

Densidad capilar y función respiratoria en el músculo intercostal externo

M.A. Jiménez-Fuentes^a, J. Gea^{a,d}, M.C. Aguar^a, J. Minguella^{b,e}, J. Lloreta^{c,d}, Miquel Félez^{a,d}, Joan Broquetas^{a,e}

^aServicios de Neumología. ^bCirugía Torácica y ^cAnatomía Patológica. Unitat de Recerca Respiratoria-Ambiental. Hospital del Mar-IMIM.

^dUniversitat Pompeu Fabra. ^eUniversitat Autònoma de Barcelona. Barcelona.

Las alteraciones en la función pulmonar se han relacionado con modificaciones estructurales adaptativas en los músculos respiratorios.

OBJETIVO: Evaluar la densidad capilar (Dcap) del músculo intercostal externo (IE) en pacientes con EPOC, y sus eventuales relaciones con la función respiratoria.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se incluyeron 42 individuos (61 ± 9 años), en los que se evaluó la función pulmonar convencional y la de los músculos respiratorios (presiones máximas en reposo y prueba de resistencia según técnica de Martyn). La muestra incluyó 10 sujetos con función pulmonar normal y 32 pacientes con EPOC (FEV₁, entre 13 y 78% ref), en fase estable y sin insuficiencia respiratoria (PaO₂ > 60 mmHg). En todos se realizó biopsia local del IE, a nivel del 5.º espacio intercostal, línea medio-axilar anterior, lado no dominante. La muestra fue procesada para morfometría, tipificándose las fibras en las tinciones de ATPasa, y cuantificándose los capilares en la de tricrómico de Gomori.

RESULTADOS: El diámetro medio global fue de 61 ± 10 µm, predominando las fibras de tipo I (56 ± 11%). La Dcap fue de 2,8 ± 0,6 capilares/fibra (equivalente a 1,02 ± 0,37 capilares/mm² de superficie fibrilar), presentando los pacientes con EPOC grave (FEV₁ < 50% ref) una cifra sensiblemente superior a los controles (3,0 ± 0,6 frente a 2,3 ± 0,5 capilares/fibra, p < 0,01), y correlacionando inversamente esta variable con el FEV₁ (r = -0,395, p < 0,01). La capilaridad del músculo no evidenció relación con el resto de variables funcionales, incluyendo las de función muscular respiratoria e intercambio de gases.

CONCLUSIÓN: La remodelación estructural de los músculos IE en pacientes con EPOC incluye también un aumento en la densidad de sus capilares interfibrilares. Este aumento es proporcional a la severidad de la obstrucción y probablemente refleja un fenómeno de índole adaptativa.

Palabras clave: Músculos respiratorios. Vasos sanguíneos. Adaptación.

(Arch Bronconeumol 1999; 35: 471-476)

Este proyecto ha sido subvencionado parcialmente por SEPAR, FIS, ASTRA, ARMAR y BIOMED (UE).

Correspondencia: Dr. J. Gea.
Servei de Pneumologia. Hospital del Mar-IMIM.
Pg. Marítim, 27. 08003 Barcelona.
Correo electrónico: jgea@imim.es

Recibido: 8-9-98; aceptado para su publicación: 22-6-99.

Capillary density and respiratory function in the external intercostal muscle

Changes in lung function have been related to adaptive structural modifications in respiratory muscles.

OBJECTIVE: To evaluate the capillary density (Dcap) of the external intercostal muscle in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and its possible relation to respiratory function.

METHODS: Forty-two individuals (61 ± 9 years old) underwent conventional lung function testing and evaluation of respiratory muscles (maximum pressures at rest and a tolerance test using Martyn's technique). The sample included 10 subjects with normal lung function and 32 COPD patients (FEV₁ between 13 and 78% of reference), in stable phase and with no respiratory insufficiency (PaO₂ > 60 mmHg). A local biopsy of the external intercostal muscle was taken from all subjects at the fifth intercostal space (anterior axile) on the non-dominant side. The sample was processed for morphometry and fiber typing with ATPase staining and for quantifying capillarity with Gomori's trichrome staining.

RESULTS: The mean diameter was 61 ± 10 µm, with type I fibers predominating (56 ± 11%). Dcap was 2.8 ± 0.6 capillaries/fiber (equivalent to 1.02 ± 0.37 capillaries/mm² of fibrillary surface). The number of capillaries/fiber was significantly higher in patients with severe COPD (FEV₁ < 50% ref) than in controls (3.0 ± 0.6 versus 2.3 ± 0.5, p < 0.01) and was inversely related to FEV₁ (r = -0.395, p < 0.01). Muscle capillarity was unrelated to other function variables, including markers of respiratory muscle function and gas exchange.

CONCLUSION: The structural remodelling of external intercostal muscles in COPD patients also includes an increase in density of interfibrillary capillaries. This increase is proportional to the severity of obstruction and probably reflects an adaptive phenomenon.

Key words: Respiratory muscles. Blood vessels. Adaptation.

