999; 93:(9)660-5.
14. McCool FD, Rosen MJ. Nonpharmacologic airway clearance therapies: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129:250-9.

Técnicas mecánicas de desobstrucción de las vías aéreas

D. Miguel R. Gonçalves

Lung Function and Rehabilitation Unit – Pulmonary Medicine Department.
Intensive Care Unit – Emergency Department.
University Hospital of S. João.

Introducción

El mecanismo de aclaramiento mucociliar y la tos suelen ser eficaces para eliminar las secreciones obstructivas en individuos sanos, pero pueden dejar de serlo si hay una disfunción en estos sistemas o si existe una excesiva secreción bronquial. La secreción mucosa y el mecanismo de aclaramiento mucociliar son muy importantes para la integridad de las vías respiratorias y para la protección pulmonar. Se estima que el volumen de secreción mucosa en individuos sanos es de 10 a 100 ml por día¹.

La mucosidad se transporta desde el tracto inferior respiratorio hacia la faringe por medio del flujo de aire y del mecanismo de aclaramiento mucociliar. Una sobrecarga de la secreción normal, o problemas en el aclaramiento mucociliar reducen la función pulmonar e incrementan el riesgo de infección. Cuando existe daño ciliar importante y secreción excesiva, la tos pasa a ser un mecanismo extremadamente importante para la higiene de las vías respiratorias². La desobstrucción dependiente del flujo puede también aumentarse movilizándolo desde la periferia pulmonar hacia las vías respiratorias más proximales, donde una mayor profundidad de la tos y un mayor flujo espiratorio pueden mejorar la expectoración. Ésta es la razón de que con frecuencia se incluya la tos en la mayoría de las técnicas de fisioterapia respiratoria³.

La tos y la expectoración de la mucosidad son los síntomas más típicos en pacientes con trastornos de insuficiencia respiratoria. La desobstrucción mucociliar de las vías respiratorias puede ser deficiente si existen trastornos asociados con mecanismos de tos anómalos, o si hay alteración en la reología del moco, alteración del aclaramiento mucociliar o defectos estructurales de las vías respiratorias. Se realizan una gran variedad de intervenciones para mejorar la desobstrucción de las vías respiratorias, con el fin de mejorar la mecánica ventilatoria y el intercambio gaseoso y de prevenir atelectasias e infecciones⁴.

Durante años se han utilizado técnicas para mejorar el aclaramiento mucociliar normal y la eficacia de la tos al tratar a pacientes con trastornos respiratorios de distintas etiologías. En los últimos años se han desarrollado nuevas tecnologías y técnicas más avanzadas que resultan más cómodas y eficaces para la mayoría de los pacientes. En casi todo el mundo se ha sustituido el drenaje postural con percusión manual y con vibración, por técnicas más independientes y eficaces, como el ciclo activo respiratorio, el drenaje autógeno, el R-C Cornet®, el Flutter®, la máscara de

presión espiratoria positiva (PEP), la oscilación de la pared torácica por alta frecuencia, la ventilación percusiva intrapulmonar y la insuflación-exsuflación mecánica². Las pruebas que avalan estas técnicas son variables y la bibliografía es confusa y a veces conflictiva en cuanto a las indicaciones clínicas de cada técnica, quizá debido a que en distintos lugares del mundo y a lo largo de los años, los fisioterapeutas las aplican con distinta intensidad, duración o frecuencia⁵.

En pacientes con problemas respiratorios en fase inicial, el 90% de los episodios de fallo respiratorio son el resultado de la incapacidad de liberar las vías respiratorias de mucosidades de manera eficaz durante una congestión torácica recurrente⁶. Aunque el uso de ayudas musculares respiratorias es la intervención más importante para eliminar la secreción de las vías respiratorias en pacientes con debilidad muscular inspiratoria y espiratoria, estas ayudas pueden no expulsar de forma adecuada las secreciones de las vías respiratorias periféricas más pequeñas (más de 6 ramificaciones de la traquea), el flujo que se crea puede no ser suficiente para eliminar las secreciones que obstruyen éstas⁷. En estos casos y en pacientes con disfunción muscular bulbar grave, que aspiran secreciones de las vías respiratorias superiores, es importante considerar otros métodos que movilicen de forma gradual la mucosidad y los residuos de las vías respiratorias. Además, está demostrado que en episodios agudos de insuficiencia respiratoria, la morbilidad y la mortalidad se pueden reducir sin hospitalización, realizando un protocolo de tratamiento correcto y eficaz⁸.

Deficiencias en la eliminación de la mucosidad e indicaciones clínicas de las técnicas de desobstrucción de las vías aéreas en pacientes con enfermedades respiratorias

En condiciones normales la producción de secreción es pequeña y la tos voluntaria es improductiva, sin embargo cuando existe alguna enfermedad, como la bronquitis aguda, cambian los componentes moleculares de las secreciones, la producción aumenta y se forman esputos a partir de moco, células inflamatorias, restos celulares y bacterias. La alteración de la secreción normal o del aclaramiento mucociliar perjudica la función y la protección pulmonar y aumenta el riesgo de infección⁹. Sin embargo, no está claro si la hipersecreción únicamente produce inflamación o es también la causa de cambios patológicos. Hay incluso indicios de que la estasis mucosa protege contra el material inhalado¹⁰.

Cuando existe gran daño ciliar e hipersecreción mucosa, un aclaramiento mucociliar dependiente del flujo, como la tos, pasa a adquirir un papel protagonista para la higiene de las vías respiratorias. Como resultado de un incremento en la producción mucosa y de una mala respuesta ciliar relacionados con la inflamación, el aclaramiento mucociliar deja de ser capaz de mantener la permeabilidad de las vías respiratorias y es la tos la que debe expulsar el exceso de secreción¹¹. En las enfermedades pulmonares, caracterizadas por hipersecreción mucosa y por problemas en la desobstrucción de las vías respiratorias, este exceso de mucosidad se

expectora principalmente mediante la tos. La eficacia de la tos en movilizar las mucosidades depende de la magnitud del flujo espiratorio y de las presiones intratorácicas¹². La tos no es eficaz cuando los músculos respiratorios son débiles, o cuando la mucosidad se adhiere a las paredes de las vías respiratorias.

Una obstrucción mucosa grave en las vías respiratorias periféricas puede producir un cambio en el volumen pulmonar, tanto en la proporción volumen residual (VR) / capacidad pulmonar total (CPT), como en el volumen de reserva espiratoria. Una cantidad menor de mucosidad, que no obstruya completamente las vías, puede tener efecto en las variables del flujo espiratorio forzado^{2,5,11}. En pacientes con problemas respiratorios crónicos, la estasis mucosa puede producir obstrucción bronquial y una expectoración crónica, lo que conlleva problemas tanto físicos como sociales. La retención mucosa puede también producir cambios patológicos en los pulmones y contribuir al avance de las enfermedades respiratorias. Por esto, no es de extrañar que en pacientes con problemas respiratorios crónicos, la hipersecreción se asocie con un aumento de la mortalidad¹³ y con el desarrollo de infecciones en el tracto respiratorio.

El mecanismo de desobstrucción mucociliar y la higiene bronquial suele disminuir en pacientes con problemas respiratorios tales como el asma, la EPOC o la fibrosis quística y en pacientes con afecciones neuromusculares y, por lo tanto, con disfunción en el mecanismo de la tos o en el control de la glotis.

Una acumulación de mucosidad en las vías respiratorias puede contribuir a la obstrucción bronquial en pacientes con bronquitis crónica, o con un episodio agudo de asma. La retención de mucosidad puede conllevar cambios patológicos en los pulmones y contribuir a la evolución de problemas en las vías respiratorias.

En pacientes asmáticos, los síntomas más comunes son la disnea y el broncoespasmo, que pueden solucionarse con terapia broncodilatadora, pero ésta, probablemente, no tenga efecto alguno en el transporte mucociliar¹⁴. La hipersecreción suele aparecer en episodios agudos de asma y normalmente la deficiente movilidad de la mucosidad se debe a una reducción de la actividad ciliar¹⁵. La hipersecreción y los cambios en la reología y en las propiedades superficiales del moco pueden también producir una reducción de la actividad ciliar¹⁶. En estos pacientes la movilidad de la mucosidad puede recuperarse o permanecer reducida a pesar de los cambios favorables en la viscoelasticidad del moco tras la exacerbación.

En pacientes con EPOC existe disnea permanente y persistente y obstrucción de las vías respiratorias, que no es completamente reversible con terapia. Normalmente en estos pacientes el transporte mucociliar no es problemático hasta que no haya una crisis aguda. Durante una crisis de EPOC suele haber hipersecreción producida por infección bacteriana. El aumento de la secreción y la desobstrucción ineficaz de las vías respiratorias se asocian con un fallo de ventilación no invasiva y, en episodios agudos de EPOC, es necesaria intubación endotraqueal y ventilación mecánica. La duración de la ventilación mecánica está correlacionada con la mortalidad hospitalaria¹⁷.

La fibrosis quística (FQ) es una afectación relativamente común, hereditaria y limitante. Las manifestaciones clínicas más importantes son: retención del esputo, capacidad de ejercicio disminuida, disminución de la función pulmonar y disnea¹⁸.

Un defecto genético causa secreción mucosa anómala en las vías respiratorias, que puede derivar en obstrucción de éstas y en acumulación de mucosidad, lo que predispone a infecciones e inflamación de las vías respiratorias que, a su vez, provoca más secreción mucosa. La inflamación pulmonar y la infección persistente son los factores que más contribuyen a los problemas en las vías respiratorias y a la pérdida progresiva de la función respiratoria. Aunque la mucosidad bronquial se considera un problema mayor en la fibrosis quística que en la EPOC, las características reológicas del esputo en la fibrosis quística son comparables a las del paciente con bronquitis crónica^{16,19}.

Los métodos de tratamiento para aumentar el aclaramiento mucociliar son esenciales para mejorar el estado del aparato respiratorio y para reducir el avance de la enfermedad pulmonar. La fisioterapia engloba una serie de intervenciones (que incluyen desobstrucción y entrenamiento físico) que tienen como meta reducir el avance de los problemas respiratorios en la fibrosis quística. Existen técnicas muy diferentes, pero en general, el objetivo es disminuir el avance de la enfermedad, mejorando el mecanismo normal de aclaramiento mucociliar de los pulmones y facilitando la expectoración²⁰.

Evaluación/monitorización del paciente para la toma de decisiones clínicas

La evaluación clínica del paciente se compone de: estudio de los síntomas de hipoventilación alveolar aguda y crónica, anamnesis, examen físico, evaluación de la tos y sencillos test de función pulmonar. Para el estudio del aclaramiento mucociliar se ha utilizado principalmente la técnica de evaluación de la movilización mucosa a través del árbol bronquial por medio de marcadores radiactivos, así como la medición del volumen de mucosidad expectorada²¹.

Las intervenciones de fisioterapia respiratoria se pueden evaluar utilizando distintas variables de respuesta, como la evaluación del transporte mucoso bronquial, la medición de la cantidad de expectoración, la función pulmonar, el uso de fármacos, la frecuencia de exacerbaciones agudas y la calidad de vida del paciente²⁵.

Examen físico

Los resultados del examen físico dependen del momento en el que se encuentre la enfermedad. En las fases iniciales, los movimientos ventilatorios son satisfactorios, la maniobra de la tos es normal, la producción de mucosidad es baja y el individuo es capaz de realizar la maniobra de Valsalva. La estabilidad respiratoria comienza a estar en riesgo cuando aparecen los síntomas mecánicos ventilatorios y el paciente tiene respiración paradójica. Normalmente los pacientes con problemas en la medula espinal y los niños con miopatías tienen debilidad en los músculos intercostales y tienen respiración predominantemente diafragmática, en estos casos el volumen de la pared

torácica disminuye durante la inspiración y los pequeños movimientos ventilatorios se realizan con mucha participación de los músculos accesorios y con esfuerzos de tos improductivos. Esto produce mucho sufrimiento debido a la sensación de disnea y a la acumulación de mucosidad^{6,22-24}. La auscultación pulmonar muestra exceso de secreción y escasa movilidad efectiva.

Las mediciones de saturación de oxígeno (SaO_2) y de CO_2 al final de la espiración (et-CO_2) son muy importantes para evaluar los problemas respiratorios. Los análisis rutinarios de gases en sangre arterial no están justificados en estos pacientes. El dolor provocado por la punción arterial produce hiperventilación. Una revisión superficial de la presión arterial de oxígeno (PaO_2) y de la SaO_2 es mucho menos útil, como guía para una ventilación asistida y para la eliminación de secreciones de las vías respiratorias, que una monitorización continua de la SaO_2 . Si el valor inicial de SaO_2 es menor del 95% se le pide al paciente que aumente el esfuerzo respiratorio, si de esta manera se normaliza, significa que el bajo valor inicial era debido, en gran medida, a una hipoventilación. Si al incrementar o normalizar la ventilación alveolar la SaO_2 no se normaliza, es que hay una alteración grave de la relación ventilación-perfusión y una acumulación de secreciones^{8,25}.

La eficacia de las mediciones de EtCO_2 y de CO_2 transcutáneo es prácticamente igual en niños mayores que en los adultos. Con los sensores disponibles actualmente estos últimos se correlacionan muy bien con la PaCO_2 . Aunque ambos pueden ser exactos al evaluar la PaCO_2 , cuando ésta se mantiene estable durante los mecanismos de ventilación, y evaluar de manera óptima los resultados de la terapia, ambos pueden subestimar el incremento de hipercapnia^{13,26,27}.

Función pulmonar y test de la tos

La evaluación de las intervenciones fisioterápicas, sólo mediante un test de la función pulmonar, no deriva en conclusiones válidas, sin embargo, se sabe que la retención de mucosidad tiene un fuerte impacto en la función pulmonar y en el intercambio gaseoso; que la retención mucosa grave puede causar una disminución aguda de la capacidad vital (CV), CV forzada, cantidad de flujo, así como de la SaO_2 ; que pacientes con una obstrucción grave de las vías respiratorias tienen más dificultad para expectorar y que pacientes con tos ineficaz y baja CV tienen problemas respiratorios graves en presencia de acumulación de secreciones. Una correcta evaluación de la función pulmonar y de los parámetros de la tos puede predecir el éxito del tratamiento mediante fisioterapia respiratoria.

Control de la mucosidad y técnicas de aclaramiento mucociliar de las vías respiratorias

Hace tiempo que las técnicas para controlar y regular la movilización de secreciones de las vías respiratorias se recomiendan en pacientes con problemas de aclaramiento mucociliar o cuando el mecanismo de la tos es ineficaz. Los objetivos de esta terapia son reducir la obstrucción, mejorar el aclaramiento mucociliar y la ventilación y optimizar el intercambio gaseoso.

Propuestas para prevenir la retención de secreciones incluyen la farmacoterapia, para reducir la hipersecreción o para fluidificarla, y la aplicación de fisioterapia respiratoria. La fisioterapia respiratoria se define como la aplicación externa de una combinación de fuerzas que aumentan la movilidad de la mucosidad y que incluyen el drenaje postural, los ejercicios respiratorios, la percusión y la vibración torácica manual, las técnicas instrumentales autónomas y la tos asistida manual.

Estudios en los que se investigan los resultados de la desobstrucción de las vías respiratorias suelen ser difíciles de evaluar, porque los tratamientos que se realizan no están estandarizados. La disponibilidad de equipos, el conocimiento de las técnicas, así como diferencias culturales en la aplicación confunden los resultados. La fisioterapia respiratoria no parece beneficiar a los pacientes que se están recuperando tras una exacerbación aguda de EPOC o de neumonía, ya que estas enfermedades se caracterizan por patología intersticial y ésta no se modifica por las intervenciones físicas en las vías respiratorias^{11,17,28}. Se necesitan más estudios para identificar pacientes y otras circunstancias en las que la fisioterapia respiratoria tenga riesgo de complicaciones o produzca efectos adversos.

Técnicas instrumentales para la movilización de la mucosidad

En la mayoría de los programas de fisioterapia respiratoria se utilizan métodos que facilitan la desobstrucción de las vías respiratorias, utilizando técnicas específicas, que producen patrones respiratorios especiales, como la presión espiratoria positiva (PEP), el Flutter y el Cornet.

El desarrollo y la utilización de la ventilación por presión espiratoria positiva (PEP) comenzó en Dinamarca, en los años 80, y en la actualidad es muy utilizada en Europa y está ampliándose su aceptación en Norteamérica. La aplicación de la PEP se basa en la hipótesis de que la mucosidad en las vías respiratorias periféricas pequeñas se moviliza de manera más eficaz por medio de la tos

o de la espiración forzada cuando se aumenta la presión y el volumen alveolar distal a la secreción mucosa.

La PEP se aplica normalmente respirando a través de una mascarilla o de una boquilla con un tubo inspiratorio con una válvula unidireccional y un tubo espiratorio con resistencia espiratoria variable (figura 1). Esto crea una presión espiratoria positiva durante la espiración^{2,16,29}.

Se inserta un manómetro entre la válvula y la resistencia para medir la presión, que debería ser de 10 ± 20 cmH₂O a media espiración. Se realiza una respiración a volumen corriente, con



Figura 1. PEP con boquilla.

una espiración levemente activa y se retiene el volumen del pulmón a un nivel alto, evitando una espiración completa. Para eliminar las secreciones que se han movilizado se utiliza la técnica de espiración forzada. La duración y la frecuencia del tratamiento se ajustan para cada individuo. La PEP incrementa el gradiente de presión entre los alveolos abiertos y cerrados, lo que tiende a mantener la permeabilidad alveolar. Esto incrementa la capacidad residual funcional (CRF) y reduce la resistencia en las vías respiratorias pequeñas y colaterales.

Se puede prescribir PEP de alta o baja presión. La prescripción de PEP de alta presión requiere que el paciente realice maniobras de capacidad vital forzada en distintas resistencias espiratorias con la mascarilla conectada al espirómetro. Los posibles beneficios en el transporte de la mucosidad de la PEP y de la PEP de alta presión todavía tienen que ser demostrados, sin embargo la PEP es útil pues incrementa, al menos temporalmente, el volumen pulmonar.

El Flutter es una combinación de PEP y oscilación de una columna de aire aplicada en la boca. Es una manera económica de oscilar una columna de aire a la vez que se genera una presión espiratoria positiva. El paciente espira a través de una boquilla llamada Flutter VRPI[®], que tiene una pequeña bola de acero inoxidable que sube durante la espiración y produce PEP; posteriormente, al caer, produce una interrupción en el flujo espiratorio. El efecto movilizador de la mucosidad parece ser debido tanto al aumento del calibre de las vías respiratorias, por el incremento de presión espiratoria, como a las oscilaciones del flujo provocadas por la oscilación de la bola³⁰. Además, también por los movimientos de la bola se producen aceleraciones intermitentes del flujo aéreo.

Este sistema ayuda a liberar las secreciones, a que se transporten a las vías respiratorias centrales y a que se eliminen mediante una exhalación profunda a través del dispositivo, con la ayuda de la tos y/o la espiración con glotis abierta². Es necesario que se realicen estudios controlados exhaustivos antes de que esta técnica pueda ser ampliamente recomendada.

Otro sistema que sigue los mismos principios fisiológicos que el Flutter es el RC Cornet[®], un tubo de plástico curvado con un tubo-válvula sin látex (figura 2). Durante la espiración a través del Cornet, se genera presión espiratoria positiva y vibración oscilatoria de aire en las vías respiratorias. Se puede utilizar en cualquier posición, ya que es independiente de la fuerza de la gravedad. El flujo, la presión y la frecuencia de las oscilaciones se pueden ajustar



Figura 2. RC Cornet[®].

para cada paciente. Como en el Flutter, la secreción se moviliza a las vías aéreas centrales y se eliminan con la tos o con una espiración con la glotis abierta.

El efecto que producen estas tres técnicas en la viscoelasticidad del esputo es muy importante y evidente en la práctica clínica. Hay estudios que demuestran que tras este tipo de tratamientos hay una disminución de la viscoelasticidad del esputo, y se piensa que esta disminución mejora el aclaramiento mucociliar; pero es interesante apuntar que no existen estudios que comparen las diferencias en cuanto a la cantidad del esputo expectorado durante las sesiones de tratamiento.

Utilización de ayudas mecánicas para los músculos respiratorios en el tratamiento de las secreciones

En el tratamiento de las secreciones, las ayudas para los músculos respiratorios son dispositivos y técnicas que conllevan aplicación mecánica de fuerzas al cuerpo o cambios de presión intermitentes en las vías respiratorias, para ayudar a la función muscular espiratoria y a la desobstrucción mucosa de estas vías. Los distintos dispositivos producen: oscilación de la pared torácica con alta frecuencia, que crea cambios en la presión atmosférica con oscilaciones alrededor del tórax y del abdomen; ventilación percusiva intrapulmonar, que crea una frecuencia rápida ajustada por percusión interna para el transporte del moco a las vías respiratorias grandes; y dispositivos de insuflación-exsuflación, que producen cambios de fuerza y de presión directamente en las vías respiratorias, para ayudar a los músculos espiratorios a mejorar el mecanismo de la tos y a los músculos inspiratorios, a la expansión de los pulmones.

Insuflación-exsuflación mecánica

En 1951, Barach et al. describieron un accesorio exsuflador para el respirador de Drinker (pulmón de acero)³¹. Este dispositivo utilizaba un motor aspirador con una válvula solenoide de 12,7 cm, conectada a un orificio del respirador. Con la válvula cerrada, el motor desarrollaba una presión negativa de -40 mmHg; a presión negativa máxima, la válvula se abría provocando el retorno súbito a la presión atmosférica en 0,06 segundos, produciendo una exsuflación pasiva. Esto produjo, en seis pacientes con poliomielitis conectados a un respirador, un incremento en un 45% del pico de flujo de tos (PFT). Se obtuvo un incremento adicional realizando, al mismo tiempo, una compresión abdominal con la válvula abierta.

Estas técnicas fueron lo suficientemente eficaces para que los investigadores dijeran que la exsuflación provocada por este dispositivo “reemplaza completamente la broncoscopia como forma de mantener las vías respiratorias libres de secreciones densas^{32,33}. Estas investigaciones derivaron en la fabricación y mejora de un exsuflador a presión negativa, llamado “Cof-flator”, que inició el concepto de insuflación-exsuflación mecánica para el aclaramiento de las secreciones. En 1995 estuvo disponible un dispositivo de ciclo automático y en 2001 se renombró como “Cough-Assist™”.

El insuflador-exsuflador (Cough Assist™, J. H. Emerson Co., Cambridge, MA) produce una insuflación profunda (a una presión positiva de 30 - 50 cmH₂O) seguida, inmediatamente, por una

exsuflación profunda (a una presión negativa de -30 - -50 cmH₂O). Las presiones y los tiempos de aplicación se pueden ajustar de manera independiente³⁴. Con un tiempo inspiratorio de 2 segundos y el espiratorio de 3 segundos existe una buena correlación entre la presión utilizada y el flujo obtenido⁷.

Se aplica una presión abdominal a la vez que la exsuflación, excepto después de las comidas³⁵.

La insuflación-exsuflación mecánica se puede aplicar con mascarilla oro-nasal (figura 3), boquilla simple o mediante un tubo translaringeo o traqueotómico, en este último caso el manguito, si existe, debe estar inflado³⁶.

El Cough Assist™ puede ser de ciclo automático o manual. El de ciclo manual facilita la coordinación, entre el paciente y el asistente, de la inspiración-espiración con la insuflación-exsuflación, pero son necesarias más manos para hacer la compresión abdominal, sujetar la mascarilla y regular la máquina. Uno de los tratamientos consiste en 5 ciclos de insuflación-exsuflación mecánica o tos asistida mecánica, seguidos de un corto periodo de respiración normal o de uso del respirador para evitar la hiperventilación. Las presiones de insuflación y de exsuflación son casi siempre de +35 a +60 cmH₂O y de -35 a -60 cmH₂O. La mayoría de los pacientes utilizan presiones de 35-45 cmH₂O. En modelos experimentales se han utilizado presiones de +40 y -40 cmH₂O y se ha visto



Figura 3. Insuflación-exsuflación mecánica a través de mascarilla oro-nasal en un paciente monitorizado con enfermedad pulmonar.

que producen picos de flujos y de CV a máxima espiración forzada^{7,37,38}. Muchos tratamientos se dan en una sola sesión, hasta que ya no se expulsan más secreciones o hasta que la desaturación provocada por la mucosidad sea solucionada. Para las infecciones respiratorias se debe utilizar cada pocos minutos y a diario. Aunque no se suelen necesitar fármacos para que el insuflador-exsuflador mecánico sea eficaz, en pacientes con problemas neuromusculares, la fluidificación del esputo mediante el tratamiento con aerosol caliente puede mejorar la exsuflación cuando las secreciones son espesas.

El uso de la insuflación-exsuflación mecánica para las vías respiratorias superiores puede ser eficaz en niños desde los 11 meses de edad, pues estos pacientes tan pequeños se pueden acostumbrar a él y utilizarlo de manera eficaz sin llorar, ni cerrar la glotis. Los niños de entre 2 años y medio y 5 pueden cooperar y toser cuando se les solicita. También se utilizan en los niños las compresiones abdominales durante la exsuflación^{39,40}.

Tanto a través de las vías respiratorias superiores como de los tubos insertados en éstas, la succión, el 90% de las veces, no llega al bronquio principal izquierdo; sin embargo, este dispositivo proporciona el mismo flujo de exsuflación en el bronquio principal izquierdo que en el derecho, sin ser incómodo y sin lesionar las vías respiratorias, como hace la succión traqueal, y puede ser eficaz cuando la succión no lo es.

Los pacientes suelen preferir la insuflación-exsuflación mecánica a la succión por la comodidad, la efectividad y por parecerles menos cansada^{41,42}.

Las contraindicaciones de esta técnica son el barotrauma, la existencia de bulla, el enfisema o la hiperreactividad bronquial⁴³. Continúa sin haber publicaciones que contradigan la eficacia o que describan las complicaciones importantes de la insuflación-exsuflación mecánica. Incluso cuando se utiliza tras cirugía abdominal, o tras cirugía de la pared torácica no se producen problemas en las suturas^{44,45}.

Los efectos secundarios, como el neumotórax, la aspiración o la hemoptisis se han reducido considerablemente teniendo en cuenta las contraindicaciones. Por otro lado, los burbujeos y la distensión abdominal son raros y pueden eliminarse disminuyendo la presión de insuflación.

Ventilación percusiva intrapulmonar (VPI)

La ventilación percusiva intrapulmonar (Percussionaire™, Breas Medical, Inc) (figura 4) es un dispositivo de desobstrucción de las vías respiratorias que suministra simultáneamente aerosoles y percusión intratorácica. Este método, que es una modalidad modificada de la ventilación positiva intermitente, suministra un flujo de gas a alta frecuencia (50-550 ciclos/min) que actúa sobre la propia respiración del paciente, lo que produce un efecto global de percusión interna en los pulmones y provoca la desobstrucción del árbol bronquial periférico. Las percusiones (subvolumen corriente) se producen continuamente a través de un circuito respiratorio abierto (denominado Phasitron), que funciona por aire comprimido a 20-40 psi (1,4-2,8 bar). Los pulsos de gas a alta

frecuencia expanden los pulmones, producen vibración y ensanchan las vías respiratorias, lo que permite la llegada de aire a las unidades pulmonares más distales, por detrás de las zonas donde hay acumulación de secreciones⁴⁶⁻⁴⁸. El tratamiento con este dispositivo se ajusta para la comodidad del paciente y según el movimiento torácico.

El paciente inicia el flujo de aire y durante la inspiración el flujo pulsátil se convierte en percusión interna. La interrupción del flujo inspiratorio permite una espiración pasiva. Esta técnica demuestra ser tan eficaz para la desobstrucción como la fisioterapia respiratoria estándar, en pacientes con acúmulo de secreciones de distintas etiologías, como la fibrosis quística⁴⁹, exacerbaciones agudas de la EPOC⁵⁰ y distrofia muscular de Duchenne⁴⁶.

La ventilación percusiva intrapulmonar se puede realizar con boquilla, mascarilla e incluso con tubo endotraqueal y traqueotomía⁵¹. Los principales objetivos de esta técnica son reducir la viscosidad de la secreción, promover el reclutamiento alveolar profundo, mejorar el intercambio gaseoso, hacer un “masaje” vascular y proteger las vías respiratorias contra el barotrauma. La principal contraindicación es la presencia de hemorragia alveolar difusa con inestabilidad hemodinámica. Otras contraindicaciones relativas son: hemoptisis activa o reciente, embolismo pulmonar, enfisema subcutáneo, fístula broncopleurales, cirugía exofágica, lesión medular reciente, raquiánestesia



Figura 4. Ventilación percusiva intrapulmonar (Percussionaire™, Breas Medical, Inc).

o lesión medular aguda, presencia de marcapasos subcutáneo o transvenoso, presión intracraneal incrementada, hipertensión descontrolada, sospecha de tuberculosis o tuberculosis confirmada, broncoespasmo, empiema o derrame pleural y edema pulmonar cardiogénico agudo.

Oscilación de la pared torácica por alta frecuencia (HFCWO) (High-frequency chest wall oscillation)

En 1939 se reconoció que la ventilación alveolar y la circulación sanguínea se favorecían aplicando, alternativamente, presiones negativas y positivas debajo de una coraza torácica. J. H. Emerson desarrolló, a principio de los años 50, el primer chaleco para oscilación de la pared torácica por alta frecuencia, el Ucyclist-B Vest, para facilitar el aclaramiento de la secreción bronquial, pero éste sólo producía oscilación durante parte del ciclo respiratorio. Barach, en 1966, describió el uso de un dispositivo similar para pacientes con asma bronquial crónico y enfisema⁵².

Durante la HFCWO se aplican pulsos de aire a presión positiva sobre la pared torácica. Se puede aplicar oscilación y vibración externamente a la pared torácica o al abdomen por



Figura 5. Oscilación de la pared torácica por alta frecuencia (Hayek™ oscillator, Breasy Medical Equipment Inc., Stanford, CN).

medio de cambios oscilantes bruscos en la presión del chaleco (ThAIRapy Vest™, American Biosystems, Inc., St. Paul, MN), o de presiones oscilatorias cíclicas bajo la coraza torácica (Hayek™ oscillator, Breasy Medical Equipment Inc., Stanford, CN) (figura 5). El ThAIRapy Vest™ produce una oscilación de 5 a 25 Hz. La vibración mecánica se realiza con una frecuencia de hasta 40 Hz. La vibración se aplica durante el ciclo respiratorio completo o sólo durante la espiración. La relación inspiración-espiración ajustable del oscilador Hayek permite cambios de presión inspiratoria y espiratoria asimétricos (por ejemplo de +3 a -6 cmH₂O), lo que favorece una mayor velocidad del flujo en la exsuflación, para movilizar las secreciones. Las presiones iniciales pueden ajustarse con valores negativos, atmosféricos

o positivos según comience la oscilación por debajo, en, o por encima de la capacidad residual funcional (CRF)^{16,53}.

