

Existeixen manifestacions sistèmiques en pacients amb bronquièctasis no associades a fibrosi quística?

Ana Balañá Corberó

TESI DOCTORAL UPF / 2016

Directors de la tesi

Dra. Juana Martínez Llorens

Prof. Joaquim Gea Guiral

Departament de Ciències Experimentals i de la Salut



**Universitat
Pompeu Fabra**
Barcelona

ÍNDEX

9	AGRAÏMENTS
13	RESUM
15	ABSTRACT
17	PREFACI
21	ABREVIATURES
23	I. INTRODUCCIÓ
23	1. Bronquièctasis no associades a fibrosis quística
23	1.1 Definició
23	1.2 Classificacions
26	1.3 Epidemiologia
27	1.4 Fisiopatologia
27	1.5 Clínica
28	1.6 Funció Respiratòria
29	1.7 Manifestacions sistèmiques
30	2. Manifestacions sistèmiques
30	2.1 Disfunció muscular
30	2.1.1 Estructura i funció del múscul esquelètic
32	2.1.2 Embriogènesi del múscul esquelètic
33	2.1.3 Dany muscular i reparació del múscul
34	2.1.4 Epidemiologia de la disfunció muscular perifèrica
34	2.1.5 Factors implicats en la disfunció muscular perifèrica
38	2.1.6 Alteracions estructurals musculars
39	2.2 Alteracions nutricionals
39	2.2.1 Tipus d'alteracions nutricionals
40	2.2.2 Epidemiologia
41	2.2.3 Factors fisiopatològics
45	II. HIPÒTESI
47	III. OBJECTIUS
49	IV. MATERIALS I MÈTODES
49	1. Disseny de l'estudi i aspectes ètics
49	2. Població d'estudi
50	3. Avaluació clínica, nutricional, funcional i de qualitat de vida
50	3.1 Avaluació clínica
50	3.2 Avaluació nutricional
50	3.3 Funció respiratòria convencional

51	3.4 Funció dels músculs
51	3.4.1 Força dels músculs respiratoris
52	3.4.2 Dinamometria de pressió de la mà (handgrip)
52	3.4.3 Mesura de la contracció isomètrica màxima del quàdriceps femoral (QMVC)
52	3.5 Capacitat d'exercici
53	3.6 Activitat física
53	3.7 Qualitat de vida
53	3.8 Classificació de gravetat de les bronquièctasis
54	4. Processament de les mostres de sang
55	5. Processament de les mostres musculars
55	5.1 Fenotip fibril·lar
56	5.2 Fracció de múscul anormal (signes histològics de dany i regeneració)
57	6. Anàlisi estadístic
59	V. RESULTATS
59	1. Descripció de la població inclosa
61	2. Característiques antropomètriques i nutricionals.
62	3. Funció Respiratòria
64	4. Força muscular esquelètica
66	5. Capacitat d'exercici
68	6. Activitat física
69	7. Qualitat de vida relacionada amb la salut
70	8. Inflamació sistèmica
70	9. Metabolisme osteocàlcic
71	10. Estructura del múscul esquelètic
71	10.1 Percentatge i mida de les fibres musculars
71	10.2 Valoració del dany muscular.
73	11. Correlacions

81	VI. DISCUSSIÓ
81	1. Resum de resultats
81	2. Nutrició i composició corporal
82	3. Funció respiratòria
83	4. Funció muscular esquelètica
85	5. Capacitat d'exercici
87	6. Activitat física
88	7. Qualitat de vida relacionada amb la salut
89	8. Inflamació sistèmica i metabolisme osteocàlcic
90	9. Estructura muscular perifèrica
92	10. Implicacions clíniques de l'estudi
93	11. Limitacions de l'estudi
94	12. Principals forteses del treball
97	VII. CONCLUSIÓ
99	REFERÈNCIES

AGRAÏMENTS

A la vida quan et succeeix alguna cosa dolenta tens dues opcions: què et destrueixi o que et faci més fort.

Des de juny del 2014...“*contigo empezó todo*”! Per no deixar que res ni **ningú** em destruí, em vaig reforçar en el dur camí d’acabar el doctorat... Finalment, amb l’ajuda de meravelloses persones i professionals he pogut tirar endavant i escriure la tesi rodejada d’aquelles amigues que no oblidaré mai pel que han significat per a mi en aquesta dura etapa. Juana, Pilar i Mireia.

Deixant de banda aquest inici una mica fosc, però merescut...No tinc res més que agrair i tenir un moment de record per a tots els altres companys i companyes que sempre, sempre en aquest hospital, l’Hospital del Mar, m’heu respost amb un somriure a allò que us he demanat, amb una paraula de suport, o amb una pacient per la tesi.

Núria, Carles, Félez, Diego, Marisol, Sergi, Albert, Cristina, Víctor, Dr. Broquetas, Toni, Roberto, Moha, Diana, Gabi, Elena, Clara, Nacho, Flavio, Àngela, Conchi, Laura, Anna, Èlia, Roser, Isabel, Alba, Esther, Mònica, Anna, Mercè, Carme i al “jefe” de tot aquest meravellós equip, Gea... Gràcies!

I a totes les valentes pacients que es van refiar de mi. Gràcies!

Quan vaig acabar la carrera... gràcies al consell del Jordi i a l’empenta del meu company d’aventura i amic per sempre, en Biel, vaig marxar a Bèlgica superant pors i enyorances i gràcies a l’esforç dels meus pares, que sempre m’han fet costat (estic segura que per fi...estareu una mica més orgullosos de mi). Allà, entre fred, molt d’esforç, moltes hores extres a *Gasthuisberg* i algun que altre *waffle* belga... vaig reeixir d’un màster exigent i complicat entre l’anglès, el neerlandès i tots aquells “*popes*” del món de la “*respi*”... però que vaig defensar amb èxit i amb ell vaig tornar a Barcelona. Com si fos la cirera del pastís, aquell gran esforç em va obrir dues portes importantíssimes professionalment, l’Hospital de Bellvitge i Blanquerna. Des del 2003 que pronuncio aquesta frase: he tingut molta sort professionalment! Allà a la UFIS vaig tenir la sort de conèixer grans professionals, grans amics, que malgrat que passin els anys... conservo com a tresors, perquè són persones amb molta vàlua. Eva, Esther, Vinyet, Cris, Enric, Joan (i també l’Àngels i la Rosa)... i una resi que començava a fer pneumo llavors i ens hem anat fent grans juntes i així seguirem sempre, l’Ana (Anax2).

Bellvitge ho compaginava amb la feina de Blanquerna, anant de bòlid de setembre a gener... però valia la pena. Tenia el plaer de treballar amb els pacients que m'agradaven i a la tarda ho explicava a joves projectes de fisioterapeutes que de tant en tant... m'escoltaven encuriosits, no sempre. Molts es preguntaven com podia disfrutar amb el tema "mocs". Allà... em vaig creuar amb dos fisios, els meus nens, Dani i Gerard... tot un plaer.

Per últim... no puc evitar dedicar les últimes línies... a les NENES... que són part de la meua vida i fins hi tot en aquest últim període "tesinero" m'han buscat una casa rural amb WIFI per que jo pogués participar d'un "finde del pinyol" mentre que enllestia la tesi. Sou part de mi, i jo vostra, Carina, Gemma, Eli i Sandra. Formem i formarem una gran família.

Als meus, Papa i Mama perquè volia en part poder-vos dir algun dia, que llegiria la tesi. Teta, per tu, perquè se que els meus mèrits són també fruit dels esforços de la família, i en part molt teus, a Marcos *por estar a su lado siempre*. Iaïos, perquè mai res hagués estat suficient. *Grazie* al suport de la meua família italiana que malgrat la llunyania m'han fet també suport. *And for you, 'cause without you, your support and love, probably I 'd have given up at a certain point all of this work, but you made me strong with your words, and made me realise that nobody can destroy my dreams. Grazie Fido.*

A tu petita, que et porto a dins i et demano perdó per haver-te fet passar per tantes hores davant l'ordinador... però ho he fet per poder ara dedicar-te tot el meu temps. T'estimem.

*Als meus pares, avis i germana.
Als meus ratolins.
A te Igor che TVB e anche per la nostra piccola, Lara.*

RESUM

Els pacients amb malaltia respiratòria crònica (MPOC) presenten manifestacions sistèmiques com disfunció muscular i alteracions nutricionals. Aquestes tenen impacte en la qualitat de vida i la mortalitat. La seva rellevància en altres patologies cròniques respiratòries com les bronquièctasis és desconeguda. Les bronquièctasis no associades a fibrosi quística (BQnoFQ) comparteixen diversos factors deleteris amb la MPOC. **L'objectiu** proposat fou descriure les manifestacions sistèmiques i l'estructura del *vastus lateralis* en pacients amb BQnoFQ. Es va avaluar la relació amb la capacitat d'exercici, l'activitat física i la qualitat de vida. **Metodologia:** es van incloure 29 pacients BQnoFQ i 8 voluntàries sanes. Es van mesurar variables antropomètriques, composició corporal (bioimpedància) qualitat de vida (qüestionari *Quittner*), activitat física (acceleròmetres), capacitat d'exercici (prova de marxa de 6 minuts), funció respiratòria i força muscular respiratòria i perifèrica. A més, es van realitzar biòpsies obertes del *vastus lateralis* en 21 pacients i en les 8 voluntàries sanes per analitzar els signes estructurals de dany-regeneració i determinar el fenotip fibril·lar. **Resultats:** les pacients presentaven majoritàriament un patró obstructiu moderat, alteracions nutricionals, disminució en la capacitat d'exercici i en l'activitat física comparades amb les controls. També la força dels músculs, sobretot d'extremitats inferiors va ser menors en el grup de les pacients, malgrat que no es van trobar alteracions estructurals rellevants en el *vastus lateralis*. **Conclusió:** En pacients amb BQnoFQ s'ha observat disfunció muscular perifèrica que podria limitar les activitats de la vida diària i la capacitat d'exercici. Malgrat això, no s'observen canvis en el fenotip fibril·lar ni signes de dany muscular.

ABSTRACT

Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) show skeletal muscle dysfunction and nutritional disorders. In such patients, systemic manifestations impact on quality of life and mortality. However, its relevance is unknown in other chronic respiratory diseases such as bronchiectasis, which interestingly shares some deleterious factors with COPD. Accordingly, our **aim** was to describe the systemic manifestations and skeletal muscle structure (*vastus lateralis*) in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis (non-CF BCH), and their relationship with exercise capacity, physical activity and quality of life. **Methods:** Twenty-nine patients with non-CF BCH (all women) and 8 healthy females with similar age were recruited. Anthropometry, body composition (bioimpedance), health-related quality of life (Quittner's questionnaire), physical activity (accelerometers), exercise capacity (6-minute walking test), lung function, and respiratory and limb muscle functions were assessed in all subjects. In addition, open biopsies of the *vastus lateralis* were obtained to analyze structural signs of muscle damage/regeneration (McGowan method) and fiber phenotype. **Results:** Patients with non-CF BCH showed a moderate obstructive pattern, nutritional disorders, decreased exercise capacity and lower physical activity compared to controls. In addition, lower limb muscle strength was reduced in the group of patients. However, no structural changes were observed in their *vastus lateralis* samples. **Conclusion:** Patients with non-CF BCH show limb muscle dysfunction that could be involved in limiting their activities of daily living and exercise capacity. However, they do not depict changes in the basic structure of their quadriceps muscles.

PREFACI

Comunicacions

Els resultats definitius de la present tesi han estat presentats en els següents congressos:

Congressos Internacionals:

- **Balañá A**, Martínez-Llorens J, Ausin P, Admetlló M, Rodríguez D, Salazar A, Barreiro E. Gea J. ¿Existe disfunción muscular en pacientes con bronquiectasias no asociadas a fibrosis quística? SEPAR ALAT Chile, Junio 2016
- **Balañá A**, Martínez-Llorens J, Ausin P, Admetlló M, Rodríguez D, Salazar A, Barreiro E. Gea J. Does exist skeletal muscle dysfunction in non- cystic fibrosis bornchiectasis' patients? ERS London, September 2016

Altres estudis no inclosos al treball de la tesi

Durant els anys de realització de la present tesi doctoral la doctoranda tingut oportunitat de participar en altres estudis, alguns relacionats amb la funció muscular respiratòria en altres poblacions de pacients. Altres estudis en els que ha participat són relacionats amb la fisioteràpia respiratòria en general i la pneumologia. Aquestes participacions s'han transformat en diferents presentacions a congressos nacionals i internacionals i de moment en una publicació científica:

Publicació

- 1 Martínez-Llorens J, Ausín P, Roig A, **Balañá A**, Admetlló M, Muñoz L, Gea J. Nasal inspiratory pressure: an alternative for the assessment of inspiratory muscle strength? Arch Bronconeumol. 2011;47:169-75.

Comunicacions a congressos

- 1 Reference equations for 6-minute walk test in a Spanish population. E. Gimeno-Santos, A. Arbillaga-Etxarri, J. Vilaró, A. **Balañá, A.** Barberán-García, T. Del Corral-Núñez, J. C. Fernández, B. Jiménez, A. López, D. López, G. Muñoz-Castro, M. Ramon, A. Ríos, K. Ruiz, M. San Miguel, N. Sánchez-Cayado, M. C. Valenza, A. Varas, C. Zárate, J. Garcia-Aymerich. Eur Respir J 2015; 46: Suppl. 59.

- 2 Reference equations for incremental shuttle walk test in a Spanish population Gimeno-Santos, A. Arbillaga-Etxarri, J. Vilaró, **A. Balañá**, S. Córdoba, J. C. Fernández, B. Herrero, M. Linares, E. M. Madrid, P. Madrid, D. Martí, J. Méndez, M. Ramon, K. Ruiz, S. Souto, B. Valeiro, M. C. Valenza, á. Vega-Martinez, M. Vendrell, J. Garcia-Aymerich. Eur Respir J 2015; 46: Suppl. 59.
- 3 Predicción del fracaso de los músculos respiratorios mediante saturación tisular de oxígeno. Resultados preliminares. S. Codina Sámchez, S Pascual, J Marín Corral, J Martínez Llorens, S Font Barbara, **A Balañá Corberó**, A Rodríguez y J Gea Guiral. Arch Bronconeumol 2015; 51 (Especial Congreso):54-55
- 4 Hiperreactividad bronquial y oscilometría forzada. Ballano C, Gutiérrez L, **Balañá A**, Admetlló M, Rodríguez DA, Gea J, Martínez-Llorens J. Arch Bronconeumol 2014; 50 (Especial Congreso):113.
- 5 Patrones de composición corporal en pacientes con EPOC del área mediterránea. **Balañá A**, Sancho-Muñoz A, Gutiérrez L, Admetlló M, Chalela R, Kallouchi M, Gea J, Martínez-Llorens J. Arch Bronconeumol 2014; 50 (Especial Congreso):104-105.
- 6 ¿Valoramos adecuadamente la obesidad en la EPOC?. Rodó-Pin A, Pina G, **Balañá A**, Martínez-Llorens JM, Gea J, Rodríguez DA. Arch Bronconeumol 2014; 50 (Especial Congreso):121.
- 7 Función pulmonar y muscular respiratoria en pacientes con esclerosis múltiple avanzada. Martín-Ontiyuelo C, Curtó E, **Balañá A**, Chalela R, Kallouchi M, Munteis E, Gea J, Martínez-Llorens J. Arch Bronconeumol 2014; 50 (Especial Congreso):252.
- 8 Efectos de la oscilación de alta frecuencia sobre la pared torácica (HFCWO) a nivel de la dinámica de gases pulmonares en población sana. Kallouchi M, **Balañá A**, Admetlló M, Rubio MA, Sancho-Muñoz A, Chalela R, Gea J, Martínez-Llorens J. Arch Bronconeumol 2014; 50 (Especial Congreso):281-282.
- 9 Effects of self-administered chest physiotherapy (SA-CP) in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. **A Balañá**, JM Martínez Llorens, P Ausin, M Admetlló, A Roig, J Gea. Eur Respir J 2013, 42 (Suppl 57):775s P5063
- 10 Influence of different factors in maximal nasal inspiratory pressure (SNIP) values in healthy volunteers. **A Balañá**, JM Martínez Llorens, P Ausin, M Admetlló, M Kallouch, L Gutierrez, J Gea. Eur Respir J 2013, 42 (Suppl 57):775s P1269

- 11** Exercise capacity and physical activity in new GOLD classification. A Rodo-Pin, DA Rodriguez, A Roig, L Gutierrez, **A Balañá**, M Admetllo, JM Martínez Llorens, J Gea. Eur Respir J 2013, 42 (Suppl 57):775s 1481 Oral presentation
- 12** Maneig del pacient dependent de VMD (**ponent**). Diada de Pneumologia Març 2012
- 13** Martí D., **Balañá A.** Mapa conceptual de la fisioterapia respiratoria en España. Amsterdam ERS 2011
- 14** Lopez Lisbona R., **Balañá A.**, Casolíve V., Rossell A., Impacto del tratamiento endoscópico paliativo en la calidad de vida de pacientes afectados de obstrucción maligna de la vía aérea principal (VAP). Congreso SEPAR Oviedo 2011

ABREVIATURES

- 25 (OH) VitD:** 25-hidroxivitamina-D
- ATS:** *American Thoracic Society*
- Ca:** Calci
- CSA:** *Cross sectional area*
- DE:** Desviació estàndard
- DLco:** Capacitat de transferència del monòxid de carboni
- ERS:** *European Respiratory Society*
- FACED:** Índex de classificació de gravetat de les bronquièctasis segons pronòstic.
- FVC:** Capacitat vital forçada
- FEV₁:** Volum espiratori forçat en el primer segon
- %FEV₁/FVC:** Quocient entre volum espiratori forçat en el primer segon i capacitat vital forçada
- FFMI:** *Fat free Mass Index* o índex de massa lliure de greix
- FFM:** *Fat free Mass* o massa lliure de greix
- FRC:** Capacitat residual funcional
- GOLD:** *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*
- HRQL:** Qualitat de vida relacionada amb la salut
- IGF-1:** Factor de creixement similar a la insulina de tipus I
- IL:** Interleucina
- IMC:** Índex de massa corporal
- Kco:** Coeficient de transferència (*Krohg*) del monòxid de carboni
- LT:** Leucotriè
- MET:** Equivalent metabòlic
- MPOC:** Malaltia pulmonar obstructiva crònica
- Mg:** Magnesi
- MyHC:** Cadena pesada de la miosina
- MyoD:** Proteïna 1 de diferenciació miogènica
- MyoG:** Factor de miogenina
- mMRC:** *modified Medical Research Council*
- NF-kB:** Factor nuclear *kappa beta*
- P:** Fósfor
- Pax:** *Paired box protein*
- PCR:** Proteïna C reactiva
- PEM:** Pressió espiratòria màxima mesurada a la boca
- PIM:** Pressió inspiratòria màxima mesurada a la boca
- PFT:** Flux en pic de tos
- PTH:** Hormona paratiroide
- QMVC:** Contracció isomètrica màxima del quàdriceps femoral
- RV:** Volum residual
- SNIP:** Pressió nasal inspiratòria màxima
- TAC:** Tomografia axial computeritzada
- TLC:** Capacitat pulmonar total
- TNF- α :** Factor de necrosi tumoral alfa
- VSG:** Volum de sedimentació globular
- %RV/TLC:** Quocient entre volum residual i capacitat pulmonar total

I. INTRODUCCIÓ

1. Bronquièctasis no associades a fibrosi quística

1.1 Definició

L'origen de la paraula bronquièctasis ve del grec *bronkiaektasis* que literalment significa dilatació del bronqui. La primera vegada que es va descriure i que se'n té constància data del 1819 per Laënnec (1), el qual parlava de dilatació bronquial que supura flegma. A mesura que passen les dècades, malgrat ser a l'inici una entitat considerada com "òrfena" s'ha pogut diagnosticar cada vegada més i amb més precisió, gràcies als avenços sobretot en tècniques d'imatge toràciques. Darrerament, també per aquest motiu i per innovacions en els seus tractaments, les bronquièctasis estan copsant l'interès progressiu dels investigadors a nivell mundial.

Per tant, les bronquièctasis són dilatacions anormals i irreversibles dels bronquis, associades al recanvi de l'epiteli ciliar per cèl·lules escamoses (2, 3). Així que en realitat no es poden definir com una malaltia en sí mateixa, sinó que són el resultat final de diferents processos pulmonars, que condicionen entre d'altres coses, una alteració de la funció pulmonar crònica i progressiva, normalment de tipus obstructiu (2). La presentació clínica més freqüent és en forma de tos amb abundant expectoració i infeccions de repetició.

1.2 Classificacions

Hi ha diverses classificacions de les bronquièctasis, en funció de la morfologia de la dilatació bronquial i de la seva etiologia.

La classificació de les bronquièctasis en funció de la morfologia, les divideix en cilíndriques, varicoses o quístiques (2,4). Les bronquièctasis cilíndriques, també són conegudes com tubulars i presenten contorns regulars amb el diàmetre distal una mica dilatada; també és freqüent trobar la llum bronquial obstruïda per taps mucosos. Per altra banda, les varicoses es caracteritzen per la presència de vies aèries més dilatades i amb contorns en aquest cas irregulars. Finalment, les quístiques també conegudes com saculars són dilatacions progressives cap a la perifèria de les vies aèries, que finalitzen en grans quists, sacs o com grans de raïms (5).

Malgrat el que s'ha comentat anteriorment, a dia d'avui, la classificació de les bronquièctasis més utilitzada és la que fa referència a l'associació o no amb la fibrosi quística, degut a les especificitats que aquesta entitat comporta, tant en la presentació com en

l'evolució del malaltia (2). Les bronquièctasis associades a fibrosi quística afecten una població homogènia, l'afectació respiratòria, en aquesta entitat és el seu principal factor pronòstic. El pacients que pateixen d'aquesta malaltia es controlen en unitats multidisciplinàries específiques. Aquestes característiques citades anteriorment han condicionat que la majoria d'estudis existents sobre pacients amb bronquièctasis s'hagin realitzat en població amb fibrosi quística, encara que aquesta sigui una entitat de relativa baixa prevalença, sobretot al nostre medi. Les bronquièctasis no associades a fibrosi quística són molt més prevalents i tenen diverses etiologies conegudes. Les més freqüents són secundàries a processos infecciosos pulmonars (2,6), com ara la pneumònia necrotitzant, la tuberculosi *etc.*, tot i que n'hi ha de secundàries a altres causes com la obstrucció bronquial, immunodeficiències, alteracions mucociliars (discinèsia ciliar primària), pneumonitis inflamatòries (reflux gastroesofàgic), anomalies de l'arbre bronquial (segrest pulmonar), associació a d'altres malalties com la sarcoïdosi o la colitis ulcerosa (2) i també com cada cop és més evident, en pacients amb malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC) (7). A la taula 1 es mostren les etiologies descrites fins l'actualitat per a bronquièctasis no associades a fibrosi quística.

Taula 1. Etiologia de les bronquièctasis no associades a fibrosi quística

GRUP	ENTITATS
Malalties Autoimmunes	Artritis Reumatoide Síndrome de Sjögren
Anormalitats ciliars	Discinèsia ciliar primària
Malalties del teixit connectiu	Traqueobroncomalàcia (Síndrome Mounier-Kuhn) Malaltia de Marfan Deficiència de cartíleg (Síndrome de Williams-Campbell)
Hipersensibilitat	Aspergil·losis broncopulmonar al·lèrgica (ABPA)
Deficiència immunològica	Deficiència immunoglobulines Infecció virus immunodeficiència humana (VIH) Síndrome de Job
Malalties inflamatòries intestinals	Colitis ulcerosa Malaltia de Crohn
Dany pulmonar	Infeccions infància / Pneumònies Aspiració Inhalació de fums
Malaltia neoplàsica	Limfoma limfàtic crònic
Obstrucció bronquial	Tumor Cos estrany Limfadenopaties
Altres	Dèficit alfa1 antitripsina Síndrome d'ungles grogues Síndrome de Young

Modificat de McShane PJ, Naureckas ET, Tino G, Strek ME. Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis. Am J Respir Crit Care Med. 2013;188: 647-56.

La temàtica de la present tesi doctoral farà referència a partir d'aquest moment exclusivament a l'entitat de les bronquièctasis no associades a fibrosi quística, per tant es tractarà en detall el coneixement existent sobre aquesta matèria.