Introducción

Los músculos respiratorios, y en concreto los que actúan durante la inspiración, son los responsables de generar el gradiente de presión necesario para conseguir la entrada de aire en los pulmones. En los últimos años se ha destacado el papel que estos músculos pueden

desempeñar en el desarrollo de la insuficiencia respiratoria^{1,2}. En sujetos sanos y en reposo, el principal músculo inspiratorio es el diafragma. Sin embargo, en situaciones de sobrecarga o en presencia de determinadas patologías respiratorias, los intercostales externos (IE) desarrollan también un papel importante³⁻⁶.

Varios estudios han evaluado recientemente la relación que existe entre la función de los músculos respiratorios y su estructura interna^{7,8}. Algunos de estos estudios han demostrado cambios morfológicos (fundamentalmente en el tamaño y proporciones fibrilares) en los músculos de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). La naturaleza de estos cambios parece adaptativa, en respuesta a las cargas que deben afrontar^{8,9}. Respecto a los componentes vasculares, y muy recientemente, se ha demostrado que el contenido de capilares interfibrilares puede hallarse aumentado en el diafragma de estos enfermos¹⁰. Cabría esperar que los fenómenos de remodelación vascular también estén presentes en otros músculos respiratorios. Sin embargo, no existen datos al respecto. El objetivo de este trabajo ha sido analizar la densidad capilar en el músculo IE, y sus posibles relaciones con las alteraciones de la función pulmonar que aparecen en la EPOC.

Material y métodos

Población

Se incluyeron de forma prospectiva un total de 42 individuos (61 ± 9 años). Para homogeneizar la población y evitar factores distorsionadores, se excluyeron los pacientes de sexo femenino, edad superior a 75 años, con prueba broncodilatadora positiva, desnutrición, enolismo (superior a 80 g/día), que asociaran patologías neuromusculares o metabólicas y/o que recibiesen tratamiento crónico con esteroides, antagonistas del calcio o diuréticos. El estudio fue aprobado por el comité de ética de nuestro centro y todos los individuos consintieron por escrito su participación, tras ser informados sobre el objetivo y fases de desarrollo del estudio.

Diseño del estudio

Tras la anamnesis y exploración física se procedió a la realización de pruebas funcionales respiratorias convencionales y evaluación nutricional para la definitiva inclusión en el protocolo. A las 24 h se determinó la función muscular respiratoria, y un día más tarde se realizó la biopsia del IE, que fue posteriormente procesada y evaluada morfométricamente.

Estudio funcional

1. Función pulmonar. La evaluación funcional consistió en la realización de una espirometría forzada con prueba broncodilatadora, determinación de volúmenes pulmonares estáticos, resistencia de la vía aérea, transferencia del CO y gasometría arterial en reposo.

La espirometría se realizó mediante un espirómetro Datospir 900 (Sibel, Barcelona), utilizando como referencia los valores disponibles para una población mediterránea¹¹. El diagnóstico de EPOC se realizó siguiendo las normativas clásicas para esta entidad¹². Los volúmenes pulmonares estáticos y resistencia de la vía aérea se determinaron por pletismografía corporal con un equipo Masterlab (Jaeger, Würzburg, Alemania). La transferencia de CO se determinó utilizando la técnica

de la "respiración única", con el citado equipo. Los valores de referencia fueron, asimismo, los ya publicados para una población de nuestro entorno geográfico^{13,14}. La gasometría arterial se realizó por punción de la arteria radial, con el paciente respirando aire ambiente, y tras efectuar la prueba de Allen. La muestra fue procesada mediante técnicas polarográficas convencionales (ABL 330, Radiometer Copenhagen, Dinamarca) para la determinación de pH, PaO₂ y PaCO₂.

2. Función de los músculos respiratorios. Se determinaron las presiones inspiratorias a volumen corriente y durante la realización de maniobras inspiratorias máximas tanto estáticas (sin flujo aéreo) como dinámicas (con flujo). Las presiones fueron evaluadas en boca (PIM) y esófago (Pes_{max}). La primera se determinó desde el volumen residual (RV) mediante un manómetro Sibelmed-163 (Sibel, Barcelona), dotado de pieza bucal ocluyente. Se consideró como válida la mejor de tres maniobras consecutivas, dos de las cuales difiriesen menos de un 5%. Los valores de referencia utilizados fueron los de Wilson et al¹⁵. La Pes_{max} se obtuvo a través de una sonda-balón de látex, colocada en el esófago, y conectada a un transductor de presión (Transpac II, Abbott, Chicago, Ill, USA). Se determinó durante la maniobra de inhalación brusca (*sniff*) desde la capacidad funcional residual (FRC)¹⁶. Como índices de reserva muscular ante la fatiga se utilizaron el cociente entre presiones torácicas a volumen corriente y máxima (Pes/Pes_{max}), y el índice tensión-tiempo para la globalidad de los músculos respiratorios (TT_{mr} = [Pes/Pes_{max}]*[Ti/T_{TOT}], donde Ti es el tiempo inspiratorio y T_{TOT} el tiempo total del ciclo respiratorio). Las variables de patrón ventilatorio se obtuvieron mediante un neumotacómetro Screenmate (Jaeger, Würzburg, Alemania). El circuito externo consistía en una boquilla con toma de presión y válvula de dos vías de baja resistencia (Hans-Rudolph Inc., Kansas City, Mo, USA), a cuyo brazo inspiratorio se conectaba el mencionado neumotacómetro.