El ThAIRapy Vest™ está diseñado para cubrir todo el tórax cuando el paciente está sentado derecho y debe extenderse hasta la parte superior del muslo. La presión se debe ajustar en un nivel alto o bajo para comodidad del paciente. El tiempo medio de cada sesión de tratamiento variará según la tolerancia del paciente, la cantidad y consistencia de las secreciones y la fase en la que esté la enfermedad (aguda o crónica)⁴⁸. Se recomienda el uso simultáneo de fármacos o solución salina por medio de aerosoles durante el tratamiento, lo que humidifica el aire y contrarresta la sequedad que produce el incremento del flujo⁵⁰.

La HFCWO puede actuar como mucolítico físico, reduciendo tanto la filancia como la viscoelasticidad de las mucosidades de manera que se facilite la desobstrucción mediante la tos^{16,47,54}. La HFCWO ha demostrado ser eficaz en favorecer el aclaramiento mucociliar en pacientes con problemas asociados a la hipersecreción pero que mantienen la función muscular, como es el caso de los pacientes con fibrosis quística (FQ)⁵⁴.

La HFCWO es una modalidad respiratoria externa no invasiva con eficacia probada en movilizar las secreciones de las vías respiratorias periféricas y en mejorar la reología del moco en pacientes con FQ, y se ha convertido en una técnica importante para este grupo de pacientes^{19,55,56}, utilizándose también para mejorar la movilidad de las secreciones en individuos sanos⁵⁷. Sin embargo, estos efectos beneficiosos sobre la desobstrucción y sobre los parámetros clínicos no son tan claros en otros grupos de pacientes, como en los pacientes con EPOC, ya que, uno de los efectos secundarios de la percusión y de la vibración es aumentar la obstrucción en estos pacientes^{28,58,59}.

Las contraindicaciones de la HFCWO son prácticamente las mismas que las de la VPI, y se añaden además: lesiones no estabilizadas en cabeza o cuello, quemaduras, heridas abiertas, infecciones o injertos de piel torácicos recientes, osteoporosis, osteomielitis, coagulopatías, fractura de cadera, contusión pulmonar, abdomen distendido y dolor en la pared torácica^{16,55}.

Conclusión

La hipersecreción, la movilidad reducida de la mucosidad y la obstrucción del flujo aéreo son alteraciones; mientras que la tos crónica y la expectoración o la disnea pueden limitar al paciente en sus actividades diarias y de ocio, y por lo tanto se les clasifica dentro de las discapacidades. El aclaramiento de las secreciones parece tener un gran impacto en la calidad de vida del paciente, ya que tiene una influencia directa en la mejoría de los síntomas relacionados con la acumulación de secreciones.

Existe un amplio debate sobre qué terapias deben utilizarse y cuándo. En general, la higiene bronquial mediante fisioterapia en la enfermedad obstructiva crónica y en la bronquiectasia además de eliminar los esputos, no produce efectos significativos en la función pulmonar. Estos no son datos suficientes que avalen o refuten el uso de ésta en este tipo de pacientes²⁸.

Es necesario realizar estudios con grupos homogéneos de pacientes con características bien definidas en cuanto a edad, sexo, diagnóstico, test iniciales de la función pulmonar y, si es posible, características de implicación del paciente.

Los efectos de las técnicas instrumentales y mecánicas de desobstrucción dependen de las características especiales de cada subgrupo: mecánica pulmonar, hiperreactividad bronquial, propiedades reológicas del moco y localización de la mucosidad en el árbol bronquial^{16,47}.

Bibliografía

1. Rubin BK. *Physiology of airway mucus clearance. Respir Care* 2002; 47:761-768.
2. Madden BP, Kariyawasam H, Siddiqi AJ, et al. Noninvasive ventilation in cystic fibrosis patients with acute or chronic respiratory failure. *Eur Respir J* 2002; 19:310-313.
3. Zahm JM, King M, Duvivier C, et al. Role of simulated repetitive coughing in mucus clearance. *Eur Respir J* 1991; 4:311-315.
4. McCool FD, Rosen MJ. Nonpharmacologic airway clearance therapies: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129:250S-259S.
5. Van der Schans CP, Postma DS, Koeter GH, et al. Physiotherapy and bronchial mucus transport. *Eur Respir J* 1999; 13:1477-1486.
6. Bach JR. Prevention of morbidity and mortality with the use of physical medicine aids: The obstructive and paralytic conditions. In: Bach JR, ed. *Pulmonary Rehabilitation*, Philadelphia, PA: Hanley & Belfus, Inc, 1996; 303-329.
7. Gómez-Merino E, Bach JR. Duchenne muscular dystrophy: prolongation of life by noninvasive ventilation and mechanically assisted coughing. *Am J Phys Med Rehabil* 2002; 81:411-415.
8. Tzeng AC, Bach JR. Prevention of Pulmonary Morbidity for patients with neuromuscular disease. *Chest* 2000; 118:1390-1396.
9. Wolkove N, Kamel H, Rotaple M, et al. Use of a mucus clearance device enhances the bronchodilator response in patients with stable COPD. *Chest* 2002; 121:702-707.
10. Olsen L, Midgren B, Wollmer P. Mucus clearance at rest and during exercise in patients with bronchial hypersecretion. *Scand J Rehabil Med* 1992; 24:61-64.
11. Van der Schans CP, Piers DA, Beekhuis H, et al. Effect of forced expirations on mucus clearance in patients with chronic airflow obstruction: effect of lung recoil pressure. *Thorax* 1990; 45:623-627.
12. Bennett WD, Foster WM, Chapman WF. Cough-enhanced mucus clearance in the normal lung. *J Appl Physiol* 1990; 69:1670-1675.
13. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:S77-S120.
14. Clarke SW, Pavia D. Lung mucus production and mucociliary clearance: methods of assessment. *Br J Clin Pharmacol* 1980; 9:537-546.
15. Hondras MA, Linde K, Jones AP. Manual therapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000: CD001002.
16. Van der Schans C, Bach J, Rubin BK. *Chest Physical Therapy: Mucus-mobilization Techniques*. in: Bach JR, ed. *Noninvasive mechanical ventilation* 2002; 1st edition: 259 – 284.

17. Trillo G, Von Planta M, Kette F. *ETCO2 monitoring during low flow states: clinical aims and limits. Resuscitation* 1994; 27:1-8.
18. Webber BA, Pryor JA. *Respiratory physiotherapy for cystic fibrosis. J Pediatr* 1989; 115:167-168.
19. Van der Schans C, Prasad A, Main E. *Chest physiotherapy compared to no chest physiotherapy for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD001401.
20. Bradley JM, Moran FM, Elborn JS. Evidence for physical therapies (airway clearance and physical training) in cystic fibrosis: an overview of five Cochrane systematic reviews. *Respir Med* 2006; 100:191-201.
21. King M. Physiology of mucus clearance. *Paediatr Respir Rev* 2006; 7 Suppl 1:S212-214.
22. Bach JR. Introduction to rehabilitation of neuromuscular disorders. *Semin Neurol* 1995; 15:1-5.
23. Bach J. *Noninvasive Mechanical Ventilation*. Philadelphia, Hanley & Belfus 2002.
24. Dean S, Bach JR. The use of noninvasive respiratory muscle aids in the management of patients with progressive neuromuscular diseases. *Respir Care Clin N Am* 1996; 2:223-240.
25. Bach JR, Bianchi C, Aufero E. Oximetry and indications for tracheotomy for amyotrophic lateral sclerosis. *Chest* 2004; 126:1502-1507.
26. Ishikawa Y, Bach JR. Nocturnal respiratory failure as an indication of noninvasive ventilation in the patient with neuromuscular disease. *Respiration* 1998; 65:226.
27. Bach J. Home mechanical ventilation for neuromuscular ventilatory failure: conventional approaches and their outcomes. Bach JR (ed). *Noninvasive Mechanical Ventilation* 2002; Philadelphia: 103-128.
28. Jones AP, Rowe BH. Bronchopulmonary hygiene physical therapy for chronic obstructive pulmonary disease and bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD000045.
29. Lannefors L, Wollmer P. Mucus clearance with three chest physiotherapy regimes in cystic fibrosis: a comparison between postural drainage, PEP and physical exercise. *Eur Respir J* 1992; 5:748-753.
30. Konstan MW, Stern RC, Doershuk CF. Efficacy of the Flutter device for airway mucus clearance in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1994; 124:689-693.
31. Barach AL, Beck GJ, Bickerman HA, et al. Mechanical coughing: studies on physical methods of producing high velocity flow rates during the expiratory cycle. *Trans Assoc Am Physicians* 1951; 64:360-363.
32. Beck GJ, Scarrone LA. Physiological effects of exsufflation with negative pressure (E.W.N.P.). *Dis Chest* 1956; 29:1-16.
33. Barach AL, Beck GJ. Exsufflation with negative pressure: physiologic and clinical studies in poliomyelitis, bronchial asthma, pulmonary emphysema and bronchiectasis. *Arch Intern Med* 1954; 93: 825-841.
34. Winck JC, Gonçalves MR, Lourenço C, et al. Effects of Mechanical Insufflation-Exsufflation on Respiratory Parameters for Patients With Chronic Airway Secretion Encumbrance. *Chest* 2004; 126:774-780.
35. Bach JR. Don't forget the abdominal thrust. *Chest* 2004; 126:1388-1389; author reply 1389-1390.
36. Bach JR, Smith WH, Michaels J, et al. Airway secretion clearance by mechanical exsufflation for post-poliomyelitis ventilator-assisted individuals. *Arch Phys Med Rehabil* 1993; 74: 170-177.
37. Duque Gonzalez P, Ferrando A, Garutti I, et al. [Noninvasive positive pressure ventilation during surgery in a patient with exacerbated chronic obstructive pulmonary disease]. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2004; 51:290-291.

38. Bach JR. Mechanical Insufflation-Exsufflation: Comparison of peak expiratory flows with manually assisted and unassisted coughing techniques. *Chest* 1993; 104:1553-1562.
39. Bach JR, Niranjani V, Weaver B. Spinal muscular atrophy type 1: A noninvasive respiratory management approach. *Chest* 2000; 117:1100-1105.
40. Niranjani V, Bach JR. Noninvasive management of pediatric neuromuscular ventilatory failure. *Crit Care Med* 1998; 26:2061-2065.
41. Garstang SV, Kirshblum SC, Wood KE. Patient preference for in-exsufflation for secretion management with spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 2000; 23:80-85.
42. Servera E, Sancho J, Zafra MJ, et al. Secretion management must be considered when reporting success or failure of noninvasive ventilation. *Chest* 2003; 123:1773; author reply 1773-1774.
43. Whitney J, Harden B, Keilty S. Assisted Cough: a new technique. *Physiotherapy* 2002; 88:201-207.
44. Williams EK, Holaday DA. The use of exsufflation with negative pressure in postoperative patients. *Am J Surg* 1955; 90:637-640.
45. Marchant WAF, R. Postoperative use of a CoughAssist device in avoiding prolonged intubation. *Br J Anaesth* 2002; 89:644-647.
46. Toussaint M, De Win H, Steens M, et al. Effect of intrapulmonary percussive ventilation on mucus clearance in duchenne muscular dystrophy patients: a preliminary report. *Respir Care* 2003; 48:940-947.
47. Hess DR. The evidence for secretion clearance techniques. *Respir Care* 2001; 46:1276-1293.
48. Langenderfer B. Alternatives to percussion and postural drainage. A review of mucus clearance therapies: percussion and postural drainage, autogenic drainage, positive expiratory pressure, flutter valve, intrapulmonary percussive ventilation, and high-frequency chest compression with the ThAIRapy Vest. *J Cardiopulm Rehabil* 1998; 18:283-289.
49. Varekojis SM, Douce FH, Flucke RL, et al. A comparison of the therapeutic effectiveness of and preference for postural drainage and percussion, intrapulmonary percussive ventilation, and high-frequency chest wall compression in hospitalized cystic fibrosis patients. *Respir Care* 2003; 48:24-28.
50. Vargas F, Bui HN, Boyer A, et al. Intrapulmonary percussive ventilation in acute exacerbations of COPD patients with mild respiratory acidosis: a randomized controlled trial [ISRCTN17802078]. *Crit Care* 2005; 9:R382-389.
51. Trawoger R, Kolobow T, Cereda M, et al. Clearance of mucus from endotracheal tubes during intratracheal pulmonary ventilation. *Anesthesiology* 1997; 86:1367-1374.
52. Bach JR. A historical perspective on the use of noninvasive ventilatory support alternatives. *Respir Care Clin N Am* 1996; 2:161-181.
53. Chaisson KM, Walsh S, Simmons Z, et al. A clinical pilot study: high frequency chest wall oscillation airway clearance in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* 2006; 7:107-111.
54. Hansen LG, Warwick WJ, Hansen KL. Mucus transport mechanisms in relation to the effect of high frequency chest compression (HFCC) on mucus clearance. *Pediatr Pulmonol* 1994; 17:113-118.
55. Schwardt JD, Neufeld GR, Baumgardner JE, et al. Noninvasive recovery of acinar anatomic information from CO2 expirograms. *Ann Biomed Eng* 1994; 22:293-306.
56. Darbee JC, Kanga JF, Ohtake PJ. Physiologic evidence for high-frequency chest wall oscillation and positive expiratory pressure breathing in hospitalized subjects with cystic fibrosis. *Phys Ther* 2005; 85:1278-1289.

57. Goldstein RS, De Rosie JA, Avendano MA, et al. Influence of noninvasive positive pressure ventilation on inspiratory muscles. *Chest* 1991; 99:408-415.
58. Wendelboe Nielsen O, Hansen S, Christensen P, et al. Repeatability of the acetylene rebreathing method in measuring cardiac output: influence of acetylene concentration. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990; 34:354-357.
59. Jones A, Rowe BH. Bronchopulmonary hygiene physical therapy in bronchiectasis and chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Heart Lung* 2000; 29:125-135.

Permeabilización de la vía aérea en el paciente pediátrico

D. Guy Postiaux

Centre Hospitalier Notre-Dame et Reine Fabiola, service de médecine interne,
73 avenue du Centenaire, 6061 MONTIGNIES-SUR-SAMBRE-Belgique.

Groupe d'étude pluridisciplinaire stéthacoustique, rue Huart Chapel, 33 bte2, B-6000 CHARLEROI.

Maître de Conférences associé à l'Université Libre de Bruxelles - ULB.

Resumen

Quedan aún muchos interrogantes con respecto a los actos de desobstrucción bronquial, más por lo que se refiere a los mecanismos intrínsecos de la limpieza de los bronquios provocada por las técnicas de cuidados, que sobre los efectos de las técnicas mismas. Desde un punto de vista científico, los avances en materia de fisioterapia respiratoria en los últimos años son notables y los efectos de determinados protocolos terapéuticos pueden considerarse como confirmados. Por lo tanto, se debería presentar a los fisioterapeutas de campo una visión sintética de la fisioterapia respiratoria, que pueda hacer las veces de árbol de decisión, extremo que se podía esperar en la conferencia de consenso sobre la limpieza bronquial, celebrada en Lyon en diciembre de 1994. Por desgracia, esas recomendaciones siguen siendo algo confusas, dado que el jurado de la conferencia no pasó de la fase de las múltiples denominaciones de las técnicas de cuidados. Y de hecho, varias técnicas presentadas como diferentes son similares, mientras otras, agrupadas, difieren esencialmente por su mecanismo. Para ilustrar esta confusión, tomemos simplemente el ejemplo de la distinción artificial entre Tos, Técnica de la Espiración Forzada, Aumento del Flujo Respiratorio, Compresión de los Gases (?)... en realidad son técnicas que, desde el ángulo de la mecánica ventilatoria, tienen un mecanismo de acción similar. Esas técnicas pueden agruparse bajo la etiqueta de "técnicas espiratorias forzadas" muy conocidas en fisiología respiratoria. En nuestra opinión, la clasificación de las diferentes técnicas hubiera sido mucho más simple y, sobre todo, más lógica, digamos fisiológica si se hubiera basado en los datos establecidos de mecánica ventilatoria, que solamente permite distinguir cuatro modos ventilatorios posibles y, por consiguiente, cuatro tipos de limpieza bronquial: inspiraciones y espiraciones, lentas y forzadas.

Por consiguiente, las numerosas denominaciones recogidas en el resumen de las recomendaciones no sirven más que para indicar elecciones posicionales o algunas variables de aplicación, o en todo caso, a distinguir sus orígenes y por tanto... a "dar coba" al "inventor". El conocimiento detallado de la mecánica ventilatoria es paso obligado en el análisis de las técnicas. A partir de la ecuación de la presión motriz según Röhler ($P_{pl} = VE + V'R + V''I$) permite distinguir claramente las que han de considerarse como las cuatro técnicas principales con efectos directos en la

limpieza bronquial, con respecto a las técnicas adyuvantes o secundarias: vibraciones manuales o instrumentales, ventilación a presión positiva espiratoria, complementos mecánicos diversos (respiradores, entre otros) y el ejercicio físico, con efectos inducidos complementarios de las técnicas principales. Ese aspecto conceptual de la fisioterapia respiratoria simplifica notablemente la clasificación de las técnicas.

Bibliografía

1.- Postiaux G, Lens E. De ladite Accélération du Flux Expiratoire...où forced is fast (Expiration Technique-FET). *Ann Kinésithér* 1992, t.19, n° 8, pp. 411-427.

2.- Postiaux G, Lens E. Proposition d'une kinésithérapie respiratoire confortée par l'équation de Röhler. *Ann Kinésithér* 1995; 22,8:342-54.

La educación en el paciente respiratorio crónico

D. Jordi Vilaró i Casamitjana

DF, PhD. Profesor de La EUIFN Blanquerna, Universitat Ramon Llull, Barcelona.

Investigador Fundació Clínica, IDIBAPS, Barcelona

Las enfermedades respiratorias crónicas se caracterizan por una pérdida progresiva de la función pulmonar que repercute directamente en la capacidad de tolerancia al ejercicio. Recientemente, un estudio publicado por García Aymerich y colaboradores, demostraba que la actividad física regular reducía los ingresos hospitalarios y la mortalidad en los pacientes con EPOC¹. Este estudio ponía en evidencia dos elementos claves en el manejo de las enfermedades crónicas:

1.- La necesidad de introducir programas educativos a largo plazo sobre la necesidad de realizar actividad física de forma regular.

2.- La importancia de que ésta sea de moderada a elevada intensidad para alcanzar los beneficios deseados.

Para poder lograr ambos objetivos es imprescindible establecer programas de educación en actividad física que abarquen tanto el entorno hospitalario como sobre todo, el domicilio y la comunidad.

Aunque se han demostrado los beneficios de los programas de educación en el asma, en algunos estudios se ha cuestionado el papel de estos programas en la EPOC por su escasa mejoría de la calidad de vida^{2,3}, el rol de la educación en la actividad física tiene suficientes evidencias científicas en las enfermedades crónicas como la EPOC, asma, enfermedades cardiovasculares, diabetes, etc.⁴ para poder justificar su implementación extensiva en todos los programas de tratamiento. La clave es pues, cómo debemos aplicarlos desde el ámbito clínico para poder conseguir resultados satisfactorios y con un coste-beneficio adecuado. Las políticas de educación terapéutica tienen que dirigirse a tres niveles diferentes:

1.- Educación y prevención del paciente crónico de alto riesgo de exacerbación.

2.- Educación del paciente crónico con bajo riesgo.

3.- Educación del paciente agudo.

En el primer nivel se trata de un paciente que requiere un conocimiento importante de la enfermedad, de los factores de riesgo de exacerbación, de los signos de alarma y además, de los sistemas de prevención. A este tipo de enfermo es imprescindible introducirlo en un programa de rehabilitación pulmonar que disponga de sistemas de control y evaluación del nivel de actividad física realizado fuera del hospital, una vez terminada la fase de entrenamiento. El seguimiento mediante entrevista, cuestionarios de actividad física y evaluación de la capacidad de marcha, ha de permitir al profesional de la salud a su cargo, poder detectar aparición o incremento del sedentarismo y

por tanto, del riesgo de exacerbación. En el paciente crónico con bajo riesgo de exacerbación, la actividad física regular juega un papel claramente preventivo y de mantenimiento de las capacidades físicas y de la calidad de vida. Estos enfermos deben realizar programas de ejercicio en la comunidad o en el domicilio con un seguimiento regular, pero moderado, por parte del especialista. El objetivo es detectar posibles cambios en la evolución de la enfermedad que determinen un aumento de la carga física impuesta en el entrenamiento. En el caso de los pacientes agudizados, el factor más limitante son las secuelas aparecidas durante esta fase. Las complicaciones ventilatorias o de acúmulo de secreciones combinadas con la prescripción de ejercicio físico regular, son las terapéuticas básicas para obtener beneficios a corto y medio plazo.

Como ya se ha empezado a demostrar, el nuevo profesional de la salud debe entender que el modelo de salud del siglo XXI pasa por integrar terapias intra y extrahospitalarias donde interactúen los equipos multidisciplinares⁵ y en el que la prevención, juega un rol fundamental para obtener el mejor coste-beneficio del paciente.

Bibliografía

1. García-Aymerich, J., P. Lange, M. Benet, P. Schnohr, and J. M. Anto. 2006. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population based cohort study. *Thorax* 61:772-778.

2. Monnikhof, E., d. Van, V, P. J. van der, H. C. van, and G. Zielhuis. 2003. Effects of a comprehensive self-management programme in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur.Respir.J.* 22:815-820.

3. Monnikhof, E. M., d. Van, V, P. J. van der, C. L. van Herwaarden, M. R. Partidge, E. H. Walters, and G. A. Zielhuis. 2003. Self-management education for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane.Database. Syst.Rev.* CD002990.

4. Pedersen, B. K. and B. Saltin. 2006. Evidence for prescribing exercise as therapy in chronic disease. *Scand.J.Med.Sci.Sports* 16 Suppl 1:3-63.

5. García-Aymerich, J., C. Hernández, A. Alonso, A. Casas, R. Rodríguez-Roisin, J. M. Anto, and J. Roca. 2007. Effects of an integrated care intervention on risk factors of COPD readmission. *Respir.Med*

EPOC y afectación sistémica: nuevos retos terapéuticos

D. Roberto A. Rabinovich

MD. Ph.D. ELEGI/Colt Laboratory UoE/MRC Centre for Inflammation Research.
The Queen's Medical Research Institute. 47 Little France Crescent Edinburgh EH16 4TJ.

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) se caracteriza por la obstrucción crónica al flujo aéreo sólo parcialmente reversible con la administración de broncodilatadores y que se debe a la combinación de patología de la vía aérea y a la destrucción del parénquima pulmonar¹, reconociendo como factor causal, en más de un 90% de los pacientes, el tabaquismo.

La EPOC afecta a más de 52 millones de personas en todo el mundo y causó más de 2,74 millones de muertes en el año 2000^{2,3}. En los países desarrollados es la cuarta causa de muerte²⁻⁴ y, según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se espera que su impacto global sobre la salud se duplique en el período comprendido entre 1990 y 2020.

La EPOC es una enfermedad crónica de progresión lenta cuyos síntomas capitales son la intolerancia al ejercicio y la disnea que lo acompaña, pudiendo ésta presentarse, en etapas avanzadas de la enfermedad, aún en reposo.

El concepto clásico de que la intolerancia al ejercicio se debe exclusivamente a la disnea ocasionada por el aumento del trabajo respiratorio, ha sido cuestionado durante la última década, desde que se demostrara que un número importante de pacientes detienen el ejercicio debido a molestias en las extremidades inferiores y no debido a disnea⁵. Si bien los pacientes con EPOC presentan alteraciones en la mecánica pulmonar; y frecuentemente en el intercambio de gases, que pueden condicionar intolerancia al ejercicio antes de que el músculo esquelético alcance su límite de funcionalidad, se ha demostrado la existencia de una disfunción muscular periférica que contribuye de manera sustancial a reducir la tolerancia al ejercicio^{6,7}, clásicamente atribuida únicamente a factores pulmonares⁸. Algunos estudios incluso refieren que la intolerancia al ejercicio en la EPOC tiene una mejor correlación con la masa/función muscular de miembros inferiores que con el grado de obstrucción bronquial^{9,10}. Se ha descrito que pacientes con EPOC con una función pulmonar comparable, pueden presentar diferentes niveles de tolerancia al ejercicio¹¹. El impacto de la disfunción muscular en la EPOC no sólo es importante por el condicionamiento de la tolerancia al ejercicio, sino que es también un factor asociado a una mayor utilización de recursos sanitarios¹². La pérdida de masa muscular es un predictor de mortalidad independiente del grado de obstrucción al flujo aéreo¹³⁻¹⁵. Por todo esto la EPOC debe ser reconocida como una enfermedad sistémica¹⁶ y, en este sentido, la estadificación de esta enfermedad incorporando diferentes dominios de la misma (alteración de la capacidad ventilatoria, composición de la masa magra corporal, tolerancia al ejercicio y percepción de síntomas) permite predecir de manera

más eficaz el curso evolutivo de estos pacientes que mediciones aisladas de función pulmonar en reposo, como el FEV₁¹⁷. La tolerancia al ejercicio en el paciente con EPOC, sin complicaciones cardiovasculares, debe ser analizada como un fenómeno modulado tanto por factores pulmonares como periféricos (musculares). Su medición contribuye, por tanto, a una evaluación de la severidad de la enfermedad más integral que la sola medición del funcionalismo pulmonar en reposo.

Se ha mencionado que la pérdida de peso corporal, presente en aproximadamente un 20% de los pacientes¹⁸, constituye un importante predictor de mortalidad¹⁵⁻¹⁸. Dicha pérdida de peso corporal es debida fundamentalmente a una disminución de la masa libre de grasa (*fat free mass*, FFM)^{19,20}, aunque el fenómeno de depleción de la FFM puede observarse también en pacientes con peso corporal preservado^{18,21,22}, debido a la concurrencia de fenómenos como la disminución de masa magra, aumento de grasa corporal y redistribución de ambas. En consecuencia, la FFM es una variable más adecuada que el índice de masa corporal (BMI)⁹ para la descripción fenotípica de los pacientes con EPOC.

La FFM se relaciona de forma estrecha con la fuerza muscular en los pacientes con EPOC²³ y se correlaciona, no sólo con la tolerancia al ejercicio a nivel de ejercicio pico^{6,24}, sino también con parámetros de tolerancia al ejercicio a nivel de carga submáxima⁶.

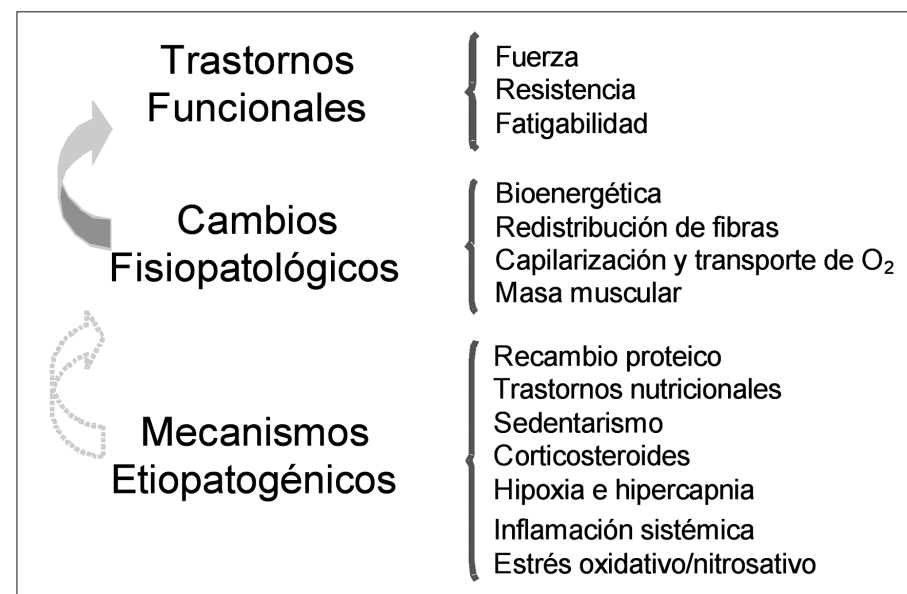


Figura 1. Disfunción muscular en la EPOC. Alteraciones funcionales a nivel muscular periférico en pacientes con EPOC y su relación con cambios fisiopatológicos a nivel muscular y sus mecanismos etiopatogénicos.

De esta forma, podemos decir que la disfunción muscular en la EPOC se caracteriza por dos fenómenos claramente diferenciados aunque relacionados entre sí: a) el funcionamiento muscular anómalo y b) la pérdida de masa muscular que ocurre en un subgrupo de pacientes.

En cuanto a los trastornos musculares en la EPOC, estos pueden definirse desde el punto de vista fisiológico en términos de alteración de las funciones fisiológicas básicas del músculo. (Figura. 1)

Alteraciones fisiológicas musculares en la EPOC

Se identifican tres propiedades fisiológicas principales cuya preservación permite la adecuada funcionalidad del músculo esquelético: fuerza (*muscle strength*), resistencia (*muscle endurance*) y fatigabilidad (*muscle fatigue*). La *fuerza muscular* se define como la capacidad de generar una contracción muscular de intensidad adecuada ante un estímulo contráctil. Depende del número y tipo de unidades motoras reclutadas. La fuerza muscular se encuentra disminuida en aproximadamente el 20-30% de pacientes con EPOC moderado a severo^{24,25} y en la mayoría de pacientes con enfermedad avanzada. Es importante destacar que la fuerza normalizada por la masa muscular no es diferente entre sujetos sanos y pacientes con EPOC²⁴. Estos hechos indican que la disminución de la fuerza se debe a la pérdida cuantitativa de fibras musculares y no se asocia a anomalías intrínsecas funcionales en las fibras musculares de estos pacientes²⁶.

La *fatiga muscular* se define como la disminución de la capacidad de las fibras musculares para mantener una determinada fuerza de contracción durante el ejercicio prolongado y que es reversible con el reposo. Existe una cierta equivalencia entre molestias percibidas en las extremidades inferiores durante el ejercicio en los pacientes con EPOC y el fenómeno de fatiga muscular^{5,27-30}. Es interesante destacar que la fatiga objetivada en los músculos de las extremidades inferiores en pacientes con EPOC, tras una prueba de ejercicio incremental, no se acompaña de fatiga diafragmática³¹. Por otro lado, la fatiga de miembros inferiores mejora de forma significativa después de un programa de entrenamiento muscular³², pero no al aumentar exclusivamente el FEV₁ con broncodilatadores⁷. Los factores que modulan la fatiga muscular son complejos, pero presentan elementos comunes con la preservación de la resistencia muscular.

