

RELACIÓN ENTRE EL GRADO DE EXTENSIÓN DEL ENFISEMA Y ALTERACIONES MORFOLÓGICAS MUSCULARES PERIFÉRICAS EN PACIENTES CON EPOC

F. Ortega^{1,4,5}, B. Valencia¹, E. Márquez^{1,5}, L. Gómez², V. Sánchez^{1,5}, P. Serrano³, J.L. López-Campos^{1,4,5}, P. Cejudo^{1,5}.

¹Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias. H.U. Virgen del Rocío. Sevilla. ²Unidad de Anatomía Patológica. H.U. Virgen del Rocío. Sevilla. ³Unidad de Diagnóstico por la Imagen. H.U. Virgen del Rocío. Sevilla. ⁴CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain. ⁵Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS). H.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

Proyecto financiado con Beca Neumosur 15/2009

Resumen

Nuestro objetivo fue evaluar si existían diferencias en distintos parámetros basales según la prevalencia de enfisema y analizar las alteraciones estructurales y morfológicas de la fibra muscular periférica del paciente EPOC frente al sujeto sano y las posibles diferencias según el predominio enfisematoso que presente. Para ello, estudiamos a 19 pacientes varones (edad $65 \pm 3,2$) diagnosticados de EPOC (FEV1 $44,6 \pm 13,2$ en % del teórico) y 8 sujetos sanos no fumadores. En base a los resultados de la TC de alta resolución, 10 pacientes fueron considerados con “predominio enfisema” (PE) y 9 sin “predominio enfisema” (NPE). Se realizó una estimación de la fuerza muscular por el test de una repetición máxima (Test 1RM), test de esfuerzo máximo, submáximo y prueba de paseo de los 6 minutos, valoración del índice de la disnea basal (IDB) y calidad de vida (CRDQ) y biopsia del vasto lateral del músculo cuádriceps. Los pacientes con PE presentan a esfuerzo máximo una significativa menor carga de trabajo y consumo de oxígeno máximo (VO₂peak de $55,1 \pm 12,6$ versus $60,5 \pm 15,9$) y una menor fuerza muscular periférica (1RM) en tres de los cinco ejercicios realizados. No existían diferencias en el test de endurance ni en la distancia paseada. Tampoco existían diferencias significativas entre los dos grupos en las distintas categorías ni en el total del CRDQ. Sin embargo, los pacientes con PE puntuaban significativamente peor en todos los dominios del IDB (IDB focal score de $4,5 \pm 1,4$ versus $5,8 \pm 3,5$). Los pacientes con EPOC presentan en el músculo cuádriceps un menor porcentaje de fibras tipo I ($33,5 \pm 10,3$ versus $51,8 \pm 3,6$) y mayor porcentaje de fibras tipo II ($3,2 \pm 1,3$ versus $1 \pm 0,4$) con respecto al sujeto sano y una menor relación capilar/fibra e inferior densidad capilar. El descenso en el porcentaje en la fibras tipo I es significativamente mayor en el paciente EPOC con PE ($30,9 \pm 8,9$ versus $35,7 \pm 6,2$).

En conclusión, los pacientes con EPOC con PE refieren significativamente menor capacidad de esfuerzo máximo, mayor disnea y menor fuerza muscular periférica que los pacientes EPOC con NPE. Los pacientes con EPOC presentan en el músculo cuádriceps un menor porcentaje de fibras tipo I y mayor porcentaje de fibras tipo II con respecto al sujeto sano y esta alteración en el porcentaje de las fibras del músculo periférico es significativamente mayor en el paciente EPOC con PE.

Palabras clave: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, enfisema, biopsia muscular, disfunción muscular periférica, miopatía.

RELATIONSHIP BETWEEN THE DEGREE TO WHICH EMPHYSEMA HAS EXTENDED AND MORPHOLOGICAL CHANGES IN PERIPHERAL MUSCLES IN PATIENTS WITH COPD Abstract:

Our aims were to assess whether there are differences in different baseline parameters depending on the prevalence of emphysema, and analyze the structural and morphological alterations of peripheral muscle fibers in COPD patients compared to healthy subjects and differences according to the present dominance emphysema. We studied 19 male patients (age 65 ± 3.2) diagnosed with COPD (FEV1 $44.6 \pm 13.2\%$) and 8 healthy nonsmokers. Based on the results of the high resolution CT, 10 patients were considered to have “predominant emphysema” (PE) and 9 without “predominant emphysema” (NPE). An estimate of muscle strength test is performed by the one-repetition maximum (1RM Test), maximal exercise test, submaximal test and walk 6 minutes, assessment of baseline dyspnea index (BDI) and quality of life (CRDQ) and biopsy of the vastus lateralis of the quadriceps muscle. Patients with PE presented a significantly lower maximum stress load and maximum oxygen consumption (VO₂peak 55.1 ± 12.6 versus 60.5 ± 15.9) and had a lower peripheral muscle strength (1RM) in three five exercises. There were no differences in the endurance test or walking distance. There are no significant differences between groups in different categories or the total CRDQ. However, patients with PE score significantly worse in all domains of the IDB (IDB focal score of 4.5 ± 1.4 versus 5.8 ± 3.5). Patients with COPD quadriceps muscle in a lower percentage of type I (33.5 ± 10.3 versus 51.8 ± 3.6) and higher percentage of type II fibers (3.2 ± 1.3 versus 1 ± 0.4) compared to the healthy subject and a lower capillary/fiber ratio and capillary density lower. The decline in the percentage of type I fibers was significantly higher in COPD patients with PE (30.9 ± 8.9 versus 35.7 ± 6.2).