1.3 Epidemiologia

Malgrat que la prevalença de les bronquièctasis no associades a fibrosi quística ha estat desconeguda durant molts anys, recentment, s'ha publicat la incidència i prevalença en la població a països occidentals fonamentalment anglosaxons. El nombre de pacients diagnosticats de bronquièctasis no associades a fibrosi quística s'ha incrementat en els darrers anys (2,6,8).

Així la prevalença de les bronquièctasis no associades a fibrosi quística als Estats Units (EEUU) s'estima que pot ser d'uns 50 casos per cada 100.000 habitants (2) Als EEUU des del 2004 al 2013, la incidència en dones ha passat dels 21.2 als 35.2 per 100000 persones/any i en quant als homes dels 18.2 fins als 26.9 per 100000 persones/any (9). La prevalença entre dones i homes també experimenta un augment important en el mateix període de temps, i concretament en el cas de les dones gairebé es duplica (10). Malgrat aquestes dades creixents, els autors no acaben de definir si la causa d'aquest increment és per un augment real en les seves prevalença i incidència, o bé perquè hi ha un millor diagnòstic degut a la milloria de les tècniques d'imatge utilitzades en la pràctica clínica actual. Així doncs amb les dades publicades a la literatura també deixen clar que tant la prevalença com la incidència de les bronquièctasis no associades a fibrosi quística són majors en dones (9,10). Una altra dada a destacar en els estudis publicats fins l'actualitat és que la prevalença ha augmentat en edats compreses entre els 80-84 anys (6).

La mortalitat dels pacients amb bronquièctasis no associades a fibrosi quística actualment es desconeix. Únicament hi ha un article publicat al 1997 en el que els autors indiquen que un 25% dels pacients amb aquesta malaltia clínicament activa, és a dir, que precisaven ingressos hospitalaris tenien una esperança de vida únicament de 9 anys des del diagnòstic (11).

La rellevància de totes aquestes dades també recau en la despesa econòmica que comporta pel sistema de salut, tant pels recursos sanitaris invertits en el tractament, com en el maneig de les aguditzacions a nivell hospitalari (12). Algunes dades sobre la despesa derivada d'aquesta entitat en els sistemes sanitaris de països desenvolupats són ben conegudes. Així, segons les dades del departament de salut britànic, més del 78% dels pacients amb bronquièctasis no associades a fibrosi quística que es visiten en un servei d'urgències precisen d'ingrés hospitalari, amb una estança mitja superior a 10 dies (13). A més a més, es calcula que un de cada tres pacients amb bronquièctasis no associades a fibrosi quística pateix al menys una agudització greu a l'any (2).

1.4 Fisiopatologia

Referent a les bronquièctasis no associades a fibrosis quística, en moltes ocasions es considera que hi ha un esdeveniment inicial que compromet l'aclariment mucociliar, dificultant l'eliminació de moc i permetent el contacte perllongat de les bacteries amb l'epiteli bronquial. Habitualment, un microorganisme potencialment patògen és el que inicia una cadena d'esdeveniments lesius que produeixen un increment de neutròfils i citocines pro-inflamatòries com les interleucines (IL) 8, 6, 1 α i 1 β , així com el leucotriè (LT) B₄ i també el factor estimulador de granulòcits. Aquests factors progressivament van destruint la integritat de la paret bronquial així com el sistema cilial, que és el mecanisme de neteja de la via aèria. Alhora, s'alliberen enzims proteolítics, com per exemple, l'elastasa i la metaloproteasa. Aquests enzims alliberats incrementaran el dany epitelial al pulmó, i per tant, provocaran una alteració major de l'aclariment mucociliar, que tancarà aquest cercle viciós (13), fent que la malaltia progressi (14), amb conseqüències per als pacients (11). Per tant, la inflamació dels bronquis després d'una infecció és en molts casos l'inici de l'aparició de les bronquièctasis no associades a fibrosi quística, encara que també és el factor que perpetua la presència de gèrmens a la via aèria i per tant, també de cèl·lules i mediadors inflamatoris; així com un deteriorament progressiu de la funció respiratòria (15–19). En els pacients amb bronquièctasis no associades a fibrosi quística s'ha descrit un increment de paràmetres inflamatoris sèrics inclús en fase estable (20). A més a més, alguns d'aquests paràmetres d'inflamació sistèmica es correlacionen amb certes variables indicatives de gravetat, com l'extensió de les bronquièctasis, el deteriorament de la funció respiratòria o inclús la qualitat de vida dels pacients (19).

1.5 Clínica

En els malalts amb bronquièctasis no associades a fibrosi quística els símptomes més freqüents són la tos crònica associada amb expectoració diària i dispnea (2,8). La expectoració normalment és mucosa o inclús purulenta, i en ocasions es descriu també que té una olor fètida característica de la patologia (21–23). Clàssicament s'ha descrit a la literatura que els pacients que pateixen bronquièctasis poden presentar hemoptisi ocasional (23,24).

Al llarg de la història natural de la malaltia, els pacients poden presentar de forma aguda o mantinguda canvis en les característiques de l'esput, en concret en quant a volum, consistència, purulència o hemoptisi, associades normalment amb l'augment de la dispnea (2,8). Durant aquests períodes en els que cursen amb aquesta clínica característica es considera que els pacients estan patint aguditzacions de la malaltia, que normalment es produeixen per increments en la densitat bacteriana de la flora colonitzadora de la via aèria o per l'adquisició de microorganismes oportunistes (2,8).

1.6 Funció Respiratòria

Els malalts amb bronquièctasis tant secundàries a fibrosi quística com les que deriven d'altres etiologies presenten alteracions de les proves de funció respiratòria. En concret els pacients amb bronquièctasis no associades a fibrosi quística mostren freqüentment un patró obstructiu (3,15,25), encara que en alguns malalts també s'associa un descens de la capacitat pulmonar total (25). El patró funcional obstructiu és aquell que es caracteritza per constatar en l'espirometria forçada, un descens del quocient entre el volum espirat en el primer segon (FEV_1) i la capacitat vital forçada (FVC) després de l'administració d'una dosi preestablerta de tractament broncodilatador ($\%FEV_1/FVC$ menor de 70) (26,27). Posteriorment, la gravetat de la obstrucció es determina en funció del valor del FEV_1 en relació amb els valors de referència, sent actualment la classificació acceptada la de l'últim consens entre l'*American Thoracic Society* (ATS) i l'*European Respiratory Society* (ERS) de l'any 2004, que és la següent (28):

Taula 2. Classificació de la gravetat del patró obstructiu segons l'ATS-ERS 2004

GRAVETAT	$\%FEV_1/FVC$ post broncodilatador	$FEV_1(\%ref)$ post broncodilatador
Lleu	<70	>80%
Moderat	<70	80-50%
Greu	<70	30-50%
Molt greu	<70	<30%

Existeixen diferents factors associats a la gravetat del patró funcional obstructiu, encara que els més determinants siguin fonamentalment la etiologia i l'extensió de les bronquièctasis (25). Lopes et al. han descrit que els pacients amb bronquièctasis secundàries a seqüeles per tuberculosi són els que presenten una alteració ventilatòria obstructiva més greu (25). Alguns pacients presenten també hiperactivitat bronquial, que alguns autors xifren en un 27% dels malalts amb bronquièctasis (29).

També s'ha descrit que aquests pacients presenten alteració de la capacitat de transferència del monòxid de carboni (DLCO), encara que el seu raonament és objecte de controvèrsia (5,30). Alguns autors associen aquesta alteració a pacients amb bronquièctasis localitzades (5), tot i que altres han descrit que es presenten en aquells amb pitjor pronòstic ja que s'associen amb l'existència d'hipertensió pulmonar concomitant (30).

1.7 Manifestacions sistèmiques

Així com s'ha comentat en l'apartat de la clínica, els símptomes fonamentals dels pacients amb bronquièctasis no associades a fibrosi quística són respiratoris. Encara que en els últims anys s'ha començat a descriure que en aquests pacients apareixen també altres símptomes i signes extra pulmonars. En el camp d'altres malalties respiratòries, les manifestacions sistèmiques més conegudes s'han estudiat sobretot en pacients que presenten MPOC (31–33). Concretament en aquests pacients, es consideren les manifestacions sistèmiques de la malaltia fonamentalment les alteracions nutricionals i la disfunció muscular esquelètica (31).

Com succeeix en els altres aspectes de les bronquièctasis no associades a fibrosi quística, les manifestacions sistèmiques també han estat poc estudiades fins les últimes dècades i és ara que es comença a detectar l'interès per respondre a preguntes cada cop més freqüents respecte a aquesta alteració respiratòria crònica.

En els pacients amb bronquièctasis no associades a fibrosi quística s'ha descrit l'existència d'alteracions nutricional (20), així com de disfunció muscular respiratòria, fonamentalment espiratòria (34–37) i perifèrica (36). Malgrat que no sigui pròpiament una manifestació sistèmica, alguns d'aquests articles també analitzen la capacitat d'exercici i el nivell d'activitats de la vida diària, havent-se descrit una disminució significativa de les dues (20,36,38,39).

Aquests resultats s'extreuen solament de vuit articles, mentre que si realitzem una cerca bibliogràfica a *pubmed* sobre MPOC i manifestacions sistèmiques troba al voltant de 186 articles publicats en revistes indexades. A més a més, cal considerar que aquests articles que estudien les manifestacions sistèmiques, concretament, la disfunció muscular respiratòria, en els pacients amb bronquièctasis presenten algunes limitacions metodològiques que breument es descriuran.

Els estudis que detecten disfunció muscular respiratòria valoren els pacients amb proves de força muscular estàtiques mesurades a la boca (34–37), sense considerar en l'avaluació altres tècniques recomanades com complementàries per la mesura apropiada de la força muscular respiratòria actualment en les guies (33,40).

Pel que fa a la disfunció muscular perifèrica només un article determina aquesta dimensió (36) però en l'article no s'analitzen les alteracions morfològiques de la musculatura esquelètica.

2. Manifestacions sistèmiques

La disfunció muscular esquelètica quan s'associa a patologies cròniques no directament lligades al múscul es considera una manifestació sistèmica (31). Dins d'aquestes manifestacions sistèmiques associades a patologies cròniques existeixen també les alteracions nutricionals tot i que fins l'actualitat han estat menys estudiades (31). En aquest apartat es descriuran els mecanismes implicats en aquestes dues manifestacions sistèmiques, fonamentalment descrites en pacients amb MPOC.

2.1 Disfunció muscular

La definició de disfunció muscular es basa en la incapacitat d'un múscul per a complir la seva funció contràctil i per tant és la conseqüència d'alteracions en la força, en la resistència o en ambdues (41). La disfunció muscular es produeix en diferents circumstàncies tant en patologies cròniques com en situacions d'immobilitat perllongada. Aquest apartat es centrarà fonamentalment en la disfunció muscular, revisant primer l'estructura i funció del múscul esquelètic normal per després revisar els mecanismes implicats en les diferents situacions.

2.1.1 Estructura i funció del múscul esquelètic

La unitat del múscul esquelètic és la fibra muscular. Aquesta és una cèl·lula fusiforme, multinucleada i amb capacitat contràctil. En un tall transversal, la fibra muscular normal ha de tenir una forma poligonal, on els nuclis estan disposats a la perifèria de la cèl·lula. Entre els feixos musculars es pot distingir el teixit connectiu, on els vasos sanguinis i els nervis estan inclosos (Figura 1).

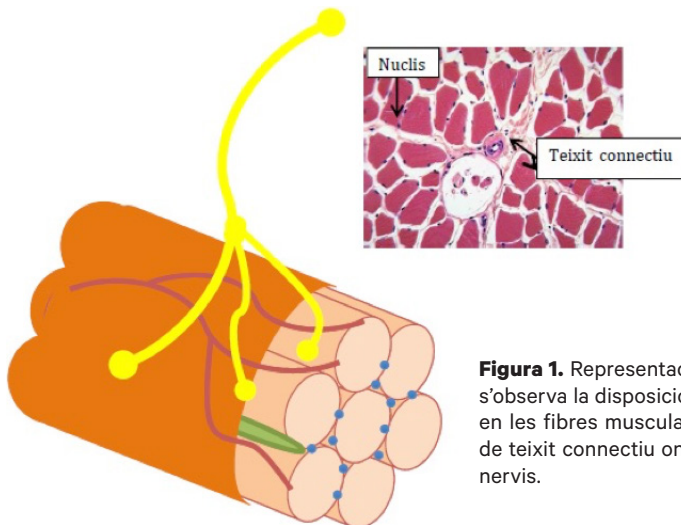


Figura 1. Representació d'un tall de múscul, on s'observa la disposició dels nuclis (punts blaus) en les fibres musculars, així com la estructura de teixit connectiu on localitzem els vasos i els nervis.

El múscul esquelètic té dues propietats funcionals fonamentals: la força o capacitat de realitzar un esforç màxim i la resistència o la capacitat de mantenir un esforç submàxim al llarg del temps. Per a dur a terme aquestes dues funcions les fibres musculars es diferencien en funció de tres factors:

- 1** Característiques funcionals: contracció lenta o ràpida. Aquestes darreres, alhora, es subdivideixen en quant a la capacitat de resistir a la fatiga, en fibres amb una resistència mitja a la fatiga i d'altres més susceptibles a aquesta.
- 2** Metabolisme: segons sigui predominantment oxidatiu o glicolític.
- 3** Expressió predominant de les isoformes de les cadenes pesades de miosina (MyHC, sigles en anglès de *Myosin Heavy Chain*): MyHC I, MyHC IIa, MyHC IIx i MyHC IIb (aquesta última en algunes espècies animals però absents en humans). Existeixen també fibres mixtes, que co-expressen dos o més isoformes de miosina.

Les fibres musculars per tant poden classificar-se de la següent forma, segons els criteris anteriorment citats. (42):

Taula 3. Fibres musculars: Classificació segons propietats funcionals, metabòliques i d'expressió de les isoformes de MyHC.

Característiques	Fibres I	Fibres IIa	Fibres IIx	Fibres IIb
Funcionals	Contracció lenta Molt resistent fatiga	Contracció ràpida Relativament resistents fatiga	Contracció ràpida Resistència mitja	Contracció molt ràpida Molt fatigables
Metabolisme	Oxidatiu-aeròbic	Intermedi: oxidatiu- glicolític	Glicolític	Glicolític
Expressió MyHC predominat	MyHC I	MyHC IIa	MyHC IIx	MyHC IIb

Les proporcions de cada tipus de fibra en un múscul depenen i condicionen l'acció específica d'aquest (43), però inclús poden variar en les seves diferents zones. També poden modificar-se en resposta a diversos estímuls, com la inactivitat, l'entrenament o l'esforç, que poden canviar la mida i el tipus de fibra per tal d'adaptar-se als nous requeriments funcionals (44).

2.1.2 Embriogènesi del múscul esquelètic

Les fibres musculars es formen mitjançant el procés de la miogènesi. En les primeres fases embrionàries, les cèl·lules progenitores es diferencien en dues poblacions: una composta per les cèl·lules satèl·lit quiescents i l'altra per mioblasts. A la literatura es detallen tres fases per a què els mioblasts puguin originar les fibres musculars: proliferació, diferenciació i fusió (Figura 2). El Six1/4, Pax3 i Pax7 (*Paired box protein*) són els principals factors de regulació de la fase miogènica de **proliferació**. En canvi el factor Myf5 (factor 5 miogènic) i MyoD (proteïna 1 de diferenciació miogènica) condueixen a les cèl·lules cap al procés de **diferenciació**. L'última fase, la de **fusió**, que comporta la unió dels miòcits formant així els miotubs, es du a terme gràcies als factors miogenina (MyoG) i el MRF4 (factor miogènic regulador 4) (45). En la figura 2, es resumeix el procés de la miogènesi així com els factors implicats en cadascuna de les fases.

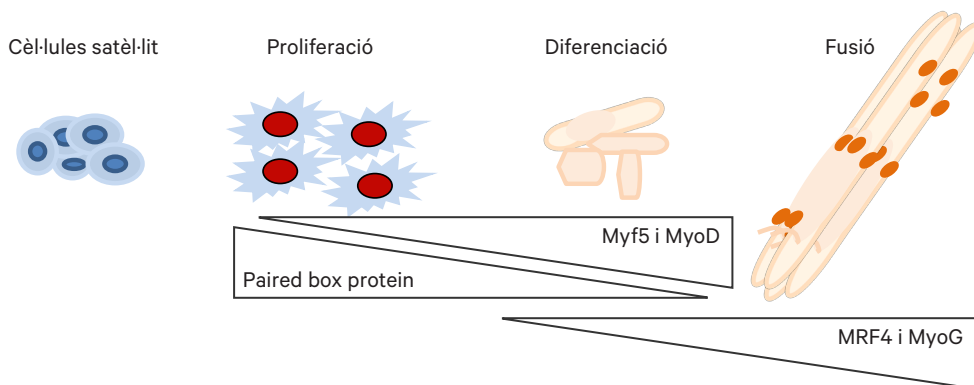


Figura 2. Esquema del fenomen de la miogènesi. A la gràfica s'observa les diferents fases de la miogènesi així com els factors implicats amb major rellevància en cadascuna d'elles.

2.1.3 Dany muscular i reparació del múscul

El dany muscular es defineix com qualsevol lesió estructural causada per una noxa. Generalment, es degut a un excés de càrrega, el que motiva un augment en la potència necessària per poder realitzar la contracció. Tot i que s'ha de tenir en compte què, factors com la inflamació, l'estrès oxidatiu, la hipoxèmia, la hipercàpnia, l'envelliment, la desnutrició o la immobilització també poden generar dany muscular (46).

El mecanisme de dany-reparació muscular es pot dividir en tres parts: lesió, fagocitosi-inflamació i reparació amb eventual restauració de la funció muscular. Resultant del dany muscular també pot esdevenir la necrosi cel·lular degut a la ruptura de la membrana o a l'activació de proteases dependents del calci. A nivell ultraestructural també poden produir-se ruptures dels sarcòmers (47). Per tant, aquesta cadena de fets va seguida d'una invasió de cèl·lules inflamatòries dins del teixit muscular. En primer lloc els neutròfils i posteriorment dos subclasses de macròfags: els M1, que secreten citocines inflamatòries i promouen la fagocitosi del material necròtic cel·lular i la proliferació de cèl·lules satèl·lit; i els M2, que produeixen citocines anti-inflamatòries que són fonamentals per la diferenciació mioblàstica i la regeneració. Ambdues poblacions de macròfags són fonamentals per la correcta activitat miogènica (48).

Encara a dia d'avui, els mecanismes moleculars intracel·lulars que generen dany muscular no són ben coneguts. Sembla ser, que un possible augment del calci precedent del reticle sarcoplasmàtic produiria per una part, una lipòlisi de la membrana cel·lular i degradació dels enzims i per altra, l'activació de la calpaina, una proteasa citoplasmàtica responsable de la degradació de proteïnes del citoesquelet (desmina i α -actina) (49).

La restauració o no de la disfunció muscular que es pot produir després d'una lesió és depenent de variables associades amb les característiques d'estímul (intensitat, durada, tipus) i la integritat dels mecanismes de reparació. Remodelació és el procés en el qual es modifica el fenotip muscular amb canvis en l'expressió de diferents isoformes de MyHC, així com altres modificacions metabòliques i funcionals. La regeneració o reparació muscular esdevé exitosa quan després de la lesió s'aconsegueix novament la integritat estructural.

2.1.4 Epidemiologia de la disfunció muscular perifèrica

La prevalença de disfunció muscular varia en funció de la malaltia o procés inicial desencadenant.

En els pacients de les unitats de crítics la prevalença de disfunció muscular perifèrica oscil·la entre el 25% al 100%, segons els diferents estudis (50–53). En aquesta població, la disfunció muscular perifèrica incrementa la mortalitat (54,55).

Varis estudis descriptius han demostrat de forma consistent que la MPOC també s'associa a pèrdua de força i resistència musculars, especialment a les extremitats inferiors (56–58). Aquesta alteració és més prevalent en estadis avançats de la malaltia, arribant a afectar quasi un 40% dels pacients, però es troba ja present en un 28% d'aquests en estadis inicials de la malaltia (59). La disfunció muscular perifèrica en els pacients amb MPOC s'ha associat a una disminució de la capacitat d'esforç (60–62) empitjorament dels símptomes durant l'exercici (56) i pitjor qualitat de vida (63,64). No només això sinó que també s'ha relacionat a una major mortalitat(41) i a un risc superior de patir exacerbacions (65).

2.1.5 Factors implicats en la disfunció muscular perifèrica

Malgrat que la disfunció muscular esquelètica pot afectar tant a músculs respiratoris com als perifèrics, els factors implicats són diferents. Per aquest motiu, en la present tesi únicament es revisarà allò que se'n sap dels músculs perifèrics. La descripció de la disfunció d'aquests músculs està fonamentalment basada en les alteracions trobades a nivell del quàdriceps. A nivell molecular, la disfunció muscular perifèrica sembla ser deguda a un desequilibri entre la síntesi i el catabolisme de les proteïnes musculars, aquest fenomen es coneix també com a *turnover*. Seguidament es descriuran els factors que més freqüentment estan implicats en l'alteració del recanvi proteic muscular.

- **Immobilitat**

La immobilitat produeix un efecte negatiu tant quantitatiu com qualitatiu sobre el múscul esquelètic. Aquesta produeix un descens de la síntesi de proteïnes i també una activació dels gens lligats a l'atròfia muscular (66,67). Per tant, desencadena també una activació del catabolisme proteic (66,67). Aquest desequilibri en el *turnover* muscular contribueix a una reducció de la capacitat aeròbica (68) i de la contractibilitat (69), així com un increment de l'atròfia muscular que s'associa, a més a més, amb alteracions ultra estructurals (69).

En pacients amb MPOC, actualment es creu que la disminució en l'activitat física és la principal causa de la disfunció muscular perifèrica. La reducció de l'activitat física ja sigui secundària a la limitació ventilatòria, a l'estil de vida o a la depressió reactiva que sovint acompanya la malaltia és molt freqüent en els pacients amb MPOC(70,71). Els resultats són similars als que presenten pacients amb immobilització o desús d'un grup muscular, produint fibres de menor mida i augment de la proporció de les tipus II (72). No obstant això, aquests canvis poden ser reversibles, almenys parcialment amb l'entrenament (73,74).

- **Inflamació sistèmica:**

La presència d'inflamació sistèmica a través de diverses vies s'ha descrit que altera el *turnover* de proteïnes musculars. Diverses citocines inflamatòries poden conduir a l'activació de diferents vies cel·lulars, produint atròfia i/o disfunció muscular mitjançant apoptosi, autofàgia, estrès oxidatiu i activació de sistemes catabòlics com el de la ubiquitina (66,67,75). A més a més, certes citocines com el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) poden inhibir *per se* la contracció muscular (76).

La inflamació sistèmica s'ha postulat com un dels principals factors implicats en la disfunció muscular perifèrica, per exemple en els pacients amb sèpsia greu (66,67) (66). A més, en voluntaris sans s'ha pogut observar que quan se'ls subministren endotoxines es produeix un descens en la síntesi proteica muscular (77). En els pacients amb cardiopatia crònica, la reducció de flux sanguini en els músculs perifèrics provoca un increment en la inflamació i en els nivells d'estrès oxidatiu que finalment es reflexa també en un augment de la degradació proteica muscular (78).

En els pacients amb MPOC, també s'han involucrat a diverses citocines inflamatòries com el TNF- α en els processos de degradació de proteïnes musculars (apoptosi, autofàgia i activació del sistema catabòlics com el de la ubiquitina) (75) i a l'augment de l'estrès oxidatiu, que associats amb altres factors com són l'enllitament i els fàrmacs esteroides poden contribuir a la disfunció muscular perifèrica (41,75,79). Inclús en aquests pacients s'ha descrit un augment de cèl·lules inflamatòries en el múscul (80–82) tot i què, existeixen encara discrepàncies a la literatura en quant als nivells locals de citocines. Si bé, alguns autors han trobat majors nivells de citocines inflamatòries en el quàdriceps dels pacients amb MPOC (82), altres han evidenciat el contrari (83,84).

- **Alteracions de vitamines i hormones:**

En els últims anys, s'ha associat la disfunció muscular perifèrica amb la deficiència en la vitamina D [25 (OH) VitD], molt freqüent tant en persones sanes adultes, com en diverses patologies cròniques(85). Aquest dèficit també s'ha associat amb l'existència d'atròfia en les fibres musculars de tipus II (86,87). D'altra banda, els suplementes de vitamina D han demostrat que augmenten tant la mida com la proporció d'aquest tipus de fibres(88,89). Finalment, alguns estudis han observat una associació entre els nivells de vitamina D i la força muscular tant en població sana (90) com en població d'edat avançada (91–93).