La *resistencia muscular* se define como la capacidad de sostener una contracción frente a una carga de trabajo. Es altamente dependiente de la capacidad de transporte y consumo de oxígeno del organismo y se halla claramente alterada en los pacientes con EPOC³³⁻³⁵. Coronell y colaboradores³⁵ demostraron que la disminución de la resistencia muscular en la EPOC se acompañó de fatiga. Otro hallazgo importante de este estudio fue la presencia de una resistencia muscular reducida, aún en el grupo de pacientes con enfermedad leve o moderada, indicando que este fenómeno tiene lugar incluso en etapas iniciales de la enfermedad. La resistencia muscular se halla íntimamente relacionada con la integridad de las funciones musculares de producción aeróbica de energía y su integración funcional con el aparato contráctil del músculo. Ello explica la mejoría de la resistencia (y de la tolerancia al ejercicio) asociada al entrenamiento muscular³².

Cambios fisiopatológicos en el músculo periférico en la EPOC

Los trastornos fisiológicos musculares antes mencionados (pérdida de fuerza, disminución de la resistencia e incremento de la fatigabilidad) son la manifestación de una serie de cambios fisiopatológicos a nivel muscular que se detallan a continuación.

Pérdida de masa muscular en la EPOC

Dependiendo de la población estudiada entre el 17% y el 35% de los pacientes con EPOC presentan pérdida de peso^{18,21,22,36,37}. La asociación entre pérdida de peso y severidad de la EPOC es ampliamente reconocida. El peso corporal se correlaciona de manera positiva con la tolerancia al ejercicio en estos pacientes^{36,37}. Más aún, la pérdida de peso se asocia a un incremento del número de hospitalizaciones secundarias a exacerbaciones³⁸ y a una disminución de la supervivencia de estos pacientes^{13,39-42}.

La pérdida de peso corporal en esta población de pacientes tiene lugar fundamentalmente a expensas de la masa muscular²¹. Además, la pérdida de masa muscular influye directamente en la capacidad de desarrollo de fuerza del músculo^{6,23,24} y en la tolerancia al ejercicio^{9,10,21,43}, de manera independiente del grado de obstrucción bronquial expresado por el FEV₁⁴³ y de manera más adecuada que el BMI⁹. Así mismo, la disminución de la masa muscular constituye un mejor predictor de calidad de vida relacionada con la salud⁴⁴ y de supervivencia^{14,15} que el peso corporal. De esta forma, el análisis de la composición corporal en al menos dos compartimientos, el tejido graso (del inglés *fat mass*, FM) y el tejido libre de grasa (FFM) que representa la masa de tejido metabólicamente activo (hígado, intestinos, sistema inmune y fundamentalmente tejido muscular contráctil) (del inglés *body cell mass*, BCM) más los fluidos y sólidos extracelulares, aporta una aproximación más cercana a la evaluación del contenido de tejido muscular.

La disminución de la FFM se presenta entre un 18% y un 36% de estos pacientes^{18,21}, pudiendo incluso presentarse entre un 6% y un 21% de pacientes con peso corporal normal^{18,21,22}. La medición de la FFM mediante bioimpedancia eléctrica, proporciona una variable clínica más adecuada para evaluar la pérdida de masa muscular^{24,45} en los pacientes con EPOC.

Redistribución de fibras musculares

El músculo esquelético humano se compone de dos tipos de fibras: lentas (tipo I) y rápidas (tipo IIa y IIx)⁴⁶, de acuerdo a sus características contráctiles. Ambos tipos de fibras se distribuyen en proporción similar en el músculo adulto⁴⁷. Su diversidad se basa fundamentalmente en la isoforma de la cadena pesada de miosina (del inglés *myosine heavy chain*, MHC) que contienen⁴⁸. Las fibras tipo I son de contracción lenta, reclutadas a bajas frecuencias de estimulación, desarrollan una relativa baja tensión, tienen una gran capacidad oxidativa y son más resistentes a la fatiga. Las fibras rápidas tipo IIx son de contracción rápida, requieren una frecuencia de estimulación alta, desarrollan una gran tensión, dependen fundamentalmente de un metabolismo

glicolítico y son más susceptibles a la fatiga. Las fibras rápidas tipo IIa poseen características intermedias entre las tipo I y las tipo IIx⁴⁹⁻⁵¹.

Existen también fibras híbridas que coexpresan diferentes tipos de MHC: β /MHC_{lenta}+IIa-MHC (también conocidas como IIc), y IIa+IIx^{52,54}. Éstas representan un fenotipo de fibras en transformación⁵⁵ como las descritas en condiciones de inmovilización⁵⁶, desuso⁵⁷ o como respuesta al entrenamiento físico⁵⁸.

Los pacientes con EPOC presentan un aumento de la proporción fibras de tipo II en detrimento de las tipo I^{59-63,63-66}. El incremento de fibras tipo II se caracteriza fundamentalmente por un aumento del número de fibras tipo IIx^{60,62,67,68}. También ha sido descrita la presencia de fibras híbridas (IIa y IIa/IIx) en el músculo esquelético de pacientes con EPOC. Esto sugiere que la *transición* entre tipos de fibras puede ser el mecanismo que lleva a la redistribución de las mismas⁶⁸.

En cuanto al tamaño de las fibras, las que presentan mayor grado de atrofia son las fibras tipo IIx y las híbridas IIa/IIx⁶⁷. El predominio de atrofia de fibras tipo IIx parecería estar indicando que el desuso no sería la única causa de atrofia en este tipo de pacientes, puesto que esta situación se caracteriza inicialmente por atrofia de fibras tipo I⁶⁹.

Alteración en la capilarización y del transporte de oxígeno muscular

El transporte sistémico de oxígeno (QO_2) depende de la presión parcial del gas (PaO_2), la concentración y funcionalidad de la hemoglobina y del flujo sanguíneo. Para un determinado valor de QO_2 , la oxigenación de las fibras musculares depende de dos factores principales. En primer lugar, del equilibrio funcional entre aporte de O_2 a nivel de la microcirculación y la demanda tisular de O_2 . El segundo factor importante para asegurar la difusión pasiva de O_2 desde el capilar muscular a la mitocondria es la existencia de un área de transferencia adecuada (número de capilares por fibra muscular) que permita vencer el gradiente de presión entre el hematíe y la pared externa del capilar⁷⁰. Una vez dentro de la fibra muscular, el gradiente de PO_2 es mínimo debido a que la mioglobina facilita la difusión de O_2 . Existen datos que sugieren que ambos factores: desequilibrio de las relaciones aporte-consumo de O_2 a nivel de microcirculación muscular y la capilarización anormal del músculo^{71,72}, pueden constituir factores limitantes del aporte de oxígeno a la mitocondria en estos pacientes.

Para una determinada carga externa de trabajo, el transporte sistémico de O_2 (QO_2) en pacientes con EPOC no suele estar disminuido⁷³, sino que incluso puede aparecer aumentado en relación a sujetos controles^{66,74}. Ello podría ser indicativo de un aumento de las necesidades energéticas en relación a sujetos normales, o bien de un transporte muscular de O_2 anómalo. En el primer supuesto, la indemnidad de los factores que determinan el transporte de O_2 en el músculo (equilibrio de las relaciones QO_2 - VO_2 a nivel de la microcirculación y número de capilares por fibra) sería clave para evitar la hipoxia tisular durante la actividad física.

Además de los factores descritos a nivel de transporte de oxígeno muscular, cabe señalar que los pacientes con EPOC avanzado pueden presentar dificultades para incrementar de forma adecuada el débito cardíaco (en ausencia de patología del miocardio) y el aporte sistémico de oxígeno durante el ejercicio intenso, debido al fenómeno de atropamiento aéreo. Asimismo, algunos pacientes con EPOC pueden presentar deterioro de la PaO_2 durante el ejercicio, que se traduciría en una alteración del aporte sistémico de oxígeno.

Estudios de microscopía electrónica⁷⁵ y óptica⁶³ demuestran un menor número de capilares por área en el músculo esquelético de miembros inferiores de pacientes con EPOC. El número de capilares por área mitocondrial también se encontró marcadamente disminuido⁷⁵. De igual forma, el número de contactos entre capilares y fibras también está reducido de forma significativa en pacientes con EPOC^{60,63}. Esta disminución del número de contactos entre capilares y fibras puede contribuir a una reducción del transporte de oxígeno desde la circulación a la mitocondria, fundamentalmente en situaciones de aumento de la demanda de oxígeno como ocurre durante el ejercicio.

Alteración de la bioenergética muscular

Diversos estudios demuestran, con distintas aproximaciones, una disminución de la capacidad oxidativa del músculo esquelético periférico en pacientes con EPOC. Asimismo, el potencial energético celular (ATP y Pcr) se encuentra disminuido en el músculo esquelético de pacientes con EPOC^{64,76}. El tiempo medio de recuperación de Pcr al finalizar el ejercicio, un proceso eminentemente oxidativo, se encuentra prolongado en el músculo esquelético de pacientes con EPOC⁷⁴.

También se observa la aparición de un incremento precoz de la producción de ácido láctico durante el ejercicio en estos pacientes^{73,77}, condicionando un umbral láctico temprano⁷⁸. Este fenómeno no se explica por la actividad de los músculos respiratorios⁷⁹ sino por la de los músculos de las extremidades inferiores. A pesar de que los primeros (músculos respiratorios) trabajan contra una mayor resistencia y soportan una gran carga de trabajo, especialmente durante el ejercicio.

La acidosis por incremento precoz de los niveles de ácido láctico durante el ejercicio moderado genera un aumento de la demanda ventilatoria e induce la utilización de un patrón respiratorio basado en un aumento de la frecuencia respiratoria, que resulta poco favorable para el paciente por el incremento del atropamiento aéreo. Este fenómeno, junto la inducción de fatiga muscular por el incremento de la acidosis, constituyen factores importantes para explicar la menor tolerancia al ejercicio presentada por estos pacientes. De esta forma, la disminución del pH en la vena femoral durante el ejercicio submáximo se correlaciona con el consumo de oxígeno (VO_2) pico⁷³.

Se ha mencionado la existencia de un déficit en la maquinaria oxidativa celular en los pacientes con EPOC objetivada por una disminución de la actividad de enzimas oxidativas pertenecientes al ciclo de Krebs como la citrato sintetasa y la hidroxil-acil-coA deshidrogenasa⁸⁰, que se correla-

ción de forma significativa con el VO_2 pico. En este sentido, el inicio precoz de la producción de ácido láctico a niveles moderados de ejercicio puede explicarse por diversos fenómenos como la alteración del transporte muscular de O_2 , el reclutamiento de fibras tipo II, de metabolismo predominantemente anaeróbico, la disminución de la capacidad oxidativa del miocito, o alteraciones a nivel mitocondrial⁸¹.

Mecanismos etiopatogénicos de la disfunción muscular

A pesar de ser la disfunción muscular el efecto sistémico de la EPOC más extensamente estudiado, los mecanismos etiopatogénicos que la condicionan no están aún del todo aclarados. Diversos estudios de revisión⁸²⁻⁸⁴ han caracterizado las alteraciones del músculo esquelético periférico de los pacientes con EPOC y han identificado la naturaleza multifactorial del problema.

Alteraciones en el recambio proteico

Diversos estudios demuestran alteraciones en el recambio proteico en la EPOC⁸⁵. La determinación de si la pérdida de masa muscular en los pacientes con EPOC se debe a una disminución de la síntesis proteica, a un aumento de la degradación, o a ambos factores, resulta de cabal importancia por su implicación en la identificación de los mecanismos íntimos del proceso y por las eventuales implicaciones en el tratamiento. Se han identificado anomalías tanto en la síntesis proteica⁸⁶ como a nivel de la regulación de la proteólisis⁸⁷. El papel del sistema proteolítico ubiquitin-proteasoma⁸⁸⁻⁹⁰ en el equilibrio entre síntesis y degradación de proteínas musculares no ha sido aún explorado en la EPOC.

Los niveles de insulina, de hormona de crecimiento (GH), del factor de crecimiento similar-insulina (IGF-1) y de otras hormonas anabolizantes favorecen la síntesis proteica, fundamentalmente a nivel muscular aumentando la síntesis e inhibiendo la degradación proteica^{91,92}. Algunos estudios encuentran niveles disminuidos de IGF-1 en la EPOC⁹³. Estos cambios hormonales han sido relacionados con la acción de diversos factores inflamatorios, alguno de los cuales se encuentran presentes en concentraciones anormalmente elevadas en la EPOC⁹⁴. La infusión de IL-1 y $\text{TNF}\alpha$ en animales se asocia a una disminución de los niveles circulantes de IGF-1 y a una reducción de la síntesis proteica⁹⁵. A su vez, la exposición a $\text{TNF}\alpha$ inhibe la síntesis proteica inducida por IGF-1⁹⁶.

Por otra parte se han descrito niveles anormalmente bajos de testosterona en pacientes con EPOC⁹⁷. La administración de diversas hormonas como la GH^{98,99}, o la testosterona^{19,100-102}, ha generado un incremento de la masa muscular y de la capacidad de generación de fuerza, sin cambios significativos en la resistencia muscular.

Trastornos nutricionales

La pérdida de masa muscular es el mecanismo principal de pérdida de peso observada en la EPOC²¹, mientras que la pérdida de masa grasa contribuye a ésta en menor medida²¹. Es importante diferenciar los términos “malnutrición” y “caquexia”. El primero constituye un trastorno asociado

a la disminución de la ingesta calórica con una tasa metabólica disminuida y buena respuesta al soporte nutricional. En este caso existe una conservación relativa de la masa muscular. El término “caquexia” es, en realidad, el que más se ajusta al fenómeno que tiene lugar en la EPOC. La caquexia se caracteriza por una tasa metabólica elevada sin una disminución de la ingesta calórica, su origen es menos claro y la respuesta a los suplementos calóricos es pobre. En este caso, la pérdida de peso se asocia a una pérdida concomitante de masa muscular. Existe una tercera posibilidad que se presenta en un porcentaje no despreciable de pacientes con EPOC. Nos referimos a la sarcopenia o pérdida de masa muscular que puede darse aún en ausencia de pérdida de peso^{21,22,103}.

La disminución de la ingesta calórica no parece ser un factor relevante en pacientes con EPOC excepto durante episodios de exacerbación¹⁰⁴. El metabolismo basal se encuentra incrementado en pacientes con EPOC¹⁰⁵, fundamentalmente en aquellos con bajo peso¹⁰⁶. Este incremento se explicaba tradicionalmente por un aumento del consumo de oxígeno por parte de los músculos respiratorios debido al aumento del trabajo ventilatorio que caracteriza a la EPOC¹⁰⁷. Sin embargo, recientemente se ha demostrado que los músculos no respiratorios presentan un consumo de oxígeno exagerado durante el ejercicio pudiendo contribuir a un aumento de la tasa metabólica en estos pacientes^{66,74}. Asimismo, el consumo energético necesario para la realización de las actividades de la vida diaria es significativamente mayor en pacientes con EPOC que en los sujetos control^{108,109}. Este hecho explica la menor eficiencia mecánica, definida como el coste energético para realizar ejercicio a niveles submáximos^{66,74,110}. Un metabolismo energético elevado parcialmente compensado por una ingesta calórica inadecuada a estos requerimientos podría constituir una base para explicar la caquexia en pacientes con EPOC¹⁰⁵.

Sedentarismo

La disnea desencadenada por el ejercicio es un elemento importante como factor explicativo del hábito sedentario que caracteriza a los pacientes con EPOC, que conlleva una disminución de la actividad contráctil del músculo. La plasticidad del tejido muscular es tal, que cambios en la carga desarrollada por el músculo tienen un efecto dramático en el tamaño muscular y la capacidad metabólica de sus fibras. El sedentarismo afecta al músculo, tanto en lo que se refiere a su tropismo, como a su capacidad oxidativa. La inactividad física causa pérdida de masa muscular, reduce la capacidad de generar fuerza, y disminuye el umbral de fatiga afectando la resistencia muscular¹¹¹. Asimismo, genera pérdida de masa muscular debida a una disminución de la síntesis, conjuntamente con un aumento en la degradación proteica^{112,114}. Aún por cortos períodos de tiempo, la disminución de la actividad contráctil, resulta en una pérdida de masa muscular significativa¹¹⁵. El sistema ubiquitin-proteasoma parece tener un papel clave en la pérdida de masa muscular secundaria a la inmovilización¹¹⁶⁻¹¹⁸.

El hecho de que el entrenamiento físico mejore la función muscular en pacientes con EPOC refuerza el concepto de que el sedentarismo es un factor importante como condicionante de la

disfunción muscular^{74,119,120}. Asimismo, el entrenamiento físico puede incrementar de forma moderada el peso de los pacientes con EPOC a expensas de un aumento en la FFM¹²¹.

Corticosteroides

La miopatía esteroidea se define como el conglomerado de cambios histológicos, bioquímicos y funcionales que ocurren a nivel muscular en individuos que han sido tratados con corticosteroides en ausencia de otras causas de miopatía. Constituye el efecto adverso asociado al uso de fármacos más frecuente a nivel muscular en la EPOC. Ha sido descrito un efecto agudo y un efecto crónico asociado al uso de este tipo de fármacos. La miopatía esteroidea aguda es un efecto adverso raro, no descrito en pacientes con EPOC, secundario a la administración intravenosa de corticosteroides, y se acompaña de rabdomiolisis^{122,123}. Por el contrario, la miopatía esteroidea crónica, constituye la clásica miopatía asociada al uso prolongado de corticosteroides por vía oral, en la cual, la rabdomiolisis está ausente. Esta entidad se caracteriza por fenómenos de atrofia difusa con afectación predominante de fibras tipo IIx¹²⁴. Los corticosteroides pueden afectar la producción de proteínas contráctiles y disminuir la expresión del IGF-I. Habría una relación estrecha entre dosis y duración del tratamiento con la extensión de los cambios estructurales y funcionales a nivel muscular.

Así, el uso de corticosteroides por vía oral de forma prolongada puede constituirse en una causa de miopatía específica en pacientes con EPOC. Sin embargo, los cambios estructurales descritos en pacientes cuidadosamente seleccionados en ausencia de tratamiento corticoesteroideo sugiere la presencia de otros fenómenos causales en la génesis de la disfunción muscular asociada a la EPOC.

Hipoxia tisular e hipercapnia

La composición adecuada de los gases respiratorios en sangre arterial constituye una de las funciones primordiales del pulmón. La incapacidad, en forma continua o intermitente, de mantener presiones arteriales normales de oxígeno y dióxido de carbono son fenómenos frecuentemente asociados a la EPOC.

El papel de la hipoxia tisular, aún en ausencia de hipoxemia arterial en reposo como factor etiopatogénico de la disfunción muscular en la EPOC, tiene su base en numerosas publicaciones que aportan evidencia en este sentido. La hipoxia celular, un factor que limita la producción energética celular, afecta claramente la síntesis proteica celular¹²⁵. Está bien establecido que sujetos sanos en condiciones de hipoxia hipobárica como la altura, presentan pérdida de masa muscular^{126,127} e incremento de la actividad de enzimas glicolíticas con disminución de la actividad de enzimas del ciclo de Krebs¹²⁸. La hipoxia produce una inhibición aguda de la síntesis de proteínas mitocondriales¹²⁹. Además la hipoxia crónica inhibe la síntesis proteica en células musculares causando una pérdida neta de aminoácidos y reduciendo la expresión de miosina^{130,131}. Por su parte, niveles inadecuadamente elevados de dióxido de carbono contribuyen de manera significativa a incrementar la acidosis intracelular en el músculo esquelético¹³². La acidosis intra-

celular conlleva efectos deletéreos en la maquinaria enzimática de la célula muscular, inhibiendo la actividad de enzimas clave en el metabolismo energético¹³³. Estudios realizados en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda demuestran niveles disminuidos de ATP y fosfocreatina intracelulares¹³⁴. Además, la incubación de músculo aislado a niveles elevados de dióxido de carbono resulta en una disminución de los niveles de fosfocreatina y en la relación ATP/ADP¹³⁵. En las exacerbaciones severas de la EPOC, la acidosis es un fenómeno que frecuentemente acompaña a la hipoxemia. La acidosis estimula la degradación proteica mediada por el sistema ubiquitina-proteasoma¹³⁶. Más aún, la corrección de la acidosis tanto en modelos animales como en humanos reduce la tasa de degradación proteica^{137,138}. En este sentido, la hipoxia tisular y la hipercapnia, continua o intermitente, puede actuar tanto como favorecedor de la pérdida de masa muscular como a nivel del metabolismo energético muscular.

Inflamación sistémica

La inflamación sistémica constituye uno de los mecanismos fisiopatológico más relevantes en la génesis de la disfunción muscular en la EPOC. Diversos estudios demuestran alteraciones a nivel de las células inflamatorias circulantes, fundamentalmente neutrófilos y linfocitos. Las propiedades quimiotácticas y de proteólisis extracelular¹³⁹, así como la producción de especies reactivas de oxígeno¹⁴⁰, se encuentran incrementadas en neutrófilos aislados de pacientes con EPOC. Asimismo, la expresión de diversas moléculas de adhesión, particularmente Mac-1 en neutrófilos circulantes, se encuentra incrementada¹⁴¹, comprometiendo el proceso de eliminación de neutrófilos de los tejidos inflamados.

Las concentraciones plasmáticas de diversas citocinas proinflamatorias, fundamentalmente el TNF α ^{22,94,142-144} así como las concentraciones plasmáticas de sus receptores solubles^{22,142,143}, se encuentran elevadas en pacientes con EPOC. El TNF α la IL-1, la IL-6 y el IF γ son las citocinas proinflamatorias consideradas como efectores más probables en la génesis de la pérdida de masa muscular en numerosas patologías caracterizadas por presentar sarcopenia.

La producción de TNF α por monocitos circulantes provenientes de pacientes con EPOC se encuentra incrementada¹⁴⁵, particularmente en el subgrupo de pacientes con bajo peso⁹⁴.

El TNF α puede afectar a las células musculares de diversas maneras¹⁴⁶. Esta citocina interrumpe el proceso de diferenciación muscular¹⁴⁷ mediante el cual las células satélite musculares se diferencian, proliferan y se fusionan con otras células, constituyendo el mecanismo fundamental de regeneración secundaria a la injuria muscular.

En miocitos diferenciados estudiados *in vitro*, la exposición a TNF α produce la degradación de la cadena pesada de miosina a través del sistema ubiquitina/proteasoma¹⁴⁶. Se trata de un efecto mediado por la activación del factor de transcripción NF κ B. El TNF α puede, a su vez, inducir la expresión de otras citocinas pro-inflamatorias contribuyendo a la amplificación de la respuesta inflamatoria¹⁴⁶.

Por otro lado, el TNF α puede inducir apoptosis en diversos sistemas celulares¹⁴⁷ a través, por ejemplo, de promover la fragmentación del DNA¹⁴⁹. La combinación de la reducción de la actividad contráctil asociada al sedentarismo y los elevados niveles de TNF α podrían inducir una pérdida significativa de las células satélite.

Se ha demostrado un aumento de la apoptosis en el músculo esquelético de pacientes con EPOC y bajo índice de masa corporal en relación a pacientes con peso normal y a sujetos sedentarios sin EPOC¹⁵⁰.

Estrés oxidativo

Se entiende por estrés oxidativo/nitrosativo a la citotoxicidad causada por especies reactivas de oxígeno (ROS, reactive oxygen species) y de óxido nítrico (RNS, reactive nitrogen species)¹⁵¹. Las especies reactivas incluyen a moléculas como el *anión superóxido* (O₂⁻), el peróxido de hidrógeno (H₂O₂), el *radical hidroxilo* (OH) y peroxinitrito (ONNO⁻). Aunque los oxidantes se generan durante procesos biológicos normales, su capacidad de modificar diversas moléculas de forma perjudicial está bloqueada por una variedad de sistemas antioxidantes intra y extracelulares entre los cuales se destacan:

- a) sistemas enzimáticos (superóxido dismutasa (SOD), catalasa y glutatión peroxidasa),
- b) macromoléculas (ceruloplasmina, transferrina); y,
- c) pequeñas moléculas (glutatión, metionina, vitamina C, vitamina E).

La citotoxicidad se deriva del desequilibrio entre la producción de ROS/RNS y los mecanismos intracelulares de defensa antioxidantes¹⁵¹. Diversos estudios relacionan el desarrollo y la progresión de la EPOC con un incremento de la producción de moléculas pro-oxidantes o una disminución de los recursos antioxidantes celulares, tanto en el pulmón, como a nivel sistémico.

Los niveles de H₂O₂ en el aire exhalado se encuentran elevados en sujetos fumadores y pacientes con EPOC en comparación con exfumadores con EPOC y sujetos no fumadores^{152,153}. Este fenómeno se ve incrementado durante los episodios de exacerbaciones de la enfermedad¹⁵⁴. Asimismo, los macrófagos alveolares provenientes de sujetos fumadores presentan un incremento de la producción de anión superóxido^{154,155}. Además, la actividad de la enzima xantina oxidasa, capaz de generar anión superóxido y peróxido de hidrógeno, se encuentra incrementada en el líquido de lavado broncoalveolar y en el plasma de pacientes con EPOC y sujetos fumadores en comparación con sujetos sanos y no fumadores respectivamente^{156,157}.

Sujetos fumadores, al igual que pacientes con EPOC, presentan evidencia de estrés oxidativo en la circulación sistémica, particularmente durante las exacerbaciones¹⁵⁸. El tabaquismo incrementa los niveles plasmáticos de F₂-isoprostanos, un producto de la peroxidación del ácido araquidónico¹⁵⁹. El estrés oxidativo generado por el tabaco contribuye a las alteraciones cardiovasculares asociadas a este hábito y explican la disfunción endotelial sistémica presente en individuos fumadores^{160,161}. El humo de tabaco contiene componentes potencialmente dañinos para el músculo esquelético a

través de diversos mecanismos, además del estrés oxidativo. La nicotina puede alterar la expresión de ciertos factores de crecimiento como el TGF- α I, involucrado en el mantenimiento de la masa muscular¹⁶² y compite con la acetilcolina por el receptor en la unión neuromuscular pudiendo potencialmente afectar la contracción muscular¹⁶³. De esta forma, es lícito especular con que el tabaquismo resulta en sí mismo un factor relevante en la génesis de la disfunción muscular que caracteriza a los pacientes con EPOC.

En orina, los niveles de F₂ α -III isoprostano se encuentran elevados en pacientes con EPOC en comparación con sujetos sanos; estas diferencias fueron, también, más pronunciadas durante las exacerbaciones¹⁶⁴. A su vez, el ejercicio intenso causa oxidación del glutatión plasmático¹⁶² e incrementa los niveles plasmáticos de malondialdehído (MDA), otro producto de peroxidación lipídica¹⁵⁷ en pacientes con EPOC. Más aun, este efecto del ejercicio intenso es inhibido con la administración de fracciones inspiradas de oxígeno elevadas¹⁶⁵ y allopurinol¹⁵⁷, un inhibidor de la xantina oxidasa, lo que indicaría que la hipoxia tisular constituye una posible fuente de radicales libres durante el ejercicio mediada por este enzima.

A nivel muscular, los ROS ejercen un efecto bifásico en la contractilidad muscular siendo esenciales, en bajas concentraciones, para un normal desarrollo de fuerza mientras que disminuyen la capacidad contráctil del músculo a altas concentraciones¹⁶⁶.

De esta forma, el estrés oxidativo puede tener un papel etiopatogénico en la disfunción muscular a dos niveles distintos. Además, de potencialmente interferir en la contractilidad muscular pudiendo llevar a la fatiga precoz y a la disminución de la resistencia, los ROS pueden también tener un papel importante en la facilitación de la degradación proteica en el músculo esquelético^{167,168} modificando las cadenas de aminoácidos, formando agregados proteicos y rompiendo uniones peptídicas¹⁶⁹. Esta modificación de la estructura proteica¹⁷⁰, puede mediar mecanismos de proteólisis muscular^{167,168} favoreciendo la pérdida de masa muscular.

Teniendo en cuenta que el daño oxidativo proteico, y la formación de proteínas carboniladas pueden ser prevenidos por antioxidantes como el ácido ascórbico y el glutatión, un desequilibrio entre la formación de ROS y la capacidad antioxidante celular puede jugar un papel importante en la génesis de la pérdida de masa muscular en la EPOC^{171,172}.

Conclusiones

La EPOC es una enfermedad pulmonar con importantes implicaciones a nivel sistémico. Entre los llamados efectos sistémicos de la enfermedad, la disfunción muscular es probablemente el de mayor importancia, dada su implicación en la evolución de la enfermedad. La disfunción muscular, definida en base a las propiedades fisiológicas del músculo, se correlaciona a su vez con una serie de cambios fisiopatológicos a nivel muscular, los cuales responden a diversos mecanismos etiopatogénicos multifactoriales. La EPOC es considerada hoy en día una enfermedad sistémica con serias implicaciones a nivel muscular. Diversas estrategias terapéuticas se orientan a la resolución

de estos factores sistémicos. Entre ellas, la rehabilitación respiratoria es claramente una estrategia orientada a reestablecer la función muscular normal. Este punto se tratará extensamente en otro capítulo de esta publicación.