In conclusion, patients with COPD with PE refer significantly lower maximal exercise capacity, more dyspnea and lower peripheral muscle strength that COPD patients with NPE. COPD patients have a lower percentage of type I fibers and greater percentage of type II fiber for healthy subject and this alteration in the percentage of fibers peripheral muscle is significantly higher in the COPD patient with PE.

Key words: Chronic Obstructive Pulmonary Disease, emphysema, muscular biopsy, peripheral muscle dysfunction, myopathy.

Recibido: 27 de junio de 2015. Aceptado: 000 de xxx de 2016.

Francisco Ortega Ruiz
francisco.ortega.sspa@juntadeandalucia.es

INTRODUCCIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es actualmente una de las enfermedades respiratorias que consume mayores recursos sanitarios, provocando una elevada morbilidad y mortalidad. Su prevalencia en nuestro país es superior al 10% en la población adulta. Como consecuencia de esta prevalencia, en España se generan 38.000 visitas y más de 3.200 ingresos hospitalarios por millón de habitantes¹.

Clásicamente estos pacientes se han clasificado en dos fenotipos distintos: por un lado tendríamos al paciente EPOC con “predominio de enfisema” (soplador rosado), caracterizado por mayor disnea, constitución asténica y marcada pérdida de peso y por otro, el fenotipo EPOC con “predominio de bronquitis crónica” (pletórico azul), que presenta un preeminencia de la tos y la expectoración, así como un exceso de peso y cianosis. La pérdida de peso y la consecuente pérdida de masa muscular periférica ocurren aproximadamente en el 30 - 40% de los pacientes con EPOC, fundamentalmente en aquéllos con fenotipo enfisema. En cambio en los pacientes con tipo bronquitis crónica, el aumento ponderal con abdómenes globulosos e ineficaces contribuye sin duda a la sintomatología². Para algunos autores, el fenotipo de predominio enfisema estaría asociado con una más severa limitación al flujo aéreo. Los pacientes con enfisema, frente a los no enfisema, presentarían un mayor índice BODE, mayor afectación pulmonar, más intensa inflamación en las vías aéreas y, posiblemente, una más severa disfunción sistémica³, mientras otros autores encuentran que en los pacientes EPOC con fenotipo de enfisema, la enfermedad se acompaña de una menor respuesta inflamatoria y menor estrés oxidativo en el pulmón⁴.

Aunque el principal órgano afectado en la EPOC es el propio pulmón, se han descrito diversas manifestaciones sistémicas relacionadas con la enfermedad, que incluyen la presencia de inflamación sistémica de bajo grado, disfunción muscular generalizada y alteraciones en la regulación del metabolismo proteico⁵. La disfunción muscular esquelética tiene importantes implicaciones porque contribuye a limitar la capacidad de ejercicio, condicionando una peor calidad de vida y, además, tiene valor pronóstico, independientemente del grado de alteración de la función pulmonar⁶. Las causas de la disfunción muscular no están totalmente definidas, aunque parecen intervenir diferentes factores, tanto sistémicos como locales.

La pérdida de masa muscular es un fenómeno complejo y multifactorial. Diferentes factores pueden alterar el balance entre anabolismo y catabolismo (síntesis y degradación de proteínas), que pueden afectar la proteólisis y la di-

ferenciación celular y, por lo tanto, el proceso de regeneración muscular. En el músculo adulto tienen lugar fenómenos de daño muscular y reparación, siendo generado este proceso de remodelado a partir de las células satélite musculares. Ante un daño celular, las células satélite inician una fase de diferenciación para fusionarse con las fibras musculares dañadas, realizando así su función de reparación⁷. Para ello, se necesita la activación de factores de transcripción que posibilitan la síntesis de proteínas. Una alteración a nivel de estos mecanismos afectaría la plasticidad normal, provocando la pérdida paulatina de masa muscular.