En els pacients amb MPOC actualment està en debat el paper del dèficit de vitamina D en la disfunció muscular perifèrica. En ells s'ha descrit una correlació entre els nivells d'aquesta vitamina i la gravetat de la malaltia (94) així com amb la progressió del deteriorament de la funció respiratòria i el risc d'exacerbacions (90,95,96). Diversos factors poden afavorir el dèficit de vitamina D en els malalts amb MPOC. D'una banda s'ha descrit una ingesta insuficient de la vitamina, almenys en la població espanyola (85) i d'altra els pacients tendeixen a reduir el temps fora de casa a mesura que avança la malaltia (97), el que afectaria la síntesi de la vitamina. Alguns autors suggereixen que el tractament amb Vitamina D durant la rehabilitació en aquells pacients MPOC que presenten dèficit d'aquesta vitamina podria tenir efectes beneficiosos (98).

En els pacients amb MPOC també s'han descrit alteracions hormonals que podrien tenir un paper sobre el *turnover* proteic muscular. L'hormona del creixement (GH) augmenta la producció del factor de creixement associat a la insulina (IGF -1), que al seu torn intervé en la síntesi proteica i inhibeix la degradació de les mateixes. Tot i que els nivells de GH solen ser normals en els pacients amb MPOC, la interacció entre GH i IGF -1 sembla estar alterada (99). D'altra banda, la testosterona, hormona anabolitzant que augmenta la síntesi proteica muscular, podria també estar disminuïda en alguns pacients amb MPOC contribuint així a reduir la massa muscular (100). No hi ha fins avui estudis que hagin valorat aquests factors en pacients amb bronquièctasis.

- **Hipòxia-Hipercàpnia:**

Les alteracions de les concentracions en sang de l'oxigen i del diòxid de carboni tenen efectes sobre el *turnover* de proteïnes musculars, com s'ha demostrat en pacients amb MPOC.

La hipòxia pot augmentar el nivell d'inflamació sistèmica i d'estrès oxidatiu, així com el desequilibri proteic, l'apoptosi i les alteracions en la regeneració muscular (101–105). Tot això pot conduir a una reducció en la força i en la resistència muscular.

La hipercàpnia per la seva banda pot produir també disfunció muscular (106), encara que en general, aquesta última és producte més de l'acidosi secundària, que indueix al desequilibri proteic (107) i afecta també directament a la contracció muscular (106).

Les alteracions dels gasos respiratoris (hipoxèmia i/o hipercàpnia) també podrien contribuir en la disfunció muscular perifèrica en els pacients amb sèpsies greus que poden associar-se a la síndrome de distrés respiratori originant problemes de ventilació (67). No hi ha estudis específics sobre l'impacte de les alteracions dels gasos respiratoris sobre el múscul en malalts amb bronquièctasis.

- **Fàrmacs:**

Els glucocorticoides activen la degradació de proteïnes musculars a través de la activació de la via de la ubiquitina-proteosoma i l'apoptosi (108–110). En els pacients a les unitats de crítics sovint són tractats amb aquests fàrmacs i amb relaxants musculars que també contribueixen a l'aparició de la disfunció muscular perifèrica (67). D'altra banda, els pacients amb MPOC, sobretot en períodes d'exacerbacions, es sotmeten també a tractaments amb corticoides sistèmics (111).

- **Tabac:**

El tabac que és la principal noxa a la MPOC, també s'ha implicat en la disfunció muscular perifèrica. El tabac, en si, pot també donar lloc a pèrdua de massa muscular augmentant la proteòlisi, l'apoptosi, l'autofàgia i mitjançant mecanismes epigenètics (80,112–114). També produeix un augment de la inflamació sistèmica i de l'estrès oxidatiu (80). Tot això, pot disminuir la proporció de fibres de tipus I, lesiona les fibres en general i redueix l'activitat mitocondrial (112).

Per tant, als pacients amb diverses malalties, per exemple sèpsies greus, cardiopatia, MPOC o estància a unitats de cures intensives, etc., es produeix un desequilibri entre la síntesi i el catabolisme de les proteïnes musculars contribuint de forma determinant a la disfunció muscular perifèrica (figura 3).

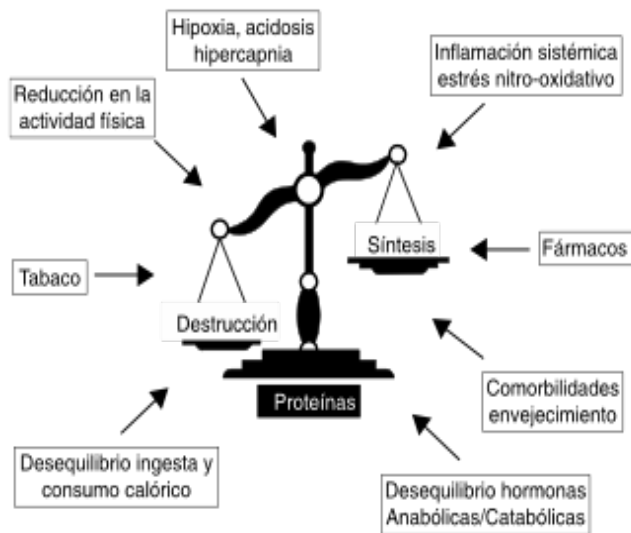


Figura 3. Factors implicats en l'aparició del desequilibri entre síntesi i degradació proteica. Presa amb autorització de: Gea J, Martínez-Llorens J, Barreiro E. Alteraciones nutricionales en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Med Clin (Barc)*. 2014;143:78-84

2.1.6 Alteracions estructurals musculars

A banda d'aquest desequilibri entre la síntesi i la degradació de proteïnes musculars que contribueixen a la disfunció muscular també s'ha descrit que existeixen alteracions estructurals. La majoria d'estudis sobre la estructura muscular s'han realitzat a nivell del quàdriceps, més concretament en el *vastus lateralis*. En pacients ingressats a les unitats de cures intensives s'ha descrit a la literatura que hi ha una pèrdua de fibres musculars tant de tipus I com II, amb atròfia de les mateixes (51) i disfunció mitocondrial (115). En els pacients amb MPOC, en el *vastus lateralis* del múscul quàdriceps s'han descrit troballes anormals com fibres de menor mida (116,117), així com un augment de la proporció de les de tipus II i que és proporcional a la gravetat de la malaltia (116-119). També, s'ha descrit una reducció del nombre de contactes capil·lars per fibra (116,120), encara que es conserva la relació de capil·lars per àrea muscular. Finalment, s'ha demostrat una associació entre el nombre de contactes capil·lar-fibra muscular amb la gravetat de la malaltia i la capacitat per realitzar exercici (120). També s'ha descrit l'existència de dany muscular a la MPOC, que sembla estar present ja en estadis inicials de la malaltia (121), i s'associa a alteracions en la reparació. Si bé el nombre de cèl·lules satèl·lit al múscul està preservat (81,122), sembla que la seva capacitat regenerativa està alterada, cosa que es demostra per l'elevat nombre de nuclis interns i la disminució de marcadors de regeneració (123).

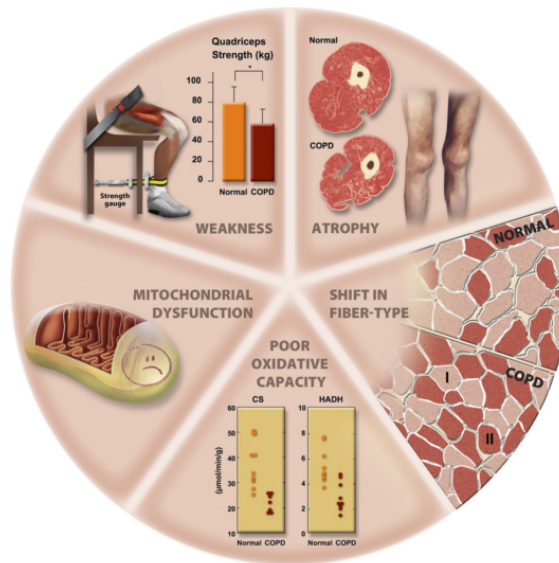


Figura 4. Efectes a nivell del múscul quàdriceps dels pacients amb MPOC. Presa de Maltais F. *An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease.* Am J Respir Crit Care Med. 2014;189:e15-62.

2.2 Alteracions nutricionals

Les alteracions nutricionals són variades i depenen de la malaltia i les característiques de cada pacient. A continuació es descriu breument les que més freqüentment s'associen a malalties respiratòries així com els mecanismes implicats.

2.2.1 Tipus d'alteracions nutricionals

La **caquèxia** és l'alteració nutricional de majors conseqüències per als pacients i per tant, la més estudiada. La caquèxia, en realitat, és una síndrome metabòlica complexa associada a diferents malalties i que es caracteritza sobretot per una pèrdua de massa muscular acompanyada o no de disminució de greix (124). Habitualment, també s'associa amb anorèxia, inflamació sistèmica, resistència a la insulina i augment de la degradació de proteïnes musculars (124).

A la pràctica clínica, s'identifica la caquèxia en aquell pacient que ha perdut un 5% de la seva massa corporal en els últims mesos i que presenta almenys una d'aquestes característiques: disfunció muscular, fatiga, anorèxia, estar per sota de l'índex de massa lliure de greix (FFMI) o alteracions en l'analítica, com l'anèmia (hemoglobina menor 12 gr/dl), hipoalbuminèmia (albúmina menor 3.2 gr/dl) o marcadors inflamatoris (proteïna C reactiva, PCR, o IL6) elevats (124).

La caquèxia és present en múltiples patologies sent la més estudiada l'associada al càncer (124-126), encara que també s'ha descrit caquèxia secundària a patologies cròniques cardíques (127,128), respiratòries (124,129) i renals (124).

La presència de caquèxia empitjora el pronòstic del pacient independentment de la malaltia, associant-se amb major mortalitat (124,127,129,130). En pacients amb MPOC també s'ha descrit que la pèrdua de massa muscular comporta empitjorament a la qualitat de vida i en el pronòstic de la malaltia (131,132).

La desnutrició és el trastorn que és present en múltiples situacions quan es combina un desequilibri entre el consum energètic i la despesa calòrica (133). La desnutrició es defineix com un estat patològic resultant d'una dieta deficient en un o diversos nutrients essencials o a conseqüència d'una mala assimilació dels aliments(133). Segons l'Organització Mundial de la Salut, existeixen dos tipus de desnutrició: la desnutrició aguda que és aquella en què es presenta una deficiència de pes per l'alçada; la desnutrició crònica que es presenta quan existeix retard d'alçada per l'edat, freqüentment en situacions de pobresa, finalment la desnutrició global que és la deficiència de pes per a l'edat (133). A la pràctica clínica la valoració de la desnutrició es realitza mesurant l'índex de massa corporal (IMC) i generalment es considera que un pacient està desnodrit quan aquest valor és inferior a 18.5 kg/m² (133).

2.2.2 Epidemiologia

En els pacients amb càncer, en el moment del diagnòstic més del 50% presenten alguna alteració nutricional, sent la més freqüent la pèrdua de pes.. No obstant això, actualment la prevalença de caquèxia associada als pacients amb càncer és desconeguda, encara que aquesta és present en el 75% dels pacients que moren per càncer (126,134). D'altra banda, en els pacients amb insuficiència cardíaca evolucionada, la prevalença de caquèxia és del 16% (127,135). En els pacients amb MPOC, actualment es desconeixen les dades de prevalença de caquèxia. No obstant això, en aquesta població s'ha estudiat més la desnutrició. En concret, les pèrdues de pes sense causa aparent podien ocórrer fins al 50% dels malats amb estadi greu; però també en el 10-15% dels malalts en estadi lleu-moderat (132). Aquesta pèrdua de pes dels pacients amb MPOC presenta una gran variabilitat geogràfica, mentre que als Estats Units, Europa del Nord i de l'Est aquestes alteracions afecten el 10-30% dels pacients (136), a Espanya el baix pes afecta únicament al 2-3% de la població amb MPOC (137). Clàssicament en pacients amb fibrosi quística es produeix desnutrició. De fet, aquesta és una complicació molt freqüent en aquesta malaltia i es troba en el 20% dels pacients, influint en el seu pronòstic (138).

2.2.3 Factors fisiopatològics

S'han dedicat notables esforços encaminats a identificar el factor o els factors implicats en la caquèxia i en la pèrdua de pes. Actualment es creu que es produeixen per la combinació de múltiples factors, que tot i la diversitat de patologies que les poden arribar a causar, serien comuns a moltes d'elles.

- **Anorèxia**

L'anorèxia és un component universal de la caquèxia, encara que també podria ser-ne la conseqüència(134). No obstant això, el que si sembla que s'estableix un cercle de retroalimentació positiva entre la caquèxia i l'anorèxia (134).

En els pacients amb neoplàsies, l'anorèxia que presenten pot ser secundària a l'efecte local del càncer; per exemple, en aquells localitzats al coll o l'esòfag, així com deguda als tractaments que reben aquests pacients pel seu procés neoplàsic (139,140).

En els pacients amb insuficiència cardíaca crònica així com en la MPOC s'ha descrit que es produeixen alteracions de la ingesta calòrica, com a conseqüència de la presència de dispnea (134). Fins i tot en pacients amb insuficiència cardíaca dreta crònica, la congestió venosa a nivell hepàtic i intestinal produeix hepatomegàlia i fins i tot ascitis, produint una disminució del volum de l'estómac (135). A més en pacients amb MPOC, el tabac ja és en si mateix un anoroxigen d'efecte central (32).

- **Inflamació sistèmica**

La presència de certes citocines inflamatòries com el TNF α , IL6 i IL1 s'han descrit com a factors implicats en la caquèxia (134). Així, el TNF α que també es denomina caquectina (141) és sintetitzat fonamentalment pels macròfags i actua a través dels seus receptors, el tipus 1 i 2. Aquest produeix efectes sobre el creixement cel·lular, angiogènesi inflamació i immunomodulació (141,142). En estudis realitzats *in vitro* l'administració crònica de TNF α augmenta la taxa de degradació de les proteïnes musculars a través de l'activació del sistema proteolític de la ubiquitina-proteosoma i de l'apoptosi (143). També tindria efectes negatius sobre la síntesi de proteïnes musculars, ja que impedeix la fosforització del factor de transcripció FOXO(143). L'administració d'anticossos anti-TNF α *in vitro* revertiria aquests efectes (144). En pacients amb alta producció de TNF α , com en el càncer o l'endotoxèmia, o en subjectes sans als que s'administra exògenament el TNF α s'associa amb una resistència perifèrica a la insulina que també contribueix a la disminució de la síntesi proteica (143). El TNF α també pot produir un increment de l'activitat termogènica del teixit adipós marró (141-143).

L'administració d'anticossos anti-IL6 en ratolins amb adenocarcinoma de còlon, presenta resultats controvertits ja que en alguns estudis es reverteix la caquèxia, encara que en altres no presenta efectes (143). La IL6 fonamentalment té efectes a nivell de la gluconeogènesi hepàtica (143). Al seu torn, la IL1 té efectes anoròxigs fonamentals, així com pirogènics (144).

A més, en situacions d'inflamació sistèmica es poden activar factors de transcripció nuclear, com el NF- κ B, responsable al seu torn, de la regulació de la resposta inflamatòria, activació de la degradació proteica i aparició d'anorèxia (145).

Aquestes citocines inflamatòries s'han descrit que es troben en pacients amb MPOC i que poden activar diferents processos biològics i vies metabòliques que afavoreixen la desnutrició (32,80,131,146). En pacients amb bronquièctasis no associades a fibrosi quística en fase estable Gale *et al.* han descrit elevació sèrica d'IL6 (147).

- **Desequilibri Energètic**

El desequilibri energètic s'ha descrit fonamentalment en la desnutrició associada als pacients amb malalties respiratòries cròniques. En concret els pacients amb MPOC presenten un augment de la despesa energètica basal. Aquesta, s'estima en un 120% del normal, a causa fonamentalment d'incrementar el treball respiratori amb relació en l'obstrucció i el desavantatge en la mecànica ocasionat per la hiperinsuflació pulmonar (142) A més, diverses circumstàncies com les exacerbacions que pateixen aquests pacients o els que tenen fibrosi quística empitjoren encara més aquest escenari (75,138).

- **Activitat física**

Un altre factor que incideix directament en l'estat nutricional, tant en la simple desnutrició com en la caquèxia, principalment en pacients amb insuficiència cardíaca crònica i MPOC és la disminució en el nivell d'activitat física (143). És més, en aquests pacients s'ha demostrat que al incrementar l'activitat física es pot afavorir també la recuperació de l'estat nutricional (144).

- **Alteracions hormonals**

Un altre factor a destacar, respecte de la disfunció muscular i les alteracions nutricionals, seria el desequilibri entre hormones anabòliques i catabòliques que s'ha demostrat en pacients amb càncer i MPOC. En aquests últims, diversos estudis han mostrat que existeix una disminució dels nivells circulants d'hormones anabolitzants

com la testosterona, l'hormona del creixement i el factor de creixement associat a la insulina (99,100). D'altra banda, en pacients amb fibrosi quística, fins i tot s'administra hormona de creixement exògena produint efectes sobre la desnutrició, encara que sense efectes sobre el pronòstic ni la qualitat de vida (146). Tampoc hi ha estudis sobre aquest aspecte en bronquiectasis no associades a fibrosi quística.

- **Hipoxèmia- hipercàpnia**

En pacients amb MPOC, s'ha descrit que la hipòxia influeix en la producció d'uns quants pèptids implicats en la gana (leptina, ghrelina i proteïnasa activada per AMP), reduint alhora les concentracions de determinades hormones anabolitzants i provocant inflamació i estrès oxidatiu a nivell sistèmic a través del sistema nerviós simpàtic (148). D'altra banda, en aquest cas, la hipercàpnia s'associa freqüentment a acidosi que pot induir un descens a la reserva energètica i desequilibri entre síntesi i destrucció proteiques (32).

En multitud de malalties cròniques les alteracions nutricionals vénen produïdes per la combinació de múltiples factors com es mostra en la següent taula de resum (Taula 4):

Taula 4. Factors implicats en les alteracions nutricionals en funció de la malaltia o procés amb el que s'associa com a manifestació sistèmica.

FACTOR	MALALTIES
Anorèxia	Càncer Insuficiència cardíaca crònica MPOC
Inflamació	Càncer Sèpsia MPOC
Desequilibri energètic	MPOC Fibrosi quística
Activitat Física	Insuficiència cardíaca crònica MPOC
Alteracions hormonals	MPOC Fibrosi quística
Hipoxèmia-Hipercàpnia	MPOC

II. HIPÒTESI

Basant-nos amb tots els arguments plantejats en la Introducció de la present tesi, s'ha observat que existeixen diversos factors que podrien explicar la presència de manifestacions sistèmiques existents en pacients amb bronquièctasis no associades a fibrosi quística, semblants a les d'altres malalties respiratòries cròniques, ja que comparteixen aspectes fisiopatològics amb la MPOC.

En aquesta tesi doctoral es planteja la següent Hipòtesi de treball:

- 1** Existeixen manifestacions sistèmiques, com alteracions nutricionals i disfunció muscular esquelètica entre d'altres, en els pacients amb bronquièctasis no associades a fibrosi quística.

III. OBJECTIUS

Objectiu primari:

Avaluar la potencial associació entre les bronquièctasis no associades a fibrosi quística i la funció - estructura dels músculs perifèrics dels pacients.

Objectiu secundari:

- 1** Descriure la presència d'altres manifestacions sistèmiques associades, com alteracions nutricionals, així com canvis en la capacitat d'exercici i el nivell d'activitats de la vida diària en els pacients amb bronquièctasis no associades a fibrosi quística
- 2** Descriure la forma de presentació d'aquestes eventuais manifestacions sistèmiques (fonamentalment disfunció muscular perifèrica i alteracions nutricionals) en funció de la gravetat de la malaltia.
- 3** Analitzar les relacions entre les mencionades manifestacions sistèmiques de les bronquièctasis amb la funció respiratòria o amb els marcadors sèrics d'inflamació sistèmica.

IV. MATERIALS I MÈTODES

1. Disseny de l'estudi i aspectes ètics

La present tesi té un disseny tipus cas-control. La inclusió de pacients es va realitzar entre febrer de 2014 i abril del 2015. El protocol fou dissenyat d'acord als estàndards ètics de la nostra institució, així com la declaració de Helsinki per a estudis en humans (149). Per al desenvolupament del present protocol es va contar també amb l'aprovació del Comitè Ètic de la nostra institució i totes les persones que varen participar varen signar el corresponent consentiment informat després de rebre una explicació detallada dels objectius de l'estudi, tècniques utilitzades i eventuais efectes secundaris.

2. Població d'estudi

La mida de la mostra per a aquesta treball fou calculada a partir d'estudis del nostre grup sobre disfunció muscular en pacients amb MPOC, utilitzant el programa GRANMO i com a variable de càlcul el canvi en el percentatge de fibres de tipus II en el vastus lateralis dels pacients amb bronquièctasis.

Els malalts varen ser inclosos de forma consecutiva des de la consulta monogràfica de bronquièctasis del servei de Pneumologia, així com de diversos dispensaris de consultes externes i consultes d'especialista dels ambulatoris de l'àrea d'influència de l'Hospital del Mar de Barcelona. Per dur a terme aquest procés d'inclusió es revisaven diàriament tots els pacients de les consultes i a aquells que complien amb els criteris establerts explicats més endavant se'ls plantejava la possibilitat de participar en aquest protocol de recerca.

Els criteris d'inclusió definits per al grup de casos varen ser el diagnòstic de bronquièctasis no associades a fibrosi quística per la tècnica considerada com a gold estàndard, la tomografia axial computeritzada (TAC) i presentar estabilitat clínica en els 3 mesos previs al moment de l'inici de l'estudi. Els pacients però que presentaven antecedents d'hàbit tabàquic, comorbiditats molt rellevants que per si mateixes es coneix que podrien modificar l'estructura i/o funció muscular, o eren sotmesos a tractaments com corticoides sistèmics, antagonistes del calci, beta-bloquejants, anabolitzants, insulina, diürètics, digoxina, hormones tiroïdees, tractaments hormonals substitutius, etc., que poguessin interferir o alterar la estructura muscular o la seva funció varen ser exclosos del protocol.

Altrament, es van incloure vuit subjectes sans (controls) que es varen sotmetre al mateix protocol i presentaven característiques similars en quant a l'edat i distribució per sexes que els pacients.

3. Avaluació clínica, nutricional, funcional i de qualitat de vida

3.1 Avaluació clínica

Tots els subjectes inclosos en el protocol varen ser sotmesos a una exhaustiva i normalitzada exploració física així com es va repassar la història clínica prèvia de forma molt completa segons procediments estandarditzats.

3.2 Avaluació nutricional

Tots els subjectes es van sotmetre a una valoració nutricional mitjançant l'estudi de la bioimpedanciometria corporal. També s'inclouïa el registre del pes i la talla per al càlcul de l'índex de massa corporal (IMC). En l'estudi de la composició corporal per impedància bioelèctrica (BODYSTAT 1500, Bodystat LTD, Illa de Man, UK) es va calcular l'índex de massa lliure de greix (FFMI).

També a partir de la mostra de sang, sempre extreta en situació de dejú, es van determinar paràmetres nutricionals sèrics (colesterol, proteïnes totals, albúmina, temps de protrombina i hemoglobina).

3.3 Funció respiratòria convencional

L'estudi de la funció pulmonar va constar d'una espirometria forçada amb prova post broncodilatadora (Easy-One Spirometer, ndd Medical Technologies, Zürich, Suïssa), determinació de volums estàtics a partir de l'estudi pletismogràfic corporal (Body plethysmograph, Masterlab, Jaeger, Würzburg, Alemanya) a més a més, es va mesurar la transferència de monòxid de carboni (DLCO) amb l'analitzador de gas inclòs en el Masterlab (citada anteriorment). La realització de les proves funcionals van ser realitzades seguint les guies i normatives tant nacionals com internacionals (26,148,150,151). Es van utilitzar els valors de referència per a població mediterrània per a totes les variables funcionals (26,152,153). Es varen definir com a anormalitats ventilatòries, les següents troballes: patró obstructiu ventilatori, una relació entre el volum expiratori forçat en el primer segon respecte la capacitat vital forçada ($FEV_1/FVC < 70\%$) i la gravetat amb el valor del FEV_1 % del predictiu (28) i el patró ventilatori restrictiu quan la FVC i la capacitat pulmonar total (TLC) $< 80\%$ predictiu i $FEV_1/FVC > 70\%$ (26). La determinació de la saturació d'oxigen va ser presa amb un oxímetre portàtil Nonin 9500 (Nonin Medical Inc., Plymouth, Minnesota EE.UU.)