El estudio de resistencia a cargas inspiratorias se realizó mediante la prueba de Martyn modificada¹⁷, utilizando una válvula umbral de tipo Nickerson. La prueba se realizó en dos fases consecutivas. En primer lugar, se procedía a la aplicación de cargas inspiratorias progresivas, con incrementos de 50 g cada 2 min, hasta determinar la carga máxima tolerada (CMT).

Posteriormente, tras 30 min de reposo, se determinaba el tiempo que el paciente era capaz de respirar frente al 80% de su carga máxima (tiempo límite o Tlim).

Estudio morfométrico del músculo IE

1. Técnica de biopsia muscular. Tras la preparación del campo quirúrgico, se procedió a la anestesia local de la zona (5.º espacio intercostal, línea medio-axilar anterior del lado no dominante), con inyección intradérmica de lidocaína al 5%. Después se realizó una incisión cutánea y se procedió a la disección por planos anatómicos hasta localizar la zona de inserción del IE. Allí se instilaba por imbibición una pequeña cantidad de lidocaína al 2% para reducir el artefacto de contracción secundario al dolor, y se obtenía la muestra. El corte de las fibras se realizó siempre en paralelo a su orientación anatómica. El tamaño de la muestra osciló entre 0,5 y 1 cm de longitud.

2. Procesamiento de la muestra. Tras su extracción, las muestras fueron fijadas por sus extremos en una base plana para reducir en lo posible el potencial artefacto de contracción. Seguidamente, se dividieron en dos porciones. La primera se fijó en formaldehído al 10%, incluyéndose a continuación en parafina. La tinción escogida para el análisis de capilares fue la de tricrómico de Gomori. La segunda parte fue congelada en isopentano enfriado con nitrógeno líquido.

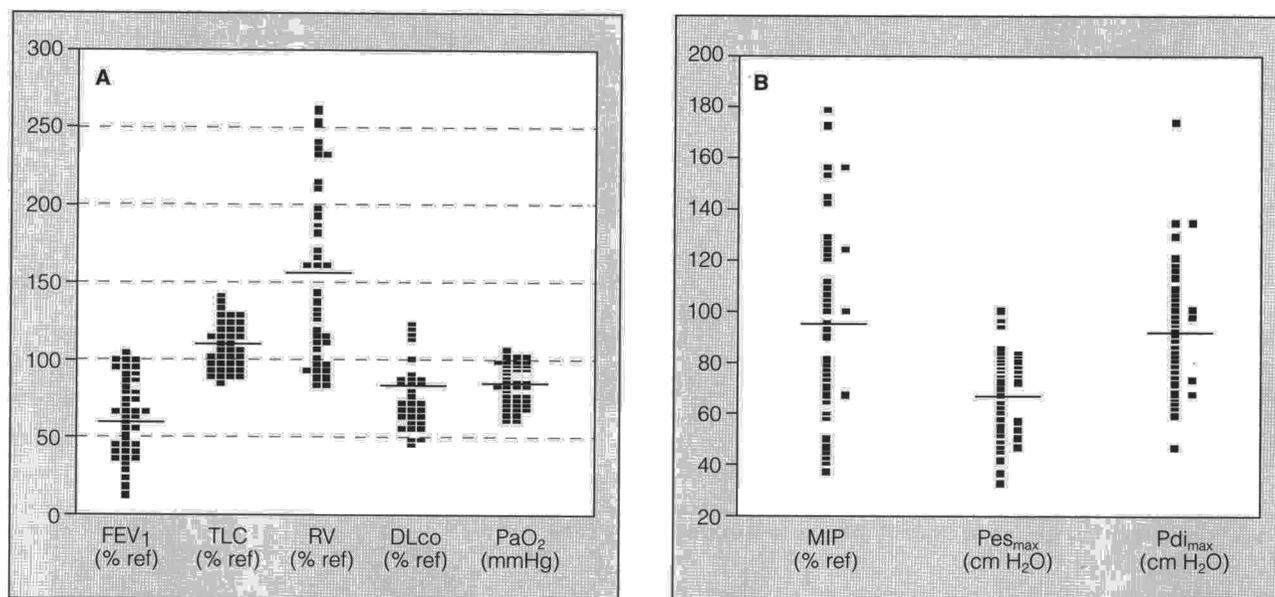


Fig. 1. Valores individuales correspondientes a las variables más importantes de función pulmonar y de los músculos respiratorios.

para posterior inclusión en OCT y procesamiento con tinciones de NADH-TR y ATPasa a diferentes pH (4,2, 4,6 y 9,1).