Nuestro objetivo fue evaluar si existían diferencias en distintos parámetros basales (calidad de vida, distancia paseada, fuerza muscular periférica) según la prevalencia de enfisema y analizar las alteraciones estructurales y morfológicas de la fibra muscular periférica del paciente EPOC frente al sujeto sano y las posibles diferencias según el predominio enfisematoso que presente. Nuestra hipótesis es que el paciente EPOC con “predominio de enfisema” sufre una más marcada disfunción muscular periférica, lo que provoca una disminución de la fuerza muscular y, por tanto, serían enfermos con mayor afectación morfológica y estructural de la fibra muscular que los pacientes con EPOC sin “predominio de enfisema”.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio prospectivo, tipo caso-control, con una doble orientación: ex vivo e in vitro. Se estudiaron pacientes EPOC, diagnosticados siguiendo los criterios establecidos por la A.T.S. (*American Thoracic Society*) y la SEPAR (Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica), que presenten una obstrucción moderada-grave al flujo aéreo ($FEV_1 < 60\%$) y con una repercusión clínica de su enfermedad^{1,2}. Los pacientes estaban estables, con terapia apropiada y no debían haber sufrido exacerbaciones de la enfermedad en un periodo de tres meses previos al estudio y sin tratamiento con corticoides por vía oral durante al menos el mismo periodo. El estudio siguió las recomendaciones de la declaración de Helsinki sobre experimentación en seres humanos y niveles de seguridad de protección de datos personales exigidos por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre. El estudio fue aprobado por el comité ético de nuestra institución y se obtuvo el consentimiento informado de los individuos reclutados.

El cálculo del tamaño muestral se realizó analizando el del efecto a expensas de una mejoría en el trabajo alcanzado superior a 15 W en el test de esfuerzo y

considerando una desviación estándar de este parámetro de +/- 10W, permitiendo detectar diferencias en las variables metabólicas musculares, considerando unos riesgos alfa <0,05 un beta <0,2 y calculando un porcentaje de pérdidas del 15%, estimamos un tamaño de muestra de 18 pacientes (programa PC-size). Los pacientes se diferenciarán en EPOC de “predominio enfisema” (PE) o EPOC sin “predominio enfisema” (NPE), según los criterios objetivos alcanzados por métodos cuantitativos de una Tomografía Computarizada de Alta Resolución. Además, las alteraciones morfológicas y estructurales del músculo periférico se compararán con un grupo de 8 sujetos sanos no fumadores.

A todos los pacientes se les realizó:

- Espirometría simple y prueba broncodilatadora en un espirómetro Datospir 92 (Collins Medical; Braintree, MA) en condiciones basales y tras la administración de 200 microgramos de salbutamol, gasometría arterial, volúmenes pulmonares estáticos (FRC, RV, TLC) por pletismografía, estudio de difusión (DLCO) mediante la técnica de respiración única (equipo Masterlab; Erich Jaeger, Würzburg Germany) y presiones musculares máximas, tanto inspiratorias como espiratorias, utilizando un manómetro específico (Micro Medical, Rochester, USA) conectado a un transductor de presión y a un sistema de registro digital.

-TC torácica, Phillips TOMOSCAN con estación de trabajo easyvision, versión 4.2, que permite análisis densitométrico de parénquima pulmonar. El análisis cuantitativo del grado de enfisema se realizará mediante el software MeVisPULMO 3D (MeVisResearch, ResearchPartner, Universidad de Bremen, Alemania). Este es un prototipo de software que permite el diagnóstico funcional basado en imágenes de TC y en relación a los compartimentos anatómicos del pulmón. Incluye la segmentación automatizada de la vía aérea, pulmones y lóbulos pulmonares y una aproximación de los segmentos sublobares. Esta particularidad lo hace especialmente útil para reforzar el proceso diagnóstico en enfermedades pulmonares severas. El análisis que proporciona el software MeVisPULMO permite una valoración regional adecuada de los parámetros pulmonares medidos por TC, como son: el volumen total, la densidad media, el índice pixel o el índice de bullas^{8,9}. Se calculó el porcentaje de voxels de baja atenuación (LAA%), con -960 HU como nivel de corte y las dimensiones del área de la pared de los bronquios segmentarios apical derecha (WA%). Según LAA% y WA%, los pacientes fueron divididos en cuatro grupos: normal (bajo LAA% y baja WA%), NPE (baja LAA% y alta WA%), PE (alta LAA% y baja

WA%) y mixta (alta LAA% y alta WA%). Sólo los sujetos clasificados como PE y NPE se incluyeron en el estudio.

- Estimación de la fuerza muscular por el test de una repetición máxima (Test 1 RM): mide la cantidad máxima de peso (en Kg) que puede ser levantado en una maniobra individual, usando una estación multigimnástica (Fitness Classic Centre, Kettler, Postfach, Germany). Se puede realizar para cada uno de los cinco ejercicios de miembros superiores e inferiores que son desarrollados (chestpull, butterfly, shoulderpress, leg extensión and legcurls)¹⁰.

- Composición corporal: estimación de compartimentos corporales graso/no-graso y agua mediante bioimpedanciometría eléctrica corporal (bodystat 1500, Isle of Man, Reino Unido). El índice de masa corporal se calcula mediante el cociente entre el peso (Kg) a la altura (m²) La masa libre de grasa, Fat Free Mass (FFM) y grasa (FM) se mide mediante bioimpedancia. El índice de FFM (FFMi) se calcula mediante el cociente FFM (Kg) y la altura (m²). La pérdida de masa muscular se define como un índice de FFM < a 16 Kg/m² en los hombres y <15 Kg/m² en las mujeres⁵.