3.4 Funció dels músculs

3.4.1 Força dels músculs respiratoris

Es va realitzar una valoració de la força dels músculs respiratoris mitjançant tècniques no invasives i voluntàries que inclouen la mesura de la pressió estàtica a la boca, tant inspiratòria màxima (PIM) com espiratòria màxima (PEM) i pressió nasal inspiratòria màxima (SNIP). També es va mesurar en tots els subjectes la capacitat de tos mitjançant la mesura del pic flux de tos (PFT). Breument es descriurà com es van realitzar totes aquestes proves:

La determinació de la PIM, com la PEM i la SNIP es van realitzar segons la normativa SEPAR(112). Per a la mesura de les pressions màximes a la boca es va utilitzar una peça bucal ocluable (SIBEL, Barcelona, España), amb un petit orifici per a prevenir el tancament glòtic durant la PIM i minimitzar la participació dels músculs buccinadors durant la PEM. La maniobra de PIM es va realitzar des de volum residual (RV), mentre que la PEM es va efectuar des de TLC (154). La peça bucal es connectava a un manòmetre de pressió (TSD 104, Biopac Systems) i la seva senyal es va registrar mitjançant un polígraf digital (Biopac Systems). Es va incloure en l'anàlisi el valor màxim obtingut en tres maniobres acceptables i amb una variació inferior al 20%(154), expressant-se els valors com a relatius als de referència per a població mediterrània (155).

La SNIP és una prova dinàmica i no invasiva que valora la força muscular inspiratòria. Es realitza mitjançant un dispositiu col·locat en un orifici nasal connectat al mateix manòmetre (TSD 104, Biopac Systems, Goleta, CA. EE.UU.), la senyal de la qual també es va registrar amb el polígraf digital citat anteriorment (Biopac Systems, Goleta, CA. EE.UU.). Els subjectes van realitzar inhalacions màximes des de capacitat residual funcional (FRC). Es va triar el valor màxim d'entre 10 maniobres (156). Els valors es van expressar com absoluts, considerant absència de disfunció dels músculs inspiratoris si eren superiors a 60 cm H₂O en dones i 70 cm H₂O en homes (157).

Finalment es va realitzar la mesura del PFT, demanant al subjecte que fes un cop de tos dintre d'una mascareta naso-bucal connectada a un mediador del pic flux des de capacitat pulmonar total (Mini-Wright Standard Peak Flow Meter, Clement Clarke International, Harlow, UK) un mínim de 3 vegades, seleccionant el valor més elevat(158). Aquesta prova avalua fisiològicament la capacitat de tossir de forma efectiva (és a dir, la eficàcia per a mobilitzar les secrecions pulmonars) i és també dependent de l'esforç (força i voluntat del subjecte avaluat). Es considera que existeix un compromís de la capacitat tussígena quan el valor del PFT és inferior o igual a 270 L/min (158,159).

3.4.2 Dinamometria de pressió de la mà (handgrip)

La força dels músculs de l'extremitat superior no dominant va ser valorada en tots els subjectes. Les determinacions van ser preses en posició de sedestació i amb el colze flexionat a 90°. Durant uns segons es sol·licitava al subjecte que realitzés una pressió constant i mantinguda amb la mà, subjectant el dinamòmetre (JAMAR 030J1, Chicago, IL, EE.UU.). Segons les normatives tant nacionals com internacionals i es seleccionava el major valor de tres maniobres (41,112). Els resultats s'expressen en valor absolut així com comparats amb els de referència per a població mediterrània (160).

3.4.3 Mesura de la contracció isomètrica màxima del quàdriceps femoral (QMVC)

Mitjançant un dinamòmetre connectat a un polígraf digital (BIOPAC dinamometer, BIOPAC Systems, Schooner, CA, EE.UU.) es va avaluar la força isomètrica d'ambdues cames. La QMVC es va representar pel valor màxim de tensió registrat durant tres maniobres consecutives màximes i voluntàries de contracció isomètrica del quàdriceps. Aquestes mesures es prenen amb el subjecte assegut amb el genoll flexionat a 90° i aquest, fixat amb un dispositiu que es connecta amb el dinamòmetre i que exerceix resistència (41). Els valors s'expressen com valors absoluts i normalitzats en funció de la massa lliure de greix (FFM) (161).

3.5 Capacitat d'exercici

Tots els subjectes que van participar a l'estudi van ser valorats amb la prova de marxa de sis minuts segons la normativa actualment existent (162), per tal de valorar la capacitat d'exercici.

Les variables registrades abans i durant la prova són signes vitals, com la freqüència cardíaca i la saturació perifèrica d'oxigen, així com, el grau de dispnea i fatiga de les extremitats inferiors mitjançant l'escala de Börg modificada (escala del 0 al 10).

Per acabar, es va comptabilitzar la distància total caminada pel subjecte en un passadís poc transitat i amb el recorregut marcat, per determinar amb exactitud els metres caminats durant els 6 minuts de temps. Es van utilitzar els valors de referència publicats per Enright i col·laboradors al 1998 (163).

3.6 Activitat física

L'activitat física dels pacients i els subjectes sans que van participar en el projecte va ser analitzada a partir d'acceleròmetres biaxials (SenseWear Pro2 Armband, SWA; Body Media, Pittsburgh, PA, EE.UU.) seguint la metodologia d'estudis ja publicats per grups amb els que col·laborem habitualment (164). Després de 7 dies consecutius de registre ens els que els subjectes no havien d'alterar la seva activitat física diària, es va analitzar la informació del nombre de passes i dels METs (equivalent metabòlic) del registre total.

Posteriorment es classificaven també en funció del número de passes al dia, considerant sedentaris uns valors <5.000 passes/dia, amb baixa activitat 5.000-7.499 passes/dia, amb certa activitat 7.500-9.999 passes/dia, actius 10.000-12.499 passes/dia i molt actius > 12.500 passes/dia (165).

3.7 Qualitat de vida

La qualitat de vida relacionada amb la salut (HRQL) va ser valorada en el grup de casos mitjançant un qüestionari específic per a pacients amb bronquièctasis (Quittner Questionnaire) (166). Breument, el qüestionari Quittner és una de les poques eines específiques per a aquest tipus de pacients que està traduïda al castellà (167) i que mesura símptomes, funcionalitat i qualitat de vida. Aquest qüestionari consta de 37 preguntes amb 8 àmbits (síntomes respiratoris, físic, paper emocional i social, funcionalitat, vitalitat, percepcions de salut i l'impacte del tractament). La puntuació és del 0 al 100, una major puntuació significava menys símptomes i millor qualitat de vida (166).

3.8 Classificació de gravetat de les bronquièctasis

Els pacients inclosos en aquesta tesi doctoral varen ser classificats en funció de la gravetat de la seva malaltia mitjançant una nova eina, la classificació multidimensional o índex FACED (Taula 5). Aquesta classificació consta de 5 variables dicotòmiques: percentatge predictiu del FEV₁, edat, presència de colonització per *Pseudomonas aeruginosa*, extensió radiològica i dispnea. La percepció de dispnea va ser avaluada mitjançant l'escala modified Medical Research Council (mMRC). La mMRC és una escala amb puntuació del 0-4 on es categoritza a través de 5 expressions la que millor representa el nivell de dispnea que presenta el pacient mentre realitza una activitat (168,169).

La puntuació classifica als pacients segons la gravetat de la malaltia en lleu (0-2 punts), moderada (3-4 punts) i greu (5-7 punts) i té amb implicacions pronòstiques (170).

Taula 5. Índex FACED i puntuació per a cada variable dicotòmica.

VARIABLES	VALORS	PUNTUACIÓ
FEV ₁	Fins al 50%	0
	Menys del 50%	2
Edat	Menys de 70 anys	0
	Fins a 70 anys	2
Colonització per <i>Pseudomona Aeruginosa</i>	No	0
	Si	1
Extensió (Nº de lòbuls)	1-2	0
	Més de 2	1
Dyspnea mMRC	0-II	0
	III-IV	1

4. Processament de les mostres de sang

Les mostres es van obtenir a primera hora del matí i sempre en dejú. Es van processar segons les indicacions del nostre laboratori per a l'obtenció de sèrum i plasma. Amb aquestes mostres es va procedir a quantificar paràmetres nutricionals, reactants de fase aguda així com indicadors habituals del metabolisme osteocàlcic.

Els paràmetres nutricionals analitzats en sèrum van ser, nivell de proteïnes totals, albúmina, lípids, temps de protrombina i hemoglobina tal com s'ha mencionat anteriorment. Els reactants de fase aguda mesurats van ser proteïna C reactiva (PCR), fibrinogen i velocitat de sedimentació globular (VSG) en la primera hora. Finalment també es va quantificar per a l'estudi del metabolisme osteocàlcic la vitamina D [25(OH)Vit D], l'hormona paratiroide (PTH), calci (Ca), fòsfor (P) i magnesi (Mg).

Tots les determinacions es van realitzar seguint els procediments habituals del nostre laboratori hospitalari.

5. Processament de les mostres musculars

Los mostres musculars varen ser obtingudes de biòpsies obertes seguint la metodologia ja publicada repetidament pel nostre grup (62,171). Concretament, la mostra es va extreure de la porció denominada *vastus lateralis*, realitzada en el terç distal del múscul, més concretament en la cara antero-lateral i aproximadament uns 10 cm per sobre de la ròtula. Les mostres es van processar inicialment seguint la següent metodologia: el fragment muscular (d'aproximadament 3 mm³) es fixava en formaldehid tamponat al 4% i es traslladava a temperatura ambient per a ser posteriorment fixat en parafina. Amb aquest fragment es realitzaven els estudis de microscòpia òptica convencional (quantificació de signes de dany muscular i immuno-histoquímica per a la tipificació de fibres). Tots els processaments es varen fer de forma cega per part d'un tècnic del nostre laboratori.

5.1 Fenotip fibril·lar

La tipificació de les fibres es va realitzar utilitzant una tècnica de marcatge immunohistoquímic a les mostres de teixit muscular fixades en parafina. Dos talls consecutius de teixit es van col·locar en porta-objectes, un es va incubar amb un anticòs monoclonal per la isoforma de MyHC I (clone MHC, Biogenesis Inc., Poole, Anglaterra, UK) i l'altre amb l'anticòs monoclonal per la isoforma de MyHC II (clone MY-32, Sigma, Saint Louis, MO. EE.UU.). Utilitzant un microscopi òptic (Olympus, Series BX50F3, Olympus Optical Co., Hamburg, Alemanya) acoblat a una càmera digital d'imatges (Pixera Studio, version 1.0.4, Pixera Corporation, Los Gatos, CA, EE.UU.) i un programa de morfometria digital (NIH Image, versió 1.60, Scion Corporation, Frederick, MD, EE.UU.). De les imatges digitalitzades es varen analitzar un mínim de 100 fibres per cada mostra de teixit muscular. Primerament, es va recontar el percentatge de cada tipus fibril·lar bàsic (fibres de tipus I i de tipus II). Seguidament es va mesurar el diàmetre mínim per a cada tipus de fibra per a determinar la grandària de la secció (CSA: *cross sectional area*). Cal remarcar al respecte, que el diàmetre mínim és el que menys s'afecta per l'angle d'orientació de la fibra i permet per tant, la millor aproximació a la seva àrea de secció transversal independentment de petites desviacions d'aquesta.

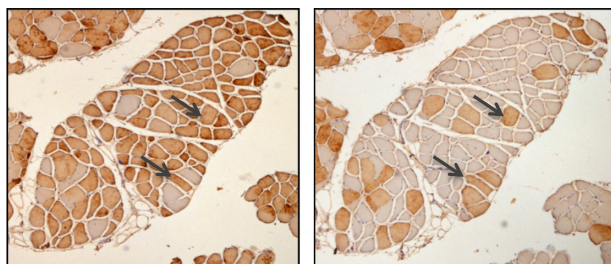


Figura 5. Tipus fibril·lars. Marcatge immuno-histoquímic en mostres de múscul incubades amb anticossos monoclonals per a la isoforma de MyHC I (esquerra) i MyHC II (dreta). Imatge del nostre laboratori.

5.2 Fracció de múscul anormal (signes histològics de dany i regeneració)

Les fraccions de múscul normal i anormal (considera aquesta última com un indicador histològic del procés de dany-regeneració) van ser avaluats seguint la metodologia publicada per el grup de Reid (172). Les fraccions de múscul normal i anormal es contaven a partir de mostres tenyides amb hematoxilina–eosina i ampliades (x400). Es superposava una xarxa rectangular de 63 quadrats (7x9) utilitzant el *software* Imaging Cell-B (Olympus Corporation) i mitjançant el microscopi òptic (Olympus BX 61, Olympus Corporation) i una càmera digital (Olympus DP 71, Olympus Corporation) es recontaven les troballes. Seguint els criteris de Reid es poden detectar 8 categories: 1) múscul normal, 2) nuclis interns, 3) cèl·lules inflamatòries, 4) depòsits de lipofucsina, 5) cèl·lules anormals, 6) cèl·lules inflamades o necròtiques 7) vasos sanguinis i 0) absència de teixit. La fracció de cadascuna de les categories es va definir pel percentatge de punts d'aquesta categoria dividida pel sumatori de les altres, exceptuant les categories 7 i 0. La porció de múscul normal equival doncs, a la fracció de la categoria 1, mentre que la fracció anormal es va calcular com el sumatori de les categories 2, 3, 4, 5 i 6 (Figura 6). En l'anàlisi posterior també es van agrupar les categories 5 i 6 ja que es consideren les més expressives de lesió muscular, mentre que la 2 és més representativa de regeneració en les seves fases precoces (123).

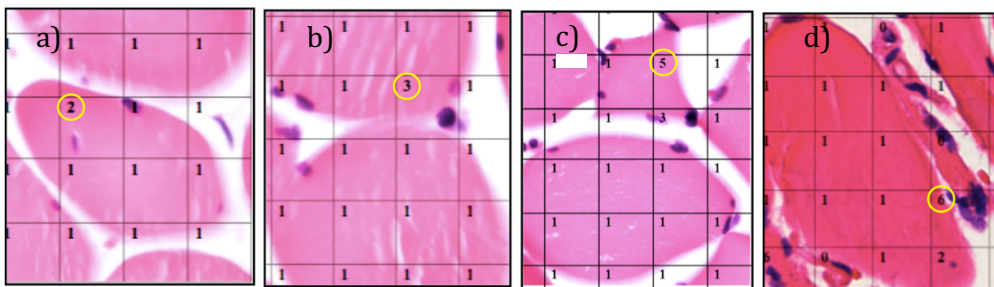


Figura 6. Estructura muscular anormal. Exemples de mostres tenyides amb hematoxilina-eosina (x 400) del *vastus lateralis* en els subjectes de l'estudi. En les mostres es poden observar algunes de les diferents categories detectades (imatges pròpies del grup). D'esquerra a dreta: a) nucli intern, b) cèl·lules inflamatòries, c) cèl·lules anormals i d) cèl·lules necròtiques.

6. Anàlisi estadístic

La normalitat en la distribució de cadascuna de les variables es va valorar mitjançant la prova de Kolmogorov-Smirnov. Les dades s'expressen com mitjana \pm desviació estàndard. Donada la distribució de les variables analitzades les comparacions a les fisiològiques i les biològiques es va fer entre el grup de sans i els pacients amb bronquièctasis no associades a fibrosi quística, mitjançant el test estadístic de la *t* d'*Student*. Les correlacions entre diferents variables varen ser analitzades amb el coeficient de correlació de Pearson i posteriorment es va realitzar un anàlisi multivariat amb un model de regressió múltiple. L'anàlisi de les dades es va dur a terme amb el *software* SPSS Statistics® (Version 20.0. IBM Corp, Armonk, NY, EE. UU.). En tots els casos la significància estadística va ser definida per un error d'alfa de $p < 0,05$.

V. RESULTATS

1. Descripció de la població inclosa

Es varen valorar un total de 70 pacients amb bronquièctasis no associades a fibrosi quística durant el període de Febrer 2014 fins a l'Abril 2015. D'aquests, 41 es varen excloure: 80% tenien història prèvia i rellevant de tabaquisme (31 dones i 2 homes), 15% havien estat intervinguts de cirurgia pulmonar prèvia per resecció de part de les bronquièctasis i finalment el 5% restant presentaven impossibilitat de realitzar les proves complementàries per diversos motius. Així doncs, finalment 29 pacients (tot dones) amb bronquièctasis no associades a fibrosi quística i en situació estable que no eren fumadores (casos) van ser incloses. Malauradament, vuit d'aquestes pacients varen refusar completar l'estudi i més concretament la biòpsia del múscul quàdriceps, però si van ser sotmeses a la resta d'avaluacions. De les 29 pacients amb bronquièctasis, malgrat que en totes es va realitzar l'estudi etiològic que incloïa l'anamnesi, comptatge d'immunoglobulines, test de la suor i biòpsia nasal, va ser impossible determinar una etiologia clara en un 40%. En el 60% restant, la causa va ser post-infecciosa, essent l'antecedent de tuberculosi pulmonar el més prevalent. En tots els casos es va descartar amb les proves pertinents la presència de fibrosi quística. Posteriorment, es va realitzar una divisió dels casos en funció de la classificació FACED de gravetat: 21 tenien malaltia lleu i 8 amb malaltia moderada. Els tractaments que es realitzaven eren variats. Cap pacient feia tractament amb corticoides sistèmics durant l'any previ a la inclusió. En referència als corticoides inhalats, 18 pacients realitzaven aquest tractament, dividint-se en 7 amb beclometasona, 6 amb budesonida, 4 amb fluticasona i finalment 1 amb ciclesonida.

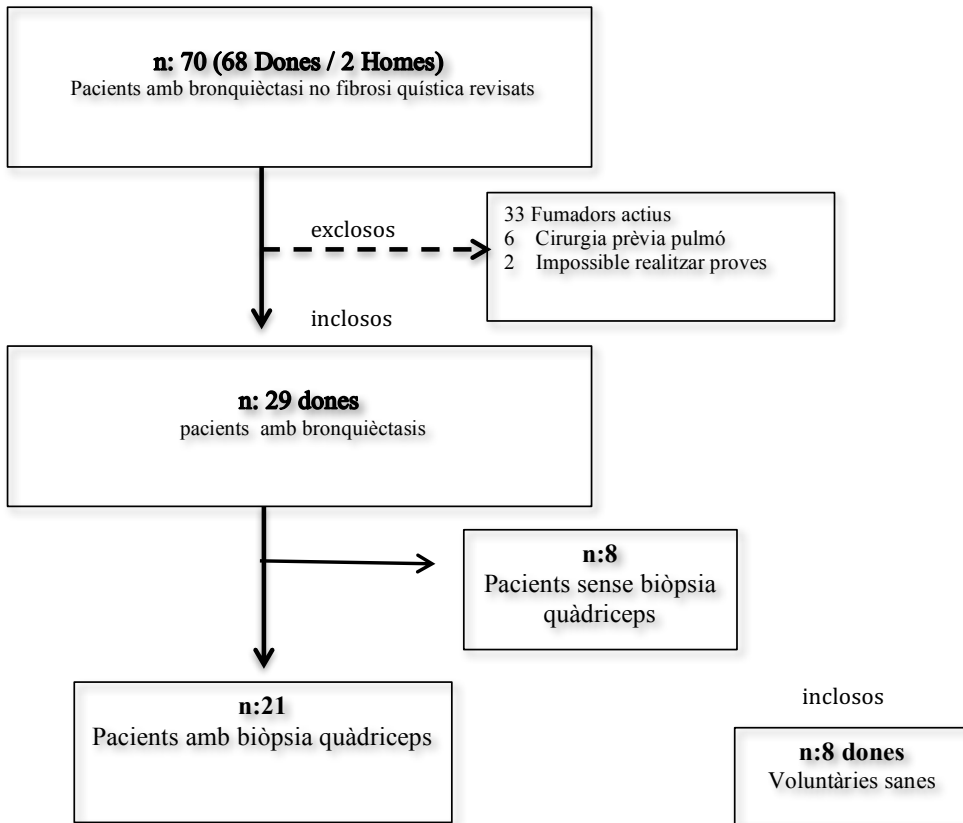


Figura 7. Diagrama de flux de pacients per a la inclusió en l'estudi.

Posteriorment es varen reclutar 8 voluntàries sanes que no havien estat mai fumadores i tenien una espirometria normal com a grup control. Entre els dos grups no hi havia diferències en quant a l'edat.

2. Característiques antropomètriques i nutricionals.

Les pacients amb bronquièctasis no associades a fibrosi quística, com es pot observar en la taula 5, presentaven diferències en quant a les variables antropomètriques i nutricionals respecte de les voluntàries sanes. Concretament una reducció del 8% en l'IMC ($p < 0.05$) i un 13% ($p < 0.001$) en el FFMI. Per altra banda, no es varen observar diferències en els paràmetres nutricionals analítics estudiats (fonamentalment albúmina, proteïnes i lípids) entre els dos grups, mostrant valors normals segons les referències del nostre laboratori (Taula 6). En el grup de pacients amb bronquièctasis tampoc no es van trobar diferències entre les característiques antropomètriques i nutricionals en funció del nivell de gravetat FACED (Taula 7).

Taula 6. Característiques antropomètriques i nutricionals de les voluntàries sanes i del grup amb bronquièctasis.

	Sanes	Bronquièctasis
Subjectes, n	8	29
Edat, anys	66 ± 8	68 ± 8
IMC, kg/m²	25.9 ± 2.4	23.8 ± 4 *
FFMI, kg/m²	17.6 ± 1.6	15.3 ± 1,6 **
Proteïnes totals, gr/dl	7.2 ± 0.4	7.1 ± 0.5
Albúmina, gr/dl	4.2 ± 0.5	4.3 ± 0.3
Triglicèrids, mg/dl	117 ± 45	97 ± 35
Colesterol, mg/dl	219 ± 54	203 ± 37

Dades expressades com a mitjana ± desviació estàndard. Abreviacions: IMC: índex de massa corporal, FFMI, índex de massa lliure de greix. Nivell de significació: *, $p \leq 0.05$; **, $p \leq 0.01$.

Taula 7. Característiques antropomètriques i nutricionals dels dos grups de gravetat (FACED) de les pacients amb bronquièctasis.

	Bronquièctasis lleus	Bronquièctasis moderades
Subjectes, n	21	8
Edat, anys	66 ± 7	75 ± 7 **
IMC, kg/m²	23.6 ± 4.0	24.4 ± 3.6
FFMI, kg/m²	15.6 ± 1.5	14.6 ± 1.8
Proteïnes totals, gr/dl	7.2 ± 0.4	7.1 ± 0.5
Albúmina, gr/dl	4.2 ± 0.5	4.3 ± 0.3
Triglicèrid, mg/dl	117 ± 45	97 ± 35
Colesterol, mg/dl	219 ± 54	203 ± 37

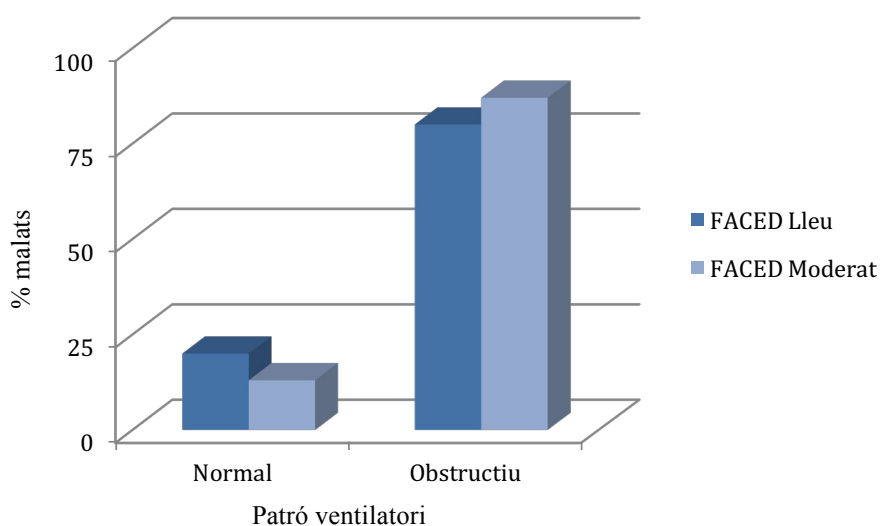
Dades expressades com a mitjana ± desviació estàndard. Abreviacions i nivell de significació: veure Taula 6.