3. *Evaluación morfológica de las muestras.* Se realizó mediante el sistema Videoplan II (Zeiss, Kontron Electronics, Bremen, Alemania), dotado de un programa histomorfométrico semiautomático. El sistema consta de un ordenador y un microscopio óptico Polivar 0108 (Reichert-Jung, Austria), conectados a un sistema digital de medida, tipo lápiz óptico. Se evaluaron el diámetro mínimo, área y perímetro de un mínimo de 100 fibras para cada paciente, con sus correspondientes capilares¹⁸.

Estudio nutricional

Fundamentalmente tuvo como objetivo descartar la presencia de desnutrición. Incluyó la evaluación antropométrica y analítica. En la primera se estudiaron el peso, el índice de masa corporal (BMI) y el pliegue cutáneo tricótipal (Skinfold Caliper, Jamar, Ont, Canadá). La analítica incluyó determinaciones séricas de colesterol, proteínas totales y albúmina.

Tratamiento estadístico

Los valores se expresan como media y desviación estándar de ésta ($X \pm DE$). La normalidad de cada variable se evaluó con la prueba de Kolmogorov-Smirnoff. Las comparaciones entre variables de los diversos grupos de pacientes se realizaron mediante análisis de variancia. La relación entre dos variables se analizó a través del coeficiente de correlación de Pearson. Se consideró significativa una $p < 0,05$.

Resultados

Los parámetros nutricionales de todos los sujetos incluidos se encontraban dentro de la normalidad (peso, 71 ± 9 kg; BMI, 25 ± 3 kg/m²; pliegue cutáneo tricótipal, $10,8 \pm 3,7$ mm; proteínas totales séricas, $6,8 \pm 0,5$ g/dl, y albúmina, $4,3 \pm 0,2$ g/dl).

Los valores individuales y medios de las variables más representativas de la función respiratoria y función

de los músculos respiratorios aparecen representadas en la figura 1. La muestra incluyó 10 sujetos con función pulmonar normal y 32 pacientes con EPOC en fase estable y sin insuficiencia respiratoria ($PaO_2 > 60$ mmHg, en reposo y respirando aire ambiente). De los pacientes con EPOC, 11 presentaban una enfermedad leve (FEV_1 , 65-79% ref), 6 moderada (FEV_1 , 50-64% ref) y 15 grave o muy grave (35-49 y $< 35\%$ ref, respectivamente). El valor medio del FEV_1 para toda la población fue del $61 \pm 22\%$ ref (límites, 13 a 100% ref), con FEV_1/FVC del $64 \pm 12\%$, TLC de $107 \pm 15\%$ ref, RV de $151 \pm 56\%$ ref, DLco de $81 \pm 20\%$ ref, PaO_2 de 82 ± 11 mmHg (límites, 62 a 107) y $PaCO_2$ de $40,7 \pm 4,4$ mmHg. La PIM mostró un valor medio de $97 \pm 38\%$ ref, Pes_{max} de -66 ± 16 cm H₂O, TTmr de $0,04 \pm 0,02$. La prueba de Martyn demostraba una CMT de 293 ± 113 g, con un Tlim de $17,05 \pm 5,4$ min.

Al comparar los pacientes con EPOC con los sujetos con función pulmonar normal no se observaron diferencias en los aspectos nutricionales, si bien lógicamente los del primer grupo presentaban obstrucción al flujo (FEV_1/FVC 60 ± 11 frente al $74 \pm 3\%$ de los controles, y FEV_1 de 52 ± 18 frente a $87 \pm 7\%$ ref, $p < 0,001$ en ambos casos), atrapamiento aéreo (RV, 164 ± 50 frente al $108 \pm 29\%$ ref de los controles, $p < 0,01$), muy ligera disminución en la transferencia del CO (DLco 79 ± 20 y $84 \pm 16\%$ ref, respectivamente, $p < 0,05$), hipoxemia leve (PaO_2 78 ± 9 frente a 93 ± 9 mmHg en los sujetos control, $p < 0,01$), y menor fuerza (PIM de 86 ± 39 y $125 \pm 22\%$ ref, $p < 0,001$), reserva (Pes/Pes_{max} $0,13 \pm 0,06$ frente a $0,09 \pm 0,04$, $p < 0,05$) y resistencia muscular inspiratorias (Tlim de $16,8 \pm 5,8$ y $18,0 \pm 4,0$ min, $p = 0,05$).

Respecto del estudio estructural, cabe mencionar que todos los pacientes a los que se propuso su inclusión la aceptaron, y que en ningún caso se produjeron complicaciones derivadas del procedimiento. El estudio de las fibras demostró un diámetro mínimo de 61 ± 10 μ m,

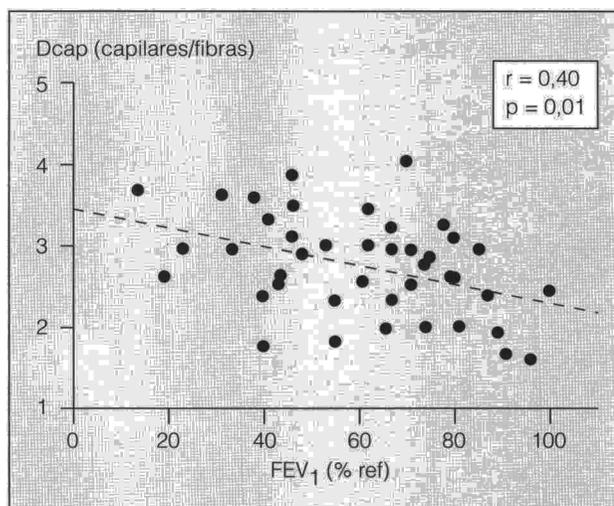


Fig. 2. Relación entre densidad capilar y grado de obstrucción al flujo aéreo.