Bibliografía

1. N. N. Siafakas. *Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)*, *Eur. Respir. J.*, 8 (1995) 1398-1420.
2. R. A. Pauwels, A. S. Buist, P. M. Calverley, C. R. Jenkins and S. S. Hurd. *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary*, *Am J Respir Crit Care Med*, 163 (2001) 1256-1276.
3. New York: American Lung Association, *Fact sheet: chronic obstructive pulmonary disease (COPD)*, 2001.
4. Ministerio de Sanidad y Consumo. *Plan de Salud 1995*. Centro de Publicaciones. Secretaría General Técnica. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo., 1995.
5. K. J. Killian, P. Leblanc, D. H. Martin, E. Summers, N. L. Jones and E. J. M. Campbell. *Exercise capacity and ventilatory, circulatory, and symptom limitation in patients with chronic airflow limitation*, *Am Rev Respir Dis*, 146 (1992) 935-940.
6. R. Gosselink, T. Troosters and M. Decramer. *Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD*, *Am J Respir Crit Care Med*, 153 (1996) 976-980.
7. D. Saey, R. Debigare, P. Leblanc, M. J. Mador, C. H. Cote, J. Jobin, and F. Maltais, *Contractile leg fatigue after cycle exercise: a factor limiting exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease*, *Am. J. Respir. Crit Care Med.*, 168 (2003) 425-430.
8. C. Gallagher, *Exercise and chronic obstructive pulmonary disease*, *Med Clinics N Am*, 74 (1990) 619-641.
9. E. M. Baarends, A. M. Schols, R. Mostert, and E. F. Wouters, *Peak exercise response in relation to tissue depletion in patients with chronic obstructive pulmonary disease*, *Eur. Respir. J.*, 10 (1997) 2807-2813.
10. A. Kobayashi, T. Yoneda, M. Yoshikawa, M. Ikuno, H. Takenaka, A. Fukuoka, N. Narita, and K. Nezu, *The relation of fat-free mass to maximum exercise performance in patients with chronic obstructive pulmonary disease*, *Lung*, 178 (2000) 119-127.
11. N. L. Jones and K. J. Killian, *Limitation of exercise in chronic airway obstruction*, in: N. S. Cherniack (Ed.), *Chronic obstructive Pulmonary diseases*, Saunders, Philadelphia, 1991, pp. 196-206.
12. M. Decramer, L. E. Gosselink, T. Troosters, and M. Verschueren, *Muscle weakness is related to utilization of health care resources in COPD patients*, *Eur Respir J*, 10 (1997) 417-423.
13. A. M. W. J. Schols, *Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease*, *Am J Respir Crit Care Med*, 157 (1998) 1791-1797.
14. K. Marquis, R. Debigare, Y. Lacasse, P. Leblanc, J. Jobin, G. Carrier, and F. Maltais, *Mid thigh muscle cross-sectional area is a better predictor of mortality than body mass index in patients with chronic obstructive pulmonary disease*, *Am. J. Respir. Crit Care Med.*, 166 (2002) 809-813.

15. M. J. Mador, *Muscle mass, not body weight, predicts outcome in patients with chronic obstructive pulmonary disease*, *Am. J. Respir. Crit Care Med.*, 166 (2002) 787-789.
16. H. Andreassen and J. Vestbo, *Chronic obstructive pulmonary disease as a systemic disease: an epidemiological perspective*, *Eur. Respir. J. Suppl*, 46 (2003) 2s-4s.
17. B. R. Celli, C. G. Cote, J. M. Marin, C. Casanova, d. O. Montes, R. A. Mendez, P. Pinto, V. and H. J. Cabral, *The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease*, *N. Engl. J. Med.*, 350 (2004) 1005-1012.
18. M. P. K. J. Engelen, A. M. W. J. Schols, W. C. Baken, G. J. Wesseling, and E. F. M. Wouters, *Nutritional depletion in relation to respiratory and peripheral skeletal muscle function in out-patients with COPD*, *Eur Respir J*, 7 (1994) 1793-1797.
19. A. M. Schols, P. B. Soeters, R. Mostert, R. J. Pluyms, and E. F. Wouters, *Physiologic effects of nutritional support and anabolic steroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A placebo-controlled randomized trial*, *Am J Respir Crit Care Med*, 152 (1995) 1268-1274.
20. J.-P. Laaban, B. Kouchakji, M.-F. Dore, E. Orvoen-Frija, P. David, and J. Roche-maure, *Nutritional status of patients with chronic obstructive pulmonary disease and acute respiratory failure*, *Chest*, 103 (1993) 1362-1368.
21. A. M. W. J. Schols, P. B. Soeters, A. M. C. Dingemans, R. Mostert, P. J. Frantzen, and E. F. M. Wouters, *Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation*, *Am. Rev. Respir. Dis.*, 147 (1993) 1151-1156.
22. A. A. Eid, A. A. Ionescu, L. S. Nixon, V. Lewis-Jenkins, S. B. Matthews, T. L. Griffiths, and D. J. Shale, *Inflammatory response and body composition in chronic obstructive pulmonary disease*, *Am J Respir Crit Care Med*, 164 (2001) 1414-1418.
23. M. P. K. J. Engelen, A. M. W. J. Schols, J. D. Does, and E. F. M. Wouters, *Skeletal muscle weakness is associated with wasting of extremity fat-free mass but not with airflow obstruction in patients with chronic obstructive pulmonary disease*, *Am J Clin Nutr*, 71 (2000) 733-738.
24. S. Bernard, P. Leblanc, F. Whittom, G. Carrier, J. Jobin, R. Belleau, and F. Maltais, *Peripheral Muscle Weakness in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, *Am J Respir Crit Care Med*, 158 (1998) 629-634.
25. A. L. Hamilton, K. J. Killian, E. Summers, and N. L. Jones, *Muscle strength, symptom intensity, and exercise capacity in patients with cardiorespiratory disorders*, *Am J Respir Crit Care Med*, 152 (1995) 2021-2031.
26. R. Debigare, C. H. Cote, F. S. Hould, P. Leblanc, and F. Maltais, *In vitro and in vivo contractile properties of the vastus lateralis muscle in males with COPD*, *Eur. Respir. J.*, 21 (2003) 273-278.
27. K. J. Killian, E. Summers, N. L. Jones, and E. J. M. Campbell, *Dyspnea and leg efforts during incremental cycle ergometry*, *Am Rev Respir Dis*, 145 (1992) 1339-1345.
28. M. J. Mador, T. J. Kufel, and L. Pineda, *Quadriceps fatigue after cycle exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease*, *Am J Respir Crit Care Med*, 161 (2000) 447-453.
29. M. J. Mador, E. Bozkanat, and T. J. Kufel, *Quadriceps fatigue after cycle exercise in patients with COPD compared with healthy control subjects*, *Chest*, 123 (2003) 1104-1111.
30. M. J. Mador, O. Deniz, A. Aggarwal, and T. J. Kufel, *Quadriceps fatigability after single muscle exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease*, *Am. J. Respir. Crit Care Med.*, 168 (2003) 102-108.

31. M. M. Jeffery, T. J. Kufel, and L. A. Pineda, *Quadriceps and diaphragmatic function after exhaustive cycle exercise in the healthy elderly*, *Am. J. Respir. Crit Care Med.*, 162 (2000) 1760-1766.
32. M. J. Mador, T. J. Kufel, L. A. Pineda, A. Steinwald, A. Aggarwal, A. M. Upadhyay, and M. A. Khan, *Effect of pulmonary rehabilitation on quadriceps fatigability during exercise*, *Am. J. Respir. Crit Care Med.*, 163 (2001) 930-935.
33. I. Serres, V. Gautier, A. Varray, and C. Prefaut, *Impaired skeletal muscle endurance related to physical inactivity and altered lung function in COPD patients*, *Chest*, 113 (1998) 900-905.
34. S. Z. Newell, D. K. McKenzie, and S. C. Gandevia, *Inspiratory and skeletal muscle strength and endurance and diaphragmatic activation in patients with chronic airflow limitation*, *Thorax*, 44 (1989) 903-912.
35. C. Coronell, M. Orozco-Levi, R. Mendez, A. Ramirez-Sarmiento, J. B. Galdiz, and J. Gea, *Relevance of assessing quadriceps endurance in patients with COPD*, *Eur Respir J*, 24 (2004) 129-136.
36. S. R. Braun, N. L. Keim, R. M. Dixon, P. Clagnaz, A. Anderegg, and E. S. Shrago, *The prevalence and determinants of nutritional changes in chronic obstructive pulmonary disease*, *Chest*, 86 (1984) 558-563.
37. K. Gray-Donald, L. Gibbons, S. H. Shapiro, and J. G. Martin, *Effect of nutritional status on exercise performance in patients with chronic obstructive pulmonary disease*, *Am. Rev. Respir. Dis.*, 140 (1989) 1544-1548.
38. R. Kessler, M. Faller, G. Fourgaut, B. Mennecier, and E. Weintzenblum, *Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease*, *Am J Respir Crit Care Med*, 159 (1999) 158-164.
39. D. O. Wilson, R. M. Rogers, E. C. Wright, and N. R. Anthonisen, *Body weight in chronic obstructive pulmonary disease. The National Institutes of Health Intermittent Positive-Pressure Breathing Trial*, *Am Rev Respir Dis*, 139 (1989) 1435-1438.
40. A. F. Connors, N. V. Dawson, C. Thomas, F. H. Harrel Jr, N. Desbiens, W. J. Fulkerson, P. Kussin, P. Bellamy, L. Goldman, and W. A. Knaus, *Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease*, *Am J Respir Crit Care Med*, 154 (1996) 959-967.
41. C. H. Landbo, E. Prescott, P. Lange, J. Vestbo, and T. P. Almdal, *Prognostic Value of Nutritional Status in Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, *Am J Respir Crit Care Med*, 160 (1999) 1856-1861.
42. K. Gray-Donald, L. Gibbons, S. H. Shapiro, P. T. Macklem, and J. G. Martin, *Nutritional status and mortality in chronic obstructive pulmonary disease*, *Am. J. Respir. Crit Care Med.*, 153 (1996) 961-966.
43. A. M. Schols, R. Mostert, P. B. Soeters, and E. F. Wouters, *Body composition and exercise performance in patients with chronic obstructive pulmonary disease*, *Thorax*, 46 (1991) 695-699.
44. R. Mostert, A. Goris, C. Weling-Scheepers, E. F. Wouters, and A. M. Schols, *Tissue depletion and health related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease*, *Respir. Med.*, 94 (2000) 859-867.
45. R. Debigare, C. H. Cote, and F. Maltais, *Peripheral Muscle Wasting in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Clinical relevance and mechanisms*, *Am J Respir Crit Care Med*, 164 (2001) 1712-1717.
46. S. Schiaffino and G. Salviati, *Molecular diversity of myofibrillar proteins: isoforms analysis at the protein and mRNA level*, *Methods Cell Biol.*, 52 (1997) 349-369.
47. P. D. Gollnick, R. B. Armstrong, C. W. Saubert, K. Piehl, and B. Saltin, *Enzyme activity and fiber composition in skeletal muscle of untrained and trained men*, *J. Appl. Physiol.*, 33 (1972) 312-319.

48. S. Schiaffino and C. Reggiani, *Molecular diversity of myofibrillar proteins: gene regulation and functional significance*, *Physiol Rev.*, 76 (1996) 371-423.
49. R. B. Armstrong, *Muscle fiber recruitment patterns and their metabolic correlates*, in: H. S. Horton and R. L. Terjung (Eds.), *Exercise, nutrition, and energy metabolism*, Macmillan Publishing Company, New York, 1988, pp. 9-26.
50. S. D. Harridge, R. Bottinelli, M. Canepari, M. A. Pellegrino, C. Reggiani, M. Esbjornsson, and B. Saltin, *Whole-muscle and single-fibre contractile properties and myosin heavy chain isoforms in humans*, *Pflugers Arch.*, 432 (1996) 913-920.
51. A. J. McComas, *Skeletal muscle: form and function*, Champaign, IL: Human Kinetics, 1996.
52. D. Biral, R. Betto, D. Danielli-Betto, and G. Salviati, *Myosin heavy chain composition of single fibres from normal human muscle*, *Biochem. J.*, 250 (1988) 307-308.
53. L. Larsson and R. L. Moss, *Maximum velocity of shortening in relation to myosin isoform composition in single fibres from human skeletal muscles*, *J. Physiol.*, 472 (1993) 595-614.
54. H. Klitgaard, M. Zhou, S. Schiaffino, R. Betto, G. Salviati, and B. Saltin, *Ageing alters the myosin heavy chain composition of single fibres from human skeletal muscle*, *Acta Physiol Scand.*, 140 (1990) 55-62.
55. J. L. Andersen and S. Schiaffino, *Mismatch between myosin heavy chain mRNA and protein distribution in human skeletal muscle fibers*, *Am. J. Physiol.*, 272 (1997) C1881-C1889.
56. T. Haggmark, E. Eriksson, and E. Jansson, *Muscle fiber type changes in human skeletal muscle after injuries and immobilization*, *Orthopedics*, 9 (1986) 181-185.
57. L. Larsson and T. Ansved, *Effects of long-term physical training and detraining on enzyme histochemical and functional skeletal muscle characteristic in man*, *Muscle Nerve*, 8 (1985) 714-722.
58. H. Howald, H. Hoppeler, H. Claassen, O. Mathieu, and R. Straub, *Influences of endurance training on the ultrastructural composition of the different muscle fiber types in humans*, *Pflugers Arch.*, 403 (1985) 369-376.
59. R. L. Hughes, H. Katz, V. Sahgal, J. A. Campbell, R. Hartz, and T. W. Shields, *Fiber size and energy metabolites in five separate muscles from patients with chronic obstructive lung diseases*, *Respiration*, 44 (1983) 321-328.
60. F. Whittom, J. Jobin, P. M. Simard, P. Leblanc, C. Simard, S. Bernard, R. Belleau, and F. Maltais, *Histochemical and morphological characteristics of the vastus lateralis muscle in patients with chronic obstructive pulmonary disease*, *Med. Sci. Sports Exerc.*, 30 (1998) 1467-1474.
61. F. Maltais, M. J. Sullivan, P. Leblanc, B. D. Duscha, F. H. Schachat, C. Simard, J. M. Blank, and J. Jobin, *Altered expression of myosin heavy chain in the vastus lateralis muscle in patients with COPD*, *Eur. Respir. J.*, 13 (1999) 850-854.
62. A. Satta, G. B. Migliori, A. Spanevello, M. Neri, R. Bottinelli, M. Canepari, M. A. Pellegrino, and C. Reggiani, *Fibre types in skeletal muscles of chronic obstructive pulmonary disease patients related to respiratory function and exercise tolerance*, *Eur. Respir. J.*, 10 (1997) 2853-2860.
63. J. Jobin, F. Maltais, J. F. Doyon, P. Leblanc, P. M. Simard, and A. A. Simard, *Chronic obstructive pulmonary disease: capillarity and fiber characteristics of skeletal muscle.*, *J. Cardiopulm Rehabil*, 18 (1998) 432-437.
64. P. Jakobsson, L. Jorfeldt, and A. Brundin, *Skeletal muscle metabolites and fibre types in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease (COPD), with and without chronic respiratory failure.*, *Eur. Respir. J.*, 3 (1990) 192-196.

65. I. L. Hildebrand, C. Sylvén, M. Esbjornsson, K. Hellstrom, and E. Jansson, Does chronic hypoxaemia induce transformations of fibre types?, *Acta Physiol Scand.*, 141 (1991) 435-439.
66. R. S. Richardson, B. T. Leek, T. P. Gavin, L. J. Haseler, S. R. Mudaliar, R. Henry, O. Mathieu-Costello, and P. D. Wagner, Reduced mechanical efficiency in chronic obstructive pulmonary disease but normal peak VO₂ with small muscle mass exercise, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 169 (2004) 89-96.
67. H. R. Gosker, M. P. Engelen, H. van Mameren, P. J. van Dijk, G. J. Van der Vusse, E. F. Wouters, and A. M. Schols, Muscle fiber type IIX atrophy is involved in the loss of fat-free mass in chronic obstructive pulmonary disease, *Am. J. Clin. Nutr.*, 76 (2002) 113-119.
68. H. R. Gosker, H. van Mameren, P. J. van Dijk, M. P. Engelen, G. J. Van der Vusse, E. F. Wouters, and A. M. Schols, Skeletal muscle fibre-type shifting and metabolic profile in patients with chronic obstructive pulmonary disease, *Eur. Respir. J.*, 19 (2002) 617-625.
69. F. W. Booth and P. D. Gollnick, Effects of disuse on the structure and function of skeletal muscle, *Med. Sci. Sports Exerc.*, 15 (1983) 415-420.
70. R. S. Richardson, E. A. Noyszewski, K. F. Kendrick, J. S. Leigh, and P. D. Wagner, Myoglobin O₂ desaturation during exercise: Evidence of limited O₂ transport, *J Clin Invest*, 96 (1995) 1916-1926.
71. K. Groebe and G. Thews, Calculated intra- and extracellular PO₂ gradients in heavily working red muscle, *Am. J. Physiol*, 259 (1990) H84-H92.
72. C. R. Honig, T. E. Gayeski, W. Federspiel, A. Clark, Jr., and P. Clark, Muscle O₂ gradients from hemoglobin to cytochrome: new concepts, new complexities, *Adv. Exp. Med. Biol.*, 169 (1984) 23-38.
73. F. Maltais, J. Jobin, M. J. Sullivan, S. Bernard, F. Whittom, K. J. Killian, M. Desmeules, P. Belanger, and P. Le Blanc, Lower limb metabolic and hemodynamic responses during exercise in normal subjects and in COPD, *J Appl Physiol*, 84 (1998) 1573-1580.
74. E. Sala, J. Roca, R. M. Marrades, J. Alonso, J. M. Gonzalez de Suso, A. Moreno, J. Barbera, J. Nadal, L. Jover, R. Rodriguez-Roisin, and P. D. Wagner, Effects of endurance training on skeletal muscle bioenergetics in chronic obstructive pulmonary disease, *Am J Respir Crit Care Med*, 159 (1999) 1726-1734.
75. Simard, C., Maltais, F., Leblanc, P., Simard, P., and Jobin, J. Mitochondrial and Capillary Changes in Vastus Lateralis Muscle of COPD Patients: Electron Microscopy Study. *Med.Sci.Sports Exerc.* 285, S95. 1996.
76. E. Fiaccadori, S. Del Canale, P. Vitali, E. Coffrini, N. Ronda, and A. Guariglia, Skeletal muscle energetics, acid-base equilibrium and lactate metabolism in patients with severe hypercapnia and hypoxemia., *Chest*, 92 (1987) 883-887.
77. R. Casaburi, A. Patessio, F. Ioli, S. Zanaboni, C. F. Donner, and K. Wasserman, Reductions in exercise lactic acidosis and ventilation as a result of exercise training in patients with obstructive lung disease., *Am Rev Respir Dis*, 143 (1991) 9-18.
78. A. Patessio, R. Casaburi, M. Carone, L. Appendini, C. F. Donner, and K. Wasserman, Comparison of gas exchange, lactate, and lactic acidosis thresholds in patients with chronic obstructive pulmonary disease, *Am. Rev. Respir. Dis.*, 148 (1993) 622-626.
79. M. P. Engelen, R. Casaburi, R. Rucker, and E. Carithers, Contribution of the respiratory muscles to the lactic acidosis of heavy exercise in COPD, *Chest*, 108 (1995) 1246-1251.
80. F. Maltais, P. Leblanc, F. Whittom, C. Simard, K. Marquis, M. Belanger, M. J. Breton, and J. Jobin, Oxidative enzyme activities of the vastus lateralis muscle and the functional status in patients with COPD, *Thorax*, 55 (2000) 848-853.

81. R. A. Rabinovich, R. Bastos, E. Ardite, M. Orozco-Levi, J. Gea, J. Vilaró, J. A. Barberà, R. Rodriguez-Roisin, J. C. Fernandez-Checa, and J. Roca, Mitochondrial Dysfunction in COPD Patients with low Body Mass Index, *Eur. Respir. J.*, 29 (2007) 643-650.
82. ATS/ERS statement, "Skeletal Muscle Dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease", *Am J Respir Crit Care Med*, 159 (1999) S1-S40.
83. A. G. Agustí, A. Noguera, J. Sauleda, E. Sala, J. Pons, and X. Busquets, Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease, *Eur. Respir. J.*, 21 (2003) 347-360.
84. E. F. Wouters, E. C. Creutzberg, and A. M. Schols, Systemic effects in COPD, *Chest*, 121 (2002) 127S-130S.
85. M. P. K. J. Engelen, N. E. P. Deutz, E. F. M. Wouters, and A. M. W. J. Schols, Enhanced levels of whole-body protein turnover in patients with chronic obstructive pulmonary disease, *Am J Respir Crit Care Med*, 162 (2000) 1488-1492.
86. W. L. Morrison, J. Gibson, C. Scrimgeour, and M. J. Rennie, Muscle wasting in emphysema, *Clin Sci*, 75 (1988) 415-420.
87. B. Aguilaniu, S. Goldstein-Shapses, A. Pajon, P. Levy, F. Sarrot, X. Leverve, E. Page, and J. Askanazi, Muscle protein degradation in severely malnourished patients with chronic obstructive pulmonary disease subject to short-term total parenteral nutrition, *JPEN J Parenter. Enteral Nutr.*, 16 (1992) 248-254.
88. R. T. Jagoe and A. L. Goldberg, What do we really know about the ubiquitin-proteasome pathway in muscle atrophy?, *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab Care*, 4 (2001) 183-190.
89. M. Bossola, M. Muscaritoli, P. Costelli, R. Bellantone, F. Pacelli, S. Busquets, J. Argiles, F. J. Lopez-Soriano, I. M. Civello, F. M. Baccino, F. F. Rossi, and G. B. Doglietto, Increased muscle ubiquitin mRNA levels in gastric cancer patients, *Am. J Physiol Regul. Integr. Comp Physiol*, 280 (2001) R1518-R1523.
90. A. Williams, X. Sun, J. E. Fischer, and P. O. Hasselgren, The expression of genes in the ubiquitin-proteasome proteolytic pathway is increased in skeletal muscle from patients with cancer, *Surgery*, 126 (1999) 744-749.
91. D. A. Fryburg, Insulin-like growth factor I exerts growth hormone- and insulin-like actions on human muscle protein metabolism, *Am. J Physiol*, 267 (1994) E331-E336.
92. D. A. Fryburg and E. J. Barrett, Growth hormone acutely stimulates skeletal muscle but not whole-body protein synthesis in humans, *Metabolism*, 42 (1993) 1223-1227.
93. E. C. Creutzberg and R. Casaburi, Endocrinological disturbances in chronic obstructive pulmonary disease, *Eur Respir J Suppl*, 46 (2003) 76s-80s.
94. M. Di Francia, D. Barbier, J. Mege, and J. Orehek, Tumor necrosis factor-alpha and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease, *Am J Respir Crit Care Med*, 150 (1994) 1453-1455.
95. C. V. Jurasinski, L. Kilpatrick, and T. C. Vary, Amrinone prevents muscle protein wasting during chronic sepsis, *Am. J Physiol*, 268 (1995) E491-E500.
96. R. A. Frost, C. H. Lang, and M. C. Gelato, Transient exposure of human myoblasts to tumor necrosis factor-alpha inhibits serum and insulin-like growth factor-I stimulated protein synthesis, *Endocrinology*, 138 (1997) 4153-4159.
97. A. Kamischke, D. E. Kemper, M. A. Castel, M. Luthke, C. Rolf, H. M. Behre, H. Magnussen, and E. Nieschlag, Testosterone levels in men with chronic obstructive pulmonary disease with or without glucocorticoid therapy, *Eur Respir J*, 11 (1998) 41-45.
98. G. S. Pape, M. Friedman, L. E. Underwood, and D. R. Clemmons, The effect of growth hormone

on weight gain and pulmonary function in patients with chronic obstructive lung disease, *Chest*, 99 (1991) 1495-1500.

99. L. Burdet, B. de Muralt, Y. Schutz, C. Pichard, and J.W. Fitting, Administration of growth hormone to underweight patients with chronic obstructive pulmonary disease. A prospective, randomized, controlled study, *Am. J Respir Crit Care Med.*, 156 (1997) 1800-1806.

100. I. M. Ferreira, I. T. Verreschi, L. E. Nery, R. S. Goldstein, N. Zamel, D. Brooks, and J. R. Jardim, The influence of 6 months of oral anabolic steroids on body mass and respiratory muscles in undernourished COPD patients, *Chest*, 114 (1998) 19-28.

101. E. C. Creutzberg, E. F. Wouters, R. Mostert, R. J. Pluymers, and A. M. Schols, A role for anabolic steroids in the rehabilitation of patients with COPD? A double-blind, placebo-controlled, randomized trial, *Chest*, 124 (2003) 1733-1742.

102. S. S. Yeh, B. DeGuzman, and T. Kramer, Reversal of COPD-associated weight loss using the anabolic agent oxandrolone, *Chest*, 122 (2002) 421-428.

103. M. P. Engelen, E. F. Wouters, N. E. Deutz, J. D. Does, and A. M. Schols, Effects of exercise on amino acid metabolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease, *Am. J Respir Crit Care Med.*, 163 (2001) 859-864.

104. A. M. Schols and E. F. Wouters, Nutritional abnormalities and supplementation in chronic obstructive pulmonary disease, *Clin. Chest Med.*, 21 (2000) 753-762.

105. A. M. W. J. Schols, P. B. Soeters, R. Mostert, W. H. M. Saris, and E. F. M. Wouters, Energy balance in chronic obstructive pulmonary disease, *Am. Rev. Respir. Dis.*, 143 (1991) 1248-1252.

106. D. O. Wilson, M. Donahoe, R. M. Rogers, and B. E. Pennock, Metabolic rate and weight loss in chronic obstructive lung disease, *J Parenter Enteral Nutr.*, 14 (1990) 7-11.

107. E. M. Baarends, A. M. W. J. Schols, D. J. Slebos, R. Mostert, P. P. Janssen, and E. F. M. Wouters, Metabolic and ventilatory response pattern to arm elevation in patients with COPD and healthy age-matched subjects, *Eur. Respir. J.*, 8 (1995) 1345-1351.

108. E. M. Baarends, A. M. W. J. Schols, D. L. E. Pannemans, K. R. Westerterp, and E. F. M. Wouters, Total free living energy expenditure in patients with severe COPD, *Eur Respir J*, 155 (1997) 549-554.

109. O. Hugli, Y. Schutz, and J.W. Fitting, The daily energy expenditure in stable chronic obstructive pulmonary disease, *Am J Respir Crit Care Med*, 153 (1996) 294-300.

110. E. M. Baarends, A. M. Schols, M. A. Akkermans, and E. F. Wouters, Decreased mechanical efficiency in clinically stable patients with COPD, *Thorax*, 52 (1997) 981-986.

111. Roca, J., Weisman, I. M., Palange, P., and Whipp, B. Clinical Exercise Testing. *Roca, J. and Whipp, B. European Respiratory Monograph Capitulo 5*, 88-114. 1997.

112. S. R. Jaspers and M. E. Tischler, Atrophy and growth failure of rat hindlimb muscles in tail-cast suspension, *J Appl. Physiol.*, 57 (1984) 1472-1479.

113. A. A. Ferrando, H. W. Lane, C. A. Stuart, J. Davis-Street, and R. R. Wolfe, Prolonged bed rest decreases skeletal muscle and whole body protein synthesis, *Am. J Physiol*, 270 (1996) E627-E633.

114. J. N. Gibson, D. Halliday, W. L. Morrison, P. J. Stoward, G. A. Hornsby, P. W. Watt, G. Murdoch, and A. J. Rennie, Decrease in human quadriceps muscle protein turnover consequent upon leg immobilization, *Clin. Sci. (Lond)*, 72 (1987) 503-509.

115. G. R. Adams, B. M. Hather, and G. A. Dudley, Effect of short-term unweighting on human skeletal muscle strength and size, *Aviat. Space Environ. Med.*, 65 (1994) 1116-1121.

116. D. Taillandier, E. Arousseau, D. Meynial-Denis, D. Bechet, M. Ferrara, P. Cottin, A. Ducastaing, X. Bigard, C. Y. Guezennec, H. P. Schmid, and ., Coordinate activation of lysosomal, Ca²⁺-activated and ATP-ubiquitin-dependent proteinases in the unweighted rat soleus muscle, *Biochem. J.*, 316 (Pt 1) (1996) 65-72.

117. S. C. Bodine, E. Latres, S. Baumhueter, V. K. Lai, L. Nunez, B. A. Clarke, W. T. Poueymirou, F. J. Panaro, E. Na, K. Dharmarajan, Z. Q. Pan, D. M. Valenzuela, T. M. DeChiara, T. N. Stitt, G. D. Yancopoulos, and D. J. Glass, Identification of ubiquitin ligases required for skeletal muscle atrophy, *Science*, 294 (2001) 1704-1708.

118. S. W. Jones, R. J. Hill, P. A. Krasney, B. O'Conner, N. Peirce, and P. L. Greenhaff, Disuse atrophy and exercise rehabilitation in humans profoundly affects the expression of genes associated with the regulation of skeletal muscle mass, *FASEB J*, 18 (2004) 1025-1027.

119. F. Maltais, P. Leblanc, C. Simard, J. Jobin, C. Bérubé, J. Bruneau, L. Carrier, and R. Belleau, Skeletal muscle adaptation to endurance training in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease, *Am J Respir Crit Care Med*, 154 (1996) 442-447.

120. F. Maltais, P. Leblanc, J. Jobin, C. Berube, J. Bruneau, L. Carrier, M. J. Breton, G. Falardeau, and R. Belleau, Intensity of training and physiologic adaptation in patients with chronic obstructive pulmonary disease, *Am. J. Respir. Crit Care Med.*, 155 (1997) 555-561.

121. F. M. Franssen, R. Broekhuizen, P. P. Janssen, E. F. Wouters, and A. M. Schols, Effects of Whole-Body Exercise Training on Body Composition and Functional Capacity in Normal-Weight Patients With COPD, *Chest*, 125 (2004) 2021-2028.

122. T. J. Williams, R. E. O'Hehir, D. Czarny, M. Horne, and G. Bowes, Acute myopathy in severe acute asthma treated with intravenously administered corticosteroids, *Am. Rev. Respir. Dis.*, 137 (1988) 460-463.

123. C. D. Shee, Risk factors for hydrocortisone myopathy in acute severe asthma, *Respir Med.*, 84 (1990) 229-233.

124. M. Decramer, V. De Bock, and R. Dom, Functional and histologic picture of steroid-induced myopathy in chronic obstructive pulmonary disease, *Am J Respir Crit Care Med*, 153 (1996) 1958-1964.

125. V. R. Preedy, D. M. Smith, and P. H. Sugden, The effects of 6 hours of hypoxia on protein synthesis in rat tissues in vivo and in vitro, *Biochem. J.*, 228 (1985) 179-185.

126. H. J. Green, J. R. Sutton, A. Cymerman, P. M. Young, and C. S. Houston, Operation Everest II: adaptations in human skeletal muscle, *J. Appl. Physiol.*, 66 (1989) 2454-2461.

127. A. X. Bigard, A. Brunet, C. Y. Guezennec, and H. Monod, Skeletal muscle changes after endurance training at high altitude, *J. Appl. Physiol.*, 71 (1991) 2114-2121.

128. H. Howald, D. Pette, J. A. Simoneau, A. Uber, H. Hoppeler, and P. Cerretelli, Effects of chronic hypoxia on muscle enzyme activities, *Int. J. Sports Med.*, 11 (1990) S10-S14.

129. K. E. Kwast and S. C. Hand, Acute depression of mitochondrial protein synthesis during anoxia: contributions of oxygen sensing, matrix acidification, and redox state, *J Biol. Chem.*, 271 (1996) 7313-7319.