3. Funció Respiratòria

Els valors de les proves de funció pulmonar es mostren a la taula 8, en la que es comparen els resultats de les voluntàries sanes i el total de pacients amb la malaltia. Complementàriament en la taula 9 es mostren les pacients amb bronquièctasis no associades a fibrosi quística en funció de la classificació FACED.

Com era d'esperar, del grup control totes les voluntàries presentaven uns paràmetres del funció pulmonar normal. En el cas de les pacients, un 32% també presentaven uns valor de las proves de funció pulmonar dintre de la normalitat. La resta presentaven un patró obstructiu de moderada intensitat però amb important atrapament aeri. D'aquest subgrup de pacients amb patró funcional obstructiu, 6 pacients presentaven una obstrucció lleu, moderat en 11 malaltes i greu en altres 6, segons la classificació de la ATS-ERS (28). Cap de les pacients amb bronquièctasis no associades a fibrosi quística presentaven una alteració ventilatòria restrictiva o mixta.

Quan es dividien les pacients segons la classificació FACED, el 80% de les que tenien malaltia lleu presentaven un patró obstructiu, que s'incrementava fins al 87% en el grup de malaltia moderada, sense diferències estadísticament significatives (Gràfica 1).



Gràfica 1. Percentatge de pacients amb els dos nivells de gravetat de les bronquièctasis (FACED) i el seu patró ventilatori.

Taula 8. Funció pulmonar de la població sana i de les malaltes amb bronquièctasis.

	Sanes	Bronquièctasis
Subjectes, n	8	29
FEV₁/FVC, %	79 ± 5	68 ± 9 **
FEV₁, %pred	102 ± 14	69 ± 20 ***
FVC, % pred.	97 ± 9	76 ± 16 ***
TLC, % pred.	112 ± 16	97 ± 13 **
RV/TLC, %	44 ± 7	56 ± 9 ***
DLco, % pred.	104 ± 14	74 ± 13 ***
Kco, % pred.	90 ± 13	80 ± 11

Dades expressades com a mitjana ± desviació estàndard

Abreujacions: FEV₁, volum espiratori forçat en el primer segon; % pred., % del valor predit; FVC, capacitat vital forçada; TLC, capacitat pulmonar total; DLco, capacitat de difusió del monòxid de carboni; Kco, coeficient de transferència (*Krogh*) del monòxid de carboni. Significances: *, p≤0.05, **, p≤0.01 i ***, p≤0.001

Taula 9. Funció pulmonar de les pacients amb bronquièctasis.

	Bronquièctasis lleus	Bronquièctasis moderades
Subjectes, n	21	8
FEV₁/FVC, %	68 ± 9	69 ± 10
FEV₁, %pred	73 ± 17	58 ± 25
FVC, % pred.	97 ± 9	76 ± 16 ***
TLC, % pred.	98 ± 11	93 ± 17
RV/TLC, %	54 ± 9	62 ± 7 **
DLco, % pred.	77 ± 13	64 ± 10*
Kco, % pred.	82 ± 11	74 ± 8

Dades expressades com a mitjana ± desviació estàndard
Abreviacions i nivell de significació: veure Taula 8.

4. Força muscular esquelètica

Les característiques de la força muscular esquelètica de malaltes i sanes es mostren a la taula 10, mentre que la comparació entre pacients en funció de la classificació FACED es mostra a la taula 11.

No es van trobar diferències en la força dels músculs respiratoris ni en la capacitat de tos entre les pacients amb bronquièctasis i les voluntàries sanes. Quan s'analitza el grup de pacients en funció de la classificació FACED no es veuen diferències estadísticament significatives en aquestes variables. Malgrat això, en les pacients amb bronquièctasis moderades s'observava una tendència al descens en tots els valors de les proves de funció muscular respiratòria comparades amb les malaltes lleus. En concret, el descens relatiu fou del 20% en la PIM, 16% en la SNIP, 15% en la PEM i un 14% en el PFT, encara que presentaven valors d'aquestes variables al límit de la normalitat.

En l'apartat de la força dels músculs perifèrics, les pacients amb bronquièctasis solament mostraren reducció significativa de la força de contracció voluntària màxima del quàdriceps (valors tant absoluts com normalitzats per massa magra) comparada amb les sanes. Una reducció era del 45% en valors absoluts i una mica menor (37%) quan el normalitzàvem per la massa lliure de greix. Quan en el grup de malaltes es dividia segons la classificació

FACED, la força del quàdriceps era igual en ambdós grups i solament el grup amb malaltia moderada presentava un deteriorament en la força de la mà.

A més en les pacients amb bronquièctasis no associades a fibrosis quística es va fer un subanàlisis *post hoc* de la funció muscular en funció de la presència d'obstrucció bronquial (%FEV₁/FVC<70). El grup de pacients amb obstrucció bronquial presentaven un descens estadísticament significatiu en la força dels músculs de l'extremitat inferior; QMVC/FFM% 119±34 vs 65±24 sanes i malaltes respectivament p<0.01. També presentaven un descens en la força dels músculs inspiratoris però que tanmateix es mantenia dintre dels valors de la normalitat (PIM% pred. 102±20 vs 84±24 i SNIP cm H₂O 87±18 vs 71±22 sanes i malaltes respectivament per ambdues variables, p = 0.06).

Taula 10. Força dels músculs esquelètics en les voluntàries sanes i en les pacients amb bronquièctasis.

	Sanes	Bronquièctasis
Subjectes, n	8	29
PIM, % pred.	102 ± 20	84 ± 24
SNIP, cmH₂O	87 ± 18	71 ± 22
PEM, % pred.	104 ± 21	99 ± 24
PFT, l/min.	342 ± 48	297 ± 64
Premsió de la mà, kg	22 ± 4	21 ± 7
Premsió de la mà, % pred.	117 ± 30	115 ± 39
QMVC, kg	49 ± 15	27 ± 10***
QMVC/FFM (%)	119 ± 34	75 ± 28 **

Dades expressades com a mitjana ± desviació estàndard.

Abreviacions: PIM, pressió màxima inspiratòria en boca; % pred., % del valor predit; SNIP, pressió d'inspiració nasal màxima; PEM, pressió expiratòria màxima en boca; PFT pic flux tos. QMVC, contracció voluntària màxima isomètrica de quàdriceps; QMVC/FMM, contracció voluntària màxima isomètrica del quàdriceps corregida per la massa magra lliure. Significances: *, p≤0.05, **, p≤0.01 i ***, p≤0.001

Taula 11. Força dels músculs esquelètics de les pacients amb bronquièctasis en funció de la gravetat.

	Bronquièctasis lleus	Bronquièctasis moderades
Subjectes, n	21	8
PIM, % pred.	88 ± 22	71 ± 26
SNIP, cmH₂O	74 ± 22	62 ± 22
PEM, % pred.	103 ± 22	87 ± 26
PFT, l/min.	309 ± 63	265 ± 59
Pressió de la mà, kg	23 ± 7	15 ± 5 *
Pressió de la mà, % pred.	121 ± 39	91 ± 30 *
QMVC, kg	28 ± 10	23 ± 7
QMVC/FFM (%)	72 ± 24	66 ± 16

Dades expressades com a mitjana ± desviació estàndard.
Per abreviacions i nivells de significació: veure Taula 10.

5. Capacitat d'exercici

Les pacients amb bronquièctasis van presentar una capacitat d'exercici disminuïda respecte de les voluntàries sanes, concretament del 13% (distància a la prova de la marxa dels sis minuts). No obstant això, els valors dels dos grups es mantenen dintre dels límits de la normalitat. Malgrat que tant les pacients com les sanes, mostraven nivells normals d'oxigenació tissular en repòs (saturació perifèrica d'oxihemoglobina), les pacients van presentar una dessaturació a l'esforç que no es va trobar en el grup control (Taula 12).

En l'anàlisi posterior en el grup amb bronquièctasis no associades a fibrosi quística, les malalties amb FACED moderat presentaven una reducció significativa de la seva capacitat d'esforç comparat amb el grup de pacients amb malaltia lleu (Taula 13).

Taula 12. Capacitat d'esforç i activitat física de les voluntàries sanes i les malaltes amb bronquièctasis.

	Sanes	Bronquièctasis
Subjectes, n	8	29
Distància (6MWT), m	551 ± 67	458 ± 86 *
Distància (6MWT), %pred.	109 ± 19	95 ± 13 *
SpO₂ inicial (6MWT), %	97.3 ± 0.9	96.6 ± 1.5
Δ SpO₂ esforç (6MWT), %	-0.4 ± 1.8	-3.6 ± 2**
Activitat física, passes/dia	12441 ± 4525	7009 ± 4392 **
Activitat física, METs	1.9 ± 0.3	1.5 ± 0.29 ***

Dades expressades com a mitjana ± desviació estàndard

Abreujacions: 6MWT, prova dels sis minuts de marxa; SpO₂, saturació d'oxigen (oxímetre); Δ SpO₂, percentatge de canvi entre respòs i exercici (final del 6MWT) de SpO₂; MET, equivalent del consum metabòlic.

Nivells de significació: *, p≤0.05, **, p≤0.01 i ***, p≤0.001

Taula 13. Capacitat d'esforç i activitat física en els dos grups de les pacients amb bronquièctasis.

	Bronquièctasis lleu	Bronquièctasis moderades
Subjectes, n	21	8
Distància (6MWT), m	491 ± 79	374 ± 29 ***
Distància (6MWT), %pred.	97.7 ± 13	88 ± 10 (0.06)
SpO₂ inicial (6MWT), %	96.8 ± 0.9	96 ± 1.6
Δ SpO₂ esforç (6MWT), %	- 3.7 ± 2.5	-3.4 ± 1
Activitat física, passes/dia	8499 ± 4280	3800 ± 2319 ***
Activitat física, METs	1.6 ± 0.3	1.4 ± 0.1 **

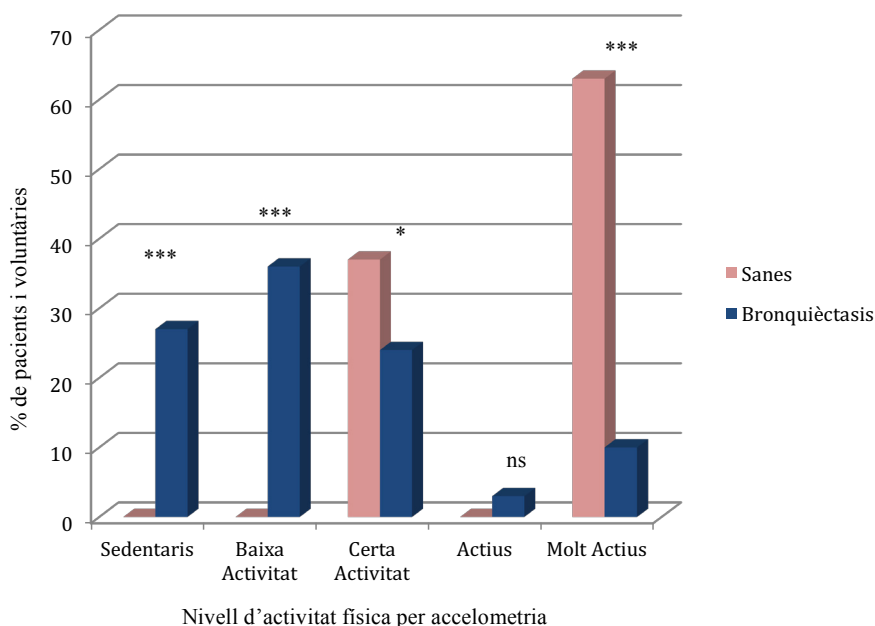
Dades expressades com a mitjana ± desviació estàndard

Per abreujacions i nivell de significació veure Taula 12.

6. Activitat física

L'activitat física de les voluntàries sanes es corresponia a un nivell que es consideraria dintre dels paràmetres normals per a subjectes sans, ja que superaven les més de 10.000 passes/dia. Cal remarcar que el 63 % presentaven un nivell d'activitat considerat com molt elevat (>12000 passes/dia) (Taula 12).

En les pacients amb bronquièctasis es produïa una reducció del 44% en l'activitat física, valorada mitjançant passes/dia. Un 27% de les malaltes presentaven sedentarisme, 36% baixa activitat i un 24% tenien cert nivell d'activitat. Solament el 13% de les malaltes van presentar un nivell normal d'activitat física (Gràfica 2). A la gràfica 2, s'observa que en la majoria de grups d'activitat física s'observen diferències estadísticament significatives entre sanes i malaltes.



Gràfica 2. Distribució del nivell d'activitat física tant en les sanes com en les pacients amb bronquièctasis. Nivells de significació: ** ns no significatiu, * $p < 0.05$, i *** $p < 0.001$

A més, destacava que en les pacients amb bronquièctasis la reducció de l'activitat física era major en el grup amb FACED moderat comparat amb les que mostraves malaltia lleu. En el primer d'aquests grups totes les pacients eren sedentàries (Taula 13).

7. Qualitat de vida relacionada amb la salut

En general, les pacients amb bronquièctasis presenten un nivell de qualitat de vida disminuït amb el qüestionari específic per a aquesta població (puntuació del 0-100). Les puntuacions inferiors en les variables analitzades amb el qüestionari *Quittner* van ser en els dominis d'impacte del tractament així com el baix nivell de percepció de salut, tant físic com psicològic, secundari a la malaltia (Taula 14).

Taula 14. Qualitat de vida de les pacients amb bronquièctasis (qüestionari Quittner).

	Malaltes amb Bronquièctasis
Subjectes, n	29
Físic	53 ± 32
Rol	76 ± 23
Vitalitat	62 ± 25
Emocions	72 ± 22
Social	66 ± 25
Com afecta el tractament	59 ± 35
Com afecta a la salut	46 ± 21
Com afecta a la respiració	69 ± 18

Dades expressades com a mitjana ± desviació estàndard

8. Inflamació sistèmica

Entre les voluntàries sanes i les pacients amb bronquièctasis no associades a fibrosi quística únicament el fibrinogen estava incrementat significativament en el segon grup (Taula 15), encara que les altres variables mostraven tendència en la mateixa direcció. L'únic reactant de fase aguda que es modificava amb la gravetat de les bronquièctasis no associades a fibrosi quística va ser la velocitat de sedimentació glomerular que era superior en el grup de FACED moderat comparat amb el de malalties lleus (Taula 16).

9. Metabolisme osteocàlcic

No es varen trobar diferències en els paràmetres del metabolisme osteocàlcic en funció de la presència de bronquièctasis (Taula 15) ni tampoc en funció de la gravetat de la malaltia (Taula 16).

Taula 15. Marcadors d'inflamació sistèmica i de metabolisme osteocàlcic de les voluntàries sanes i les malalties amb bronquièctasis.

	Sanes	Bronquièctasis
Subjectes, n	8	29
PCR, mg/dl	0.47 ± 0.70	0.77 ± 1.12
Fibrinogen, mg/dl	356 ± 39	481 ± 118 **
VSG primera hora, mm/h	13±6	23 ± 15
25 (OH) Vit D, ng/dl	24.1 ± 9.3	20.5 ± 12.9
Fosfat, mg/dl	3.1 ± 0.3	3.6 ± 0.5
Magnesi, mg/dl	1.9 ± 0.1	2.0 ± 0.1
Calci corregit, mg/dl	8.8 ± 0.5	9 ± 0.5

Dades expressades com a mitjana ± desviació estàndard

Abreviatures: PCR proteïna C reactiva, VSG velocitat de sedimentació globular, PTH: hormona paratiroide, 25(OH) Vit D: 25-hidroxivitamina D.

Significances: *, p<0.05; **, p<0.01

Taula 16. Marcadors d'inflamació sistèmica i de metabolisme osteocàlcic de les pacients amb bronquièctasis en funció de la gravetat.

	Bronquièctasis lleus	Bronquièctasis moderades
Subjectes, n	8	21
PCR, mg/dl	0.84 ± 1.31	0.58 ± 0.30
Fibrinogen, mg/dl	474 ± 103	497 ± 156
VSG primera hora, mm/h	19 ± 14	34 ± 17*
25 (OH) Vit D, ng/dl	21.5 ± 10.9	19.1 ± 18.0
Fosfat, mg/dl	3.6 ± 0.4	3.5 ± 0.7
Magnesi, mg/dl	2.2 ± 0.1	2.1 ± 0.2
Calci corregit,	9.3 ± 0.5	9.6 ± 0.4

Dades expressades com a mitjana ± desviació estàndard
Per abreviatures i nivell de significació: veure Taula 15.

10. Estructura del múscul esquelètic

Les troballes estructurals de les mostres musculars del *vastus lateralis* de les voluntàries sanes i les pacients amb bronquièctasis apareixen en la taula 17. En la taula 18 es mostra també la comparació entre les pacients en funció de la gravetat de la malaltia.

10.1 Percentatge i mida de les fibres musculars

No es van observar diferències ni en el percentatge de fibres ni en la grandària de les mateixes entre les voluntàries sanes i les pacients. Encara que en el grup de malaltes, es va trobar una disminució de la mida de les fibres musculars en el grup amb bronquièctasis moderades respecte de la de malaltia lleu i òbviament de les sanes.

10.2 Valoració del dany muscular.

No es van trobar diferències en els signes histològics de dany i reparació musculars del *vastus lateralis* ni en funció de la presència de la malaltia ni de la gravetat de la mateixa. Quan es va realitzar una anàlisi de les diferents variables morfomètriques que es valoren per calcular el percentatge de dany, segons el mètode Reid, tampoc es van trobar diferències en cap de les categories.

Taula 17. Morfometria del múscul vastus lateralis de les voluntàries sanes i les malaltes amb bronquièctasis.

	Sanes	Bronquièctasis
Subjectes, n	8	21
Fibres Tipus I (%)	38 ± 11	41 ± 16
Fibres Tipus II (%)	62 ± 10	59 ± 16
Fibres I CSA (µm²)	2346 ± 807	2363 ± 656
Fibres II CSA (µm²)	1646 ± 245	1613 ± 499
Múscul normal (%)	98.4 ± 0.51	98.8 ± 0.69
Múscul anormal (%)	1.58 ± 0.51	1.27 ± 0.7
Nuclis interns (%)	0.57 ± 0.49	0.78 ± 0.77
Cèl·lules inflamatòries (%)	0.84 ± 0.6	0.44 ± 0.34
Lipofucsina (%)	-	-
Fibres anormal (%)	0.13 ± 0.22	-
Fibres necròtiques (%)	0.04 ± 0.10	0.05 ± 0.01

Dades expressades com a mitjana ± desviació estàndard. Abreviacions: CSA, *cross sectional area*.

Taula 18. Morfometria del múscul vastus lateralis de les pacients amb bronquièctasis en funció de la gravetat.

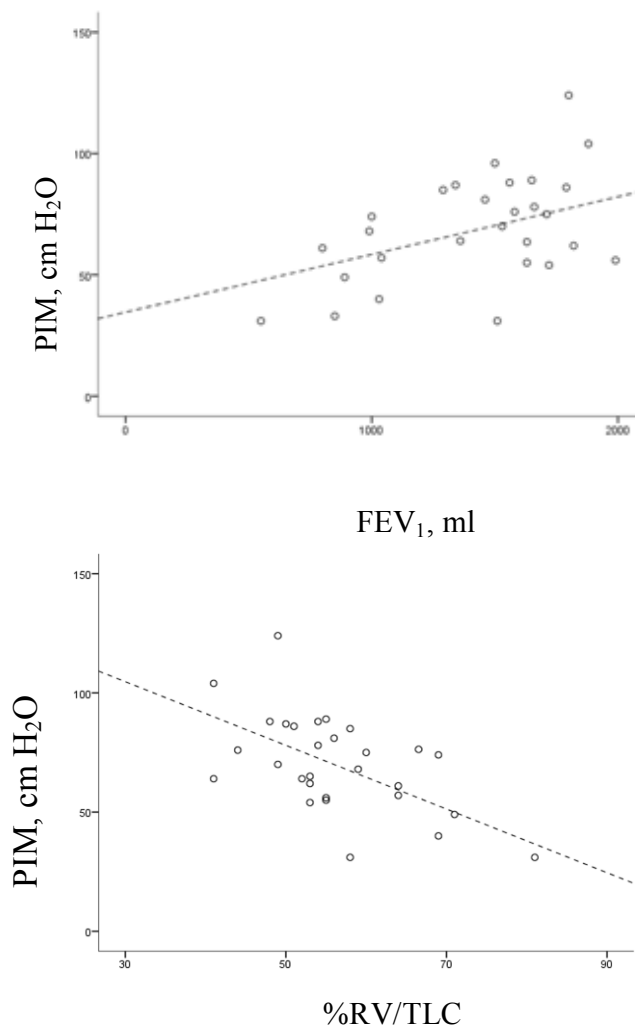
	Bronquièctasis lleus	Bronquièctasis moderades
Subjectes, n	16	5
Fibres Tipus I (%)	43 ± 17	34 ± 10
Fibres Tipus II (%)	57 ± 17	66 ± 10
Fibres I CSA (µm²)	2479 ± 545	1568 ± 810 *
Fibres II CSA (µm²)	1634 ± 480	1126 ± 168**
Múscul normal (%)	98.76 ± 0.73	98.90 ± 0.31
Múscul anormal (%)	1.24 ± 0.76	1.10 ± 0.28
Nuclis interns (%)	0.71 ± 0.85	0.82 ± 0.4
Cèl·lules inflamatòries (%)	0.48 ± 0.37	0.31 ± 0.2
Lipofucsina (%)	-	-
Fibres anormal (%)	-	-
Fibres necròtiques (%)	0.06 ± 0.02	0.05 ± 0.01

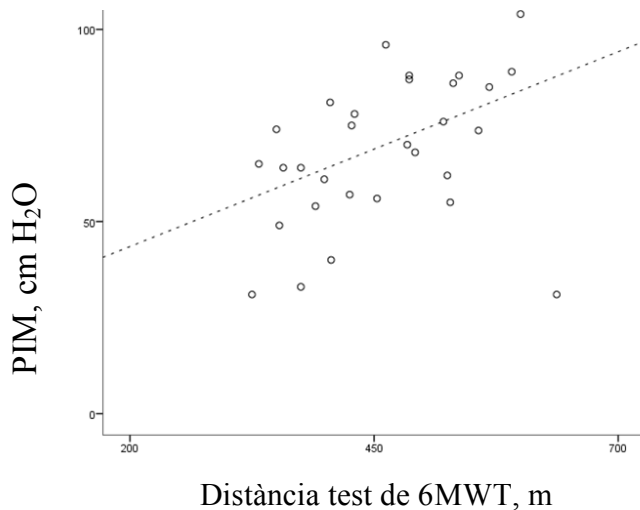
Dades expressades com a mitjana ± desviació estàndard. Abreviacions: CSA, *cross sectional area*. Nivell de significació: *, p<0.05; **, p<0.01.

11. Correlacions

A continuació es descriuen les correlacions bivariades més rellevants observades entre tots els paràmetres analitzats.

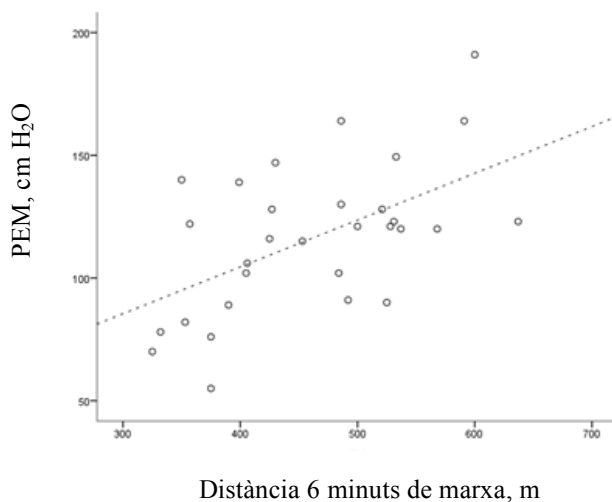
Pel que fa a la força dels músculs esquelètics es van detectar correlacions d'interès tant en els músculs respiratoris com en els esquelètics. La força dels inspiratoris mesurada mitjançant la PIM correlacionava amb el grau d'obstrucció bronquial i l'atrapament aeri (FEV_1 ; $r=0.494$, $p < 0.01$) (% RV/TLC; $r=-0.538$, $p < 0.01$) i amb la capacitat d'esforç (distància caminada 6 minuts de marxa; $r=0.481$, $p < 0.01$) (Gràfica 3). En l'anàlisi multivariat la força dels músculs respiratoris (PIM) únicament va correlacionar amb l'atrapament aeri i la capacitat d'esforç $R^2 0.440$.