perímetro de $189 \pm 29 \mu\text{m}$ y área fibrilar de $3.122 \pm 1.063 \mu\text{m}^2$. La densidad capilar (Dcap) fue de $2,8 \pm 0,6$ capilares/fibra (equivalente a $1,02 \pm 0,37$ capilares/ μm^2 de superficie fibrilar o $1.105 \pm 383 \mu\text{m}^2$ de área fibrilar por cada capilar). Este valor se correlacionó inversamente con el FEV_1 ($r = -0,395$, $p < 0,01$) (fig. 2). Además, los sujetos con EPOC grave presentaron una Dcap superior a la de aquellos con función pulmonar normal (respectivamente, $3,0 \pm 0,6$ frente a $2,3 \pm 0,5$ capilares/fibra, $p < 0,01$) (fig. 3). Cabe destacar que ni la Dcap ni el resto de variables morfométricas relacionadas con los capilares presentaron asociación alguna con las restantes variables funcionales, incluyendo las de función de los MR (fuerza, reserva frente a la fatiga y resistencia), o los parámetros de estado nutricional. Finalmente, cabe señalar que tanto la Dcap como el número de capilares por unidad de área o de perímetro fibrilar demostraron una relación directa con el porcentaje de fibras tipo II (respectivamente, $r = 0,337$, $p < 0,05$; $r = 0,311$, $p = 0,06$, y $r = 0,352$, $p < 0,05$).

Discusión

Los músculos esqueléticos poseen una gran capacidad plástica. Es decir, son capaces de adaptar su estructura a las necesidades funcionales, aunque éstas sean cambiantes. Así, los músculos sometidos a entrenamiento pueden aumentar el tamaño de sus fibras, o cambiar la composición de sus proteínas estructurales y características metabólicas^{19,20}. Los músculos respiratorios, en cuanto que músculos esqueléticos, pueden sufrir también procesos de remodelación. Éstos se producirían fundamentalmente en situaciones de sobrecarga crónica, como la EPOC⁷⁻⁹. Este estudio demuestra que la densidad capilar del músculo intercostal externo se halla aumentada en pacientes con EPOC grave. El aumento es proporcional a la importancia de la alteración obstructiva.

La EPOC condiciona un sobreesfuerzo de los músculos respiratorios para superar fundamentalmente dos factores: la obstrucción al flujo aéreo y los cambios de

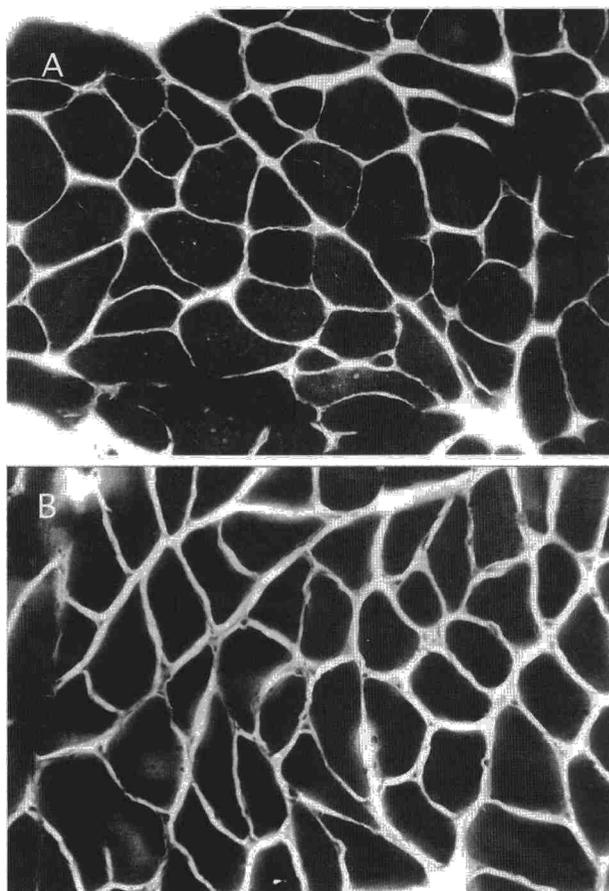


Fig. 3. Densidad capilar en una muestra de músculo intercostal externo correspondiente a un sujeto con función pulmonar normal (A) y con EPOC severa (B). Tinción de tricrómico de Gomori.