130. A. X. Bigard, H. Sanchez, O. Birot, and B. Serrurier, Myosin heavy chain composition of skeletal muscles in young rats growing under hypobaric hypoxia conditions, *J. Appl. Physiol.*, 88 (2000) 479-486.

131. M. J. Rennie, R. H. Edwards, P.W. Emery, D. Halliday, K. Lundholm, and D. J. Millward, Depressed protein synthesis is the dominant characteristic of muscle wasting and cachexia, *Clin. Physiol*, 3 (1983) 387-398.
132. D. Cecchetto and G.W. Mainwood, Carbon dioxide and acid base balance in the isolated rat diaphragm, *Pflugers Arch.*, 376 (1978) 251-258.
133. B. Trivedi and W. H. Danforth, Effect of pH on the kinetics of frog muscle phosphofructokinase, *J Biol. Chem.*, 241 (1966) 4110-4112.
134. I. Gertz, G. Hedenstierna, G. Hellers, and J. Wahren, Muscle metabolism in patients with chronic obstructive lung disease and acute respiratory failure., *Clin. Sci.*, 52 (1977) 395-403.
135. K. Sahlin, L. Edstrom, and H. Sjöholm, Fatigue and phosphocreatine depletion during carbon dioxide-induced acidosis in rat muscle, *Am. J Physiol*, 245 (1983) C15-C20.
136. W. E. Mitch, Robert H Herman Memorial Award in Clinical Nutrition Lecture, 1997. Mechanisms causing loss of lean body mass in kidney disease, *Am. J Clin. Nutr.*, 67 (1998) 359-366.
137. J. L. Bailey, X. Wang, B. K. England, S. R. Price, X. Ding, and W. E. Mitch, The acidosis of chronic renal failure activates muscle proteolysis in rats by augmenting transcription of genes encoding proteins of the ATP-dependent ubiquitin-proteasome pathway, *J Clin. Invest*, 97 (1996) 1447-1453.
138. D. Reaich, S. M. Channon, C. M. Scrimgeour, S. E. Daley, R. Wilkinson, and T. H. Goodship, Correction of acidosis in humans with CRF decreases protein degradation and amino acid oxidation, *Am. J Physiol*, 265 (1993) E230-E235.
139. D. Burnett, A. Chamba, S. L. Hill, and R.A. Stockley, Neutrophils from subjects with chronic obstructive lung disease show enhanced chemotaxis and extracellular proteolysis, *Lancet*, 2 (1987) 1043-1046.
140. A. Noguera, S. Batle, C. Miralles, J. Iglesias, X. Busquets, W. MacNee, and A. G. Agustí, Enhanced neutrophil response in chronic obstructive pulmonary disease, *Thorax*, 56 (2001) 432-437.
141. A. Noguera, X. Busquets, J. Sauleda, J. M. Villaverde, W. MacNee, and A. G. Agustí, Expression of adhesion molecules and G proteins in circulating neutrophils in chronic obstructive pulmonary disease, *Am. J Respir Crit Care Med.*, 158 (1998) 1664-1668.
142. A. M. W. J. Schols, W. A. Buurman, and D. M. W. E. Staal van den Brekel AJ, Evidence for a relation between metabolic derangements and increased levels of inflammatory mediators in a subgroup of patients with chronic obstructive pulmonary disease, *Thorax*, 51 (1996) 819-824.
143. N. Yasuda, K. Gotoh, S. Minatoguchi, K. Asano, K. Nishigaki, M. Nomura, A. Ohno, M. Watanabe, H. Sano, H. Kumada, T. Sawa, and H. Fujiwara, An increase of soluble Fas, an inhibitor of apoptosis, associated with progression of COPD, *Respir. Med.*, 92 (1998) 993-999.
144. O. Malo, J. Sauleda, X. Busquets, C. Miralles, A. G. Agustí, and A. Noguera, Systemic inflammation during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease, *Arch. Bronconeumol.*, 38 (2002) 172-176.
145. I. de Godoy, M. Donahoe, W. J. Calhoun, J. Mancino, and R. M. Rogers, Elevated TNF- α production by peripheral blood monocytes of weight-losing COPD patients, *Am J Respir Crit Care Med*, 153 (1996) 633-637.
146. Y. P. Li, R. J. Schwartz, I. A. Waddell, B. R. Holloway, and M. B. Reid, Skeletal muscle myocytes undergo protein loss and reactive oxygen-mediated NF- κ B activation in response to TNF- α , *FASEB J.*, 12 (1998) 871-880.

147. R. C. Langen, A. M. Schols, M. C. Kelders, E. F. Wouters, and Y. M. Janssen-Heininger, Inflammatory cytokines inhibit myogenic differentiation through activation of nuclear factor-kappaB, *FASEB J.*, 15 (2001) 1169-1180.
148. I. Petrache, L. E. Otterbein, J. Alam, G. W. Wiegand, and A. M. Choi, Heme oxygenase-1 inhibits TNF-alpha-induced apoptosis in cultured fibroblasts, *Am. J. Physiol Lung Cell Mol. Physiol*, 278 (2000) L312-L319.
149. N. Carbo, S. Busquets, M. van Royen, B. Alvarez, F. J. Lopez-Soriano, and J. M. Argiles, TNF-alpha is involved in activating DNA fragmentation in skeletal muscle, *Br. J Cancer*, 86 (2002) 1012-1016.
150. A. G. Agustí, J. Sauleda, C. Miralles, C. Gomez, B. Togoies, E. Sala, S. Batle, and X. Busquets, Skeletal muscle apoptosis and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease, *Am. J. Respir. Crit Care Med.*, 166 (2002) 485-489.
151. J. E. Repine, A. Bast, and I. Lankhorst, Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. Oxidative Stress Study Group, *Am. J Respir Crit Care Med.*, 156 (1997) 341-357.
152. D. Nowak, A. Antczak, M. Krol, T. Pietras, B. Shariati, P. Bialasiewicz, K. Jeczowski, and P. Kula, Increased content of hydrogen peroxide in the expired breath of cigarette smokers, *Eur Respir J*, 9 (1996) 652-657.
153. W. MacNee and I. Rahman, Oxidants and antioxidants as therapeutic targets in chronic obstructive pulmonary disease, *Am. J Respir Crit Care Med.*, 160 (1999) S58-S65.
154. P. N. Dekhuijzen, K. K. Aben, I. Dekker, L. P. Aarts, P. L. Wielders, C. L. van Herwaarden, and A. Bast, Increased exhalation of hydrogen peroxide in patients with stable and unstable chronic obstructive pulmonary disease, *Am. J Respir Crit Care Med.*, 154 (1996) 813-816.
155. A. B. Thompson, T. Bohling, A. Heires, J. Linder, and S. I. Rennard, Lower respiratory tract iron burden is increased in association with cigarette smoking, *J Lab Clin. Med.*, 117 (1991) 493-499.
156. S. Pinamonti, M. Muzzoli, M. C. Chicca, A. Papi, F. Ravenna, L. M. Fabbri, and A. Ciaccia, Xanthine oxidase activity in bronchoalveolar lavage fluid from patients with chronic obstructive pulmonary disease, *Free Radic. Biol. Med.*, 21 (1996) 147-155.
157. L. M. Heunks, J. Viña, C. L. van Herwaarden, H. T. Folgering, A. Gimeno, and P. N. Dekhuijzen, Xanthine oxidase is involved in exercise-induced oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease, *Am J Physiol*, 277 (1999) R1697-R1704.
158. I. Rahman, D. Morrison, K. Donaldson, and W. Mac Nee, Systemic oxidative stress in asthma, COPD, and smokers, *Am J Respir Crit Care Med*, 154 (1996) 1055-1060.
159. J. D. Morrow, B. Frei, W. A. Longmire, M. Gaziano, S. M. Lynch, Y. Shyr, W. E. Strauss, J. A. Oates, and L. J. I. Roberts, Increase in circulating products of lipid peroxidation (F₂-isoprostanes) in smokers, *N. Engl. J. Med.*, 332 (1995) 1198-1203.
160. D. S. Celermajer, Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy young adults, *New Engl J Med*, 334 (1996) 150-154.
161. O. T. Raitakari, M. R. Adams, R. J. McCredie, K. A. Griffiths, and D. S. Celermajer, Arterial endothelial dysfunction related to passive smoking is potentially reversible in healthy young adults, *Ann. Intern. Med.*, 130 (1999) 578-581.
162. A. Cucina, P. Sapienza, V. Corvino, V. Borrelli, V. Mariani, B. Randone, D. L. Santoro, and A. Cavallaro, Nicotine-induced smooth muscle cell proliferation is mediated through bFGF and TGF-beta 1, *Surgery*, 127 (2000) 316-322.

163. P. Broal, *Main features of structure and function*, in: P. Broal (Ed.), *The central nervous system*, Oxford University Press, New York, 1992, pp. 5-50.
164. D. Pratico, S. Basili, M. Vieri, C. Cordova, F. Violi, and G. A. Fitzgerald, *Chronic obstructive pulmonary disease is associated with an increase in urinary levels of isoprostane F2alpha-III, an index of oxidant stress*, *Am. J Respir Crit Care Med.*, 158 (1998) 1709-1714.
165. J. Viña, E. Servera, M. Asensi, J. Sastre, F. V. Pallardó, J. A. Ferrero, J. G. d. I. Asunción, V. Antón, and J. Marín, *Exercise causes blood glutathione oxidation in chronic obstructive pulmonary disease: prevention of O₂ therapy*, *J Appl Physiol*, 81 (1996) 2199-2202.
166. M. B. Reid, *Plasticity in skeletal, cardiac, and smooth muscle. Invited review: Redox modulation of skeletal muscle contraction: what we know and what we don't*, *J Appl Physiol*, 90 (2001) 724-731.
167. W. E. Mitch and A. L. Goldberg, *Mechanisms of muscle wasting. The role of the ubiquitin-proteasome pathway*, *N. Engl. J. Med.*, 335 (1996) 1897-1905.
168. M. Buck and M. Chojkier, *Muscle wasting and dedifferentiation induced by oxidative stress in a murine model of cachexia is prevented by inhibitors of nitric oxide synthesis and antioxidants*, *EMBO J.*, 15 (1996) 1753-1765.
169. E. R. Stadtman, *Metal ion-catalyzed oxidation of proteins: biochemical mechanism and biological consequences*, *Free Radic. Biol. Med.*, 9 (1990) 315-325.
170. E. Barreiro, J. Gea, J. M. Corominas, and S. N. Hussain, *Nitric oxide synthases and protein oxidation in the quadriceps femoris of patients with chronic obstructive pulmonary disease*, *Am. J Respir Cell Mol. Biol.*, 29 (2003) 771-778.
171. R. A. Rabinovich, E. Ardite, T. Troosters, N. Carbó, J. Alonso, J. M. González de Suso, J. Vilaró, J. A. Barberà, M. Figueras, J. M. Argiles, J. C. Fernández Checa, and J. Roca, *Reduced muscle redox capacity after endurance training in COPD patients*, *Am J Respir Crit Care Med*, 164 (2001) 1114-1118.
172. R. A. Rabinovich, E. Ardite, A. M. Mayer, M. Figueras Polo, J. Vilaró, J. M. Argiles, and J. Roca, *Training Depletes Muscle Glutathione in COPD Patients with low Body Mass Index*, *Respiration*, 73 (2006) 757-761.

La rehabilitación pulmonar como tratamiento de las enfermedades respiratorias crónicas

D. Roberto A. Rabinovich

MD. Ph.D. ELEGI/Colt laboratory - UoE/MRC Centre for Inflammation Research.

The Queen's Medical Research Institute. 47 Little France Crescent Edinburgh EH16 4TJ.

Introducción

Hasta hace poco tiempo atrás, hacia finales de la década de los 80, prevalecía el concepto de que el entrenamiento físico en pacientes con enfermedades pulmonares crónicas acarrearba únicamente beneficios psicológicos¹, siendo su principal ventaja el alivio del temor a la disnea provocada por el ejercicio en estos pacientes². Los pacientes con enfermedades pulmonares crónicas, particularmente la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), presentan diversos grados de disnea asociada al esfuerzo físico en relación al grado de severidad de su enfermedad. Se asumía que la intolerancia al ejercicio de estos pacientes se debía exclusivamente a la limitación ventilatoria que se manifestaba antes de que los músculos periféricos, responsables del ejercicio realizado, pudieran ser sometidos a un estrés significativo. Este concepto llevó a la comunidad médica al convencimiento de que la mejoría de la función de la musculatura periférica no aportaba ningún beneficio fisiológico en términos de incrementar la tolerancia al ejercicio de estos pacientes. Dicho de otra forma, el entrenamiento a intensidades por encima de los niveles de limitación ventilatoria era virtualmente imposible.

Hemos recorrido un largo camino desde aquella época. Nuevos conceptos han salido a la luz y grandes avances científicos han tenido lugar en este tiempo, particularmente en el terreno de la rehabilitación respiratoria aplicada a pacientes con EPOC, punto de foco de la mayoría de la literatura publicada en este tópico³. Ha sido necesario un cambio de paradigma. Hoy en día, la evidencia de que la rehabilitación respiratoria mejora la tolerancia al ejercicio y que esto responde a cambios fisiológicos favorables a nivel de la musculatura periférica no puede ser más clara. Desde los primeros estudios controlados en rehabilitación pulmonar a mediados de los 70^{4,5}, la rehabilitación respiratoria ha probado ser un tratamiento eficaz en más de 20 estudios randomizados y controlados⁶. La rehabilitación respiratoria es una estrategia terapéutica para pacientes con enfermedad respiratoria crónica que debe ser ofrecida a los pacientes que la requieren. Recientemente han sido actualizados y publicados el documento conjunto de la ERS (European Respiratory Society) y la ATS (American Thoracic Association) en rehabilitación respiratoria⁷ y las guías prácticas basadas en la evidencia científica de la ACCP (American Collage of Chest Physicians) y la AACVPR (American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation)⁸. La iniciativa global para el manejo de la EPOC (GOLD), bajo la esfera de la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁹ aconseja la rehabilitación pulmonar a todos aquellos pacientes con un FEV1 < 80% pred que se encuentren sintomáticos a pesar del adecuado tratamiento farmacológico. Más aún, la mayoría de las guías

nacionales e internacionales del manejo de la EPOC consideran la rehabilitación pulmonar como una opción terapéutica importante¹⁰.

EPOC como enfermedad sistémica

Como dijéramos anteriormente, se han producido grandes avances en las últimas dos décadas en el terreno de la rehabilitación, la gran mayoría de esta evidencia científica tiene como punto de foco a la EPOC³. Por este motivo, este capítulo tomará como base las evidencias publicadas en lo que respecta a la rehabilitación respiratoria aplicada a dicha enfermedad reconociendo la creciente publicación de evidencia científica que está teniendo lugar en este mismo momento y que ya permite, y lo hará en mayor grado en el futuro próximo, la extensión de la indicación de este tratamiento a otras enfermedades pulmonares crónicas.

También mencionamos anteriormente la necesidad de un cambio de paradigma que permitió la transformación del escepticismo de finales de los 80 en la realidad actual. Gran parte de este cambio de paradigma radica en el reconocimiento de la EPOC como una enfermedad sistémica.

El último consenso publicado por la ATS y la ERS¹⁰ define a la EPOC como una “Enfermedad prevenible y tratable, caracterizada por la obstrucción crónica y progresiva al flujo aéreo, sólo parcialmente reversible. Se asocia a una respuesta inflamatoria pulmonar anormal en respuesta a partículas o gases nocivos, fundamentalmente el humo del tabaco. Aunque afecta primariamente al tejido pulmonar, la EPOC produce también importantes *consecuencias a nivel sistémico*.” Es de destacar, por primera vez en un documento de esta envergadura, el reconocimiento de los llamados efectos sistémicos de la enfermedad entre los cuales la disfunción muscular es uno de los más importantes. La disfunción muscular contribuye de forma importante a la limitación al ejercicio que presentan los pacientes con EPOC disminuyendo, de este modo, la calidad de vida relacionada con la salud¹¹⁻¹³ siendo, por otra parte, un factor asociado a la mayor utilización de recursos sanitarios¹⁴. Asimismo, la pérdida de masa muscular es un predictor de mortalidad independiente del grado de obstrucción al flujo aéreo¹⁵⁻¹⁷.

Por todo esto la EPOC debe ser reconocida como una enfermedad sistémica¹⁸ que afecta a la musculatura periférica, restringiendo de esta forma la tolerancia al ejercicio, y siendo la rehabilitación respiratoria una estrategia orientada a reestablecer la función muscular normal y mejorar, entonces, la tolerancia al ejercicio.

En otro capítulo de esta misma publicación se aborda con mayor profundidad la problemática de la disfunción muscular. Simplificando sustancialmente, diremos en este apartado que algunos de los hallazgos fisiopatológicos más relevantes son:

- a) la pérdida de masa muscular, presente en aproximadamente un 30% de los pacientes¹⁹, que condiciona fundamentalmente una disminución de la fuerza muscular, y,
- b) una disminución de la capacidad oxidativa del músculo, responsable por ejemplo del incremento de la producción de lactato para una carga de trabajo dada^{20,21}.

Ambos factores mencionados afectan, en definitiva, la tolerancia al ejercicio de estos pacientes. Por ejemplo, el incremento de la acidosis láctica aumenta los requerimientos ventilatorios durante el ejercicio²⁰ además de favorecer la aparición de fatiga de los propios músculos en ejercicio²². De esta forma, el entrenamiento de la musculatura periférica permite aumentar la tolerancia al ejercicio a través del incremento de la capacidad oxidativa muscular desplazando el umbral de fatiga de la musculatura periférica a la vez que disminuye los requerimientos ventilatorios para una carga de ejercicio dada al disminuir la producción de lactato.

Definición

La rehabilitación respiratoria es una intervención exhaustiva, multidisciplinaria y basada en la evidencia para pacientes con enfermedad respiratoria crónica sintomáticos que presentan frecuentemente una disminución en las actividades de la vida diaria (AVD) que se integra al tratamiento individualizado de cada paciente y que persigue la reducción de los síntomas, la optimización del estado funcional, la participación social y la reducción del coste sanitario a través de la estabilización o reversión de las manifestaciones sistémicas de la enfermedad⁷. (Figura. 1)

Indicaciones

La RR es efectiva, eficaz y segura. Mejora la sintomatología y la independencia del paciente para las actividades de la vida diaria. Se indica en todos aquellos pacientes sintomáticos a pesar del control terapéutico-farmacológico adecuado independientemente del grado de severidad. Los pacientes con mayor debilidad muscular y menor limitación ventilatoria presentan una mayor respuesta al tratamiento (Respondedores). La rehabilitación es efectiva en pacientes que han sufrido una exacerbación reciente. De modo que ni el grado de severidad de la EPOC, ni la edad ni los valores de PaO₂ o PaCO₂ son una limitante para la indicación de rehabilitación respiratoria⁹.

En cuanto a la respuesta al entrenamiento en pacientes con patología respiratoria diferente de la EPOC, no existen guías basadas en la evidencia con respecto a la prescripción de rehabilitación respiratoria en estos casos. La recomendación de rehabilitación respiratoria en estas patologías se basa en la opinión de expertos basada en los conocimientos de la fisiopatología de estas

La rehabilitación respiratoria es una intervención exhaustiva, multidisciplinaria y basada en la evidencia para pacientes con enfermedad respiratoria crónica sintomáticos que presentan frecuentemente una disminución en las actividades de la vida diaria (AVD) que se integra al tratamiento individualizado de cada paciente y que persigue la reducción de los síntomas, la optimización del estado funcional, la participación social y la reducción del coste sanitario a través de la estabilización o reversión de las manifestaciones sistémicas de la enfermedad.

Figura 1. Definición de rehabilitación respiratoria de acuerdo a las sociedades norteamericanas y europea de medicina respiratoria.

enfermedades y en la experiencia clínica. De hecho, los fundamentos para indicar rehabilitación respiratoria en patologías diferentes a la EPOC son los mismos que para el caso de la EPOC. Estos pacientes, al igual que los pacientes con EPOC, presentan descondicionamiento e intolerancia al ejercicio, síntomas limitantes como la disnea y la fatiga muscular, disminución de la calidad de vida relacionada con la salud, inflamación sistémica, alteraciones en el estado nutricional, y disfunción muscular. Es importante tener en cuenta que la rehabilitación es un tratamiento individualizado y, en este sentido, los diferentes programas deberán sufrir las modificaciones necesarias para proveer la seguridad de los pacientes y suplir las necesidades de cada paciente, en particular con el objetivo de garantizar los objetivos planteados⁸. Así por ejemplo, en el asma, el entrenamiento al ejercicio muestra mejoría del estado físico sin cambios en la función respiratoria. No presenta un impacto negativo en la sintomatología ni en la función respiratoria. Sin embargo no hay evidencia de que tenga influencia en la calidad de vida de estos pacientes²³⁻²⁵. En pacientes con bronquiectasias, hay estudios que documentan mejoría en la tolerancia al ejercicio. El entrenamiento de músculos inspiratorios, aunque sin demostrar un impacto inmediato, parece favorecer los efectos de la rehabilitación respiratoria a largo plazo^{26,27}. En casos de fibrosis quística, se objetiva una mejoría de la tolerancia al ejercicio y de la función pulmonar. En este último caso, se hace hincapié en las recomendaciones en cuanto a evitar transferencia de gérmenes y mantenimiento de la ingesta calórica en éste tipo de pacientes^{28,29}.

Asimismo, la rehabilitación respiratoria ha demostrado utilidad en las etapas de evaluación y preparación de pacientes que serán sometidos a cirugía de reducción de volumen pulmonar (CRVP) y trasplante pulmonar^{30,31}. Si bien la mejoría en la función respiratoria luego del trasplante pulmonar se relaciona con un incremento de la tolerancia al ejercicio, ésta no se normaliza luego del trasplante pulmonar. Factores periféricos (no pulmonares), como los trastornos musculares preexistentes y los asociados al tratamiento inmunosupresor, entre otros, explican este fenómeno. No obstante, la rehabilitación respiratoria mejora la tolerancia al ejercicio en estos pacientes^{32,33}.

En pacientes que van a ser sometidos a CRVP, se recomiendan al menos 6 semanas de rehabilitación respiratoria antes de la cirugía. Esto mejora la categorización de los pacientes que se benefician del tratamiento quirúrgico³⁴.

Componentes del equipo de rehabilitación

La rehabilitación respiratoria involucra desde la evaluación del paciente, el entrenamiento al ejercicio, educación y soporte psicosocial⁷. Para ello utiliza recursos provenientes de varias disciplinas de la asistencia sanitaria integradas en un programa extensivo y adaptado a los requerimientos individuales de cada paciente. Este equipo multidisciplinario puede incluir médicos, enfermeros, fisioterapeutas, psicólogos, nutricionistas y terapeutas ocupacionales dependiendo de los recursos disponibles, pero usualmente incluye al menos un miembro a tiempo completo. Cabe destacar, sin embargo, que de entre todos los componentes que contempla el programa de rehabilitación, es el

entrenamiento al ejercicio, conducido por el fisioterapeuta, el componente fundamental, constituyendo la piedra angular del equipo y es, de hecho, mandataria su inclusión en cualquier programa de rehabilitación pulmonar para garantizar el éxito del mismo.

Educación: El aspecto educacional del programa de rehabilitación persigue mejorar el entendimiento de su propia enfermedad por parte del paciente y su entorno familiar y social. Es llevado a cabo generalmente por todos los miembros del equipo y en particular por los enfermeros y contempla el aprendizaje de herramientas para optimizar el control de la enfermedad, como podría ser la optimización de la utilización de la medicación inhalada, propiciar cambios de conducta para mejorar el manejo de la enfermedad (medidas higiénico-dietéticas), y el aprendizaje del manejo de las eventuales exacerbaciones agudas de la enfermedad. La educación, como disciplina aislada, es de escaso beneficio y suele ser más efectiva en pacientes con un grado de severidad más avanzada, sin embargo, debido al relativo bajo número de sesiones necesarias, la relación coste/beneficio es favorable y debe incluirse en asociación a los otros componentes del programa.

Soporte psicológico: La puntuación en los cuestionarios de evaluación de ansiedad/depresión se encuentra elevada de 2 a 5 veces en pacientes con enfermedad respiratoria crónica en comparación con la población normal. Visto desde otro ángulo podemos decir que un 20 a 40% de los pacientes con EPOC presentan una puntuación elevada de estos cuestionarios. Esta disciplina es llevada a cabo por los psicólogos adjuntos al programa de rehabilitación. Los programas que incluyen el apoyo psicológico son efectivos en mejorar estos síntomas. Por otra parte, la inclusión del soporte psicológico favorece el éxito de las estrategias de deshabitación tabáquica.

Terapia ocupacional: Este componente del programa de rehabilitación pulmonar, llevado a cabo por los terapeutas ocupacionales, persigue la transformación de los logros fisiológicos en beneficios relevantes para el paciente en términos de actividades de la vida diaria, e incluye el adiestramiento para realizar estas actividades con el objetivo de reducir el coste energético de las mismas, mejorando su eficacia. La terapia ocupacional ha demostrado efectividad en la mejoría de las AVD, mejorando la autonomía del paciente, particularmente en aquéllos con un mayor grado de severidad de la enfermedad.

Intervención nutricional: Aproximadamente de un 20 a un 30% de los pacientes con EPOC presentan pérdida de peso³⁵. Ésta se debe fundamentalmente a la pérdida de masa muscular. Es, asimismo, una variable relacionada con la supervivencia del paciente¹⁵ y con la tasa de admisión hospitalaria³⁶. Sin embargo, la intervención nutricional, llevada a cabo por los nutricionistas del equipo, no ha demostrado un beneficio estadístico significativo en la mejoría de estas variables existiendo aún una gran controversia alrededor de la misma³⁷. Por otra parte, es de destacar que en aquellos pacientes en que se demuestra un incremento de peso asociado a esta intervención, la supervivencia muestra una mejoría significativa¹⁵. Asimismo, la ausencia de respuesta a la terapéutica nutricional se relaciona con un incremento de factores inflamatorios sistémicos en estos pacientes³⁸. Considerando todos estos factores, es aconsejable la evaluación detallada e individual de cada

paciente para detectar aquéllos que requieren y pueden, a su vez, presentar beneficios asociados a la administración de suplementos nutricionales. Más aún, teniendo en cuenta el incremento del gasto energético que supone formar parte de un programa de entrenamiento al ejercicio, es de cabal importancia el mantenimiento de un adecuado balance entre la ingesta calórica y el gasto de energía teniendo en cuenta, además, el incremento del coste energético basal que presentan los pacientes con EPOC.

El objetivo es entonces la pérdida de masa grasa, en los casos en que esto sea necesario, preservando, o incrementando la masa muscular, manteniendo un adecuado balance entre ingesta calórica y gasto energético.

Tipos de entrenamiento al ejercicio

Intensidad del programa de entrenamiento

En individuos sanos, las pautas de entrenamiento que se detallan a continuación garantizan la mejoría del estado físico: el entrenamiento debe realizarse de 3 a 5 días a la semana a una intensidad mayor al 40-80% de la carga máxima tolerada durante un tiempo superior a los 20 minutos por sesión, de forma continua o interválica^{39,40}. Aún hoy en día se debate si estas pautas son transferibles a pacientes con patología respiratoria crónica. A ciencia cierta, no hay estudios orientados a determinar la mínima duración del programa, la duración de las sesiones, el número de sesiones o la intensidad del entrenamiento, sin embargo, no existiendo evidencia contraria, se asume que es poco probable que estas pautas difieran sustancialmente entre sujetos sanos y pacientes. Por otra parte, en referencia a la intensidad del programa, existe numerosa evidencia que apunta al hecho de que los mejores resultados del entrenamiento se obtienen cuando el programa contempla niveles de intensidad de ejercicio elevadas^{20,41,42}. La realización de programas de entrenamiento de baja intensidad, comúnmente utilizados en el pasado y ante la falsa creencia de que la limitación ventilatoria de los pacientes, constituía una limitante para programas de mayor intensidad, acarrearán resultados negativos fomentando el escepticismo alrededor de la rehabilitación respiratoria. Afortunadamente esto, hoy en día, es parte del pasado en la historia de la rehabilitación.

Duración del programa de entrenamiento

Existe la sensación en la comunidad científica de que cuánto más largo es el programa de entrenamiento, mayores serán los efectos del mismo. En este sentido, la comparación de programas de corta duración con aquellos más prolongados, no deja dudas acerca de la conveniencia de estos últimos⁴³⁻⁴⁵. Por otra parte, los programas de menor duración acarrearán evidentemente un menor coste posibilitando la inclusión de un mayor número de pacientes que se beneficien de la misma. El objetivo es obtener mayor y más duraderos beneficios para el paciente. Un mínimo de 8 semanas sería el necesario para obtener beneficios sustanciales, siendo los programas de mayor duración los

que mayor efecto inducen. Se trata entonces de alcanzar un equilibrio entre los costes y la duración del programa, que, en cualquier caso, debería ser superior a las 8 semanas de duración.

Entrenamiento continuo versus interválico

El entrenamiento continuo es la modalidad más común en rehabilitación respiratoria y en él se basa la evidencia científica que sitúa a la rehabilitación respiratoria en el lugar actual. El entrenamiento continuo se basa en someter al paciente a un entrenamiento situado a un porcentaje determinado de su capacidad máxima de ejercicio, adecuadamente medida previamente al inicio del programa. En esta modalidad, el paciente ejercita a una carga constante a lo largo de toda la sesión durante un tiempo superior a los 20 minutos (idealmente 30 minutos) de acuerdo a los preceptos anteriormente expuestos. En condiciones normales, se comienza inicialmente el entrenamiento a intensidades relativamente bajas incrementándose paulatinamente durante un periodo de adaptación hasta alcanzar la carga "objetivo" (60-80% de la carga máxima tolerada) pasado este periodo de adaptación.

Es importante destacar que estas recomendaciones constituyen un objetivo en el inicio del entrenamiento. A medida que se avance en el entrenamiento, es mandataria la monitorización cercana de los pacientes por parte del fisioterapeuta, que deberá reajustar la intensidad del entrenamiento a medida que se progresa en el programa. Incrementos semanales de las cargas son posibles en pacientes con EPOC^{46,47}. A tales efectos, se ha propuesto la utilización de herramientas de medición de síntomas tales como la escala de Borg, aplicable tanto a la cuantificación de la disnea como de la fatiga muscular^{46,48}.