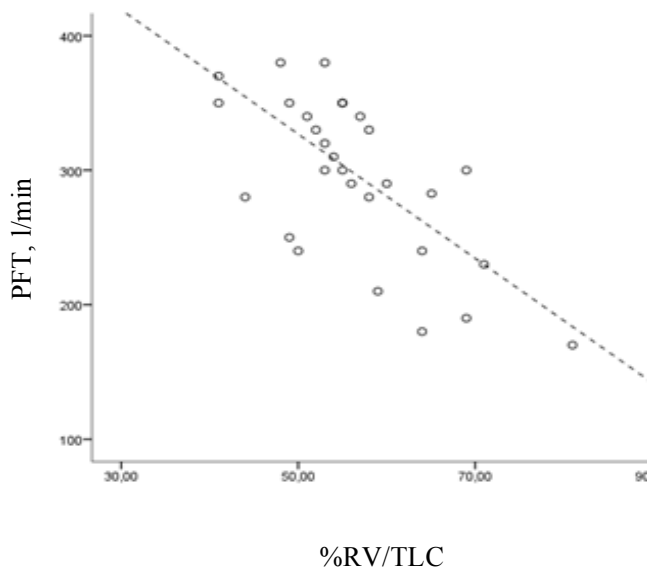
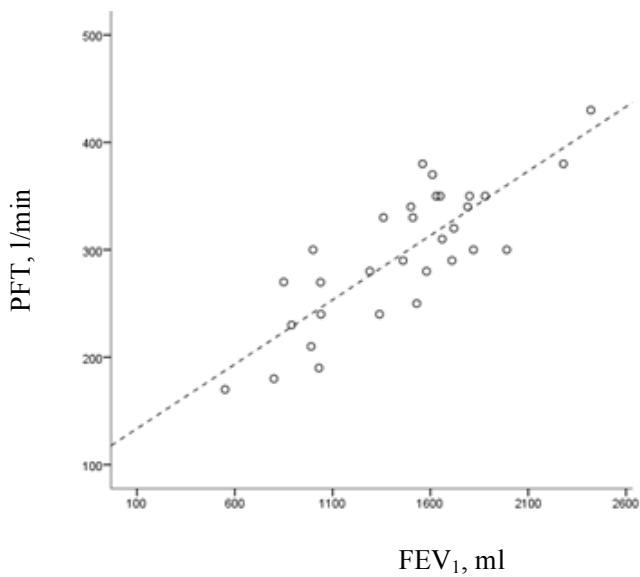
Gràfica 3. Correlacions entre la força dels músculs inspiratoris i l'obstrucció bronquial, l'atrapament aeri i la capacitat d'esforç en els pacients amb bronquièctasis no associades a fibrosi quística.

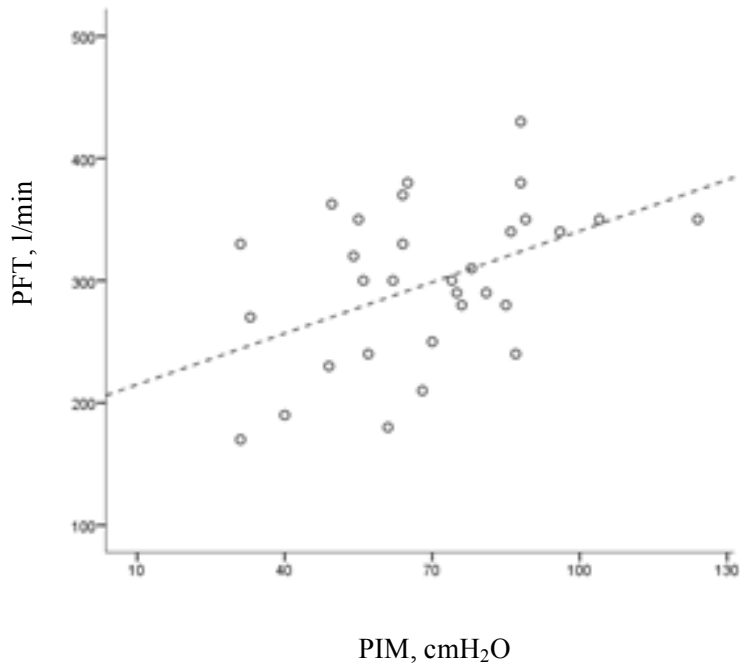
Per la seva banda, la força dels músculs espiratoris mesurada mitjançant la PEM es va correlacionar de forma directa amb la capacitat d'esforç (distància caminada distància caminada 6 minuts de marxa; $r=0.483$, $p < 0.01$) (Gràfica 4).



Gràfica 4. Correlació entre la força dels músculs espiratoris i la capacitat d'esforç en les pacients amb bronquièctasis no associades a fibrosi quística.

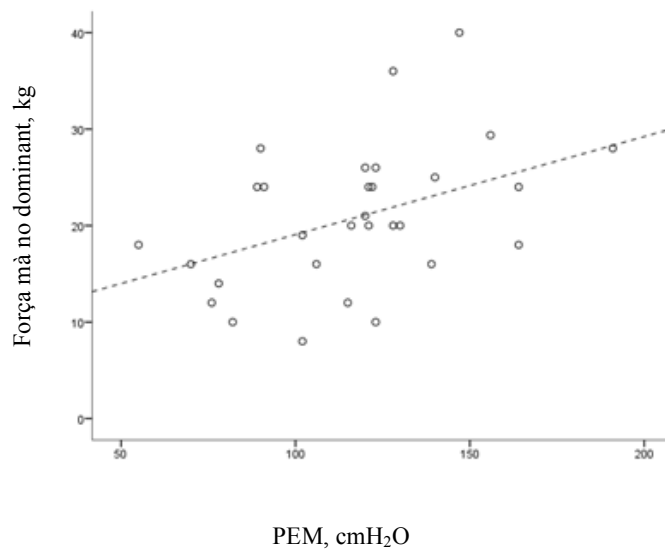
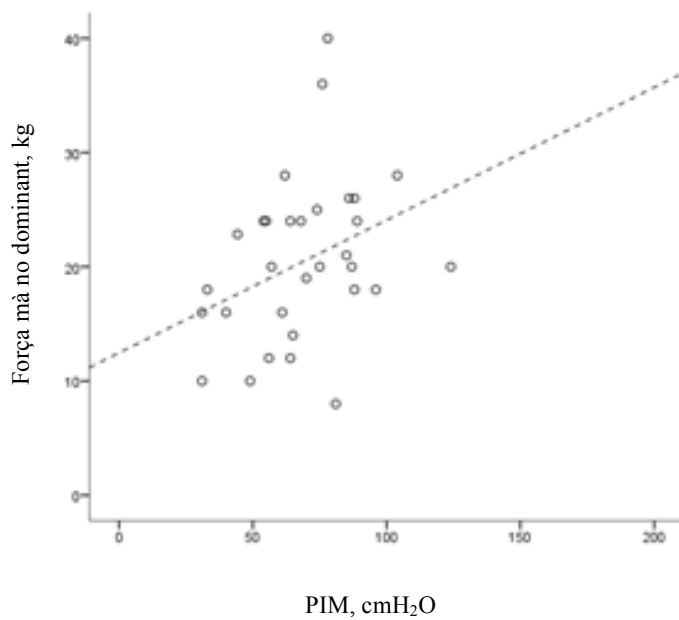
En el cas de la capacitat de tossir va correlacionar també amb el grau d'obstrucció bronquial, l'atrapament aeri i la força dels músculs inspiratoris (Gràfica 5). En l'anàlisi multivariant únicament es va mantenir la correlació amb el grau d'obstrucció bronquial (FEV_1 , R^2 0.694).

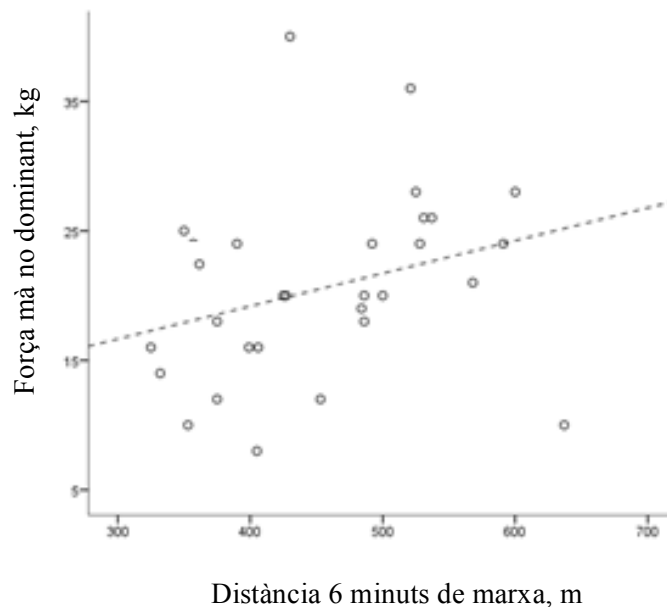




Gràfica 5. Correlació entre la capacitat de tos amb l'obstrucció bronquial, atrapament aeri així com amb la força dels músculs inspiratoris en les pacients amb bronquièctasis no associades a fibrosi quística.

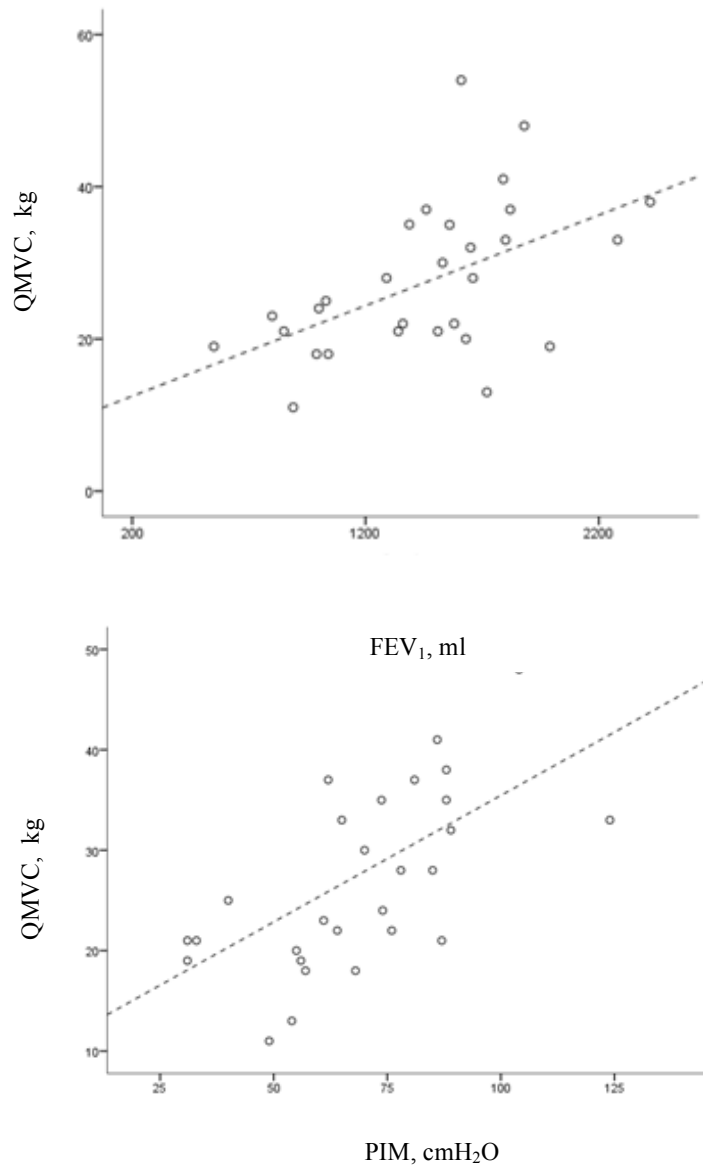
En quant als músculs perifèrics, la força de pressió de la mà va correlacionar de forma directa amb la força dels músculs respiratoris (PIM; $r=0.452$, $p < 0.01$ i PEM $r=0.448$, $p < 0.01$) així com amb la capacitat d'esforç (distància caminada 6 minuts de marxa; $r=0.428$, $p < 0.01$) (Gràfica 6). Tanmateix, en l'anàlisi multivariat únicament la força dels músculs espiratoris va mantenir la correlació ($R^2 0.174$).





Gràfica 6. Correlació entre la força de prensió de la mà amb la força dels músculs respiratoris i la capacitat d'esforç en les pacients amb bronquièctasis no associades a fibrosi quística.

Per la seva banda, la força del múscul quàdriceps va correlacionar amb el grau d'obstrucció bronquial (FEV_1 ; $r=0.540$, $p<0.001$), l'atrapament aeri ($\%RV/TLC$; $r=-0.555$, $p<0.001$) i la força dels músculs inspiratoris (PIM; $r=0.645$, $p<0.001$) (Gràfica 7). En l'anàlisi multivariat únicament el grau d'obstrucció bronquial i la força dels músculs inspiratoris van mantenir la correlació amb la força del quàdriceps (R^2 0.272).



Gràfica 7. Correlació entre la força del múscul quàdriceps (QMVC) amb la obstrucció bronquial i la força dels músculs inspiratoris en les pacients amb bronquièctasis no associades a fibrosi quística.

Les variables de morfometria muscular no van presentar correlacions significatives amb les proves de funció respiratòria, funció muscular, capacitat d'esforç ni l'activitat física en les pacients amb bronquièctasis no associades a fibrosi quística. Únicament es va detectar una correlació directa entre el percentatge de fibres de tipus I en el *vastus lateralis* i els nivells de vitamina D sèrica ($r=0.450$, $p< 0.05$).

VI. DISCUSSIÓ

1. Resum de resultats

En la present tesi s'ha estudiat a pacients amb bronquièctasis la presència i característiques d'algunes de les manifestacions sistèmiques més prevalents i que han estat més analitzades fins avui en els pacients amb MPOC. Concretament la disfunció muscular, alteracions nutricionals i la capacitat d'exercici. Les nostres pacients amb bronquièctasis no associades a fibrosi quística presentaven **baix pes**, així com **alteracions en la composició corporal**, malgrat que no tenien repercussions encara en els paràmetres nutricionals sèrics. A més a més, les pacients van presentar uns **disminució de la capacitat d'esforç** i de les **activitats de la seva vida diària**, que eren més rellevants en el subgrup amb malaltia més avançada. Amb tot això, la descoberta més innovadora de la present tesi té a veure amb la presència de **disfunció muscular**, de tipus perifèric, però sense associar-se a alteracions del fenotip fibril·lar ni signes histològics de dany i reparació en el múscul quàdriceps. També es va trobar un increment en alguns marcadors genèrics d'inflamació sistèmica en les pacients amb bronquièctasis.

2. Nutrició i composició corporal

Les nostres pacients amb bronquièctasis no associades a fibrosi quística presentaven una reducció en l'índex de massa corporal proper al 10% respecte de les voluntàries sanes. En valorar la composició corporal aquest dèficit era encara més evident (disminució d'un 13% al FFMI).

Les alteracions nutricionals han estat àmpliament descrites en els pacients amb fibrosi quística, encara que s'ha associat fonamentalment als problemes de mala absorció gastro-intestinals (173). En els pacients amb fibrosi quística són múltiples les alteracions que poden influir en l'estat nutricional, des del reflux gastro-esofàgic, insuficiència pancreàtica així com la presència d'un intestí de petita mesura. Totes elles poden afavorir la mala absorció de múltiples nutrients essencials (174, 175). La presència de baix pes en pacients amb fibrosi quística és a demés un factor independent de mal pronòstic, pel que aquests pacients requereixen suport nutricional i controls endocrinològics (175). Pel que fa, als pacients amb bronquièctasis no associades a fibrosi quística hi ha moltes menys dades. Tant sols, Gale *et. al.* descriuen que existeixen alteracions nutricionals, amb disminució dels nivells sèrics de proteïnes però sense pèrdua de pes ni alteracions de la composició corporal (20). De totes formes, revisant amb detall les dades d'aquest autor, les seves pacients presenten uns nivells mitjans d'albumina sèrica ($4,3 \pm 3,3$ mg/dl) (176) similars als de les nostres pacients; aquests valors actualment no són considerants com hipoalbuminèmia

(134). En qualsevol cas, en els pacients amb bronquièctasis no associades a fibrosi quística la detecció de nivells d'albumina sèrica disminuïda podrien estar influenciats també per la presència de reactants de fase aguda (19) ja que l'albumina sèrica pot comportar-se com un reactant negatiu de fase aguda i disminuir la seva síntesi hepàtica per incrementar-se la producció d'altres proteïnes com el TNF- α (177, 178).

D'altra banda, en les nostres pacients s'han detectat tant alteracions en la composició corporal, com un menor pes corporal comparant-lo amb el de les voluntàries sanes. Aquestes troballes no han estat publicades prèviament i són similars a les que presenten els malalts amb MPOC. Concretament en aquests últims pacients, el baix pes i un FFMI descendit és un factor independent de mal pronòstic (179, 180). En els pacients amb MPOC també s'ha descrit que les alteracions de la composició corporal i de la pèrdua de pes tenen un origen multifactorial (32,181). Entre els factors assenyalats s'inclou fonamentalment un desequilibri energètic amb reducció de la ingesta; un augment de la despesa energètica basal (182); disminució d'activitat física (183); un desequilibri entre hormones anabòliques i catabòliques (99,100) així com l'efecte de la inflamació i de l'estrès oxidatiu. (32,80,131,184,185). En la present població de pacients s'han detectat alguns d'aquests factors com la baixa activitat física així com nivells elevats de marcadors d'inflamació sèrica, que podrien contribuir a produir les alteracions en la composició corporal i el baix pes. Encara que no es van detectar correlacions bivariades que reforcessin aquesta hipòtesi, això pot ser atribuït a l'origen multifactorial abans mencionat.

3. Funció respiratòria

En els pacients amb bronquièctasis els canvis en la funció pulmonar com s'ha mencionat prèviament són dependents de la seva etiologia (25), però normalment s'observa un patró ventilatori obstructiu (3,15). Lopes et al. han descrit que als pacients amb bronquièctasis secundàries a seqüeles per tuberculosi són les que presenten una alteració obstructiva més greu, associada també, amb l'alteració de la capacitat de transferència del CO (25). Els mateixos autors defineixen que en els pacients amb fibrosi quística o discinèsia ciliar primària predomina més l'atrapament aeri (25) Aquests mateixos autors, utilitzant un anàlisi multifactorial descriuen que el grau d'obstrucció bronquial mesurat com a FEV₁, i l'alteració de la capacitat de transferència del CO estan associats a l'etiologia de les bronquièctasis(25). De la mateixa forma, les nostres pacients, en les quals s'havia descartat la presència tant de fibrosi quística com de discinèsia ciliar primària i sent l'etiologia fonamental la post-infecciosa, presenten majoritàriament una alteració ventilatòria obstructiva moderada amb alteració en la capacitat de transferència de CO.

No obstant això, una dada discordant en la nostra sèrie i l'estudi de Lopes *et al.* és el comportament de l'atrapament aeri (25). Destaca que les pacients de la present sèrie presentaven atrapament aeri greu (%RV/TLC 56 ± 9), similar a les dades publicades per Lopes *et al* però en pacients amb discinèsia ciliar primària. Inclús, aquests mateixos autors descriuen que els pacients amb bronquièctasis per seqüeles de tuberculosi no presentaven habitualment atrapament aeri, tot i que tenien un trastorn ventilatori obstructiu moderat-greu. En les normatives per al maneig de les bronquièctasis no associades a fibrosi quística, tant nacionals com internacionals, s'aconsella la realització només d'espirometria forçada i no pas l'estudi amb pletismografia corporal(2,8,186). Per tant és possible que fins a l'actualitat es desconegui el comportament dels volums pulmonars estàtics i per tant la presència i grau de l'atrapament aeri en els pacients amb bronquièctasis no associades a fibrosi quística. No obstant això, es podria pensar que igual que passa amb altres malalties amb patró funcional obstructiu, aquest s'associa amb atrapament aeri, com ara en el cas de l'emfisema pulmonar o l'asma bronquial (27,111).

4. Funció muscular esquelètica

Les pacients amb bronquièctasis no associades a fibrosi quística no presentaven disfunció muscular respiratòria global. Independentment dels valors normalitzats pels de referència, es considera per les dades de la literatura, que no hi ha disfunció muscular inspiratòria quan s'observa una PIM superior a 70 cm H₂O per a dones i 80 cm H₂O per a homes o una SNIP superior a 60 cm H₂O per a dones i 70 cm H₂O per a homes (112,157). En el cas de la musculatura espiratòria valors de PEM superiors a 80 cm H₂O ens permeten excloure disfunció muscular espiratòria greu (112,157). Malgrat això, i en un anàlisi *post hoc*, les pacients amb alteració obstructiva si presenten xifres més baixes que les controls (tot i que dintre dels límits dels valors de referència) per la PIM. Això pot ser secundari a un cert grau de fatiga muscular o inclús per l'escurçament del diafragma, com factors que s'han implicat en la disfunció muscular inspiratòria de pacients amb MPOC.

Les nostres dades difereixen d'algunes de les publicades fins al moment, on es descriu que els pacients amb bronquièctasis no associades a fibrosi quística presenten disfunció muscular respiratòria (34–37). Revisant les dades publicades es produeix una àmplia variació en els valors de la força dels músculs respiratoris. Les dades de Newall, Moran, o Özalp són similars a les present estudi i inclús superiors, mentre que els de Murray són dramàticament inferiors (34–37). Si apliquem com a criteri de normalitat, el valors absoluts per PEM anteriorment mencionats, a excepció de les dades publicades per Murray *et al.* la resta presenten valors dintre de la normalitat i clarament superiors, podent excloure la disfunció muscular expiratòria en els pacients amb bronquièctasis no associades a fibrosi quística (34–37). Pel que fa a la força dels músculs inspiratoris si apliquem els va-

lors absoluts en els que per a una presència de PIM superior a 60 cm H₂O en dones i 70 cm H₂O en homes podem excloure disfunció muscular inspiratòria, a excepció novament de les dades publicades per Murray et al. en els que aquests són clarament inferiors (35) en els altres estudis es descartaria disfunció muscular inspiratòria, al menys clínicament (34,36,37). Així doncs, la majoria d'articles que valoren la força muscular respiratòria, confirmarien que en els pacients amb bronquièctasis no associades a fibrosi quística de lleugera-moderada intensitat no existeix disfunció muscular respiratòria així com es descriu en la nostra població.

Pel que fa a la força dels músculs inspiratoris en tots aquests estudis es valora únicament mitjançant la mesura de la PIM. Aquesta maniobra requereix d'una estreta col·laboració entre el tècnic i el subjecte (112). És per aquest motiu, què actualment s'aconsella la seva combinació amb alguna altra, com la SNIP (40,112,157). S'ha demostrat tant en subjectes sans com en pacients amb patologies pulmonars obstructives, fonamentalment la MPOC o malalties neuromusculars, què, tant la PIM com la SNIP presenten una elevada sensibilitat, però l'especificitat de la segona és més elevada per tal de valorar la força muscular inspiratòria (157,187).

Aquesta diferència en la funció muscular respiratòria en les dades publicades per Murray *et al.* no ho justificaria un major grau d'obstrucció bronquial ja que revisant les dades de l'autor mostren valors mitjans de FEV₁ 68% ref. (rang 53-107). Encara que actualment s'aconsella utilitzar la valoració de la gravetat de la malaltia en funció de la classificació FACED que inclou l'edat, la extensió de les bronquièctasis en la tomografia axial computeritzada, el grau d'obstrucció bronquial i la colonització via aèria per *Pseudomonas Aeruginosa* (170), aquesta classificació de gravetat és posterior a la publicació dels treballs que han valorat la força dels músculs respiratoris (34-37). En aquest sentit, els nostres pacients amb bronquièctasis no associades a fibrosi quística amb FACED lleu i moderat presentaven valors de la força dels músculs respiratoris normals. Tanmateix cal destacar que en les pacients amb FACED moderat es produeix un descens en la força dels músculs respiratoris que oscil·lava entre el 14 i el 20% en funció de la variable analitzada (PIM, SNIP, PEM o PFT). Per tant, seria interessant la valoració de la força dels músculs respiratoris en estadis més greus de la malaltia i en nivells importants d'alteració obstructiva i atrapament aeri. Això també vindria recolzat per la bona correlació observada entre la força dels músculs respiratoris i el grau de obstrucció bronquial (FEV₁), que és un dels components de la classificació multidimensional FACED.