- Test de esfuerzo:

- a. Máximo, con bicicleta ergométrica y metodología ya conocida¹¹, que incluye: Determinación, a partir de los gases respiratorios, del consumo de oxígeno, producción de carbónico y umbral anaeróbico indirecto; patrón respiratorio (ventilación minuto, volumen corriente, frecuencia respiratoria), monitorización electrocardiográfica y pulsioximétrica durante el ejercicio con control de frecuencia cardíaca, tensión arterial y disnea por la escala de Borg.
- b. Submáximo, de resistencia con bicicleta ergométrica al 70% de la carga alcanzada en la prueba máxima con control, fundamentalmente, del tiempo de resistencia, metros recorridos, control de saturación (pulsioximetría) y frecuencia cardíaca alcanzada.
- c. Prueba de paseo de los 6 minutos, de acuerdo a las guías standard de la ATS¹².

- Valoración de la disnea y calidad de vida:

- a. Índice de la disnea basal (IDB)¹³, que mide el empeoramiento funcional, la magnitud de la tarea y la magnitud del esfuerzo (Test de Mahler).
- b. Valoración de la calidad de vida basada en el cuestionario específico (CRDQ)

propuesto por Guyatt para pacientes con EPOC y modificado para su comprensión en sujetos de habla hispana¹⁴.

- Biopsia muscular del cuádriceps: se realizaron biopsias en la parte media del muslo, obteniéndose muestras del vasto lateral del músculo cuádriceps¹⁵. Las muestras se obtuvieron en un ambiente de cirugía ambulatoria. Una parte de las biopsias se fijan con formalina y se incluyen en bloques de parafina y otra parte se congela con nitrógeno líquido y se guarda a -80°C para su posterior utilización en estudios genéticos e inmunohistoquímicos. Los cortes musculares transversales congelados de 10 µm se incubaron con anticuerpos primarios para la miosina I, miosina IIa y laminina, seguido de anticuerpos secundarios marcados con fluorescencia. Las fibras se clasificaron en tipo I, IIa, IIx (sin tinción) e híbridas I/IIa (tinción dual) y se utilizó el borde de laminina de las fibras para calcular el área transversal (AT) de cada fibra (y a partir de ésta, el AT mediana para cada tipo de fibra) y las proporciones de fibras, utilizando un programa estadístico. Los capilares eran visualizados por inmunohistoquímica con el anticuerpo monoclonal contra CD31. Para cada individuo se analizó una mediana de 207 fibras, con un mínimo de 103.

Análisis estadístico: para la comparación de las variables numéricas entre los grupos se utilizaron pruebas paramétricas o no paramétricas, en función de la distribución de las mismas (análisis de la varianza, prueba de la t de Student y prueba de Mann-Whitney). Para analizar la relación entre las distintas variables se utilizaron los coeficientes de correlación de Pearson o de Spearman, según la distribución de las mismas. Se consideró estadísticamente significativa una $p < 0,05$. La dispersión de un valor medio se expresó como medias \pm desviación estándar.

RESULTADOS

Estudiamos a 19 pacientes varones (edad $65 \pm 3,2$) diagnosticados de EPOC (FEV_1 $44,6\% \pm 13,2\%$). En base a los resultados de la TC de alta resolución, 10 fueron considerados con “predominio enfisema” (PE) y 9 sin “predominio enfisema” (NPE). Los pacientes presentaban una obstrucción de moderada a grave, no existiendo diferencias entre los dos grupos. Los pacientes con PE presentaban un menor IMC y DLCO. Los resultados de los parámetros basales de los pacientes se muestran en la tabla 1. Como es lógico, los 8 sujetos sanos no

fumadores presentaban datos espirométricos dentro de la normalidad.

Los parámetros de ejercicio y de fuerza muscular se muestran en la tabla 2. Los pacientes con PE presentan una significativamente menor carga de trabajo y consumo de oxígeno máximo. No existían diferencias en el test de Endurance ni en la distancia paseada. Los pacientes con PE presentaban una menor fuerza muscular periférica (1RM) en tres de los cinco ejercicios realizados.

No existían diferencias significativas entre los dos grupos en el grado de disnea, ni en las diferentes categorías, ni en el total del CRDQ. Sin embargo, los pacientes con PE puntuaban significativamente peor en todos los dominios del IDB (tabla 3).

Como se observa en la tabla 4, los pacientes con EPOC presentan en el músculo cuádriceps un menor porcentaje de fibras tipo I y mayor porcentaje de fibras tipo II con respecto al sujeto sano. Aunque no existen grandes diferencias en el área transversal fibrilar, el paciente con EPOC presenta una menor relación capilar/fibra e inferior densidad capilar. El descenso en el porcentaje en la fibras tipo I es significativamente mayor en el paciente EPOC con PE. Igualmente, este tipo de paciente tiene menor porcentaje de fibras híbridas. No hay diferencias entre los dos grupos de EPOC, ni el área transversal fibrilar, ni en la densidad capilar (Tabla 4).