Una carga del 60% de la carga máxima tolerada en una prueba de ejercicio incremental se asocia a un incremento significativo de la tolerancia al ejercicio⁴⁷, sin embargo, a pesar de que la carga crítica (máxima carga que puede ser sostenida en el tiempo) es aproximadamente el 80% de la carga máxima incremental⁴⁹, no todos los pacientes son capaces de alcanzar una intensidad de entrenamiento cercana al 80% de la carga máxima alcanzada durante la prueba incremental⁴⁷. Algunos pacientes presentan dificultades en mantener una carga efectiva de entrenamiento a lo largo de los 20 a 30 minutos recomendados. Esto puede deberse a diferentes causas como el desarrollo de hipoxemia o hipercapnia durante el ejercicio, la hiperinsuflación dinámica que manifiestan algunos pacientes, la debilidad muscular extrema, o la limitación ventilatoria extrema, entre otras. Diferentes estrategias para facilitar el incremento de la carga de entrenamiento han sido objeto de investigación. El entrenamiento interválico podría englobarse dentro de estas estrategias. Durante el entrenamiento interválico, los 30 minutos de ejercicio son subdivididos en periodos cortos de ejercicio a intensidad efectivas, intercalados con periodos de reposo, ya sea deteniendo el ejercicio por completo o continuando con un ejercicio de recuperación a cargas submáximas (carga de recuperación). Los periodos de ejercicio a alta intensidad pueden durar desde 30 segundos hasta 2 ó 3 minutos. Algunos estudios demuestran efectos similares

cuando se comparan el ejercicio a carga constante con el interválico^{50,51}. El entrenamiento interválico permite una reducción de un 20% de los requerimientos ventilatorios posibilitando un incremento de aproximadamente un 60% del tiempo efectivo de entrenamiento, lo cual redundaría en un aumento de la carga cercana al 30% con menor sensación de discomfort⁵². La elección de la modalidad de entrenamiento siempre tendrá en cuenta las características de cada uno de los pacientes y deberá amoldarse al mismo siguiendo el precepto de individualidad de la rehabilitación respiratoria.

Otras estrategias para incrementar la carga

Oxigenoterapia. Debemos diferenciar diversos aspectos en relación a la administración de oxígeno en pacientes con EPOC. Por un lado, la evidencia es sólida en relación a la mejoría de la supervivencia asociada a la administración de oxígeno a pacientes con EPOC e hipoxemia en reposo^{53,54}, por otro lado, debemos hacer una distinción en relación a los efectos de la administración de oxígeno sobre la tolerancia al ejercicio, y la utilidad de la administración de oxígeno durante un programa de entrenamiento. Este último aspecto es el que nos interesa en esta oportunidad. Los estudios que evalúan la utilidad de la administración de oxígeno durante el entrenamiento al ejercicio contemplan dos posibilidades: a) la administración de oxígeno a pacientes hipoxémicos (en reposo o durante el ejercicio), y b) la administración de oxígeno a pacientes sin hipoxemia en ninguna de las dos circunstancias.

La administración de oxígeno mejora la tolerancia al ejercicio en pacientes con EPOC en condiciones de hipoxemia^{55,56} y en ausencia de la misma⁵⁷. Sin embargo, la administración de oxígeno no mostró mejorías significativas en el efecto entrenamiento, en la saturación de oxígeno y en las cargas de entrenamientos en pacientes hipoxémicos⁵⁸⁻⁶⁰. En pacientes no hipoxémicos, la administración de oxígeno permite el incremento de las cargas de entrenamiento, lo cual se traduce en un incremento del efecto del entrenamiento⁶¹. En definitiva, los pacientes hipoxémicos deben recibir oxígeno suplementario por razones de seguridad con el objetivo de garantizar una saturación de oxígeno por encima de 90%. En pacientes no hipoxémicos, mejora el efecto del entrenamiento pudiendo ser beneficioso para este grupo también, no obstante, dado el incremento del coste del programa y la escasa bibliografía al respecto la evidencia no alcanza un grado de recomendación significativo aún en este último caso.

Ventilación no invasiva. El fundamento de esta estrategia se basa en la disminución del trabajo de la musculatura respiratoria que puede traducirse en una mejoría de la tolerancia al ejercicio, posibilitando la utilización de mayores cargas de entrenamiento. Las modalidades de ventilación no invasiva (NIV) incluyen la presión positiva continua, la presión de soporte y la ventilación asistida proporcional (PAV). Un estudio con PAV mostró mejoría en el trabajo pico y una tendencia a disminuir la producción de lactato a isocarga, sin embargo⁶², otro trabajo no mostró los mismos efectos⁶³.

Un estudio comparando NIV vs. Heliox vs. ventilación espontánea mostró mejoría en minutos de ejercicio durante el entrenamiento pero sin diferencias en los resultados obtenidos entre los grupos⁶⁴. Un estudio comparando NIV vs. ventilación espontánea mostró mejoría en la tolerancia al ejercicio en términos de consumo pico de oxígeno⁶⁵. Otro estudio comparando NIV vs. SHAM (placebo) mostró incremento en el test de shuttle incremental (ISWT) y de carga constante (resistencia)⁶⁶. En definitiva podemos concluir que, en pacientes cuidadosamente seleccionados, la NIV produce efectos adicionales modestos en la tolerancia al ejercicio.

Heliox. El fundamento de esta estrategia se basa en que, dada su baja densidad, la mezcla de helio (79%) y oxígeno (21%) (Heliox) reduce la turbulencia causada por la resistencia al flujo a niveles altos de ventilación disminuyendo el trabajo respiratorio, lo cual podría traducirse en una mejoría de la tolerancia al ejercicio posibilitando la utilización de mayores cargas de entrenamiento. Sin embargo, el incremento de la tolerancia al ejercicio^{67,68} no necesariamente significa un beneficio en la eficacia del programa de entrenamiento.

Un estudio comparativo entre Heliox, NIV y entrenamiento usual no mostró mejoría con heliox⁶⁴. En una comunicación reciente presentada en el congreso de la ERS 2007 se incluyeron 38 pacientes con EPOC, 3 sesiones de entrenamiento por semana durante 6 semanas. Los pacientes fueron randomizados a recibir una mezcla de 60% de helio + 40% de oxígeno vs. aire medicinal (FiO₂ 0,21). El estudio mostró mejoría del programa de entrenamiento con heliox reflejadas en variables como el ejercicio pico, la resistencia al ejercicio (endurance), y diversas variables (como la disnea) medidas a isotiempo. Sin embargo no es posible dilucidar si este beneficio se debió al componente helio o a la elevada FiO₂ del 40%. Otro factor a tener en cuenta es el costo de la mezcla de gases. A día de hoy no hay recomendaciones formales al respecto de la utilización de Heliox de forma sistemática en los programas de rehabilitación.

Electroestimulación. Si bien la utilización de la electroestimulación neuromuscular (NMES) no es en sí misma una estrategia para “incrementar la carga de entrenamiento”, constituye una estrategia para proveer entrenamiento muscular en situaciones en las que la ventilación se encuentra severamente comprometida. Éste podría ser el caso de pacientes durante exacerbaciones agudas de la enfermedad, o durante su estancia en unidades de cuidados intensivos, o bien para pacientes con un grado de severidad extremo. Esta intervención no implica estrés alguno para el sistema respiratorio siendo ideal en estas situaciones.

La NMES es un método de aumentar la fuerza y la “performance” muscular⁶⁹⁻⁷¹ y ha sido utilizado en pacientes con EPOC en situaciones estables y en unidades de cuidados intensivos⁷²⁻⁷⁵. Más aún, esta estrategia ha demostrado incrementar la capacidad oxidativa muscular, la relación entre número de capilares y fibras musculares, la masa muscular y el número de fibras tipo I y II⁷⁶. Estos cambios se traducen en un incremento de la tolerancia al ejercicio⁷²⁻⁷⁴ y en la reducción de los días de ingreso en la unidad de cuidados intensivos⁷⁵.

Entrenamiento de fuerza

El entrenamiento de pequeños grupos musculares permite aliviar la disnea provocada por el entrenamiento de grandes grupos musculares. Estos músculos, no sometidos a las limitaciones cardiorrespiratorias centrales, pueden alcanzar cargas relativas mayores^{66,77}. El entrenamiento de la fuerza muscular ha demostrado consistentemente una mejoría en la fuerza muscular de los grupos musculares ejercitados^{78,79}. Sin embargo, la transferencia de estos efectos sobre la fuerza muscular en una mejoría consistente de la tolerancia al ejercicio es menos clara⁸⁰. Actualmente, el entrenamiento de fuerza se utiliza en asociación al entrenamiento aeróbico. Esta estrategia ha demostrado tener efectos complementarios^{80,81} y se recomienda en la práctica diaria en rehabilitación respiratoria.

Entrenamiento de miembros superiores

El entrenamiento de extremidades superiores ha demostrado incrementar la capacidad de ejercicio de los miembros superiores disminuyendo el coste energético para la realización de niveles de ejercicio comparable. Sin embargo, cuando se lo utiliza como una única estrategia, es menos efectiva que el entrenamiento de extremidades inferiores⁴³. Sin embargo, cuando se lo combina al entrenamiento de extremidades inferiores, el incremento es mayor que en comparación con cualquiera de ambas modalidades por separado^{43,82}.

Se reconocen dos modalidades de entrenamiento de extremidades superiores, el entrenamiento con ejercicios soportados (en cicloergómetro de extremidades superiores) y el entrenamiento sin soporte. Si bien no existen suficientes estudios randomizados y controlados comparando ambas modalidades, la evidencia existente parece estar orientada a la indicación del entrenamiento con ejercicios no soportados en combinación con el entrenamiento de extremidades inferiores⁸.

Entrenamiento de músculos respiratorios

En general, los pacientes con EPOC presentan una musculatura respiratoria débil^{83,84}. El fundamento para el entrenamiento de estos grupos musculares es que incrementando la fuerza y la resistencia muscular respiratoria, se puede mejorar la disnea asociada al ejercicio. Los métodos de entrenamiento de los músculos respiratorios incluyen:

- a) carga umbral (se requiere un esfuerzo inspiratorio por encima del umbral para iniciar la inspiración),
- b) resistencia (resistencia constante a lo largo de toda la respiración),
- c) flujo (la respiración se realiza a un flujo determinado, el objetivo es respirar a éste nivel de flujo).

Los diversos estudios publicados parecen demostrar un incremento en la fuerza de la musculatura respiratoria y en la tolerancia al ejercicio^{85,86}. Sin embargo, los criterios de inclusión de los estudios publicados no están basados en las características de los pacientes (debilidad muscular, grado de hiperinsuflación, disnea, ejercicio), sino en el diagnóstico de EPOC. Por ello, no se

demuestra una relación entre grado de severidad de la EPOC o hiperinsuflación y beneficio del entrenamiento. Sin embargo, análisis de subgrupo revelan que aquéllos con presión inspiratoria máxima (PiMax) <60 cmH₂O son los que más se benefician. Otro problema de los estudios que abordan esta disciplina es que se trata de estudios realizados en un único centro, lo que resta potencia a los resultados. Si bien, la evidencia actual no es suficiente soporte para la indicación del entrenamiento de los músculos respiratorios como un componente esencial de la rehabilitación respiratoria, deben evaluarse cuidadosamente los casos individuales, fundamentalmente aquellos pacientes con una disminución severa de la fuerza de la musculatura respiratoria, para su inclusión en programas de entrenamiento de esta musculatura⁸.

¿Dónde se debe realizar el entrenamiento?

Aunque al comienzo los programas de rehabilitación han sido organizados como tratamientos para pacientes ingresados en el hospital, posteriormente comenzaron a funcionar como servicios para pacientes externos (que vienen al hospital exclusivamente para realizar la sesión de rehabilitación). Dado que la seguridad del paciente no es distinta en una u otra modalidad, y debido a los menores costes de la segunda opción, la tendencia actual es claramente a realizar rehabilitación en el paciente ambulatorio. En un esfuerzo para mejorar aún más la relación coste-beneficio de la rehabilitación se han comenzado a emplear programas instalados en centros comunitarios fuera del hospital⁸⁷. Sin embargo, los programas domiciliarios o comunitarios parecen ser menos efectivos que los hospitalarios, fundamentalmente en el grupo de pacientes más severos^{23,88}. El desafío presente es incrementar la eficiencia de programas situados en la comunidad, de forma que la rehabilitación sea más accesible a un mayor número de pacientes y tenga un menor coste.

Evaluación de los pacientes

Los objetivos de la evaluación de los pacientes vinculados al programa de rehabilitación respiratoria son:

- a) caracterización diagnóstica del paciente,
- b) seguridad,
- c) evaluación de la efectividad del programa (disnea, tolerancia al ejercicio, actividad de la vida diaria, calidad de vida).

Si bien es deseable contar con información completa y relevante en relación a cada paciente, es importante tener en cuenta la complejidad y disponibilidad del centro sanitario en que se realiza la rehabilitación ya que esto puede limitar la disponibilidad de herramientas de evaluación de cierta complejidad. Este hecho no debe impedir la adecuada evaluación de los pacientes empleando herramientas de menor complejidad (siempre disponibles) y dejando aquéllas de mayor complejidad para situaciones en las que éstas estén disponibles. Podemos definir entonces objetivos mínimos y objetivos “de máxima”.

Así, por ejemplo, es importante evaluar al paciente desde el punto de vista funcional respiratorio, siendo la espirometría convencional el estudio mínimo, dejando otras valoraciones como el estudio de los volúmenes pulmonares, o la difusión de monóxido de carbono, para los centros de mayor complejidad (objetivos de máxima). La evaluación del intercambio gaseoso se puede hacer mediante la saturometría de pulso, siendo el análisis de los diferentes gases en una muestra de sangre arterial el método ideal aunque constituiría un objetivo de máxima en este caso.

La evaluación de los músculos respiratorios puede realizarse mediante la valoración de la fuerza de los músculos respiratorios mediante la presión inspiratoria máxima (PiMax) y la presión espiratoria máxima (PeMax); esta evaluación es necesaria si se propone realizar entrenamiento de estos grupos musculares. La evaluación de la musculatura periférica puede realizarse mediante la medición de la fuerza muscular utilizando diversas aproximaciones de acuerdo a la complejidad con la que se cuente (medición de parámetros isocinéticos, mediciones isométricas mediante dinamómetros, prueba de una repetición máxima, etc). La disnea puede evaluarse mediante escalas de monitorización de la misma como la escala de Borg modificada o la escala analógica visual (VAS), ambas útiles para cuantificar esta sensación en situación de ejercicio y reposo y por ende de suma importancia en rehabilitación. Otras escalas, como la del Medical Research Council (MRC), se prefieren para la caracterización del paciente en reposo.

Los cuestionarios de medición de calidad de vida son de suma utilidad en rehabilitación. Existen los cuestionarios genéricos y aquéllos específicos para patologías respiratorias. Son éstos últimos los que se utilizan con mayor frecuencia en la evaluación de los pacientes con enfermedades respiratorias crónicas.

Entre las diversas modalidades de pruebas de aplicación clínica para evaluar la tolerancia al ejercicio pueden establecerse dos grandes grupos: a) los protocolos de ejercicio que requieren instalaciones propias de un Laboratorio de Función Pulmonar y b) las pruebas simples de ejercicio, que pueden efectuarse como técnicas de rutina fuera del ámbito del laboratorio. Entre las primeras, la prueba de ejercicio incremental convencional con cicloergómetro constituye la prueba de referencia⁸⁹ al aportar información sobre los diferentes sistemas del organismo (cardiovascular, respiratorio y musculatura esquelética) involucrados en la respuesta. El ejercicio incremental con cicloergómetro permite:

- 1) establecer la relación entre carga externa del cicloergómetro (Watts) y consumo de oxígeno (VO_2) del paciente durante la prueba;
- 2) la identificación de la zona de transición entre ejercicio moderado a intenso (umbral láctico) de manera no invasiva;
- 3) establecer el nivel de carga y VO_2 pico tolerados por el paciente y, ocasionalmente, el nivel de carga y VO_2 máximos del paciente y,
- 4) identificar las causas de intolerancia al ejercicio y discriminar el grado de sobrecarga de los diferentes sistemas que la determinan.

Otro tipo de pruebas de ejercicio lo constituyen los protocolos de carga constante en los cuales la misma intensidad de carga es sostenida durante toda la prueba. Esta modalidad permite evaluar tres aspectos de interés:

- a) el tiempo que el sujeto es capaz de sostener una determinada carga de ejercicio (resistencia o “endurance”);
- b) el comportamiento de variables fisiológicas a isotiempo (ventilación, frecuencia cardíaca, VO_2) antes y después de efectuar intervenciones farmacológicas o de un programa de entrenamiento físico y
- c) la constante de tiempo de la cinética del VO_2 ; un parámetro que refleja la capacidad oxidativa del músculo.

Sin embargo, y a pesar de que las pruebas de ejercicio de laboratorio (incremental o de carga constante) sean útiles, e insustituibles, para el análisis de problemas específicos⁸⁹, el requerimiento de un laboratorio con equipo relativamente complejo y de personal técnico especializado hace que tengan una aplicabilidad limitada para la caracterización rutinaria de los pacientes en la clínica diaria.

Las pruebas simples de ejercicio presentan menores requerimientos tecnológicos que las hacen practicables para la evaluación de la tolerancia al ejercicio fuera del Laboratorio de Función Pulmonar. Éstas no deben ser consideradas como alternativas a las pruebas de laboratorio sino como complementarias a las mismas para su utilización en la práctica clínica convencional. Los protocolos simples de ejercicio más populares son:

- 1) la prueba de marcha durante un periodo de tiempo controlado (6 ó 12 minutos);
- 2) la prueba de lanzadera (“shuttle test”) y
- 3) las pruebas de subida de escalones (prueba de escaleras).

Efectividad de la rehabilitación

Tolerancia al ejercicio. Este punto ha sido sistemáticamente revisado en la literatura⁶ y ha sido abordado desde la perspectiva de diferentes modalidades de medición de la tolerancia al ejercicio, desde pruebas de ejercicio incremental, pruebas a carga constante y pruebas de campo como el test de marcha de seis minutos. En términos generales la rehabilitación respiratoria ha demostrado una mejoría en la carga pico de ejercicio de aproximadamente un 18%^{6,48,90,91} y de un 11% en el consumo pico de oxígeno. Esto contrasta de manera notable con el incremento en la resistencia al ejercicio medida como la capacidad de sostener una determinada carga de ejercicio constante en el tiempo, siendo esta mejoría de alrededor del 87%^{23,48,78,92,93}. En términos de metros caminados en la prueba de marcha de seis minutos, la mejoría alcanzada es de aproximadamente 49 m, con variaciones de acuerdo a los diferentes estudios publicados⁶. Hoy en día nadie se cuestiona la efectividad de la rehabilitación respiratoria para incrementar la tolerancia al ejercicio en pacientes con enfermedades respiratorias crónicas, particularmente la EPOC. La mejoría de la tolerancia al ejercicio parece

deberse a una combinación de factores tales como la mejoría de la eficiencia, de la fuerza muscular⁴⁶, de la capacidad oxidativa muscular^{20,94}, del patrón respiratorio^{95,96} con la consecuente reducción de la hiperinsuflación dinámica asociada al ejercicio⁹⁷. Otro punto importante es la disminución de la disnea asociada al ejercicio que ha sido cabalmente demostrada en asociación a la rehabilitación⁹⁵.

El punto a definir es qué tipo de herramientas son las más sensibles para detectar cambios en la tolerancia al ejercicio asociados a un programa de rehabilitación respiratoria. De acuerdo a lo expuesto anteriormente, la evidencia parece indicar que las pruebas a carga constante son las más sensibles en este sentido. (Figura. 2)

Calidad de vida. También en este aspecto la rehabilitación respiratoria ha demostrado una mejoría en la calidad de vida relacionada con la salud, independientemente de las herramientas utilizadas para su evaluación y de si los estudios involucraban programas realizados en pacientes ingresados o pacientes externos^{3,6}. Más aún, la mejoría en la calidad de vida se observa aún en ausencia de mejoría importante en la tolerancia al ejercicio^{98,99}, sin embargo, son aquellos programas efectivos en alcanzar una mejoría en la tolerancia al ejercicio, los que garantizan una mejoría en la calidad de vida más duradera^{46,87,100}.

Consumo de recursos sanitarios. Éste es un punto de suma importancia desde el punto de vista epidemiológico y de planificación de la rehabilitación en el contexto de los planes de salud

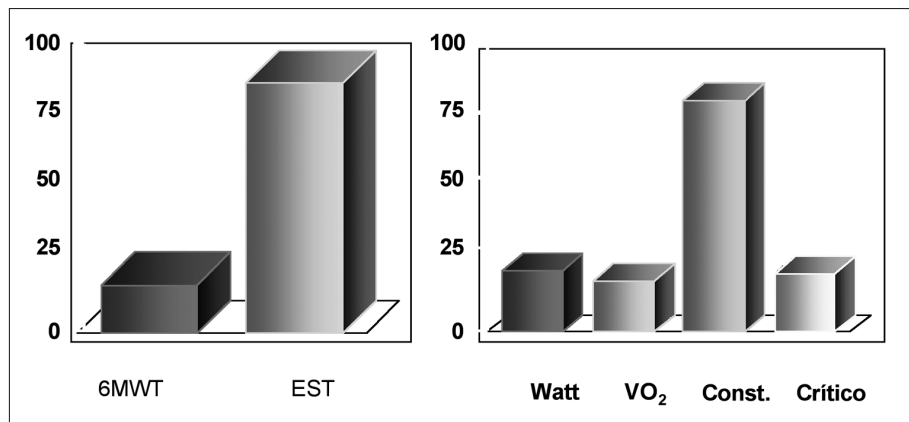


Figura 2. Mejoría de la tolerancia al ejercicio asociada a la rehabilitación respiratoria en EPOC, evaluada con dos pruebas de ejercicio sencillas como el test de marcha de seis minutos (6MWT) y el test de shuttle de resistencia o “endurance shuttle test” (EST) (panel izquierdo). En el panel de la derecha se observan distintas variables a nivel de ejercicio pico (Watt y VO₂), test a carga constante (const.) y poder crítico o critical power (máxima carga tolerada de manera indefinida), todas ellas obtenidas a partir de pruebas realizadas en el laboratorio de ejercicio y función pulmonar. Nótese que ambos tipos de prueba revelan la mayor sensibilidad de los tests de carga constante para detectar cambios asociados a la rehabilitación respiratoria.

independientemente del modelo sanitario de cada región o país. Lamentablemente, la literatura a este respecto no es extensa. Sin embargo, algunos estudios de calidad publicados demuestran que la rehabilitación reduce la cantidad de días de hospitalización¹⁰¹⁻¹⁰⁶ siendo ésta la variable principal como condicionante de coste al sistema sanitario de los pacientes con EPOC¹⁰⁷. Otros estudios demuestran una disminución de la admisión hospitalaria en pacientes que han seguido un programa de rehabilitación¹⁰⁸. La rehabilitación también ha demostrado un impacto favorable en el número de exacerbaciones leves de la enfermedad¹⁰⁰.

En resumen, la rehabilitación tiene un impacto favorable tanto sobre el número de exacerbaciones, como sobre la tasa de admisión hospitalaria debido a ellas y el sobre el número de días de ingreso hospitalario asociándose a una disminución del consumo de recursos sanitarios y arrojando, en definitiva, un saldo positivo en términos de coste-beneficio.

Supervivencia. Éste es probablemente el punto más controvertido en término de eficiencia de la rehabilitación. A ciencia cierta, no hay estudios que demuestren contundentemente una mejoría de la supervivencia asociada a la rehabilitación, sin embargo, ninguno de estos estudios^{27,33,48,52,54,60} ha sido diseñado adecuadamente para detectar estos cambios con una potencia suficiente. La problemática actual es que un estudio de las características mencionadas, con un tamaño muestral suficientemente grande, y un tiempo de seguimiento adecuado implicaría un estudio multicéntrico, incluyendo un número significativo de pacientes (por encima de los 1000 pacientes por rama del estudio), con un seguimiento de al menos 2-3 años. Este tipo de estudio es ambicioso, pero lo que lo hace aún más difícil es la necesidad de incluir una rama de pacientes control, es decir a quienes no se les administraría rehabilitación sino “tratamiento usual”. Este último punto no es compatible con la ética. La rehabilitación hoy en día es un tratamiento de rutina para pacientes con EPOC, y no es ético, negarle el acceso al mismo si se tiene la posibilidad de realizarlo. Por todo ello, no parece posible la realización de un estudio que pruebe la mejoría de la supervivencia asociada a la rehabilitación. Sin embargo, la evidencia reciente parece demostrar que cuando la rehabilitación respiratoria es conducida en pacientes que han sufrido una exacerbación de la enfermedad reciente (normalmente es un tratamiento orientado a pacientes estables) la misma tiene un impacto positivo en la mortalidad de estos pacientes¹⁰⁹.

Mantenimiento de los efectos

Como hemos discutido en éste capítulo, la rehabilitación respiratoria es una herramienta efectiva para mejorar una serie de variables importantes de los pacientes con patología respiratoria crónica y está indicada en un gran espectro de pacientes con estas patologías, independientemente del grado de severidad de la enfermedad. No obstante, los logros alcanzados mediante un programa puntual de rehabilitación, si bien duraderos, no son eternos^{46,100}. Existe en la actualidad un serio debate acerca de cuál es la forma más adecuada de garantizar la permanencia de los efectos beneficiosos logrados con un programa de rehabilitación de relativa corta duración. Diversas estrategias

han sido utilizadas hasta el momento: mantenimiento de incentivo por vía telefónica, mantenimiento de sesiones periódicas de ejercicio en el hospital, programas de ejercicio domiciliario, etc. Desafortunadamente, ninguna de estas estrategias presenta un impacto sustancial en el mantenimiento de los resultados, siendo la efectividad de estas estrategias más bien modesta. Éste continúa siendo un debate abierto. No se debe perder de vista el hecho de que el mantenimiento de una vida activa se asocia a beneficios a largo plazo^{110,111}, de modo que el objetivo puede pasar, más que por crear una dependencia del paciente con los proveedores de la rehabilitación, por un cambio de mentalidad y de hábitos de vida, cambiando, en definitiva una actitud sedentaria por una vida más activa.

Conclusiones

La rehabilitación respiratoria es un tratamiento indicado en patologías respiratorias crónicas en todos aquellos pacientes que, independientemente del grado de severidad de la enfermedad, se encuentren sintomáticos a pesar del adecuado control farmacológico. El gran caudal de evidencia científica que avala la inclusión de este tratamiento ha sido desarrollado en el ámbito de la EPOC; no obstante, la constante publicación de nueva evidencia científica resalta los beneficios de esta estrategia terapéutica en diversas patologías respiratorias crónicas diferentes de la EPOC. Se trata de un tratamiento individualizado para cada paciente llevado a cabo por un equipo multidisciplinario de profesionales. El entrenamiento al ejercicio constituye la piedra angular de este programa que ha demostrado ser efectivo en mejorar la tolerancia al ejercicio, la calidad de vida y el consumo de recursos sanitarios, entre otras variables de importancia.

Bibliografía

1. M. J. Belman, *Exercise in chronic obstructive pulmonary disease*, *Clin. Chest Med.*, 7 (1986) 585-597.
2. F. Haas, J. Salazar-Schicchi, and K. Axen, *Desensitization to dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease*, in: R. Casaburi and T. L. Petty (Eds.), *Principles and practice of pulmonary rehabilitation*, Saunders[®], Philadelphia, 1993, pp. 241-251.
3. T. Troosters, R. Casaburi, R. Gosselink, and M. Decramer, *Pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease*, *Am J Respir Crit Care Med*, 172 (2005) 19-38.
4. C. R. McGavin, S. P. Gupta, E. L. Lloyd, and et al., *Physical rehabilitation for the chronic bronchitic: results of a controlled trial of exercises in the home*, *Thorax*, 32 (1977) 307-311.
5. S. Degre, R. Sergysels, R. Messin, P. Vandermoten, P. Salhadin, H. Denolin, and C. A. De, *Hemodynamic responses to physical training in patients with chronic lung disease*, *Am. Rev. Respir. Dis.*, 110 (1974) 395-402.
6. Y. Lacasse, L. Brosseau, S. Milne, S. Martin, E. Wong, G. H. Guyatt, and R. S. Goldstein, *Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease*, *Cochrane. Database. Syst. Rev.*, (2002) CD003793.
7. L. Nici, C. Donner, E. Wouters, R. Zuwallack, N. Ambrosino, J. Bourbeau, M. Carone, B. Celli, M. Engelen, B. Fahy, C. Garvey, R. Goldstein, R. Gosselink, S. Lareau, N. MacIntyre, F. Maltais, M. Morgan, D. O'Donnell, C. Prefault, J. Reardon, C. Rochester, A. Schols, S. Singh, and T. Troosters, *American Thoracic Society/European*

Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation, *Am. J. Respir. Crit Care Med.*, 173 (2006) 1390-1413.

8. A. L. Ries, G. S. Bauldoff, B. W. Carlin, R. Casaburi, C. F. Emery, D. A. Mahler, B. Make, C. L. Rochester, R. Zuwallack, and C. Herrerias, *Pulmonary Rehabilitation: Joint ACCP/ACVPR Evidence-Based Clinical Practice Guidelines*, *Chest*, 131 (2007) 4S-42S.

9. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - Updated 2004*. www.goldcopd.com. 2004.

10. B. R. Celli and W. MacNee, *Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper*, *Eur Respir J*, 23 (2004) 932-946.

11. K. J. Killian, P. Leblanc, D. H. Martin, E. Summers, N. L. Jones, and E. J. M. Campbell, *Exercise capacity and ventilatory, circulatory, and symptom limitation in patients with chronic airflow limitation*, *Am Rev Respir Dis*, 146 (1992) 935-940.

12. R. Gosselink, T. Troosters, and M. Decramer, *Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD*, *Am J Respir Crit Care Med*, 153 (1996) 976-980.

13. D. Saey, R. Debigare, P. Leblanc, M. J. Mador, C. H. Cote, J. Jobin, and F. Maltais, *Contractile leg fatigue after cycle exercise: a factor limiting exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease*, *Am. J. Respir. Crit Care Med.*, 168 (2003) 425-430.

14. M. Decramer, L. E. Gosselink, T. Troosters, and M. Verschuere, *Muscle weakness is related to utilization of health care resources in COPD patients*, *Eur Respir J*, 10 (1997) 417-423.

15. A. M. W. J. Schols, *Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease*, *Am J Respir Crit Care Med*, 157 (1998) 1791-1797.

16. K. Marquis, R. Debigare, Y. Lacasse, P. Leblanc, J. Jobin, G. Carrier, and F. Maltais, *Midthigh muscle cross-sectional area is a better predictor of mortality than body mass index in patients with chronic obstructive pulmonary disease*, *Am. J. Respir. Crit Care Med.*, 166 (2002) 809-813.