geometría muscular derivados de la hiperinsuflación pulmonar^{1,2}. Los fenómenos adaptativos estructurales parecen incluir en el diafragma la presencia de fibras de pequeño tamaño, aumento en las proporciones de fibras tipo I y su correspondiente isoforma lenta de miosina (MyHC) y acortamiento de las sarcómeros⁷⁻⁹. En el IE, por el contrario, parece producirse un mayor porcentaje de fibras tipo II (contracción rápida) y de la MyHC homónima. Si los músculos respiratorios son capaces de adaptar sus elementos contráctiles a las cargas que deben soportar, es previsible que también lo sean con sus elementos tróficos. En concreto, cabría esperar adaptaciones vasculares. Se sabe que el entrenamiento aumenta el aporte sanguíneo a la fibras de los músculos esqueléticos periféricos. Esto puede realizarse mediante el reclutamiento de vasos ya existentes o a través de fenómenos de angiogénesis, siendo especialmente importante en esfuerzos mantenidos o de resistencia¹⁹⁻²³. Hasta hace poco únicamente se tenían referencias de la capilaridad de los músculos respiratorios de sujetos sanos. Estos estudios demostraban una densidad de 2 capilares por fibra en el diafragma²⁴ y algo menor en el músculo intercostal²⁵. Respecto de los pacientes con EPOC, recientemente se ha descrito un aumento de la densidad capilar en el diafragma¹⁰, sin que

se conocieran hasta la fecha datos sobre el intercostal externo.

En este trabajo, a partir de un amplio conjunto de sujetos, se han estudiado los cambios vasculares de este último músculo en relación con la afectación de la función pulmonar. El estudio demuestra dos cosas: que la densidad capilar y la relación superficie fibrilar por unidad capilar en el IE son superiores en pacientes con EPOC grave, y que además estos cambios son proporcionales al grado de cargas de resistencia que el músculo debe vencer.

Por otra parte, y de forma hasta cierto punto sorprendente, no se han hallado relaciones entre los cambios vasculares y la propia función muscular respiratoria. Ello puede ser fácilmente explicado por tres razones. En primer lugar, por las limitaciones que comporta el estudio funcional realizado de forma puntual y en fase de estabilidad; esto puede conllevar la infravaloración de la carga a que realmente se hallen sometidos los intercostales, músculos que aumentan progresivamente su participación cuando se incrementan las demandas, como serían las descompensaciones o el ejercicio. Precisamente, esas situaciones parecen las más susceptibles de desencadenar fenómenos de remodelación estructural. Así, en un estudio reciente, Aguar et al demostraron una relación moderada entre el tamaño de las fibras musculares del intercostal y la reserva muscular respiratoria global durante el ejercicio²⁶. En segundo lugar, la evaluación funcional efectuada en este trabajo fue global, sin que pueda fraccionarse con facilidad el porcentaje correspondiente a los intercostales. Por último, la función de los músculos respiratorios es la suma de diversos factores opuestos (hiperinflación, remodelación fibrilar, adaptación metabólica...) que interaccionan entre ellos de forma variable.

Contemplados globalmente, nuestros hallazgos sugieren que existe una adaptación vascular para cubrir las necesidades metabólicas de las fibras en situaciones que implican mayor sobrecarga respiratoria. Hay que recordar que el IE presenta un doble modelo de reclutamiento en la EPOC. Por una parte, contribuye al esfuerzo ventilatorio en reposo, de forma superior a como lo hace en el sujeto sano³. Por otro, es requerido para contribuir intermitentemente en situaciones en que se incrementa el trabajo respiratorio o existe riesgo de fatiga diafragmática⁶. El aumento de la densidad capilar probablemente estaría en relación con ambos tipos de demandas. La ausencia de relación de la densidad capilar con la PaO₂ o la desaturación al esfuerzo parece sugerir que, en principio, la hipoxemia no tenga un papel determinante en la génesis de un mayor número de capilares en nuestros pacientes. Sería interesante diseñar estudios experimentales que permitieran aclarar cuáles son los factores angiogénicos que actúan en los MR sometidos a aumentos de cargas.

Un punto a destacar es la utilización en el análisis de variables que relacionan número de capilares con número y superficie fibrilares^{25,27}. Este método es el más utilizado y evita las interferencias debidas a la contribución del espacio extracelular²⁸. La inclusión de una variable que incluya el concepto de área fibrilar por

vaso permite una mejor aproximación a la capacidad aeróbica que posee el músculo^{25,27}. Se sabe que el diafragma posee una densidad capilar similar a otros músculos esqueléticos, pero el área fibrilar que corresponde a cada uno de estos capilares es mucho menor^{24,25,29}. Esto sería aún de mayor importancia en la EPOC, donde las fibras del diafragma y de otros MR se han reducido de tamaño. Además de esta relación, podría deducirse un mayor potencial oxidativo, al menos del diafragma, respecto de otros músculos esqueléticos. Nuevamente, esta diferencia parece aún más relevante en la EPOC, donde se ha descrito la reducción en el potencial oxidativo en el músculo esquelético periférico³⁰, sin que esta disminución parezca afectar a los MR, y en concreto al diafragma³¹.

Por otra parte, la variable que relaciona superficie fibrilar y densidad capilar representaría, además, indirectamente la distancia de difusión para los gases respiratorios entre el capilar y la fibra muscular.