Tabla 1. Características clínicas y funcionales de los pacientes

Variables	Total (n = 19)	NPE (n = 9)	PE (n = 10)	Valor p
Edad (años)	65 \pm 3,2	66 \pm 3,1	64 \pm 2,9	NS
IMC (kg/m ²)	25,3 \pm 4	29,2 \pm 3,1	22,1 \pm 2,5	0,001
FVC (%)	85,3 \pm 4	79,2 \pm 13,4	89,1 \pm 17,3	0,01
FEV ₁ (%)	44,6 \pm 13,2	46,2 \pm 9	43,2 \pm 15,3	NS
RV (%)	169 \pm 35,3	157,3 \pm 29,7	172,5 \pm 45	NS
TLC (%)	110 \pm 12,5	104,6 \pm 12,6	116,7 \pm 17	0,001
Kco% pred	89,2 \pm 22	106,8 \pm 22,7	68,5 \pm 13,2	0,001
PaO ₂ (mmHg)	71 \pm 11	70 \pm 12	71 \pm 7	NS
PaCO ₂ (mmHg)	42 \pm 6,3	43,2 \pm 3,4	41,4 \pm 3	NS

IMC: índice de Masa Corporal. FVC: capacidad vital forzada. FEV₁: volumen espirado en el primer segundo. RV: volumen residual. TLC: capacidad pulmonar total. Kco% pred: constante de difusión del monóxido de carbono. PaO₂: presión parcial de oxígeno arterial. PaCO₂: presión parcial de dióxido de carbono arterial. NS: no significativo.
PE: pacientes con predominio enfisematoso.
NPE: pacientes sin predominio enfisematoso.

Tabla 2. Parámetros de ejercicio y fuerza muscular periférica de los pacientes

VARIABLES	Total (n = 19)	NPE (n = 9)	PE (n = 10)	Valor p
Carga (Watts)	58,3 ± 22	66,3 ± 29	52,5 ± 21,6	0,01
Carga (%)	40,3 ± 13,9	44,2 ± 16,8	36,3 ± 13,5	0,03
VO ₂ peak (%)	58,2 ± 14,7	60,5 ± 15,9	55,1 ± 12,6	0,01
VO ₂ peak (ml/min/kg)	17 ± 2,3	18,3 ± 2,2	15,1 ± 5,7	0,01
Distancia paseada en T6M (m)	415 ± 140	420,3 ± 149,7	410,6 ± 131,3	NS
Endurance (min)	21,8 ± 17,7	22,2 ± 13,4	21,1 ± 16,3	NS
Chest-pull (kg)	43 ± 8	45,3 ± 9,2	40,7 ± 7,2	0,03
Butterfly (kg)	18 ± 6	21 ± 6,9	16,1 ± 2,4	0,02
Neck-press (kg)	24,2 ± 6,5	25,1 ± 6,5	23,3 ± 5	NS
Leg extension (kg)	39 ± 11,4	41,2 ± 12,5	37,2 ± 10,1	NS
Leg flexion (kg)	17,6 ± 4,2	19,1 ± 6,1	15,7 ± 2,3	0,02

VO₂peak: consumo de oxígeno máximo. T6M: test de 6 minutos.

NS: no significativo.

PE: pacientes con predominio enfisematoso.

NPE: pacientes sin predominio enfisematoso.

Tabla 3. Scores de disnea y calidad de vida de los pacientes

VARIABLES	Total (n = 19)	NPE (n = 9)	PE (n = 10)	Valor p
CRDQ: disnea	2,8 ± 0,3	2,7 ± 0,8	2,8 ± 0,9	NS
CRDQ: fatiga	4,5 ± 1,1	4,6 ± 1	4,4 ± 0,7	NS
CRQ: función emocional	4,7 ± 0,7	4,7 ± 1,03	4,6 ± 0,8	NS
CRDQ: dominio	5,0 ± 1,2	5,1 ± 1,3	4,9 ± 1,1	NS
CRDQ total	17,2 ± 3,5	17,3 ± 4,3	16,7 ± 4,2	NS
IDB: magnitud de la tarea	1,7 ± 0,7	2 ± 0,6	1,4 ± 0,3	0,001
IDB: empeoramiento funcional	1,5 ± 0,6	1,7 ± 0,8	1,4 ± 0,3	0,01
IDB: magnitud del esfuerzo	1,9 ± 0,5	2,12±0,6	1,7 ± 0,6	0,01
IDB focal score	5,1 ± 1,7	5,8±3,5	4,5 ± 1,4	0,001

CRDQ: Chronic Respiratory Disease Questionnaire.

IDB: Índice de Disnea Basal.

NS: no significativo.

PE: pacientes con predominio enfisematoso.

NPE: pacientes sin predominio enfisematoso.