17. M. J. Mador, *Muscle mass, not body weight, predicts outcome in patients with chronic obstructive pulmonary disease*, *Am. J. Respir. Crit Care Med.*, 166 (2002) 787-789.

18. H. Andreassen and J. Vestbo, *Chronic obstructive pulmonary disease as a systemic disease: an epidemiological perspective*, *Eur. Respir. J. Suppl*, 46 (2003) 2s-4s.

19. A. M. W. J. Schols, P. B. Soeters, A. M. C. Dingemans, R. Mostert, P. J. Frantzen, and E. F. M. Wouters, *Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation*, *Am. Rev. Respir. Dis.*, 147 (1993) 1151-1156.

20. R. Casaburi, A. Patessio, F. Ioli, S. Zanaboni, C. F. Donner, and K. Wasserman, *Reductions in exercise lactic acidosis and ventilation as a result of exercise training in patients with obstructive lung disease*, *Am Rev Respir Dis*, 143 (1991) 9-18.

21. F. Maltais, A. A. Simard, C. Simard, J. Jobin, P. Desgagnés, and P. Leblanc, *Oxidative capacity of the skeletal muscle and lactic acid kinetics during exercise in normal subjects and in patients with COPD*, *Am J Respir Crit Care Med*, 153 (1996) 288-293.

22. F. Maltais, J. Jobin, M. J. Sullivan, S. Bernard, F. Whittom, K. J. Killian, M. Desmeules, M. Belanger, and P. Leblanc, *Metabolic and hemodynamic responses of lower limb during exercise in patients with COPD*, *J. Appl. Physiol*, 84 (1998) 1573-1580.

23. W. Cambach, R.V. Chadwick-Straver, R. C. Wagenaar, A. R. van Keimpema, and H. C. Kemper, The effects of a community-based pulmonary rehabilitation programme on exercise tolerance and quality of life: a randomized controlled trial, *Eur. Respir. J.*, 10 (1997) 104-113.
24. F. Haas, S. Pasierski, N. Levine, M. Bishop, K. Axen, H. Pineda, and A. Haas, Effect of aerobic training on forced expiratory airflow in exercising asthmatic humans, *J. Appl. Physiol.*, 63 (1987) 1230-1235.
25. F. S. Ram, S. M. Robinson, P. N. Black, and J. Picot, Physical training for asthma, *Cochrane. Database. Syst. Rev.*, (2005) CD001116.
26. J. Bradley, F. Moran, and M. Greenstone, Physical training for bronchiectasis, *Cochrane. Database. Syst. Rev.*, (2002) CD002166.
27. C. Newall, R.A. Stockley, and S. L. Hill, Exercise training and inspiratory muscle training in patients with bronchiectasis, *Thorax*, 60 (2005) 943-948.
28. A. J. Moorcroft, M. E. Dodd, J. Morris, and A. K. Webb, Individualised unsupervised exercise training in adults with cystic fibrosis: a 1 year randomised controlled trial, *Thorax*, 59 (2004) 1074-1080.
29. J. R. Yankaskas, B. C. Marshall, B. Sufian, R. H. Simon, and D. Rodman, Cystic fibrosis adult care: consensus conference report, *Chest*, 125 (2004) 1S-39S.
30. D. G. Biggar, J. F. Malen, E. P. Trulock, and J. D. Cooper, Pulmonary rehabilitation before and after lung transplantation, in: R. Casaburi and T. L. Petty (Eds.), *Principles and practice of pulmonary rehabilitation*, WB Saunders Co, Philadelphia, 1993, pp. 459-467.
31. S. M. Palmer and V. F. Tapson, Pulmonary rehabilitation in the surgical patient. Lung transplantation and lung volume reduction surgery, *Respir. Care Clin. N. Am.*, 4 (1998) 71-83.
32. M. Schwaiblmair, H. Reichenspurner, C. Muller, J. Briegel, H. Furst, J. Groh, B. Reichart, and C. Vogelmeier, Cardiopulmonary exercise testing before and after lung and heart-lung transplantation, *Am. J. Respir. Crit Care Med.*, 159 (1999) 1277-1283.
33. L. Stiebellehner, M. Quittan, A. End, G. Wieselthaler, W. Klepetko, P. Haber, and O. C. Burghuber, Aerobic endurance training program improves exercise performance in lung transplant recipients, *Chest*, 113 (1998) 906-912.
34. A. Fishman, F. Martinez, K. Naunheim, S. Piantadosi, R. Wise, A. Ries, G. Weinmann, and D. E. Wood, A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema, *N. Engl. J. Med.*, 348 (2003) 2059-2073.
35. M. P. K. J. Engelen, A. M. W. J. Schols, W. C. Baken, G. J. Wesseling, and E. F. M. Wouters, Nutritional depletion in relation to respiratory and peripheral skeletal muscle function in out-patients with COPD, *Eur Respir J*, 7 (1994) 1793-1797.
36. R. Kessler, M. Faller, G. Fourgaut, B. Mennecier, and E. Weintzenblum, Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease, *Am J Respir Crit Care Med*, 159 (1999) 158-164.
37. I. M. Ferreira, D. Brooks, Y. Lacasse, R. S. Goldstein, and J. White, Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease, *Cochrane. Database. Syst. Rev.*, (2005) CD000998.
38. E. C. Creutzberg, A. M. W. J. Schols, C. A. P. M. Weling-Scheepers, W. A. W. Buurman, and E. F. Wouters, Characterization of nonresponse to high caloric oral nutritional therapy in depleted patients with chronic obstructive pulmonary disease, *Am J Respir Crit Care Med*, 161 (2000) 745-752.

39. American College of Sports Medicine Position Stand. The recommended quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory and muscular fitness, and flexibility in healthy adults, *Med. Sci. Sports Exerc.*, 30 (1998) 975-991.
40. M. L. Pollock, L. R. Gettman, C. A. Milesis, M. D. Bah, L. Durstine, and R. B. Johnson, Effects of frequency and duration of training on attrition and incidence of injury, *Med. Sci. Sports*, 9 (1977) 31-36.
41. L. Puente-Maestu, M. L. Sanz, P. Sanz, J. M. Ruiz de Ona, J. L. Rodriguez-Hermosa, and B. J. Whipp, Effects of two types of training on pulmonary and cardiac responses to moderate exercise in patients with COPD, *Eur. Respir. J.*, 15 (2000) 1026-1032.
42. M. Giménez, E. Servera, P. Vergara, J. R. Bach, and J. M. Polu, Endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a comparison of high versus moderate intensity, *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, 81 (2000) 102-109.
43. F. R. Lake, K. Henderson, T. Briffa, J. Openshaw, and A. W. Musk, Upper-limb and lower-limb exercise training in patients with chronic airflow obstruction, *Chest*, 97 (1990) 1077-1082.
44. K. E. Bendstrup, J. J. Ingemann, S. Holm, and B. Bengtsson, Out-patient rehabilitation improves activities of daily living, quality of life and exercise tolerance in chronic obstructive pulmonary disease, *Eur. Respir. J.*, 10 (1997) 2801-2806.
45. R. H. Green, S. J. Singh, J. Williams, and M. D. Morgan, A randomised controlled trial of four weeks versus seven weeks of pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease, *Thorax*, 56 (2001) 143-145.
46. T. Troosters, R. Gosselink, and M. Decramer, Short- and long-term effects of outpatient rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial, *Am J Med*, 109 (2000) 207-212.
47. F. Maltais, P. Leblanc, J. Jobin, C. Berube, J. Bruneau, L. Carrier, M. J. Breton, G. Falardeau, and R. Belleau, Intensity of training and physiologic adaptation in patients with chronic obstructive pulmonary disease, *Am. J. Respir. Crit Care Med.*, 155 (1997) 555-561.
48. A. L. Ries, R. M. Kaplan, T. M. Limberg, and L. M. Prewitt, Effects of pulmonary rehabilitation on physiologic and psychosocial outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease, *Ann. Intern. Med.*, 122 (1995) 823-832.
49. J. A. Neder, P. W. Jones, L. E. Nery, and B. J. Whipp, Determinants of the exercise endurance capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. The power-duration relationship, *Am J Respir Crit Care Med*, 162 (2000) 497-504.
50. R. Coppoolse, A. M. Schols, E. M. Baarends, R. Mostert, M. Akkermans, P. P. Janssen, and E. F. Wouters, Interval versus continuous training in patients with severe COPD: a randomized clinical trial, *Eur J Respir Dis*, 14 (1999) 258-263.
51. I. Vogiatzis, S. Nanas, and C. Roussos, Interval training as an alternative modality to continuous exercise in patients with COPD, *Eur. Respir. J.*, 20 (2002) 12-19.
52. S. Sabapathy, R. A. Kingsley, D. A. Schneider, L. Adams, and N. R. Morris, Continuous and intermittent exercise responses in individuals with chronic obstructive pulmonary disease, *Thorax*, 59 (2004) 1026-1031.
53. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group, *Ann. Intern. Med.*, 93 (1980) 391-398.

54. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party, *Lancet*, 1 (1981) 681-686.
55. D. E. O'Donnell, C. D'Arsigny, and K.A. Webb, Effects of hyperoxia on ventilatory limitation during exercise in advanced chronic obstructive pulmonary disease, *Am. J. Respir. Crit Care Med.*, 163 (2001) 892-898.
56. A. A. Woodcock, E. R. Gross, and D. M. Geddes, Oxygen relieves breathlessness in "pink puffers", *Lancet*, 1 (1981) 907-909.
57. A. Somfay, J. Porszasz, S. M. Lee, and R. Casaburi, Dose-response effect of oxygen on hyperinflation and exercise endurance in nonhypoxaemic COPD patients, *Eur. Respir. J.*, 18 (2001) 77-84.
58. J. M. Rooyackers, P. N. Dekhuijzen, C. L. van Herwaarden, and H. T. Folgering, Training with supplemental oxygen in patients with COPD and hypoxaemia at peak exercise, *Eur. Respir. J.*, 10 (1997) 1278-1284.
59. R. Garrod, E. A. Paul, and J. A. Wedzicha, Supplemental oxygen during pulmonary rehabilitation in patients with COPD with exercise hypoxaemia, *Thorax*, 55 (2000) 539-543.
60. K. Wadell, K. Henriksson-Larsen, and R. Lundgren, Physical training with and without oxygen in patients with chronic obstructive pulmonary disease and exercise-induced hypoxaemia, *J. Rehabil. Med.*, 33 (2001) 200-205.
61. M. Emtner, J. Porszasz, M. Burns, A. Somfay, and R. Casaburi, Benefits of supplemental oxygen in exercise training in nonhypoxemic chronic obstructive pulmonary disease patients, *Am. J. Respir. Crit Care Med.*, 168 (2003) 1034-1042.
62. P. Hawkins, L. C. Johnson, D. Nikolettou, C. H. Hamnegard, R. Sherwood, M. I. Polkey, and J. Moxham, Proportional assist ventilation as an aid to exercise training in severe chronic obstructive pulmonary disease, *Thorax*, 57 (2002) 853-859.
63. L. Bianchi, K. Foglio, R. Porta, R. Baiardi, M. Vitacca, and N. Ambrosino, Lack of additional effect of adjunct of assisted ventilation to pulmonary rehabilitation in mild COPD patients, *Respir. Med.*, 96 (2002) 359-367.
64. J. E. Johnson, D. J. Gavin, and S. ms-Dramiga, Effects of training with heliox and noninvasive positive pressure ventilation on exercise ability in patients with severe COPD, *Chest*, 122 (2002) 464-472.
65. F. Costes, A. Agresti, Court-Fortune, F. Roche, J. M. Vergnon, and J. C. Barthelemy, Noninvasive ventilation during exercise training improves exercise tolerance in patients with chronic obstructive pulmonary disease, *J. Cardiopulm. Rehabil.*, 23 (2003) 307-313.
66. H. A. van 't, R. Gosselink, P. Hollander, P. Postmus, and G. Kwakkel, Training with inspiratory pressure support in patients with severe COPD, *Eur. Respir. J.*, 27 (2006) 65-72.
67. R. S. Richardson, J. Sheldon, D. C. Poole, S. R. Hopkins, A. Ries, and P. D. Wagner, Evidence of skeletal muscle metabolic reserve during whole body exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease, *Am J Respir Crit Care Med*, 159 (1999) 881-885.
68. D. Oelberg, R. Kacmarek, P. Pappagianopoulos, L. Ginns, and D. Systrom, Ventilatory and cardiovascular responses to inspired He-O₂ during exercise in chronic obstructive pulmonary disease, *Am J Respir Crit Care Med*, 158 (1998) 1876-1882.

69. M. C. Morrissey, C. E. Brewster, C. L. Shields, Jr., and M. Brown, The effects of electrical stimulation on the quadriceps during postoperative knee immobilization, *Am. J. Sports Med.*, 13 (1985) 40-45.
70. A. Delitto, S. J. Rose, J. M. McKowen, R. C. Lehman, J. A. Thomas, and R. A. Shively, Electrical stimulation versus voluntary exercise in strengthening thigh musculature after anterior cruciate ligament surgery, *Phys. Ther.*, 68 (1988) 660-663.
71. P. Bouletreau, M. C. Patricot, F. Saudin, M. Guiraud, and B. Mathian, Effects of intermittent electrical stimulations on muscle catabolism in intensive care patients, *JPEN J. Parenter. Enteral Nutr.*, 11 (1987) 552-555.
72. J. A. Neder, D. Sword, S. A. Ward, E. Mackay, L. M. Cochrane, and C. J. Clark, Home based neuromuscular electrical stimulation as a new rehabilitative strategy for severely disabled patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), *Thorax*, 57 (2002) 333-337.
73. I. Vivodtzev, J. L. Pepin, G. Vottero, V. Mayer, B. Porsin, P. Levy, and B. Wuyam, Improvement in quadriceps strength and dyspnea in daily tasks after 1 month of electrical stimulation in severely deconditioned and malnourished COPD, *Chest*, 129 (2006) 1540-1548.
74. G. Bourjeily-Habr, C. L. Rochester, F. Palermo, P. Snyder, and V. Mohsenin, Randomised controlled trial of transcutaneous electrical muscle stimulation of the lower extremities in patients with chronic obstructive pulmonary disease, *Thorax*, 57 (2002) 1045-1049.
75. E. Zanotti, G. Felicetti, M. Maini, and C. Fracchia, Peripheral muscle strength training in bed-bound patients with COPD receiving mechanical ventilation: effect of electrical stimulation, *Chest*, 124 (2003) 292-296.
76. C. Neumayer, W. Happak, H. Kern, and H. Gruber, Hypertrophy and transformation of muscle fibers in paraplegic patients, *Artif. Organs*, 21 (1997) 188-190.
77. R. S. Richardson, B. T. Leek, T. P. Gavin, L. J. Haseler, S. R. Mudaliar, R. Henry, O. Mathieu-Costello, and P. D. Wagner, Reduced mechanical efficiency in chronic obstructive pulmonary disease but normal peak VO₂ with small muscle mass exercise, *Am. J. Respir. Crit Care Med.*, 169 (2004) 89-96.
78. K. Simpson, K. Killian, N. McCartney, D. G. Stubbing, and N. L. Jones, Randomised controlled trial of weightlifting exercise in patients with chronic airflow limitation, *Thorax*, 47 (1992) 70-75.
79. M. A. Spruit, R. Gosselink, T. Troosters, P. K. De, and M. Decramer, Resistance versus endurance training in patients with COPD and peripheral muscle weakness, *Eur. Respir. J.*, 19 (2002) 1072-1078.
80. S. Bernard, F. Whittom, P. Leblanc, J. Jobin, R. Belleau, C. Berube, G. Carrier, and F. Maltais, Aerobic and strength training in patients with chronic obstructive pulmonary disease, *Am J Respir Crit Care Med*, 159 (1999) 896-901.
81. F. Ortega, J. Toral, P. Cejudo, R. Villagómez, H. Sanchez, J. Castillo, and T. Montemayor, Comparison of effects of strength and endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease, *Am. J. Respir. Crit Care Med.*, 166 (2002) 669-674.
82. A. L. Ries, B. Ellis, and R. W. Hawkins, Upper extremity exercise training in chronic obstructive pulmonary disease, *Chest*, 93 (1988) 688-692.
83. P. Begin and A. Grassino, Inspiratory muscle dysfunction and chronic obstructive pulmonary disease, *Am. Rev. Respir. Dis.*, 143 (1991) 905-912.
84. M. I. Polkey, D. Kyroussis, C. H. Hamnegard, G. H. Mills, M. Green, and J. Moxham, Diaphragm strength in chronic obstructive pulmonary disease, *Am. J. Respir. Crit Care Med.*, 154 (1996) 1310-1317.

85. J. L. Larson, M. K. Covey, S. E. Wirtz, J. K. Berry, C. G. Alex, W. E. Langbein, and L. Edwards, Cycle ergometer and inspiratory muscle training in chronic obstructive pulmonary disease, *Am J Respir Crit Care Med*, 160 (1999) 500-507.
86. C. Lisboa, C. Villafranca, A. Leiva, E. Cruz, J. Pertuze, and G. Borzone, Inspiratory muscle training in chronic airflow limitation: effect on exercise performance, *Eur. Respir. J.*, 10 (1997) 537-542.
87. J. H. Strijbos, D. S. Postma, R. Van Altena, F. Gimeno, and G. H. Koeter, A comparison between an outpatient hospital-based pulmonary rehabilitation program and a home-care pulmonary rehabilitation program in patients with COPD. A follow-up of 18 months, *Chest*, 109 (1996) 366-372.
88. J. A. Wedzicha, J. C. Bestall, R. Garrod, R. Garnham, E. A. Paul, and P. W. Jones, Randomized controlled trial of pulmonary rehabilitation in severe chronic obstructive pulmonary disease patients, stratified with the MRC dyspnoea scale, *Eur. Respir. J.*, 12 (1998) 363-369.
89. European Respiratory Society Taskforce Document, Clinical exercise testing with reference to lung diseases: indications, standardization and interpretation strategies, *Eur Respir J*, 10 (1997) 2662-2689.
90. D. E. O'Donnell, M. McGuire, L. Samis, and K. A. Webb, The impact of exercise reconditioning on breathlessness in severe chronic airflow limitation, *Am. J. Respir. Crit Care Med.*, 152 (1995) 2005-2013.
91. J. Reardon, E. Awad, E. Normandin, F. Vale, B. Clark, and R. L. ZuWallack, The effect of comprehensive outpatient pulmonary rehabilitation on dyspnea, *Chest*, 105 (1994) 1046-1052.
92. P. Weiner, Y. Azgad, R. Ganam, and M. Weiner, Inspiratory muscle training in patients with bronchial asthma, *Chest*, 102 (1992) 1357-1356.
93. M. T. Hernandez, T. M. Rubio, F. O. Ruiz, H. S. Riera, R. S. Gil, and J. C. Gomez, Results of a home-based training program for patients with COPD, *Chest*, 118 (2000) 106-114.
94. F. Maltais, P. Leblanc, C. Simard, J. Jobin, C. Bérubé, J. Bruneau, L. Carrier, and R. Belleau, Skeletal muscle adaptation to endurance training in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease, *Am J Respir Crit Care Med*, 154 (1996) 442-447.
95. F. Gigliotti, C. Coli, R. Bianchi, I. Romagnoli, B. Lanini, B. Binazzi, and G. Scano, Exercise training improves exertional dyspnea in patients with COPD: evidence of the role of mechanical factors, *Chest*, 123 (2003) 1794-1802.
96. R. Casaburi, J. Porszasz, M. R. Burns, R. S. Y. Chang, and C. B. Cooper, Physiologic benefits of exercise training in rehabilitation of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease, *Am J Respir Crit Care Med*, 155 (1997) 1541-1551.
97. J. Porszasz, M. Emtner, S. Goto, A. Somfay, B. J. Whipp, and R. Caaburi, Exercise training decreases ventilatory requirements and exercise-induced hyperinflation at submaximal intensities in patients with COPD, *Chest*, 128 (2005) 2025-2034.
98. L. Puente-Maestu, M. L. Sanz, P. Sanz, J. M. Cubillo, J. Mayol, and R. Casaburi, Comparison of effects of supervised versus self-monitored training programmes in patients with chronic obstructive pulmonary disease, *Eur. Respir. J.*, 15 (2000) 517-525.
99. E. A. Normandin, C. McCusker, M. Connors, F. Vale, D. Gerardi, and R. L. ZuWallack, An evaluation of two approaches to exercise conditioning in pulmonary rehabilitation, *Chest*, 121 (2002) 1085-1091.
100. R. Guell, P. Casan, J. Belda, M. Sengenis, F. Morante, G. H. Guyatt, and J. Sanchis, Long-term effects of outpatient rehabilitation of COPD: A randomized trial, *Chest*, 117 (2000) 976-983.

101. T. L. Griffiths, M. L. Burr, I. A. Campbell, V. Lewis-Jenkins, J. Mullins, K. Shiels, P. J. Turner-Lawlor, N. Payne, R. G. Newcombe, A. A. Ionescu, J. Thomas, and J. Tunbridge, Results at 1 year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation: a randomised controlled trial, *Lancet*, 355 (2000) 362-368.
102. K. P. Hui and A. B. Hewitt, A simple pulmonary rehabilitation program improves health outcomes and reduces hospital utilization in patients with COPD, *Chest*, 124 (2003) 94-97.
103. J. B. Bowen, R. S. Thrall, R. L. ZuWallack, and J. J. Votto, Long-term benefits of short-stay inpatient pulmonary rehabilitation in severe chronic obstructive pulmonary disease, *Monaldi Arch. Chest Dis.*, 54 (1999) 189-192.
104. K. Foglio, L. Bianchi, and N. Ambrosino, Is it really useful to repeat outpatient pulmonary rehabilitation programs in patients with chronic airway obstruction? A 2-year controlled study, *Chest*, 119 (2001) 1696-1704.
105. P. Young, M. Dewse, W. Fergusson, and J. Kolbe, Improvements in outcomes for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) attributable to a hospital-based respiratory rehabilitation programme, *Aust. N. Z. J. Med.*, 29 (1999) 59-65.
106. D. G. Stewart, D. F. Drake, C. Robertson, J. H. Marwitz, J. S. Kreutzer, and D. X. Cifu, Benefits of an inpatient pulmonary rehabilitation program: a prospective analysis, *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, 82 (2001) 347-352.
107. T. L. Croxton, G. G. Weinmann, R. M. Senior, R. A. Wise, J. D. Crapo, and A. S. Buist, Clinical research in chronic obstructive pulmonary disease: needs and opportunities, *Am. J. Respir. Crit Care Med.*, 167 (2003) 1142-1149.
108. J. Bourbeau, M. Julien, F. Maltais, M. Rouleau, A. Beaupre, R. Begin, P. Renzi, D. Nault, E. Borycki, K. Schwartzman, R. Singh, and J. P. Collet, Reduction of hospital utilization in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a disease-specific self-management intervention, *Arch. Intern. Med.*, 163 (2003) 585-591.
109. M. A. Puhan, M. Scharplatz, T. Troosters, and J. Steurer, Respiratory rehabilitation after acute exacerbation of COPD may reduce risk for readmission and mortality – a systematic review, *Respir. Res.*, 6 (2005) 54.
110. J. García-Aymerich, P. Lange, M. Benet, P. Schnohr, and J. M. Anto, Regular physical activity modifies smoking-related lung function decline and reduces risk of chronic obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study, *Am. J. Respir. Crit Care Med.*, 175 (2007) 458-463.
111. J. García-Aymerich, P. Lange, M. Benet, P. Schnohr, and J. M. Anto, Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population based cohort study, *Thorax*, 61 (2006) 772-778.

Efectos de la ventilación mecánica no invasiva en pacientes de EPOC

D. Miguel R. Gonçalves

Lung Function and Rehabilitation Unit – Pulmonary Medicine Department
Intensive Care Unit – Emergency Department. University Hospital of S. João.

Introducción

La identificación de pacientes aptos para ventilación no invasiva (VNI) a largo plazo es una tarea difícil.

Antes de aplicar soporte respiratorio, es imprescindible plantear tres preguntas básicas:

1. ¿Sufre el paciente una enfermedad entre cuyos efectos conocidos figura el fallo respiratorio?
2. ¿Presenta el paciente síntomas indicativos de hipoventilación?
3. ¿Posee el paciente anomalías fisiológicas que confirman la hipoventilación?

En ocasiones, la evolución de la enfermedad puede aumentar la dependencia ventilatoria, por lo que resulta necesario readaptar la asistencia.

El uso de la ventilación no invasiva domiciliar se ha extendido rápidamente durante la última década. En su mayor parte, este incremento se ha producido en pacientes con trastornos neuromusculares y torácicos restrictivos, o con hipoventilación central, cuyos pulmones son básicamente normales. El uso de la ventilación no invasiva con estos pacientes está ampliamente aceptado para restablecer la mecánica ventilatoria o mejorar el impulso central. Otro grupo de trastornos respiratorios con los que también ha crecido el uso de la ventilación no invasiva es el de las enfermedades pulmonares intersticiales, como la EPOC. La utilización de esta técnica entre estos pacientes ha suscitado controversia, en parte porque los fundamentos no son tan sólidos y los datos son más conflictivos.

Fundamentos de la ventilación mecánica no invasiva (VMNI) en pacientes con EPOC

La idea de que la VNI podría resultar beneficiosa para los pacientes con EPOC grave surgió en unos estudios fisiológicos sobre la función de los músculos respiratorios¹ que demostraron que la hiperinsuflación en pacientes con enfisema deja los músculos respiratorios en desventaja mecánica. El aplanamiento del diafragma acorta la longitud media de los sarcómeros y disminuye la capacidad de generar la fuerza máxima. Según la ley de LaPlace, a mayor radio de curvatura en el diafragma, mayor es la tensión muscular y también la impedancia del flujo sanguíneo. La zona de contacto entre el diafragma y la pared torácica se reduce, lo que limita el movimiento en asa de cubo del diafragma sobre las costillas para aumentar la expansión de la pared torácica durante la inspiración.

La incorporación de los músculos inspiratorios accesorios a causa de la hiperinsuflación aumenta el coste de oxígeno de la respiración, factor que, combinado con la mayor impedancia del flujo sanguíneo, predispone a desequilibrios entre la oferta y la demanda.

Otro aspecto que contribuye a la ineficacia de los músculos respiratorios en pacientes con EPOC grave es el fenómeno de la presión positiva al final de la espiración (PEEP intrínseca o auto-PEEP)², es decir, una presión intrapulmonar positiva al final de la espiración a causa del vaciado incompleto de los pulmones. Los músculos inspiratorios se ven obligados a trabajar más para reducir la presión intrapulmonar por debajo de la presión atmosférica e iniciar la siguiente inspiración.

Estas observaciones fisiológicas plantearon la hipótesis de que la ventilación no invasiva podría ser de utilidad para los pacientes con EPOC, ya que aliviaría la sobrecarga de los músculos respiratorios, les proporcionaría descanso y mitigaría la fatiga muscular crónica³. Con periodos de descanso intermitentes, los músculos recuperarían su función, se fortalecerían y mejorarían la función pulmonar y el intercambio de gases. Estas mejoras se traducirían en una reducción de la disnea, una mayor sensación de bienestar y una mejor función general. Todo ello se lograría, no sólo con asistencia ventilatoria en la inspiración, sino también utilizando una PEEP extrínseca para contrarrestar la autoPEEP, si la hubiera. La PEEP extrínseca reduce el esfuerzo porque elimina la necesidad de disminuir la presión intrapulmonar a niveles subatmosféricos antes de la siguiente inspiración.

Los pacientes con EPOC grave presentan una alta prevalencia de alteraciones respiratorias durante el sueño. Se calcula que entre el 10-15% de pacientes de EPOC sufre apnea obstructiva del sueño, una cifra notablemente superior al 3-4% estimado para la población general⁵. Además, los pacientes de EPOC tienen frecuentes y a veces profundas desaturaciones (descensos de SaO₂) no asociadas a las apneas, normalmente durante la fase REM. Éstas pueden predecirse por una PaO₂ baja en vigilia y se explican, al menos parcialmente, por la hipoventilación, ya que durante estos episodios se registra un aumento de la PaCO₂ transcutánea.

Estas observaciones inducen a preguntarse si la ventilación no invasiva utilizada por la noche podría prevenir los episodios de alteración respiratoria e hipoventilación durante el sueño, lo cual reduciría los microdespertares resultantes y elevaría la calidad del sueño. Mejorando la hipoventilación nocturna, la ventilación no invasiva durante el sueño también permitiría la depresión de la sensibilidad del centro respiratorio al CO₂. Como consecuencia de los efectos mencionados, la ventilación no invasiva mejoraría el intercambio gaseoso diurno y la calidad del sueño en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva grave, lo que se traduciría en una mejor función diurna y una calidad de vida más elevada.

Otro beneficio potencial para los pacientes con EPOC sería la reducción de la necesidad de hospitalización. Los pacientes adaptados al uso de ventilación no invasiva podrían sentirse más cómodos tratándose las exacerbaciones a domicilio mediante el incremento de las horas de uso de la VNI y el alivio de la disnea. Esta práctica es similar a las de algunos centros que gestionan

infecciones respiratorias en pacientes con enfermedades neuromusculares sin hospitalización⁴. Sólo los pacientes con exacerbaciones muy graves requerirían internamiento, las estancias hospitalarias se abreviarían y, por consiguiente, la gestión de la EPOC sería más cómoda para los pacientes y menos costosa.

Ventilación mecánica no invasiva en EPOC con exacerbaciones agudas

Los pacientes de EPOC son propensos a padecer insuficiencias respiratorias que muchas veces requieren internamiento hospitalario⁵. El tratamiento convencional consiste en proporcionar oxigenoterapia continua y tratar la causa de la exacerbación con broncodilatadores, corticosteroides, antibióticos y oxigenación¹¹. Aunque se les administre farmacoterapia, los pacientes de EPOC frecuentemente presentan disnea, lo que les limita la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida⁶.

A pesar de que la ventilación mecánica invasiva es habitual en la práctica clínica, pueden surgir complicaciones en el proceso de intubación (lesión del tejido local) y en el transcurso de la ventilación (neumonía), lo que prolonga el internamiento en cuidados intensivos¹¹.