Pel que fa als músculs perifèrics i en les pacients amb bronquièctasis no associades a fibrosi quística, només Özalp *et al.* descriuen que es produeix un descens tant en la força com en la resistència del quàdriceps (36). Aquestes dades són similars a les descrites en el

present treball, on hi ha disfunció del múscul quàdriceps. En tots dos estudis s'ha realitzat una valoració mitjançant un dinamòmetre, encara que amb petites variacions metodològiques, ja que en el present estudi la mesura es va fer seguint les recomanacions de les normatives actuals, per evitar distorsionar la mesura degut a la pròpia força del tècnic(41). Tot i aquestes petites diferències els valors de força del múscul quàdriceps observats per Özalp eren molt similars als del nostre grup. Una limitació del seu l'estudi és que tot i que no existeixen alteracions antropomètriques en les pacients ($IMC 24.8 \pm 4.6 \text{ kg/m}^2$) (36), aquesta presència de disfunció muscular perifèrica podria ser deguda a la menor massa muscular (mesurada per la tècnica del plec cutani). Està descrit que aquest és un factor important en la funció muscular, fonamentalment, pel que fa a la força (41,112). Per evitar l'efecte de la massa muscular valorant sols les altres propietats intrínseques del múscul, s'ha utilitzat aquí la normalització per la massa lliure de greix (131). Quan es va utilitzar aquest valor, persistia la disfunció muscular perifèrica suggerint la presència de factors deleteris addicionals. En els pacients amb MPOC és conegut que pot haver una menor massa del múscul quàdriceps, que fins i tot és un factor independent de mal pronòstic (73). En el present estudi però es detecta una correlació entre la força del múscul quàdriceps i la dels músculs inspiratoris, resultats ja descrits per Özalp et al.(36). Això crida l'atenció doncs, com passa amb la MPOC, on s'ha descrit que l'afectació dels músculs perifèrics i respiratoris està influenciada per diferents factors, que en el cas dels locals serien diferents per cada grup muscular (33,73,75,102). Novament això, suggereix la presència de factors sistèmics comuns als diferents grups musculars.

5. Capacitat d'exercici

Els nostres pacients amb bronquièctasis no associades a fibrosi quística presenten una disminució de seva capacitat d'exercici, que s'incrementava en funció de la gravetat de la malaltia. La valoració de la capacitat d'exercici mitjançant la prova de la marxa de sis minuts es realitza de rutina en multitud de pacients amb patologia respiratòria i també cardíaca. Segons la normativa de la ATS es recomana el control de la saturació perifèrica d'oxigen durant la prova (188). La distància caminada en la prova de la marxa s'inclou ja com a una de les variables en alguna de les classificacions de gravetat de la MPOC (179) i també com a factor pronòstic a malalties vasculars pulmonars (189). A més a més, també s'utilitza per a valorar la indicació d'oxigenoteràpia per a la deambulació, fonamentalment en patologies respiratòries (190)

Tanmateix, un dels problemes de la prova de la marxa de 6 minuts és la manca encara de valors de referència per població mediterrània. Per tant, es va utilitzar l'equació publicada per Enright i col·laboradors al 1998 (163). Malgrat aquest aspecte, en el present treball s'ha pogut confirmar que les pacients amb bronquièctasis no associades a fibrosi quística van presentar una capacitat d'exercici disminuïda respecte a les voluntàries sanes,

resultats similars als d'altres autors (20,36,38). Aquesta reducció de la capacitat d'esforç té a més uns valors molt semblants (14% per Özalp et al., 18% per O'Leary et al. i fins a un 21% per Gale et al.) (20,36,38). Respecte de la prova d'esforç incremental, Newall et al. van demostrar que els pacients amb bronquièctasis no associades a fibrosi quística presentaven una disminució de la resistència amb l'exercici submàxim (34).

Una dada rellevant que només s'ha reportat en el present treball és el comportament de la saturació perifèrica d'oxigen durant l'esforç. En repòs els pacients amb bronquièctasis no associades a fibrosi quística presentaven nivells similars de saturació perifèrica d'oxihemoglobina que les voluntàries sanes. Però, durant la prova de la marxa de sis minuts es va observar una baixada de la saturació d'oxihemoglobina perifèrica d'aproximadament un 4%, tot i presentar valors de SpO₂ mínima superior al 93%. Únicament dos autors mencionen de forma indirecta el comportament de la oxihemoglobina durant l'esforç en pacients amb bronquièctasis no associades a fibrosi quística. Özalp *et al.* descriu que no es van trobar diferències en la saturació d'oxigen en la prova de 6 minuts de marxa, malgrat que es possible que es referís a la SpO₂ inicial i no a la dessaturació durant l'esforç(36). En l'altre estudi, de Lee *et. al.*, es valora la capacitat d'esforç durant la prova i només es comenta que cap pacient requeria oxigenoteràpia per a la deambulació durant la mateixa, perquè cap d'ells presentava una SpO₂ mínima per sota del 85%(191). La dessaturació de la oxihemoglobina perifèrica durant l'esforç en les nostres pacients podria estar relacionada amb problemes amb la transferència d'aquest gas, agreujat per la reducció del temps capil·lar de trànsit. Tot i què aquest fet no semblaria tenir implicacions clíniques serioses i sembla no modificar-se amb la gravetat de la malaltia segons els nostres resultats.

En estudis previs s'ha descrit que la disminució en la distància caminada està relacionada amb la força dels músculs respiratoris i en concret dels espiratoris (34,38,191,192). Aquesta mateixa correlació s'ha detectat també en les nostres pacients. A més a més, en el present treball correlacionava amb la força dels músculs inspiratoris així com amb la força de prensió de la mà. En pacients amb MPOC també s'havien trobat correlacions entre les forces dels músculs respiratoris i la capacitat d'esforç (62,63,193).

De totes maneres, encara a dia d'avui és controvertida aquest darrera informació respecte als malalts amb MPOC ja que, l'entrenament aïllat dels músculs inspiratoris no sembla tenir efecte sobre la capacitat d'esforç (194)(193), fora de subgrups molt concrets (195). Probablement això s'explica pel caràcter pluripatològic de la limitació a l'esforç amb els malalts crònics respiratoris, on participen la limitació mecànica ventilatòria, l'alteració de la difusió d'oxigen, la disfunció muscular perifèrica i el sistema cardiovascular(112). Les correlacions aquí observades tant amb la funció pulmonar com amb els músculs respiratoris i perifèrics, sembla anar en aquesta direcció també per les bronquièctasis no associades a fibrosi quística.

6. Activitat física

Les pacients amb bronquièctasis no associades a fibrosi quística mostraven disminució de l'activitat física comparat amb les voluntàries sanes, a més amb un alt percentatge de sedentarisme. El grau d'inactivitat física empitjorava també en les pacients en funció de la gravetat de la malaltia.

Encara que hi ha valors de referència per a classificar el nivell d'activitat física, en aquest treball s'ha volgut estudiar addicionalment una població de voluntàries sanes, per tal de poder comparar-les amb les pacients amb bronquièctasis. Així es va decidir atès que les dades publicades de valors normals no contempnen població mediterrània (196). Comparant amb els valors d'activitat física publicats per Tudor-Locke et al., amb les seves característiques socio-culturals específiques (196), les nostres voluntàries sanes, eren una població activa, ja que un 73% d'elles realitzaven més de 10.000 passes/dia, per contra les pacients amb bronquièctasis eren una població majoritàriament sedentària, en concret el 62% del total. Aquests resultats coincident amb els únics publicats a la literatura fins el moment per Bradley et. al. (39). Aquests autors analitzen l'activitat física en 55 pacients amb bronquièctasis (60% de dones), mitjançant el mateix dispositiu i seguint la mateixa metodologia. En aquest estudi l'activitat física dels pacients mostra uns valors lleugerament inferiors als descrits en el present grup de pacients. Aquestes petites diferències podrien explicar-se per les característiques socio-culturals de les nostres pacients, ja que és el primer treball on es descriu el nivell d'activitat física en malalts amb bronquièctasis en població mediterrània. Aquesta variació geogràfica en el seu grau d'activitat física ha estat ja descrita anteriorment en pacients amb MPOC, on es troba major sedentarisme en pacients anglosaxons (164).

Una altra coincidència amb el treball de Bradley és la disminució del nivell d'activitat a mesura que la malaltia avança (39), el que es podria explicar per la limitació ventilatòria, els símptomes i el progressiu decondicionament.

Els nostres resultats no són diferents dels prèviament descrits en pacients amb MPOC (63,70,71,164). En aquesta altra entitat, la baixa activitat física s'associa tant a més exacerbacions (70) com a més empitjorament de la qualitat de vida (71) i major mortalitat (70). És necessari doncs, valorar si en un futur l'activitat física pot tenir implicacions similars en pacients amb bronquièctasis no associades a fibrosi quística.

7. Qualitat de vida relacionada amb la salut

En els últims anys, la valoració de la qualitat de vida de pacients amb malalties cròniques representa un punt important tant en la investigació clínica com per al maneig dels malalts. Això també succeeix amb els pacients amb bronquièctasis no associades a fibrosi quística, degut a la connotació crònica de la malaltia i els símptomes socialment més evidents, com la tos i fonamentalment l'expectoració, que habitualment és diària i abundant. És per això, que diversos autors han considerat important estudiar els efectes d'aquesta malaltia sobre la qualitat de vida i específicament, diferenciar-los dels resultats observats en pacients amb fibrosi quística o que tenen MPOC (197). Concretament, en varies revisions bibliogràfiques es mencionava la necessitat de dissenyar un qüestionari de qualitat de vida, específic per a aquesta entitat (198,199). Recentment, Quittner *et. al.* han publicat un qüestionari auto-administrat (QOL-B) amb aquest objectiu. aquest qüestionari valora 37 ítems en 8 apartats i dona una puntuació entre 0 i 100, sent millor la qualitat de vida quan s'obté una major puntuació. Aquests autors per tant, conclouen que és una bona eina per a avaluar aquesta dimensió en pacients amb bronquièctasis no associades a fibrosi quística (167). El seu qüestionari s'ha validat per a l'ús en diferents idiomes i en concret en castellà (*Quality of life questionnaire for bronchiectasis* versió espanyola QOL-B-V3) (167). Degut a que aquesta eina és de recent aparició ha estat impossible poder comparar els presents resultats amb estudis ja publicats. De totes formes, les pacients del present treball mostren una disminució de la qualitat de vida, principalment en la vessant física i en com els afecta la malaltia a la salut en general. Aquests resultats són similars als descrits pel propi Quittner *et al.* en aquests tipus de pacients (166). Si es revisa la literatura on es valora la seva qualitat de vida amb qüestionaris com l'SF-36 o específics per patologia respiratòria com el *Saint George Respiratory Questionari*, (SGRQ) totes dues aproximacions mostren també disminució de la qualitat de vida dels pacients (191,200). D'altra banda, Lee *et al.* van demostrar que els pacients amb bronquièctasi no associades a fibrosi quística presenten una correlació directa entre la capacitat d'exercici i la qualitat de vida. En el present treball però, no s'ha trobat aquesta correlació, probablement per les diferències en el instrument o les característiques concretes de les pacients. Així la present sèrie està composta per dones, que podrien ser més sensibles pel que fa als símptomes respiratoris en societat, degut als estigmes socials que aquests comporten (fonamentalment l'expectoració). En aquest sentit, en els malalts amb MPOC també s'ha demostrat recentment que els determinants de baixa qualitat de vida són diferents per a homes i dones (197), ja que en aquests últimes està més influenciada per la dispnea que en els homes.

8. Inflamació sistèmica i metabolisme osteocàlcic

A nivell de la **inflamació sistèmica**, es van trobar majors nivells d'alguns dels marcadors generals en les pacients amb bronquièctasis no associades a fibrosi quística, encara que aquesta resposta no era per tots ells.

Les proteïnes de fase aguda estructural i funcionalment heterogènies es sintetitzen principalment a nivell hepàtic. Aquestes tenen com a principal característica en comú que varien la seva concentració plasmàtica com a mínim un 25% en resposta a l'estímul de certes citocines produïdes durant diferents tipus de processos inflamatoris, en molts dels quals hi ha implicat algun grau de lesió tissular. Els reactants de fase aguda determinats habitualment en els laboratoris clínics solen ser positius, com la PCR, factors de coagulació, però també poden ser negatius com l'albumina o la transferrina. Els reactants de fase aguda positius s'incrementen en situacions inflamatòries mentre que els negatius disminueixen. Diverses citocines, com la IL1, IL6, IL10 i TNF α , són capaces de produir canvis en els reactants de fase aguda.

Actualment s'accepta que la etiopatogènia de les bronquièctasis inclou un esdeveniment inicial, com podria ser per exemple la tuberculosi, el xarampió, la discinèsia ciliar primària, etc. Les seves conseqüències serien que es dificultaria l'eliminació de moc i això permetria el contacte perllongat de les bacteries amb l'epiteli bronquial (201). Això al seu torn, produiria un augment de substàncies inflamatòries com neutròfils i citocines pro-inflamatòries (TNF α , IL6, 8, 1 α i 1 β , així com el LTB₄) (118), que alliberades a nivell sistèmic produirien una cadena de reactants de fase aguda per part del fetge. Davis *et al.* han descrit en pacients amb bronquièctasis no associades a fibrosi quística que inclús en situació de fase estable es produeix un increment dels marcadors d'inflamació sèrica, valorada per nivells elevats de IL6 (20). Aquesta està produïda per diferents cèl·lules, fonamentalment monòcits, macròfags, fibroblasts, cèl·lules endotelials, fibres musculars, limfòcits T i cèl·lules de l'estroma de la medulla òssia. La seva funció principal és induir la síntesi de proteïnes de fase aguda, però fonamentalment de fibrinogen i PCR (202–204). En la present sèrie de pacients es va observar un increment de reactants de fase aguda, més concretament del fibrinogen, amb tendència de la VSG que serien marcadors d'activitat inflamatòria altament inespecífics. Encara que s'han de tenir en compte les limitacions dels reactant de fase aguda per la seva inespecificitat, i a efectes purament especulatius, aquest fet podria estar reflectint que els nivells d'IL6 sèrics estiguessin elevats en malalts amb bronquièctasis com descriu Gale *et al.*, correlacionessin amb l'extensió d'aquestes i amb el deteriorament de la funció pulmonar (20).

D'altra banda, a nivell del **metabolisme osteocàlcic** no es van trobar diferències entre les voluntàries sanes i les pacients amb bronquièctasis no associades a fibrosi quística.

La vitamina D ha estat involucrada en el desenvolupament ossi i muscular (205), així com en la patogènesi de malalties autoimmunes (206) i inclús en l'asma (207). També en el desenvolupament d'infeccions incloses les respiratòries i fins hi tot la tuberculosi (208). En els últims anys s'ha associat inclús amb una major gravetat de malalties cròniques respiratòries com la MPOC (209). En la mateixa direcció, en el present treball es troba una associació entre el nivell de vitamina D en sang i el percentatge de fibres musculars de tipus I. Wagatsuma *et al.* en la seva revisió sobre el paper de la vitamina D en la miogènesi ja descrivia que en les fibres musculars existeixen receptors d'aquesta vitamina, que a través de la mateixa regularien la proliferació i diferenciació dels mioblasts (87). Tanmateix no hi ha cap estudi que hagi descrit els efectes de la Vitamina D sobre el fenotip fibril·lar resultant.

9. Estructura muscular perifèrica

En les pacients del present estudi amb bronquièctasi no associades a fibrosi quística, pel que fa a nivell del múscul *vastus lateralis* no es van observar diferències amb els subjectes sans ni en quan al fenotip fibril·lar ni a la mida de les mateixes, ni tampoc en la presència de signes de dany muscular. L'únic canvi que s'observà en les pacients amb bronquièctasis més greus fou cert grau d'atròfia de les fibres musculars.

A la literatura mèdica revisada no s'ha trobat cap article que hagi valorat l'estructura dels músculs esquelètics en els pacients amb bronquièctasis no associades a fibrosi quística. Únicament hi ha descripcions en malalts amb MPOC, on aquest tema ha generat múltiples estudis. En aquesta darrera patologia, la majoria d'ells han estat realitzats en el *vastus lateralis* del quàdriceps, observant-se fibres de menor diàmetre en alguns casos (116,117), així com un augment de la proporció de les de tipus II, que és a més proporcional a la gravetat de la malaltia (116,117,119) i factor pronòstic independent de mortalitat (210). Això s'ha imputat fonamentalment en el cas de l'atròfia a les alteracions de l'estat nutricional, i el viratge cap a fibres del tipus II al decondicionament secundari a la reducció d'activitat física (32,41).

També, s'ha descrit l'existència de dany muscular a la MPOC. Aquest sembla estar present inclús ja en estadis inicials de la malaltia (121,211), associat amb alteracions en la reparació (123). Si bé el nombre de cèl·lules satèl·lit al múscul està preservat (81,122), sembla que la seva capacitat regenerativa sí que pot estar alterada, cosa que es demostra per l'elevat nombre de nuclis interns i la disminució dels marcadors de regeneració (123). No obstant això, aquestes alteracions a nivell del *vastus lateralis* de pacients amb MPOC no es

correlacionen amb la seva funció muscular (212). Per tant, és possible que en el cas que existeixin alteracions a nivell de morfometria del múscul *vastus lateralis* en pacients amb bronquièctasis no associades a fibrosi quística tampoc siguin homogènies i es precisin valoracions de sèries més àmplies de malalts.

Una dada interessant que s'ha observat en la nostra relativament petita sèrie de pacients amb bronquièctasis no associades a fibrosi quística és que es produeix una atrofia de les fibres del *vastus lateralis* en el grup de FACED moderat. També és en aquest grup on es produeix una major disfunció muscular perifèrica. Finalment, per valorar l'impacte d'altres factors sobre l'estructura muscular es van analitzar *post-hoc* els resultats del fenotip fibril·lar i de signes de dany en funció de la gravetat de l'obstrucció (FEV_1), el nivell d'activitat física (passes-dia) i la capacitat d'esforç, sense trobar-se associacions d'interès.

Revisant la literatura mèdica, es considera que el percentatge de fibres en al *vastus lateralis* de subjectes sans és d'aproximadament 50% de tipus I i la resta de tipus II. Les nostres controls mostraven valors lleugerament inferiors de fibres aeròbiques. No obstant això s'ha de considerar que són realitzades en països del Nord d'Europa i Nord Amèrica, amb el que això pot significar per diferències ètniques i d'estil de vida (117). De fet, les presents voluntàries sanes que mostraven uns percentatges de fibres similars als publicats en petites sèries de casos de població mediterrània(83,213,47).

Contemplades en el seu conjunt, les nostres dades semblen indicar que la disfunció muscular es freqüent en pacients amb bronquièctasis no associades a fibrosi quística. La seva presència és sobretot a músculs d'extremitats inferiors, encara que també podrien afectar als músculs inspiratoris en el subgrup de pacients amb alteració ventilatòria obstructiva més greu. Tot això fa pensar en la rellevància de factors locals (probablement decondicionament) amb efectes mínims sobre el fenotip fibril·lar en el cas del quàdriceps i alteracions en la mecànica ventilatòria en el cas dels músculs inspiratoris. L'efecte de cert grau de decondicionament a extremitats inferiors vindria reforçat per la manca de disfunció a extremitats superiors, com ja s'ha suggerit repetidament en el cas dels pacients amb MPOC (171,214).

D'altra banda, les nombroses correlacions observades entre els diferents grups musculars fan pensar en la contribució de factors sistèmics. Uns aflorats en el present treball, com les alteracions nutricionals, però altres que haurien de ser subjecte de futurs estudis, com la presència o no d'estrès oxidatiu, augment del catabolisme proteic i fenòmens d'autofàgia o apoptosis.

10. Implicacions clíniques de l'estudi

En el present estudi hi ha diversos punts d'interès clínic, en la línia de descriure les manifestacions sistèmiques dels pacients amb bronquièctasis no associades a fibrosi quística.

En primer lloc un punt d'interès confirmat per aquest estudi és l'existència de disfunció muscular perifèrica en les pacients amb bronquièctasis; així com la disminució de la capacitat d'exercici i de les activitats diàries. El caràcter transversal de l'estudi no permet establir relacions de causalitat, però és possible especular que la reducció en l'activitat física fos fruit, com en d'altres malalties respiratòries cròniques, de la limitació respiratòria i dels símptomes. Aquesta disminució de l'activitat física portaria al decondicionament cardiovascular i disfunció muscular entrant en un cercle viciós cada cop més limitant per al pacient. Una novetat d'aquest treball és que aplicant la nova classificació de gravetat es produeix un deteriorament de les dues variables en maltes amb FACED moderat. Per tant, l'actual classificació FACED, tot i no incloure dintre dels seus dominis específics la capacitat d'esforç o l'activitat física, si que podria orientar indirectament en la pràctica clínica habitual sobre la seva situació en els pacients. Un punt futur d'interès és conèixer quins efectes tindrien els programes d'entrenament a l'esforç en pacients amb bronquièctasis no associades a fibrosi quística. En aquests malalts clàssicament s'han recomanat únicament les tècniques de fisioteràpia respiratòria per al maneig de secrecions bronquials (2), encara que en els últims anys també s'està indicant la inclusió a programes d'entrenament a l'esforç (215,216). Les presents dades reforçarien aquesta darrera recomanació.

Un fet també important a destacar és que amb la valoració completa de la força dels músculs respiratoris sembla indicar, que malgrat el deteriorament ventilatori, no existeix disfunció muscular respiratòria a excepció d'una afectació lleugera en les pacients amb alteració obstructiva. Això podria estar en relació al contrapès de l'efecte entrenament en aquests músculs derivat de treballar crònicament contra càrregues i no requeriria plantejar programes específics d'entrenaments. Cal remarcar l'ús que s'ha fet en aquest estudi de tècniques complementàries com les pressions estàtiques (PIM i PEM) i dinàmiques (SNIP) per valorar a fons la força dels músculs respiratoris.

En segon lloc, s'ha descrit per primera vegada la presència d'alteracions nutricionals en aquests pacients, presentant un menor IMC així com alteració de la composició corporal, amb descens de la massa lliure de greix. En un futur, serà important estudiar si de la mateixa manera que ocorre en els pacients amb MPOC, per a les bronquièctasis aquestes alteracions nutricionals poden contribuir a la presència d'altres manifestacions sistèmiques o comportar implicacions pronòstiques. A més també seria important conèixer també els mecanismes involucrats en l'aparició d'aquestes alteracions nutricionals per poder valorar estratègies terapèutiques.

11. Limitacions de l'estudi

Una potencial limitació d'aquest treball és que es tracta d'una població exclusivament formada per dones, per tant els resultats no serien necessàriament extrapolables a pacients de l'altre sexe. Malgrat aquest primer biaix que comentem, fruit aleatori de la inclusió successiva de pacients, la literatura ja descriu que aproximadament entre un 60-70% del malalts que pateixen bronquièctasis no associades a fibrosi quística són dones. A més en el present estudi si que es van reclutar inicialment homes amb bronquièctasis però malauradament es van haver d'excloure per l'existència d'un hàbit tabàquic important. Aquest estricte criteri d'exclusió ens ha permès malgrat tot, poder afirmar que els resultats estan exempts del factor de confusió del tabac.

Una altra possible limitació que afecta a la població estudiada és que no s'han inclòs pacients amb malaltia greu. Aquest fet es pot explicar atès que un criteri d'exclusió era l'estabilitat clínica en els últims 3 mesos. A l'excloure pacients amb exacerbacions de la malaltia en el període mencionat es perden habitualment aquells amb colonització de la via aèria i/o amb més lòbuls pulmonars afectats i per tant més dispnea. En definitiva, els subjectes amb FACED greu. Futurs estudis haurien d'abordar aquest punt, probablement rebaixant el criteri d'exigència per considerar una "fase estable".

Una altra de les limitacions de l'estudi és l'absència de canvis a nivell del múscul quàdriceps. Encara que s'ha pogut demostrar que en les pacients amb bronquièctasis no associades a fibrosi quística hi ha manifestacions sistèmiques (alteracions nutricionals i disfunció muscular perifèrica associades a disminució de la capacitat d'exercici i de les activitats de la vida diària), els canvis els fenotips fibril·lars o signes de lesió muscular han estat absents o són mínims. No obstant això i com ja s'ha comentat, és possible que a nivell del múscul les alteracions es produeixin a nivell ultra estructural o fins i tot, a nivell més biològic com la degradació o síntesis de les proteïnes musculars, la presència d'estrès oxidatiu, canvis epigenètics o d'altres. Seran necessaris nous estudis per a la valoració d'aquests fenòmens moleculars, que puguin justificar la presència de disfunció muscular perifèrica en pacients amb bronquièctasis no associades a fibrosi quística.