Otro aspecto interesante es la relación observada entre la densidad capilar (representada por el número de capilares tanto por fibra como por unidad de área fibrilar) y el porcentaje de fibras rápidas y poco resistentes a la fatiga (tipo II), cuyo metabolismo es fundamentalmente anaerobio. En estudios precedentes, nuestro grupo ha demostrado que los pacientes con EPOC presentan un alto porcentaje de este tipo de fibras en sus intercostales³¹. Puede que se trate de fenómenos paralelos, sin otra relación entre sí que formar parte del fenómeno de remodelación muscular o quizás una hipotética hipoxemia tisular (p. ej., en las descompensaciones) habría desencadenado una mayor síntesis de MyHC y fibras de metabolismo anaerobio, y un aumento en la densidad vascular³². También puede especularse con que la actividad preponderantemente anaerobia de un músculo con alto porcentaje de fibras tipo II haya generado un estímulo angiogénico suficiente. Probablemente, modelos animales secuenciales puedan aclarar este punto.

El modelo de toma de muestras utilizado en nuestro estudio merece un comentario particular. Hasta la fecha, la mayoría de estudios que investigan la estructura de los músculos respiratorios de la caja torácica en la EPOC se realizan a partir de muestras obtenidas en el curso de una toracotomía por lesión pulmonar localizada^{7,8,10,33}, o en necropsias^{34,35}. Sin embargo, estos estudios presentan importantes limitaciones metodológicas. En el primer caso, porque se excluyen implícitamente pacientes con alteraciones ventilatorias graves. Precisamente aquellos en que, al hallarse sometidos a cargas mayores, sería más previsible esperar cambios estructurales. Además, con este modelo se asocia casi siempre una patología de base (p. ej., neoplasia pulmonar) que podría interferir con los resultados. En el segundo tipo de modelo no se dispone de un análisis funcional cercano a la muerte y los fenómenos que la acompañan pueden afectar la estructura muscular, sobre todo a nivel molecular. Por estas razones, hemos desarrollado un nuevo modelo que consiste en la biopsia ambulatoria del intercostal³⁶. Este modelo puede ser utilizado en cualquier tipo de paciente, lo que permite una selección rigurosa. Además, representa unas mínimas molestias

para el sujeto, que puede abandonar el hospital apenas una hora después de la obtención de la muestra. El modelo abre pues el camino para el estudio de enfermos con alteraciones ventilatorias severas, al tiempo que evita las interferencias que pudieran derivarse de patologías asociadas o la muerte celular.

En resumen, la densidad capilar en el músculo intercostal externo es mayor en pacientes con EPOC grave, de forma proporcional al grado de afectación funcional. Esto sugiere una adaptación vascular en forma de angiogénesis, secundaria a los requerimientos funcionales que este músculo debe asumir.

Agradecimiento

A Nuria Soler y Ángela Roig por su colaboración en la obtención de las muestras musculares y realización de las pruebas funcionales respiratorias.