Tabla 4. Características morfológicas de las fibras de músculo cuádriceps en sujetos sanos y en pacientes con EPOC

VARIABLES	Controles sanos (n=8)	Pacientes EPOC (n=19)	Valor p	NPE (n=9)	PE (n=10)	Valor p
% fibrastipo I	51,8 ± 3,6	33,5 ± 10,3	0,001	35,7 ± 6,2	30,9 ± 8,9	0,05
% fibrastipo I/IIa	1 ± 0,4	3,2 ± 1,3	0,005	3,6 ± 1,1	2,9 ± 1,2	0,05
% fibrastipo IIa	42,3 ± 5,1	59,5 ± 9,2	0,005	59,1 ± 8,7	60,2 ± 6,3	NS
% fibrastipo IIx	1 ± 0,6	3,8 ± 1,7	0,005	4,1 ± 0,9	3,5 ± 1,2	0,05
MATF	3.820 ± 321	3.721 ± 344	NS	3.740 ± 298	3.705 ± 326	NS
AT fibrastipo I	5.375 ± 292	5.152 ± 151	NS	5.141 ± 247	5.163 ± 170	NS
AT fibrastipo I/IIa	5.521 ± 184	4.987 ± 291	NS	4.974 ± 295	5.000 ± 190	NS
AT fibrastipo IIa	3.860 ± 350	4.112 ± 170	NS	4.132 ± 210	3.992 ± 155	NS
AT fibrastipo IIx	4.185 ± 360	3.093 ± 348	0,05	3.083 ± 322	4103 ± 298	NS
Relación capilar/fibra	1,63 ± 0,04	1,25 ± 0,2	0,05	1,37 ± 0,2	1,13 ± 0,3	NS
Densidad capilar, mm-2	312 ± 76	254 ± 27	0,05	259 ± 32	248 ± 41	NS

MATF: media área transversal fibrilar (µm²).

AT: área transversal (µm²).

NS: no significativo.

PE: pacientes con predominio enfisematoso.

NPE: pacientes sin predominio enfisematoso.

DISCUSIÓN

Según nuestros resultados, los pacientes con EPOC con PE refieren significativamente menor capacidad de esfuerzo máximo, mayor disnea medida por el IDB y menor fuerza muscular periférica que los pacientes EPOC con NPE. Sin embargo, no encontramos diferencias basales en calidad de vida ni en la distancia paseada en los dos grupos de pacientes EPOC. Los pacientes con EPOC presentan en el músculo cuádriceps un menor porcentaje de fibras tipo I y mayor porcentaje de fibras tipo II con respecto al sujeto sano y esta alteración en el porcentaje de las fibras del músculo periférico es significativamente mayor en el paciente EPOC con PE.

Históricamente, se han diferenciado dos tipos de pacientes EPOC, uno con predominio enfisematoso (conocidos como “pinkpuffers”) y otro con pre-

dominio de bronquitis crónica (conocidos como “blue bloaters”). Demostrar diferencias en estos dos grupos puede ser relevante ya que, aunque puede haber pacientes con lesiones mixtas, tal distinción puede ayudarnos a diseñar nuevas estrategias en el manejo de la EPOC y a entender mejor la variabilidad que se observa en estos pacientes. Boschetto et al.³ describen que los pacientes EPOC con enfisema presentan un más alto índice BODE e inferior relación IC/TLC. Este tipo de pacientes EPOC tienen un menor índice de masa corporal, inferior FEV₁ % teórico y más disnea que los EPOC sin enfisema, aunque ambos grupos obtenían la misma distancia recorrida en el test de paseo de los 6 minutos. Nuestros pacientes con predominio de enfisema muestran un significativo menor IMC frente a los pacientes sin predominio de enfisema, aunque no encontramos relación entre el predominio de enfisema y el nivel de FEV1 %. Se desconoce si el enfisema predispone a la pérdida de peso corporal en un grupo de pacientes con EPOC, o si es la pérdida de peso la que contribuye al desarrollo del enfisema. Estos hallazgos están de acuerdo con los reportados por Makita et al.¹⁶. Estos autores también encuentran que los sujetos con severo enfisema tienen significativo menor IMC y peor puntuación en los cuestionarios de calidad de vida. Las posibles razones por la cual la gravedad del enfisema, en lugar de la obstrucción al flujo aéreo, está asociada con un menor índice de masa corporal, pudiera ser bien por una mayor respuesta inflamatoria sistémica o bien a un aumento de la carga de trabajo respiratorio en el paciente EPOC enfisematoso¹⁷.

Estudios previos que examinaron la relación entre el grado de enfisema y la capacidad de ejercicio han arrojado resultados contradictorios. Un reciente estudio¹⁸ mostró que el nivel de enfisema, pero no el nivel de obstrucción en vías aéreas, contribuía de forma independiente en la capacidad de esfuerzo de los pacientes evaluado por el test de paseo de los 6 minutos. En contraste con esto, otros autores no encuentran relación entre el grado de enfisema y la distancia paseada^{3, 19, 20}.

Nuestros pacientes con predominio en enfisema durante el test de esfuerzo máximo consiguen una significativamente menor carga de trabajo que los pacientes sin predominio de enfisema, lo cual probablemente implica una menor eficiencia del ejercicio. No encontramos, sin embargo, diferencias entre los dos grupos en la distancia paseada.