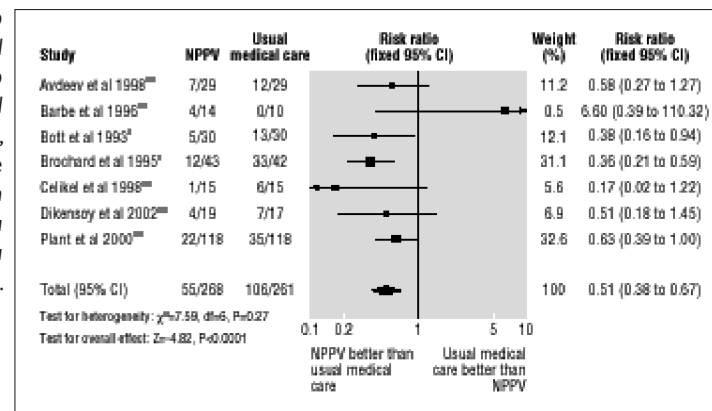
La ventilación mecánica no invasiva es un tratamiento alternativo para pacientes hospitalizados con insuficiencia respiratoria aguda (hipercapnia) causada por una exacerbación aguda de EPOC⁵ (figura. 1).

La ventilación no invasiva combinada con la atención médica convencional reduce significativamente la mortalidad, la intubación endotraqueal, el fracaso del tratamiento, las complicaciones, el periodo de internamiento y las presiones de los gases en sangre⁵. (Tabla. 1)



Figura. 1

Tabla 1: Riesgo de fracaso del tratamiento (mortalidad, necesidad de intubación, intolerancia) en siete estudios de ventilación no invasiva frente a la atención médica convencional simple.



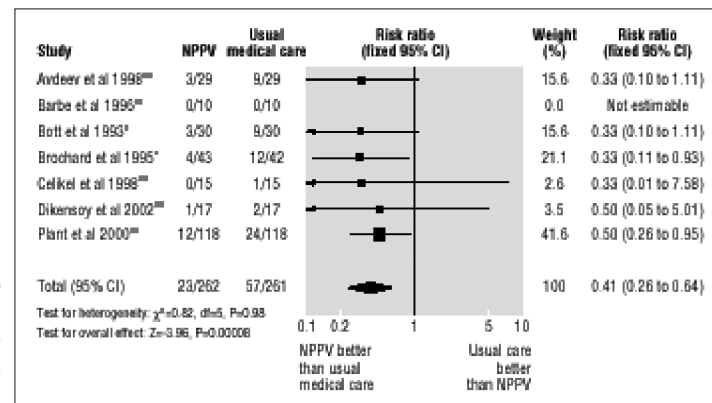
El número de complicaciones asociadas al tratamiento fue significativamente más bajo con la ventilación no invasiva, con una reducción del riesgo del 68%. En la mayoría de los casos las complicaciones se debieron a la intubación⁵. (Tablas 2 y 3)

La VNI reduce el periodo de internamiento hospitalario en más de tres días, no habiendo diferencia entre la unidad de cuidados intensivos y la observación médica⁵.

La acidosis es un factor pronóstico de supervivencia importante tras una insuficiencia respiratoria por EPOC, por lo que su corrección es un objetivo fundamental del tratamiento⁵.

Para Lightowler, 2003, la VNI mejora notablemente la presión arterial de CO₂ y la frecuencia respiratoria durante la primera hora. La mejora de pH asociada a la reducción de la PaCO₂ indica una evolución de la insuficiencia respiratoria. (Tabla. 4)

Tabla 2: Riesgo de mortalidad con VNI frente a la atención médica convencional simple.



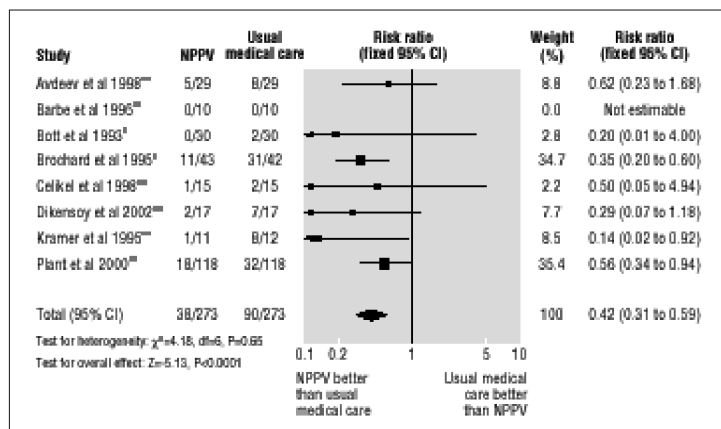


Tabla 3: Riesgo de intubación endotraqueal en ocho ensayos de VNI frente a la atención médica simple.

En un estudio anterior sobre pacientes con insuficiencia respiratoria asociada a EPOC aguda se observó una disminución de la frecuencia respiratoria y de la actividad transdiafragmática. De este modo, la VNI no sólo mejora el intercambio de gases, sino que además facilita el descanso de los músculos respiratorios (al reducir la cantidad de esfuerzo que realizan en la insuficiencia respiratoria) y permite su recuperación. (Tabla. 5)

La aplicación de la VNI debe contemplarse desde el principio en el transcurso de la insuficiencia respiratoria y antes de la aparición de la acidosis con el fin de evitar la intubación endotraqueal, el fracaso del tratamiento y el riesgo de mortalidad⁵.

Con pacientes de EPOC, la VNI se considera un método seguro y eficaz para estabilizar los niveles de gases arteriales sanguíneos y evitar los riesgos e inconvenientes de la intubación⁶.

Ventilación mecánica no invasiva a largo plazo en EPOC estable

La VNI a largo plazo en EPOC sigue siendo materia de discusión. La cuestión principal es que, a pesar de que no haber ensayos aleatorios que demuestren que esta técnica influye de forma

Outcome	Number of studies contributing data	Total number of patients	Weighted mean difference (95% CI)
Length of stay in hospital (days):			
Trials in intensive care units	3 ^m	138	-3.28 (-6.09 to -0.67)
Trials in wards	5 ^m	408	-3.20 (-4.51 to -1.89)
Total	8 ^m	548	-3.24 (-4.42 to -2.06)
Respiratory rate (breaths per minute) at 1 hour			
pH at 1 hour	5 ^m	408	0.03 (0.02 to 0.04)
PaCO ₂ (kPa) at 1 hour	5 ^m	408	-0.40 (-0.78 to -0.03)
PaO ₂ (kPa) at 1 hour	4 ^m	378	0.27 (-0.28 to 0.79)

Tabla 4: Efectos de la VNI frente a la atención médica simple.

importante en la supervivencia o la calidad de vida, el uso de la VNI domiciliar está creciendo de forma notable. Un estudio europeo⁷ indica que en algunos países hay más receptores de VNI a largo plazo entre los pacientes de enfermedades pulmonares obstructivas que entre los pacientes de restrictivas, incluso rectificando la prevalencia.

Es interesante destacar que los primeros estudios presentaban resultados variados. Los casos^{8,9} de principios de los 90 indicaban que un posible grupo apto para VNI domiciliar podría ser el de los pacientes de EPOC que hubieran desarrollado hipercapnia con oxigenoterapia de larga duración (LTOT). Varios estudios no controlados¹⁰ o retrospectivos¹¹ señalaban una mejora notable en las presiones de los gases de la sangre arterial y una posible reducción del índice de ingresos hospitalarios y de consultas al médico de cabecera¹².

En un estudio cruzado de LTOT simple frente a VNI combinada con LTOT, Meecham Jones y otros⁶ demostraron una mejora en las presiones nocturnas de los gases de la sangre arterial con VNI y una recuperación de la calidad del sueño y de la calidad de vida. Estos resultados contrastan con los de otro estudio cruzado¹³ que indicaba un empeoramiento de la calidad del sueño con VNI frente a LTOT, y de dos pequeños ensayos aleatorios^{14,15} que no mostraban mejoras significativas en las medidas fisiológicas. En otro ensayo aleatorio, Gay et al.¹⁵ intentaron estudiar únicamente a pacientes con hipercapnia (PaCO₂ > 45 mm Hg). Evaluaron a 85 pacientes hipercápnicos, pero eliminaron a 72 por diversas razones, como trastornos psiquiátricos, afecciones con complicaciones médicas y negativa a participar. Los otros 13 pacientes recibieron aleatoriamente presión positiva de dos niveles en vía aérea por vía nasal en modo espontáneo/controlado con IPAP 10, EPAP 2 cmH₂O o ventilación

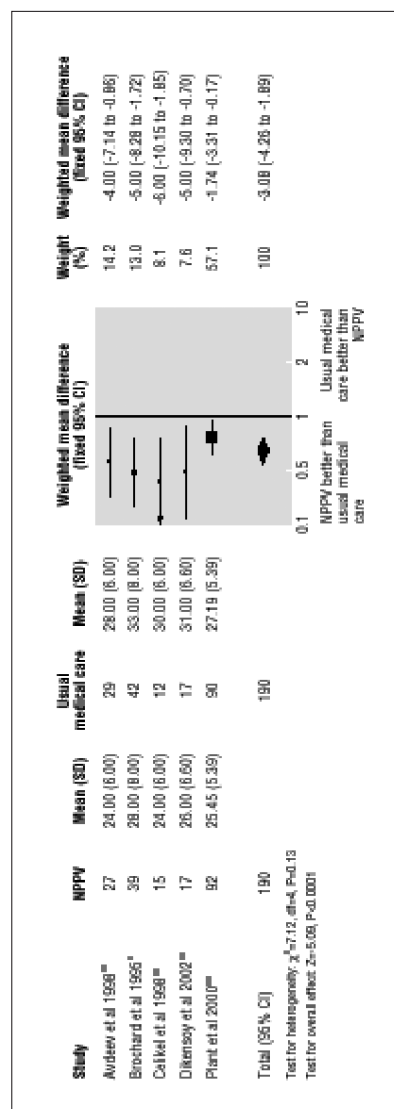


Tabla 5: Frecuencia respiratoria en cinco ensayos de VNI frente a la atención médica simple.

sham. De los 7 pacientes con VNIPP, sólo 4 completaron los 3 meses del estudio. En este grupo no se observaron mejoras de interés; sólo un paciente presentó un descenso notable de la PaCO₂ diurna (de 50 a 42 mm Hg). Todos los pacientes con ventilación *sham* completaron el ensayo.

En un tercer ensayo controlado, Lin et al. estudiaron a 12 pacientes de EPOC con una PaCO₂ media inicial de 51 mm Hg. Diez pacientes siguieron un protocolo de hospitalización de 8 semanas consistente en cuatro periodos aleatorios de 2 semanas; control sin O₂ suplementario ni VNIPP, O₂ suplementario o VNIPP y O₂ suplementario combinado con VNIPP. La VNIPP se administró con BiPAP™ en modo espontáneo/controlado y una media de IPAP 12 y EPAP 2 cmH₂O. Como cabía esperar, el uso de O₂ mejoró notablemente la oxigenación, pero no se registraron beneficios atribuibles al uso de VNIPP. De hecho, la VNIPP provocó un descenso importante del tiempo total de sueño.

Más recientemente, Casanova et al. realizaron un estudio aleatorio de un año¹⁶ en 52 pacientes de EPOC con atención estándar o atención estándar combinada con VNI. Los resultados incluyeron la tasa de exacerbaciones agudas, ingresos hospitalarios, necesidad de intubación y mortalidad a los 3, 6 y 12 meses. En el grupo VNI, la ventilación se inició en régimen de hospitalización con un sistema de presión positiva de dos niveles en modo espontáneo. Los autores se fijaron como objetivo un nivel de presión positiva espiratoria en vía aérea (EPAP) de 4 cmH₂O y una presión inspiratoria (IPAP) de al menos 12 cmH₂O. Se ajustaron las presiones para disminuir la percepción de disnea y el uso de los músculos accesorios, y se administró oxígeno a la máscara hasta obtener una SaO₂ > 90%. Cinco de los integrantes del grupo VNI (total n=26) no toleraron la VNI. La ventilación media del resto fue de 6,2 horas por 24 horas y descendió ligeramente a 5,9 horas/24 horas a los 9 meses. El 11% utilizó la VNI durante menos de 3 horas/día.

La supervivencia a un año fue similar en ambos grupos. El número de exacerbaciones agudas no difirió entre el grupo estándar y el VNI en ningún momento del estudio. Sin embargo, la frecuencia de ingresos disminuyó al tercer mes en el grupo VNI (5% frente a 15%, p < 0,05), aunque esta diferencia no se mantuvo a los 6 meses. La puntuación de disnea de Borg disminuyó en el grupo VNI, pero sólo se observó mejoría en una de las pruebas de psicomotricidad. Los autores llevaron a cabo un análisis subgrupal para averiguar si alguna variable clínica o funcional permitía prever beneficios, pero en este estudio no se pudo demostrar que los pacientes hipercápnicos (PaCO₂ > 7,3 kPa frente a PaCO₂ < 7,3 kPa) o los que utilizaron VNI durante > 5 horas por 24 horas tuvieran mejores resultados que los del grupo estándar.

En una prueba multicéntrica italiana¹⁷ que ha alimentado el debate, 122 pacientes con EPOC hipercápnica estable tratados con LTOT durante > 6 meses continuaron aleatoriamente sólo con LTOT o con LTOT combinada con VNI utilizando un dispositivo de presión positiva de dos niveles durante un periodo de dos años. El estudio tenía como fin evaluar la reducción de la PaCO₂ diurna, no la mortalidad. La tasa de abandono fue similar en ambos grupos y la adaptabilidad a la VNI fue impresionante a las 9 horas/24 horas.

Los autores no hallaron diferencias significativas en cuanto a ingresos hospitalarios o en la UCI, aunque sí registraron una menor tendencia en este sentido en el grupo VNI (en comparación con el año anterior, el índice de ingresos disminuyó en un 45% en el grupo VNI y aumentó en un 27% en el grupo LTOT). No hubo diferencias de mortalidad. La PaCO₂ se redujo ligeramente en los pacientes de VNI con LTOT; en el grupo VNI se registró un descenso de la disnea y una mejora de la calidad de vida relacionada con la salud. Al estudio podría criticársele que los niveles de IPAP utilizados eran bajos, que resulta difícil saber si la hipoventilación nocturna se corrigió con la VNI durante la noche y que algunas mejoras sintomáticas y de calidad de vida podrían deberse a un efecto placebo.

Por lo tanto, es evidente que con las pruebas expuestas no puede justificarse el uso extendido de VNI a largo plazo en todo el espectro de pacientes de EPOC. Sin embargo, los estudios sí indican que unos criterios de valoración primarios basados en el número de exacerbaciones agudas e ingresos hospitalarios podrían ser una medida más sensible que la mortalidad. Es obvio que la frecuencia de exacerbaciones agudas tiene consecuencias económicas. Sobre este punto, Tuggey et al.¹⁸ examinaron el impacto económico de la VNI domiciliaria en un grupo seleccionado de EPOC con exacerbaciones recurrentes que había respondido bien a la VNI durante estos episodios agudos. En este grupo, preseleccionado por su buena tolerancia, la administración de VNI domiciliaria tuvo como resultado un ahorro medio de costes de 11.720 euros (5.698-17.743 euros) por paciente al año. En comparación con el año anterior, el número de ingresos hospitalarios durante el año de VNI se redujo de 5 a 3, los días de hospitalización pasaron de una media (DE) de 78 (51) a 25 (25) p=0,004 y la permanencia en la UCI descendió de 25 a 4 días (p=0,24). También disminuyeron las visitas ambulatorias.

Selección pragmática de pacientes de EPOC para una posible VNI domiciliaria (adaptada de Winck y Simonds 2008¹⁹):

- Pacientes con LTOT fallida por hipercapnia progresiva.
- Pacientes con exacerbaciones hipercápnicas recurrentes > 2 por año como respuesta a VNI aguda.
 - Pacientes con marcada hipoventilación nocturna sintomática.
 - Pacientes con apnea obstructiva del sueño coexistente (se considera CPAP en primer lugar).
- Pacientes con copatologías que contribuyen a un fallo respiratorio, como toracoplastia, debilidad de los músculos respiratorios u obesidad mórbida.

Ventilación mecánica no invasiva durante la rehabilitación en EPOC

Los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) tienen reducida la ventilación máxima en el pico de ejercicio²⁰. En estos pacientes pueden aplicarse diversas técnicas durante la práctica de ejercicio para mejorar su tolerancia a éste, una de las cuales es el uso de soporte ventilatorio no invasivo²¹. La aplicación de ventilación no invasiva de presión

	NPPV + ET (n = 17)				ET (n = 20)			
	Pre	Post	Difference	95% CI	Pre	Post	Difference	95% CI
FEV ₁ , L	0.97	0.94	-0.03	-0.93 to 0.15	0.92	0.88	-0.04	-0.57 to 0.13
FVC, L	2.28	2.52	0.24	-0.45 to 0.05	2.32	2.27	-0.05	-0.63 to 0.25
Pao ₂ , mm Hg	63.5	66.1	2.55	4.25 to 0.15 [†]	68.2	66.8	-1.58	-1.16 to 4.20
Paco ₂ , mm Hg	44.6	43.3	-1.30	-1.35 to 3.98	45.3	44.2	-1.10	-0.90 to 3.17
P _{limax} cm H ₂ O	-60.2	-66.6	6.4	1.14 to 13.1 [†]	-65.1	-64.0	1.10	-3.71 to 8.81
P _{max} cm H ₂ O	95.2	113.3	18.1	-4.50 to 33.1	113.3	106.8	-6.50	-8.56 to 16.4
SWT, m	169	269	100	58.5 to 141 [†]	205	233	28.0	-16.0 to 72.0

Definition of abbreviations: CI = confidence interval; ET = exercise training; NPPV = noninvasive positive pressure ventilation; P_{limax} = maximal expiratory muscle strength; P_{max} = maximal inspiratory muscle strength; SWT = shuttle walk test.

* p < 0.05.
[†] p < 0.001.
[‡] p < 0.001.

Tabla 6: Alteraciones de los parámetros fisiológicos desde el inicio hasta el final del estudio (12 semanas) en la VNI (NPPV) con ejercicio (ET) y sin ejercicio.

Tabla 7: Respuesta fisiológica en los 45 pacientes durante el ejercicio efectuado. SPI de 5 cmH2O (IPSS), SPI de 10 cmH2O (IPS10).

	End-exercise without IPS	End-exercise IPSS	Iso-time IPS10	End-exercise IPS10
Exercise time min	4.3±2.6	4.4±2.9	4.4±2.9	6.3±6.7*
Heart rate beats·min ⁻¹	115±15	114±14	114±14	114±17
SpO ₂ %	90±4	90±4	91±4*	90±4
V _E L·min ⁻¹	32.1±11.4	31.7±9.6	31.7±9.3	34.0±10.0*
V _T L	1.17±0.32	1.38±0.36 [#]	1.50±0.40*	1.48±0.37*
RR breaths·min ⁻¹	27±6	23±5 [#]	21±5*	23±5*
V _O 2 L·min ⁻¹	0.77±0.25	0.80±0.26	0.76±0.25	0.83±0.25*
V _O 2 L·min ⁻¹	0.72±0.26	0.77±0.30 [#]	0.74±0.29*	0.81±0.29*
RER	0.92±0.07	0.95±0.09 [#]	0.96±0.09*	0.97±0.08*
f _i /f _{tot}	0.34±0.05			
IC L				
Rest	2.04±0.55			
End exercise	1.54±0.37			

Data are presented as mean±1 SD unless otherwise stated. IPS: inspiratory pressure support; IPSS: IPS of 5 cmH₂O on exercise endurance; IPS10: IPS of 10 cmH₂O on exercise endurance; SpO₂: oxyhaemoglobin saturation measured with pulse oximetry; V_E: minute ventilation; V_T: tidal volume; RR: respiratory rate; V_O2: oxygen uptake; V_O2: carbon dioxide production; RER: respiratory exchange ratio; f_i/f_{tot}: ratio inspiratory time to total breath time; IC: inspiratory capacity. *; p<0.05 versus exercise without IPS; #; p<0.05 versus exercise without IPS; ||; p<0.05 versus exercise with IPS5.

positiva intermitente (VNIPPI) durante el ejercicio puede aumentar la ventilación y reducir la sensación de falta de aire y el esfuerzo inspiratorio²¹. Una reciente revisión sistemática de los efectos de la VNI en pacientes con EPOC revela resultados estadísticamente significativos en favor de la VNI en lo que respecta a la resistencia al ejercicio²¹.

Highcock et al.²⁰, 2003, obtuvieron resultados que indican que el uso de VNIPPI no mejora la capacidad de ejercicio en pacientes con EPOC. Sin embargo, el estudio presentaba algunas limitaciones que destacó el propio autor; tales como:

1. El número de pacientes que participaron en el estudio fue pequeño (n=8).
2. En el estudio se utilizó una pieza bucal para proporcionar ventilación a los pacientes; sin embargo, a pesar de presentar un espacio muerto mucho más pequeño que la máscara facial, la pieza aumenta la resistencia al flujo de aire de forma importante.
3. Con la válvula utilizada en este estudio, más del 60% de aire espirado permaneció en el circuito del ventilador al final de la espiración. Otros estudios de ventilación asistida y ejercicio emplearon circuitos y válvulas espiratorias con los que el porcentaje de dióxido de carbono que permaneció en el circuito al final de la espiración fue menor, lo que permitió al paciente respirar aire más rico en oxígeno.

Estas tres limitaciones del estudio tal vez justifiquen en cierto modo los resultados obtenidos, resultados contrarios a los hallados en los restantes estudios consultados.

Según Garrod et al.²², la incorporación de ventilación no invasiva durante el ejercicio mejora el rendimiento de éste y también reduce la disnea en pacientes de EPOC. Los resultados de este estudio demuestran una mejora notable de la tolerancia al ejercicio (véase la tabla 6) y de la calidad de vida tras la aplicación de un programa de entrenamiento combinado con VNI frente a un programa simple de ejercicio. (Tabla. 6)

Los resultados del estudio anterior también contradicen los obtenidos por Revill et al.²³, 2000, cuyo estudio verificó que los pacientes con EPOC que utilizaban soporte ventilatorio no invasivo presentaban mejorías significativas en la duración y la distancia recorrida frente a los que no lo utilizaban.

En el estudio realizado por Van't Hul et al., 2004, se obtuvieron resultados de importancia estadística que indican que, en pacientes con EPOC moderada, el soporte de presión inspiratoria (SPI) de 10 cmH₂O aumenta la resistencia al ejercicio en comparación con el SPI de 5 cmH₂O o la ausencia de SPI. Por su parte, el SPI de 5 cmH₂O no afectó a la resistencia al ejercicio comparado con la ausencia de SPI (véase la tabla 7)²¹.

Una de las hipótesis avanzadas que explican la mayor resistencia al ejercicio por el uso de SPI tiene que ver con la menor pérdida de fuerza de los músculos inspiratorios. Polkey et al. demostraron que, en pacientes EPOC, el uso de SPI durante el ejercicio puede retrasar el proceso de fatiga de los músculos inspiratorios, lo que permite un mejor rendimiento físico²⁴.

Un mecanismo de la VNI de posible importancia para mejorar el rendimiento del ejercicio es la reducción de la disnea de esfuerzo, ya que en el estudio ésta contribuyó notablemente a la intolerancia al esfuerzo.

El uso de VNI durante el ejercicio aumenta la capacidad ventilatoria y reduce el esfuerzo ventilatorio, lo que permite aumentar la intensidad y produce mejores resultados finales¹⁸.

En conclusión, el uso de ventilación no invasiva durante el ejercicio en pacientes con EPOC mejora notablemente su rendimiento. Las razones apuntadas para dicha mejora son, sobre todo, la reducción de la disnea y el aumento significativo del rendimiento de los músculos respiratorios.

Conclusiones

A pesar de la polémica existente sobre su eficacia, la ventilación no invasiva se ha utilizado durante décadas para ayudar a los pacientes con EPOC grave a respirar.

Según los datos disponibles, la VNIPP para pacientes con EPOC debería reservarse a los que presentan una importante retención diurna de CO₂ (PaCO₂ superior a 50 mm Hg o 52 mm Hg, según las directrices actuales de Medicare) y cuentan con indicios confirmatorios mediante oximetría nocturna o monitorización de los gases sanguíneos. Cuando el uso de VNIPP se reserva a los pacientes que cumplen estos requisitos, la probabilidad de que resulte beneficiosa aumenta, aunque habrá muchos pacientes que no toleren ni se adapten con éxito a esta modalidad. Estas directrices también pueden aplicarse a pacientes con otras enfermedades pulmonares obstructivas aparte de la EPOC, como fibrosis quística o bronquiectasia difusa, con los que el uso de VNIPP está indicado como paso previo al trasplante. Los pacientes con trastornos ventilatorios restrictivos y obstructivos combinados también pueden beneficiarse de la VNIPP.

Dada la naturaleza polémica y contradictoria de los datos que respaldan el uso de VNIPP en pacientes con EPOC, no es posible hacer recomendaciones ni proponer directrices. Se necesitan más estudios, especialmente sobre los tipos de pacientes que podrían beneficiarse del tratamiento. Los futuros estudios deberían examinar no sólo sus efectos en síntomas, intercambio de gases, calidad del sueño y capacidad funcional, sino también la utilización de los recursos de la asistencia sanitaria, la supervivencia y las técnicas de VNIPP con mayores probabilidades de éxito, como los modos y ajustes óptimos para los ventiladores y la mejor interfaz.

Bibliografía

1. Rochester DF, B.N., Arora NS, *Respiratory muscle strength in chronic obstructive pulmonary disease.. Am Rev Respir Dis* 1979(119):p. 151-54.
2. Ranieri VM, G.S., Fiore T, et al, *Auto positive end expiratory pressure and dynamic hyperinflation. Clin Chest Med* 1996. 17::p. 379 - 94.
3. Braun NM, M.W., *Effect of daily intermittent rest of respiratory muscles in patients with severe chronic airflow limitation (CAL). Chest* 1984(85): p. 595-605.

4. Bach, J., A historical perspective on the use of noninvasive ventilatory support alternatives. *Am Rev Respir Dis* 1996;22): p. 161-81.
5. Lightowler JV, WJ, Elliott MW, Ram FSF, Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003. 326(25).
6. Wijkstra, P.J., et al., A meta-analysis of nocturnal noninvasive positive pressure ventilation in patients with stable COPD. *Chest*, 2003. 124(1): p. 337-43.
7. Lloyd-Owen, S.J., et al., Patterns of home mechanical ventilation use in Europe: results from the Eurovent survey. *Eur Respir J*, 2005. 25: p. 1025-31.
8. Leger, P., Noninvasive positive pressure ventilation at home. *Respir Care*, 1994. 39(5): p. 501-10; discussion 511-4.
9. Simonds, A.K. and M.W. Elliott, Outcome of domiciliary nasal intermittent positive pressure ventilation in restrictive and obstructive disorders. *Thorax*, 1995. 50(6): p. 604-9.
10. Elliott, M.W., et al., Domiciliary nocturnal nasal intermittent positive pressure ventilation in hypercapnic respiratory failure due to chronic obstructive lung disease: effects on sleep and quality of life. *Thorax*, 1992. 47(5): p. 342-8.
11. Sivasothy, P., I.E. Smith, and J.M. Shneerson, Mask intermittent positive pressure ventilation in chronic hypercapnic respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*, 1998. 11(1): p. 34-40.
12. Nicholson, D., et al., Noninvasive positive-pressure ventilation in chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med*, 1998. 4(2): p. 66-75.
13. Lin, C.C., Comparison between nocturnal nasal positive pressure ventilation combined with oxygen therapy and oxygen monotherapy in patients with severe COPD. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996. 154: p. 353-8.
14. Strumpf, D.A., et al., Nocturnal positive-pressure ventilation via nasal mask in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*, 1991. 144: p. 1234-9.
15. Gay, P.C., R.D. Hubmayr, and R.W. Stroetz, Efficacy of nocturnal nasal ventilation in stable, severe chronic obstructive pulmonary disease during a 3-month controlled trial. *Mayo Clin Proc*, 1996. 71: p. 533-42.
16. Casanova, C., et al., Long-term controlled trial of nocturnal nasal positive pressure ventilation in patients with severe COPD. *Chest*, 2000. 118(6): p. 1582-90.
17. Cini, E., et al., The Italian multicentre study on noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J*, 2002. 20(3): p. 529-38.
18. Tuggey, J.M., P.K. Plant, and M.W. Elliott, Domiciliary non-invasive ventilation for recurrent acidotic exacerbations of COPD: an economic analysis. *Thorax*, 2003. 58: p. 867-71.
19. Winck, J. and A.K. Simonds, Indications, Definitions, Guidelines and Outcomes in Restriction and Obstruction. *Ventilatory Support for Chronic Respiratory Failure*; Ed: N. Ambrosino & R. Goldstein. Informa healthcare, 2008 (in press). Part V. Long term mechanical ventilation in the community (Chapter 19).

20. Highcock, M.P., J.M. Shneerson, and I.E. Smith, Increased ventilation with NiPPV does not necessarily improve exercise capacity in COPD. *Eur Respir J*, 2003. 22(1): p. 100-5.
21. van 't Hul, A., et al., Training with inspiratory pressure support in patients with severe COPD. *Eur Respir J*, 2006. 27(1): p. 65-72.
22. Garrod, R., et al., Randomized controlled trial of domiciliary noninvasive positive pressure ventilation and physical training in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000. 162(4 Pt 1): p. 1335-41.
23. Reville SM, S.S., Morgan MDL., Randomized controlled trial of ambulatory oxygen and an ambulatory ventilator on endurance exercise in COPD. *Respiratory Medicine* 2000. 94: p. 778 - 783.
24. Polkey, M.I. and J. Moxham, Noninvasive ventilation in the management of decompensated COPD. *Monaldi Arch Chest Dis*, 1995. 50(5): p. 378-82.

Edita:
Escuela Universitaria de Fisioterapia ONCE
c/ Nuria, 42 • 28034 Madrid
Tel. 91 5894500 • euf@once.es

Depósito legal:
M-10235-2008

ISBN
978-84-484-0224-2

Diseño y Maquetación:
Dirección de Comunicación e Imagen ONCE

Impresión:
Gráficas Marte

P.V.P.: 12 euros

Los trabajos presentados en este libro
son originales y el contenido es responsabilidad
de los propios autores.

Prohibida la reproducción total y parcial
de este libro, por cualquier medio.



ESCUELA UNIVERSITARIA DE FISIOTERAPIA
DE LA ONCE
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID



Equipamiento

Via Libre
Grupo Fundosa



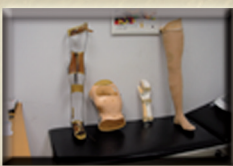
Ortopedia



Proyectos



Comunicación



Ortopedia Técnica



Automóviles



CENTRAL:

Don Ramón de la Cruz, 38 -28001 - MADRID

Tf.: 902 903 044 - 911 21 30 00

DELEGACIONES:

Madrid - A Coruña - Pozuelo - Toledo - Ferrol - Granada

I+D Barcelona

www.vialibre.es