BIBLIOGRAFÍA

- Roussos Ch, Macklem PT. Diaphragmatic fatigue in man. *J Appl Physiol* 1977; 43: 189-197.
- Grassino A, Clanton T. Respiratory muscle fatigue. *Sem resp Med* 1991; 12: 305-321.
- De Troyer A, Kelly S, Macklem PT. Mechanic of intercostal space and action of external and internal intercostal muscles. *J Clin Invest* 1985; 75: 850-895.
- Taylor A. The contribution of the intercostal muscles to the effort of respiration in man. *J Physiol (London)* 1960; 151: 390-402.
- Koepke GH, Smith EM, Murphy AJ, Dickinson DG. Sequence of action of the diaphragm and intercostal muscles during respiration. I. Inspiration. *Arch Phys Med Rehabil* 1959; 40: 337-342.
- Sampson MG, De Troyer A. Role of intercostal muscles in the rib cage distortions produced by inspiratory loads. *J Appl Physiol* 1982; 52: 517-523.
- Sauleda J, Gea J, Orozco-Levi M, Corominas J, Minguella J, Aguar C et al. Structure and function relationships of the respiratory muscles. *Eur Respir J* 1998; 11: 906-911.
- Orozco-Levi M, Gea J, Lloreta J, Félez M, Minguella J, Serrano S et al. Subcellular adaptation of the human diaphragm in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999; 13: 371-378.
- Levine S, Kaiser L, Leferovich J, Tikunov B. Cellular adaptations in the diaphragm in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 1.799-1.806.
- Orozco-Levi M, Gea J, Aguar MC, Félez MA, Jiménez-Fuentes MA, Broquetas JM. Ultrastructural changes in the diaphragm of COPD patients: Sarcomere adaptability. *Resp Crit Care Med* 1995; 151 (Supl I): A 806.
- Roca J, Sanchís J, Agustí-Vidal A, Segarra F, Navajas D, Rodríguez-Roisín R et al. Spirometric reference values for a mediterranean population. *Bull Eur Physiopathol Resp* 1986; 22: 217-224.
- Pride NB, Vermeire P. Definition and differential diagnosis. En: Postma DS y Siafakas NM, editores. *Management of chronic obstructive pulmonary disease*. European Respiratory Society Journals Ltd, Sheffield: 1998; 2-5.
- Roca J, Burgos F, Barberá JA, Sunyer J, Rodríguez-Roisín R, Castell-Sagué J et al. Prediction equations for plethysmographic lung volumes. *Respir Med* 1998; 92: 454-460.
- Roca J, Rodríguez-Roisín R, Cobo E, Burgos F, Pérez J, Clausen JL. Single-breath carbon monoxide diffusing capacity (DLco) prediction equations for a mediterranean population. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 1.026-1.032.
- Wilson SH, Cooke NT, Edwards RHT, Spiro SG. Predicted normal values for maximal respiratory pressures in Caucasian adults and children. *Thorax* 1984; 39: 535-538.
- Gea J, Orozco-Levi M, Aran X, Aguar MC, Saucedo J, Broquetas JM. Modificaciones de la maniobra de *sniff* para la determinación de la Pdi máxima en pacientes conectados a circuitos externos. *Arch Bronconeumol* 1993; 29: 168-170.
- Martyn JB, Moreno RH, Paré PD, Pardy RL. Measurement of inspiratory muscle performance with incremental threshold loading. *Am rev Respir Dis* 1987; 135: 919-923.
- Dubowitz V, Brooke MH. *Muscle biopsy: a practical approach* (2.ª ed.). Londres: Baillière Tindall: 1985.
- Mizuno M, Juel C, Bro-Ramussen T, Mygind E, Schibye B, Saltin B. Limb skeletal muscle adaptation in athletes following training at altitude. *J Appl Physiol* 1990; 68: 496-502.
- Costil DL, Coyle EF, Fink WF, Lesmes GR, Witzmann FA. Adaptations in skeletal muscle following strength training. *J Appl Physiol* 1979; 46: 96-99.
- Tesch PA, Torsson A, Kaiser P. Muscle capillary supply and fiber type characteristics in weight and power lifters. *J Appl Physiol* 1984; 56: 35-38.
- Sjogaard G. Capillary supply and cross-sectional area of slow and fast twitch muscle fibres in man. *Histochemistry* 1982; 76: 547-555.
- Schantz P. Capillary supply in heavy-resistance trained non-postural human skeletal muscle. *Acta Physiol Scand* 1983; 117: 153-155.
- Mizuno M, Secher NH. Histochemical characteristics of human expiratory and inspiratory muscles. *J Appl Physiol* 1989; 67: 592-598.
- Mizuno M, Secher NH, Saltin B. Fibre types, capillary supply and enzyme activities in human intercostal muscles. *Clin Physiol* 1985; 5: 121-135.
- Aguar MC. Estructura y función de los músculos respiratorios en la EPOC: Desarrollo de un modelo de biopsia ambulatoria [Tesis Doctoral]. Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona: 1995.
- Saltin B, Gollnick PD. Skeletal muscle adaptability. Significance for metabolism and performance. En: Peachey LD, Adwian RH, editores. *Handbook of Physiology*. Section 10: Skeletal muscle. Bethesda: Am Physiol Soc, 1983; 555-631.
- Mathieu-Costello O, Hoppeler H, Weibel E. Capillary tortuosity in skeletal muscles of mammals depends on muscle contraction. *J Appl Physiol* 1989; 66: 1.436-1.442.
- Poole DC, Mathieu-Costello O, West JB. Capillary tortuosity in rat soleus muscle is not affected by endurance training. *Am J Physiol* 1989; 256: 1.110-1.116.
- Maltais F, Simard AA, Simard C, Jobin J, Desgagnés P, LeBlanc P. 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* 1996; 153: 288-293.
- Aguar MC, Gea J, Orozco-Levi M, Lloreta J, Serrano S, Broquetas J. Cellular changes in the external intercostal muscle of patients with COPD. *Eur Respir J Med* (submitted).
- Tamm M, Roth M, Bihl M, Eickelberg P, Stulz P, Perruchoud S et al. Hypoxia-induced IL-6, IL-8 and VEGF production is mediated by platelet-activating factor (PAF). *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: A636.
- Gea J, Pastó M, Carmona MA, Félez M, Palomeque J, Broquetas J. Oxidative capacity is preserved but glycolytic activity is reduced in the diaphragm of severe COPD patients. *Am J Crit Care Med* 1999; 159 (Supl): A579.
- Mizuno M, Secher NH. Histochemical characteristics of human expiratory and inspiratory intercostal muscles. *J Appl Physiol* 1989; 67: 592-598.
- Thurlbeck WM. Diaphragm and body weight in emphysema. *Thorax* 1978; 33: 483-487.
- Jiménez-Fuentes MA, Gea J, Pallás O, Gallego F, Félez M, Broquetas J. Morfometría fibrilar del músculo intercostal externo. Comparación entre los lados dominante y no dominante en pacientes con EPOC severa. *Arch Bronconeumol* 1998; 4: 189-193.