Comparados con sujetos sanos de igual edad, existe una reducción media de alrededor del 20 - 30% en la fuerza del músculo cuádriceps en los pacientes EPOC con moderada o severa afectación²¹. No hemos encontrado ningún

estudio previo que compare la fuerza muscular periférica según el predominio enfisematoso del paciente. En este estudio, la fuerza muscular periférica estaba significativamente disminuida en el paciente con predominio enfisematoso en la mayoría de las maniobras del test 1RM. Nosotros encontramos diferencias según el fenotipo de EPOC, tanto en fuerza de músculos de miembros superiores como inferiores y estas modificaciones pueden explicar un deterioro de la función muscular, la cual parece estar asociada al fenotipo enfisematoso.

Cuando un músculo no es capaz de cumplir su cometido, hablamos de disfunción muscular. Esta puede venir definida por déficit en la fuerza, la resistencia o ambas. La disfunción muscular, tanto de los músculos ventilatorios como de los de las extremidades, es frecuente en los pacientes EPOC. Hasta un tercio de los enfermos con EPOC, incluso en fases precoces de su enfermedad, muestran una función muscular deteriorada en sus extremidades²². Concretamente, se ha demostrado que en estos pacientes la fuerza del cuádriceps es un 25% inferior a la generada por la población control. Además se ha demostrado que la proporción de pacientes con debilidad muscular es independiente del grado de obstrucción aérea. De hecho, la disfunción muscular del cuádriceps parece correlacionarse con el índice de BODE, pero no con la limitación al flujo aéreo²³.

Por lo tanto, la disfunción muscular se hallaría relacionada con la pérdida de masa muscular en un porcentaje variable de casos (fenotipo enfisematoso de bajo peso). En la etiología de esta disfunción muscular periférica, se ha demostrado la participación de diversos factores y mecanismos de origen multifactorial, de entre los que destacan el humo del cigarrillo, la hipoxia, la hipercapnia y acidosis, alteraciones metabólicas y genéticas diversas, la presencia de comorbilidades, la malnutrición, la inflamación sistémica, las exacerbaciones y la inactividad física²⁴. Entre los mecanismos biológicos implicados en esta disfunción muscular de la EPOC, se han descrito, entre otros, alteraciones estructurales, el remodelado muscular, la pérdida de masa muscular, la autofagia y las perturbaciones en el metabolismo de la glucosa y la síntesis de adenosín-trifosfato (ATP) en la mitocondria²⁵.

De esta manera, en la disfunción muscular periférica destacan una serie de alteraciones estructurales, como la tendencia a un fenotipo muscular menos resistente a la fatiga, con las fibras de contracción rápida de menor tamaño, la pérdida de masa muscular y del número de capilares, el daño sarcomérico, sarcoplásmico y las alteraciones mitocondriales de índole diversa^{23, 26}. Nuestros resultados van de acuerdo con estas alteraciones. Los pacientes con EPOC pre-

sentan en el músculo cuádriceps un menor porcentaje de fibras tipo I (fibras aeróbicas, de contracción lenta y más resistentes a la fatiga) y mayor porcentaje de fibras tipo II con respecto al sujeto sano. De igual manera, el paciente con EPOC presenta una menor relación capilar/fibra e inferior densidad capilar.

Lo más novedoso de nuestros hallazgos es, sin embargo, que estas alteraciones se centran o son más intensas en el paciente EPOC con predominio enfisematoso. Efectivamente, estos pacientes presentan un significativamente menor porcentaje de fibras tipo I y mayor porcentaje de fibras tipo II que los pacientes EPOC, sin predominio enfisematoso. Estos resultados confirman la idea de que la disfunción muscular periférica afecta de forma preponderante al paciente EPOC con fenotipo enfisematoso. Estos hallazgos pueden tener importantes implicaciones terapéuticas, confirmando lo adecuado de plantear diferentes estrategias, según el predominio enfisematoso del paciente EPOC. De esta forma, el paciente con predominio enfisematoso y, por tanto, con mayor disfunción muscular, probablemente es más receptivo al entrenamiento al ejercicio que otros pacientes que no presentan dicha disfunción. O, quizás, cada uno de ellos precise de diferentes tipos de entrenamiento para obtener resultados positivos, dependiendo del grado de afectación de la disfunción muscular.

Existen varias limitaciones en este estudio. Aunque la TC es una herramienta valiosa para analizar la estructura pulmonar, tiene algunas limitaciones, como los parámetros técnicos (imagen) del aparato de TC, discrepancias sobre el mejor método para analizar el parénquima pulmonar, ausencia de método definitivo con algoritmos de la pared de la vía respiratoria, exposición a radiación ionizante y ausencia de estudios longitudinales con un número suficiente de pacientes. Por otro lado, el tamaño de la muestra se calculó de manera que se pueda afirmar con relativa certeza que los resultados que no han alcanzado significación estadística no sean debidos al pequeño tamaño de ésta.

En conclusión, los pacientes EPOC con predominio enfisematoso presentan una significativamente menor fuerza muscular periférica, mayor disnea e inferior capacidad de esfuerzo máxima, pero no difiere, entre otros parámetros, en distancia paseada y calidad de vida con el paciente EPOC sin predominio de enfisema. Los pacientes con EPOC presentan en el músculo cuádriceps un menor porcentaje de fibras tipo I y mayor de fibras tipo II con respecto al sujeto sano y una menor relación capilar/fibra e inferior densidad capilar. El descenso en el porcentaje en la fibras tipo I es significativamente mayor en el

paciente EPOC con predominio de enfisema.

BIBLIOGRAFÍA

1. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M et al. Guía española de la EPOC (GesEPOC). Actualización 2014. Arch Bronconeumol. 2014; 50 (Supl 1): 1-16.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. NHLBI/WHO workshop report. Bethesda, National Heart, Lung and Blood Institute. www.goldcopd.com, revisión 2015.
3. Boschetto P, Quintavalle S, Zeni E et al. Association between markers of emphysema and more severe chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 2006; 61: 1037-42.
4. Izquierdo JL, Almonacid C, Parra T et al. Inflamación pulmonar y sistémica en 2 fenotipos de EPOC. Arch Bronconeumol. 2006; 42: 332-7.
5. Maltais F, Decramer M, Casaburi R et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update on Limb Muscle Dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med. 2014; 189 (9): 15-62.
6. Remels AH, Gosker HR, Langen RC et al. The mechanisms of cachexia underlying muscle dysfunction in COPD. J Appl Physiol. 2013; 114: 1253-62.
7. Elliott B, Renshaw D, Getting S et al. The central role of myostatin in skeletal muscle and whole body homeostasis. Acta Physiol (Oxf). 2012; 205: 324-40.
8. Revel MP, Faivre JB, Remy-Jardin M et al. Automated lobar quantification of emphysema in patients with severe COPD. Eur Radiol. 2008; 18 (12): 2723-30.
9. Kuhnigk JM, Dicken V, Zidowitz S et al. Informatics in radiology (infoRAD): new tools for computer assistance in thoracic CT. Part 1. Functional analysis of lungs, lung lobes, and bronchopulmonary segments. Radiographics. 2005; 25 (2): 525-36.
10. Lillegard WA, Terrio JD. Appropriate strength training. Med Clin North Am. 1994; 78: 457-77.
11. Ortega F, Toral J, Cejudo P et al. Comparison of effects of strength and endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2002; 166: 669-74.
12. Vilaro J. Prueba de la marcha de los 6 minutos. En: Burgos Rincón F, Casan Clara P, coordinadores. Manual de procedimientos SEPAR nº 4: Procedimientos de evaluación de la función pulmonar - II. Madrid: SEPAR; 2004. p. 100-13.
13. Witek TJ Jr, Mahler DA. Minimal important difference of the transition dyspnea index in a multinational clinical trial. Eur Respir J. 2003; 21 (2): 267-72.
14. Guéll R, Casan P, Sangenis M et al. Quality of life in patients with chronic respiratory disease: the Spanish version of the Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ). Eur Respir J. 1998; 11: 55-60.
15. Nathan J, Fuld J. Skeletal muscle dysfunction: a ubiquitous outcome in chronic disease. Thorax. 2010; 65: 97-8.
16. Makita H, Nasuhara Y, Nagai K et al. Characterisation of phenotypes based on severity of emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 2007; 62: 932-7.
17. Ogawa E, Nakano Y, Ohara T et al. Body mass index in male patients with COPD: corre-

- lation with low attenuation areas on CT. *Thorax*. 2009; 64: 20-5.
18. Díaz AA, Bartholmai B, Estépar RSJ et al. Relationship of emphysema and airway disease assessed by CT to exercise capacity in COPD. *RespirMed*. 2010; 104: 1145-51.
 19. Taguchi O, Gabazza EC, Yoshida M et al. CT scores of emphysema and oxygen desaturation during low-grade exercise in patients with emphysema. *ActaRadiol*. 2000; 41: 196-7.
 20. Mair G, Miller JJ, McAllister D et al. Computed tomographic emphysema distribution: relationship to clinical features in a cohort of smokers. *EurRespir J*. 2009; 33: 536-42.
 21. Hamilton AL, Killian KJ, Summers E et al. Muscle strength, symptom intensity, and exercise capacity in patients with cardiorespiratory disorders. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 152: 2021-31.
 22. Seymour JM, Spruit MA, Hopkinson NS et al. The prevalence of quadriceps weakness in COPD and the relationship with disease severity. *Eur Respir J*. 2010; 36 (1): 81-8.
 23. Barreiro E, Bustamante V, Cejudo P et al. Normativa SEPAR sobre disfunción muscular de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol*. 2015; 51 (8): 384-395.
 24. Gea J, Agustí A, Roca J. Pathophysiology of muscle dysfunction in COPD. *J Appl Physiol*. 2013; 114 (9): 1222-34.
 25. Puente-Maestu L, Lazaro A, Humanes B. Metabolic derangements in COPD muscle dysfunction. *J Appl Physiol*. 2013; 114 (9): 1282-90.
 26. Barreiro E, Sznajder JI. Epigenetic regulation of muscle phenotype and adaptation: a potential role in COPD muscle dysfunction. *J ApplPhysiol*. 2013; 114 (9): 1263-72.