Algunes variables estructurals, tot i ser numèriques, podrien estar parcialment influenciades per l'observador. En el present estudi aquest fet podria produir-se fonamentalment en la valoració tant de l'estructura com del dany muscular. Per evitar aquesta possible limitació totes aquestes valoracions es van realitzar per dues persones, de forma independent i, presentant uns resultats similars. Les dades que es mostren en el treball són la mitjana de tots dos observadors.

Finalment una limitació però que és intrínseca a la majoria de treballs realitzats en pacients amb bronquièctasis no associades a fibrosi quística, és que es tracta d'una patologia amb etiologia variada. Fins i tot en un percentatge elevat, un 40%, es desconeix la causa. Això mateix succeeix en la present població de pacients. No obstant això, creiem que reflecteix apropiadament el que succeeix en la pràctica clínica habitual.

12. Principals fortaleses del treball

En la present tesi s'ha estat molt meticulós per tal d'incloure només aquells pacients que complissin amb uns criteris molt curosos, per tant de no incórrer en unes conclusions alterades pels possibles factors de confusió.

Tots els pacients han estat avaluats pel mateix equip i per la doctoranda que ha fet personalment les proves de força muscular, bioimpedanciometria, accelerometria, funció pulmonar, qüestionaris, així com també ha participat en la realització de la biòpsia muscular i va participar en el processament de les mostres biològiques i l'anàlisi posterior d'aquestes. D'aquesta manera s'han evitat també biaixos tant en l'heterogeneïtat de les tècniques com en l'obtenció dels resultats, ja que sempre han estat realitzats per les mateixes persones. L'equip estava compost per una pneumòloga (Dra. Martínez LLorens) amb àmplia experiència en el funció pulmonar i en les tècniques emprades per a l'obtenció de mostres musculars, com un equip d'infermeres (Mireia Admetlló, Conchi Ballano i Laura Gutiérrez) i per la pròpia doctoranda (fisioterapeuta especialitzada en pneumologia), el que ha permès fer un seguiment exhaustiu dels resultats i contrastar les troballes al llarg del procés d'obtencions de resultats. A més a més, s'ha comptat amb tècnics de laboratori (Mònica Vila) i biotecnòlogues (Esther Puig i Anna Salazar) amb una llarga trajectòria en manipulació, preparació i anàlisi de mostres biològiques que formen part del mateix grup. Els Dr. Gea i Dra. Martínez Llorens (co-directors de la present tesi) així com la Dra. Barreiro han supervisat els resultats d'aquesta darrera part.

VII. CONCLUSIONS

Amb el present treball es confirma la presència de manifestacions sistèmiques en les pacients amb bronquièctasis no associades a fibrosi quística. Concretament s'han detectat **alteracions nutricionals** i de la **composició corporal** així com **disfunció muscular perifèrica**. També s'ha observat disminució de les **activitats de la vida diària** i de la **capacitat d'exercici**. Un fet a destacar, és que la disminució de la capacitat d'exercici s'associa amb la força muscular esquelètica. Finalment també aquestes pacients presenten una elevació d'alguns marcadors generals d'**inflamació sistèmica** en fase d'estabilitat clínica.

Malgrat tot això, les causes de la disfunció muscular no són encara clares. Els canvis en el fenotip fibril·lar o en la presència de lesió són mínims i sols en les pacients amb malaltia més evolucionada s'ha observat un cert grau d'atròfia. Probablement altres factors com el decondicionament i la reducció global de massa muscular o mecanismes biològics, com la inflamació o l'estrès oxidatiu muscular o bé canvis epigenètics puguin haver contribuït a la disfunció.

Aquestes troballes són importants, ja que en aquests pacients, de la mateixa manera que com succeeix en altres casos de malalties cròniques, la presència de manifestacions sistèmiques podria alterar el seu pronòstic. No obstant això, estudis futurs haurien de valorar les implicacions clíniques reals d'aquestes manifestacions sistèmiques.

Una troballa important és que malgrat la presència de factors deleteris, la presència de disfunció muscular respiratori no és rellevant, al menys en malalts amb bronquièctasis no associades a fibrosi quística amb afectació lleu o moderada.

Finalment, és important remarcar la disminució de la qualitat de vida que presenten aquests malalts inclús en fases lleus de la malaltia.

VIII. REFERÈNCIES

- 1** RT. Laennec. De l'auscultation mediate ou traite du diagnostic des maladies des poumons et du coeur, fonde principalement sur ce nouveau moyen d'exploration. Paris: Brosson et Chaud 6, 1819: pp 100-114
- 2** Vendrell M, de Gracia J, Oliveira C, Martínez MA, Girón R, Máiz L, et al. Diagnosis and treatment of Bronchiectasis. Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery. Arch Bronconeumol. 2008;44:629-40.
- 3** Barker AF. bronchiectasis. N Engl J Med. 2002;346:1383-93.
- 4** Purcell P, Jary H, Perry A, Perry JD, Stewart CJ, Nelson A, et al. Polymicrobial airway bacterial communities in adult bronchiectasis patients. BMC Microbiol. 2014;14:130-35.
- 5** Westcott JL. Bronchiectasis. Radiol Clin North Am. 1991;29:1031-42.
- 6** McShane PJ, Naureckas ET, Tino G, Strek ME. Non-cystic fibrosis bronchiectasis. Am J Respir Crit Care Med. 2013;188:647-56.
- 7** Agusti A, Calverley PM a, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas D a, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. Respir Res. 2010;11:122.
- 8** Canada J A F, Uk JRH. Guideline for non-CF Bronchiectasis. 2010; 65 Supplement 1
- 9** Seitz AE, Olivier KN, Adjemian J, Holland SM, Prevots R. Trends in bronchiectasis among medicare beneficiaries in the United States, 2000 to 2007. Chest. 2012;142:432-9.
- 10** Jennifer K. Quint, Elizabeth R.C. Millett, Miland Joshi, Vidya Navaratnam, Sara L. Thomas, John R. Hurst, Liam Smeeth JSB. Changes in the incidence, prevalence and mortality of bronchiectasis in the UK from 2004 to 2013: a population-based cohort study. Eur Respir J. 2015;47:186-193.
- 11** T Keistinen, O Saynajakangas, T Tuuponen SK. Bronchiectasis: an orphan disease with a poorly-understood prognosis. Eur Respir J. 1997;10(12):2784-7.

- 12** Chalmers JD, Goeminne P, Aliberti S, McDonnell MJ, Lonni S, Davidson J, et al. The bronchiectasis severity index an international derivation and validation study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189:576–85.
- 13** Cole P. Bronchiectasis. In: WB Saunders Co. Brewis RAL, Corrin B, Geddes DM GG, editor. *Respiratory Medicine*. 2nd ed. London; 1995. p. p.1286–316.
- 14** Martínez García MÁ, Máiz Carro L, Catalán Serra P. Tratamiento de las bronquiectasias no debidas a fibrosis quística. *Arch Bronconeumol*. 2011;47:599–609.
- 15** Martínez-García MA, Soler-Cataluña J-J, Perpiñá-Tordera M, Román-Sánchez P, Soriano J. Factors associated with lung function decline in adult patients with stable non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chest*. 2007;132:1565–72.
- 16** Strausbaugh SD DP. Cystic fibrosis: a review of epidemiology and pathobiology. *Clin Chest Med*. 2007;28:279–88.
- 17** Angrill J, Agustí C, de Celis R, Rañó A, Gonzalez J, Solé T, et al. Bacterial colonisation in patients with bronchiectasis: microbiological pattern and risk factors. *Thorax*. 2002;57:15–9.
- 18** Beydon N, Davis SD, Lombardi E, Allen JL, Arets HGM, Aurora P, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 15;175(12):1304–45.
- 19** Davies G, Wells AU, Doffman S, Watanabe S, Wilson R. The effect of *Pseudomonas aeruginosa* on pulmonary function in patients with bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2006;28:974–9.
- 20** Gale NS, Bolton CE, Duckers JM, Enright S, Cockcroft JR, Shale DJ. Systemic comorbidities in bronchiectasis. *Chron Respir Dis*. 2012;9:231–8.
- 21** Köhnlein T, Windisch W, Köhler D, Drabik A, Geiseler J, Hartl S, et al. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial. *Lancet Respir Med*. 2014;2:698–705.
- 22** Karakoc GB, Yilmaz M, Altintas DU, Kendirli SG. Bronchiectasis: still a problem. *Pediatr Pulmonol*. 2001;32:175–8.

- 23** Shawn JB, Wynn-Williams N. Ten years' study of childhood tuberculosis in Bedfordshire. *Tubercle*. 1956;37:243–51.
- 24** Glauser EM, Cook CD, Harris GB. Bronchiectasis: a review of 187 cases in children with follow-up pulmonary function studies in 58. *Acta Paediatr Scand*. 1966;Suppl 165:1+.
- 25** Lopes AJ, Camilo GB, de Menezes SLS, Guimarães FS. Impact of different etiologies of bronchiectasis on the pulmonary function tests. *Clin Med Res*. 2015;13:12–9.
- 26** García-Río F, Calle M, Burgos F, Casan P, Galdiz JB, Giner J, et al. *Espirometría*. 2013;49:388–401.
- 27** Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005;26:948–68.
- 28** Celli BR, MacNee W, Committee members. 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.
- 29** Pang J, Chan HS, Sung JY. Prevalence of asthma in patients with bronchiectasis in Hong Kong. *Eur Respir J Off J Eur Soc Clin Respir Physiol*. 1993;6:148–9.
- 30** Loebinger MR, Wells a. U, Hansell DM, Chinyanganya N, Devaraj a., Meister M, et al. Mortality in bronchiectasis: A long-term study assessing the factors influencing survival. *Eur Respir J*. 2009;34:843–9.
- 31** Agustí AGN. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2:367–70; discussion 371–2.
- 32** Gea J, Martínez-Llorens J, Barreiro E. Nutritional abnormalities in chronic obstructive pulmonary disease. *Med clínica*. 2014 Jul 22;143:78–84.
- 33** Barreiro E, Gea J. Respiratory and Limb Muscle Dysfunction in COPD. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis* 2015 Aug;12(4):413-26
- 34** Newall C, Stockley R a, Hill SL. Exercise training and inspiratory muscle training in patients with bronchiectasis. *Thorax*. 2005;60:943–8.

- 35** Murray MP, Pentland JL, Hill AT. A randomised crossover trial of chest physiotherapy in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Eur Respir J.* 2009;34:1086–92.
- 36** Ozalp O, Inal-Ince D, Calik E, Vardar-Yagli N, Saglam M, Savci S, et al. Extrapulmonary features of bronchiectasis: Muscle function, exercise capacity, fatigue, and health status. *Multidiscip Respir Med.* 2012;7:3–8.
- 37** Moran F, Piper a, Elborn JS, Bradley JM. Respiratory muscle pressures in non-CF bronchiectasis: repeatability and reliability. *Chron Respir Dis.* 2010;7:165–71.
- 38** O’Leary CJ, Wilson CB, Hansell DM, Cole PJ, Wilson R, Jones PW. Relationship between psychological well-being and lung health status in patients with bronchiectasis. *Respir Med.* 2002;96:686–92.
- 39** Bradley JM, Wilson JJ, Hayes K, Kent L, McDonough S, Tully MA, et al. Sedentary behaviour and physical activity in bronchiectasis: a cross-sectional study. *BMC Pulm Med.* 2015;15:61-66.
- 40** Steier J, Kaul S, Seymour J, Jolley C, Rafferty G, Man W, et al. The value of multiple tests of respiratory muscle strength. *Thorax.* 2007;62:975–80.
- 41** Maltais F, Decramer M, Casaburi R, Barreiro E, Burelle Y, Debigaré R, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014 1;189:e15–62.
- 42** Ennion S, Sant’ana Pereira J, Sargeant AJ, Young A, Goldspink G. Characterization of human skeletal muscle fibres according to the myosin heavy chains they express. *J Muscle Res Cell Motil.* 1995;16:35–43.
- 43** Lowry C V, Kimmey JS, Felder S, Chi MM, Kaiser KK, Passonneau PN, et al. Enzyme patterns in single human muscle fibers. *J Biol Chem.* 1978 25;253:8269–77.
- 44** Schiaffino S, Reggiani C. Fiber types in mammalian skeletal muscles. *Physiol Rev.* 2011;91:1447–531.
- 45** Bentzinger CF, Wang YX, Rudnicki MA. Building muscle: molecular regulation of myogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2012;4:a008342.

- 46** Reid WD, MacGowan NA. Respiratory muscle injury in animal models and humans. *Mol Cell Biochem.* 1998;179:63–80.
- 47** Puig-Vilanova E, Martínez-Llorens J, Ausin P, Roca J, Gea J, Barreiro E. Quadriceps muscle weakness and atrophy are associated with a differential epigenetic profile in advanced COPD. *Clin Sci (Lond).* 2015;128:905–21.
- 48** Velders M, Diel P. How sex hormones promote skeletal muscle regeneration. *Sports Med.* 2013;43:1089–100.
- 49** Belcastro AN, Shewchuk LD, Raj DA. Exercise-induced muscle injury: a calpain hypothesis. *Mol Cell Biochem.* 1998;179:135–45.
- 50** Coakley JH, Nagendran K, Honavar M, Hinds CJ. Preliminary observations on the neuromuscular abnormalities in patients with organ failure and sepsis. *Intensive Care Med.* 1993;19:323–8.
- 51** Latronico N, Peli E, Botteri M. Critical illness myopathy and neuropathy. *Curr Opin Crit Care.* 2005;11:126–32.
- 52** Bolton CF, Zifko U, Bird SJ. Clinical neurophysiology in the intensive care unit. *Suppl Clin Neurophysiol.* 2000;53:29–37.
- 53** De Jonghe B, Lacherade J-C, Durand M-C, Sharshar T. Critical illness neuromuscular syndromes. *Crit Care Clin.* 2007;23:55–69.
- 54** Niskanen M, Kari A, Halonen P. Five-year survival after intensive care--comparison of 12,180 patients with the general population. Finnish ICU Study Group. *Crit Care Med.* 1996;24:1962–7.
- 55** Ali NA, O'Brien JM, Hoffmann SP, Phillips G, Garland A, Finley JCW, et al. Acquired weakness, handgrip strength, and mortality in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 1;178:261–8.
- 56** Agustí AGN, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2003;21:347–60.
- 57** Hamilton AL, Killian KJ, Summers E, Jones NL. Muscle strength, symptom intensity, and exercise capacity in patients with cardiorespiratory disorders. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152:2021–31.

- 58** Coronell C, Orozco-Levi M, Méndez R, Ramírez-Sarmiento A, Gáldiz JB, Gea J. Relevance of assessing quadriceps endurance in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2004;24:129–36.
- 59** Seymour JM, Spruit MA, Hopkinson NS, Natanek SA, Man WD-C, Jackson A, et al. The prevalence of quadriceps weakness in COPD and the relationship with disease severity. *Eur Respir J*. 2010;36:81–8.
- 60** Rodríguez DA, Arbillaga A, Barberan-Garcia A, Ramirez-Sarmiento A, Torralba Y, Vilaró J, et al. Effects of interval and continuous exercise training on autonomic cardiac function in COPD patients. *Clin Respir J*. 2016;10:83-9
- 61** Troosters T, Probst VS, Crul T, Pitta F, Gayan-Ramirez G, Decramer M, et al. Resistance training prevents deterioration in quadriceps muscle function during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 15;181:1072–7.
- 62** Ramirez-Sarmiento A, Orozco-Levi M, Guell R, Barreiro E, Hernandez N, Mota S, et al. Inspiratory muscle training in patients with chronic obstructive pulmonary disease: structural adaptation and physiologic outcomes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 1;166:1491–7.
- 63** Gosselink R, Troosters T, Decramer M. Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153:976–80.
- 64** Rabinovich RA, Vilaró J. Structural and functional changes of peripheral muscles in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Curr Opin Pulm Med*. 2010;16:123–33.
- 65** Vilaró J, Ramirez-Sarmiento A, Martínez-Llorens JMA, Mendoza T, Alvarez M, Sánchez-Cayado N, et al. Global muscle dysfunction as a risk factor of readmission to hospital due to COPD exacerbations. *Respir Med*. 2010;104:1896–902.
- 66** Puthuchery Z, Montgomery H, Moxham J, Harridge S, Hart N. Structure to function: muscle failure in critically ill patients. *J Physiol*. 2010 1;588:4641–8.
- 67** Kress JP, Hall JB. ICU-Acquired Weakness and Recovery from Critical Illness. *N Engl J Med*. 2014;370:1626–35.

- 68** Kortebein P, Symons TB, Ferrando A, Paddon-Jones D, Ronsen O, Protas E, et al. Functional impact of 10 days of bed rest in healthy older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008;63:1076–81.
- 69** Duchateau J, Hainaut K. Electrical and mechanical changes in immobilized human muscle. *J Appl Physiol*. 1987;62:2168–73.
- 70** Garcia-Aymerich J, Félez MA, Escarrabill J, Marrades RM, Morera J, Elosua R, et al. Physical activity and its determinants in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Sports Exerc*. 2004;36:1667–73.
- 71** Pitta F, Troosters T, Spruit MA, Probst VS, Decramer M, Gosselink R. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 1;171:972–7.
- 72** Bloomfield SA. Changes in musculoskeletal structure and function with prolonged bed rest. *Med Sci Sports Exerc*. 1997;29:197–206.
- 73** Maltais F, LeBlanc P, Simard C, Jobin J, Bérubé C, Bruneau J, et al. Skeletal muscle adaptation to endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:442–7.
- 74** Sala E, Roca J, Marrades RM, Alonso J, Gonzalez De Suso JM, Moreno A, et al. Effects of endurance training on skeletal muscle bioenergetics in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:1726–34.
- 75** Gea J, Agustí A, Roca J. Pathophysiology of muscle dysfunction in COPD. *J Appl Physiol*. 2013;114:1222–34.
- 76** Reid MB, Lännergren J, Westerblad H. Respiratory and limb muscle weakness induced by tumor necrosis factor- α : involvement of muscle myofilaments. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 15;166:479–84.
- 77** Vesali RF, Cibicek N, Jakobsson T, Klaude M, Wernerman J, Rooyackers O. Protein metabolism in leg muscle following an endotoxin injection in healthy volunteers. *Clin Sci (Lond)*. 2010;118:421–7.
- 78** Negrao CE, Middlekauff HR, Gomes-Santos IL, Antunes-Correa LM. Effects of exercise training on neurovascular control and skeletal myopathy in systolic heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015 15;308:H792–802.

- 79** Rizkallah J, Man SFP, Sin DD. Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. *Chest*. 2009;135:786–93.
- 80** Barreiro E, Ferrer D, Sanchez F, Minguella J, Marin-Corral J, Martinez-Llorens J, et al. Inflammatory cells and apoptosis in respiratory and limb muscles of patients with COPD. *J Appl Physiol*. 2011;111:808–17.
- 81** Menon MK, Houchen L, Singh SJ, Morgan MD, Bradding P, Steiner MC. Inflammatory and satellite cells in the quadriceps of patients with COPD and response to resistance training. *Chest*. 2012;142:1134–42.
- 82** Montes de Oca M, Torres SH, De Sanctis J, Mata A, Hernández N, Tálamo C. Skeletal muscle inflammation and nitric oxide in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2005;26:390–7.
- 83** Barreiro E, Schols a MWJ, Polkey MI, Galdiz JB, Gosker HR, Swallow EB, et al. Cytokine profile in quadriceps muscles of patients with severe COPD. *Thorax*. 2008;63:100–7.
- 84** Crul T, Spruit MA, Gayan-Ramirez G, Quarck R, Gosselink R, Troosters T, et al. Markers of inflammation and disuse in vastus lateralis of chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur J Clin Invest*. 2007;37:897–904.
- 85** De Batlle J, Romieu I, Antó JM, Mendez M, Rodríguez E, Balcells E, et al. Dietary habits of firstly admitted Spanish COPD patients. *Respir Med*. 2009;103:1904–10.
- 86** Yoshikawa S, Nakamura T, Tanabe H, Imamura T. Osteomalacic myopathy. *Endocrinol Jpn*. 1979;26(Suppl):65–72.
- 87** Wagatsuma A, Sakuma K. Vitamin D signaling in myogenesis: potential for treatment of sarcopenia. *Biomed Res Int*. 2014;2014:1212-54.
- 88** Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K. Low-dose vitamin D prevents muscular atrophy and reduces falls and hip fractures in women after stroke: a randomized controlled trial. *Cerebrovasc Dis*. 2005;20:187–92.
- 89** Sørensen OH, Lund B, Saltin B, Andersen RB, Hjorth L, Melsen F, et al. Myopathy in bone loss of ageing: improvement by treatment with 1 alpha-hydroxycholecalciferol and calcium. *Clin Sci (Lond)*. 1979;56:157–61.

- 90 Jackson AS, Shrikrishna D, Kelly JL, Kemp S V, Hart N, Moxham J, et al. Vitamin D and skeletal muscle strength and endurance in COPD. *Eur Respir J*. 2013;41:309–16.
- 91 Dhesi JK, Bearne LM, Moniz C, Hurley M V, Jackson SHD, Swift CG, et al. Neuromuscular and psychomotor function in elderly subjects who fall and the relationship with vitamin D status. *J Bone Miner Res*. 2002;17:891–7.
- 92 Stewart JW, Alekel DL, Ritland LM, Van Loan M, Gertz E, Genschel U. Serum 25-hydroxyvitamin D is related to indicators of overall physical fitness in healthy postmenopausal women. *Menopause*;16:1093–101.
- 93 Zamboni M, Zoico E, Tosoni P, Zivelonghi A, Bortolani A, Maggi S, et al. Relation between vitamin D, physical performance, and disability in elderly persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2002;57:M7–11.
- 94 Janssens W, Bouillon R, Claes B, Carremans C, Lehouck A, Buyschaert I, et al. Vitamin D deficiency is highly prevalent in COPD and correlates with variants in the vitamin D-binding gene. *Thorax*. 2010;65:215–20.
- 95 Fischer KD, Agrawal DK. Erratum to: Vitamin D regulating TGF- induced epithelial-mesenchymal transition. *Respir Res*. 2015;16:139.
- 96 Tsiligianni IG, van der Molen T. A systematic review of the role of vitamin insufficiencies and supplementation in COPD. *Respir Res*. 2010;11:171.
- 97 Donaldson GC, Wilkinson TMA, Hurst JR, Perera WR, Wedzicha JA. Exacerbations and time spent outdoors in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 1;171:446–52.
- 98 Hornikx M, Van Remoortel H, Lehouck A, Mathieu C, Maes K, Gayan-Ramirez G, et al. Vitamin D supplementation during rehabilitation in COPD: a secondary analysis of a randomized trial. *Respir Res*. 2012;13:84.
- 99 Creutzberg EC, Casaburi R. Endocrinological disturbances in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J Suppl*. 2003;46:76s – 80s.
- 100 Laghi F. Low testosterone in chronic obstructive pulmonary disease: does it really matter? *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Nov 1;172:1069–70.

- 101** Brunelle JK, Chandel NS. Oxygen deprivation induced cell death: an update. *Apoptosis*. 2002;7:475–82.
- 102** Gea J, Barreiro E. [Update on the mechanisms of muscle dysfunction in COPD]. *Arch Bronconeumol*. 2008;44:328–37.
- 103** Gonzalez NC, Wood JG. Alveolar hypoxia-induced systemic inflammation: what low PO does and does not do. *Adv Exp Med Biol*. 2010;662:27–32.
- 104** Kulisz A, Chen N, Chandel NS, Shao Z, Schumacker PT. Mitochondrial ROS initiate phosphorylation of p38 MAP kinase during hypoxia in cardiomyocytes. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2002;282:L1324–9.
- 105** Yun Z, Lin Q, Giaccia AJ. Adaptive myogenesis under hypoxia. *Mol Cell Biol*. 2005;25:3040–55.
- 106** Rafferty GF, Lou Harris M, Polkey MI, Greenough A, Moxham J. Effect of hypercapnia on maximal voluntary ventilation and diaphragm fatigue in normal humans. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:1567–71.
- 107** England BK, Chastain JL, Mitch WE. Abnormalities in protein synthesis and degradation induced by extracellular pH in BC3H1 myocytes. *Am J Physiol*. 1991;260:C277–82.
- 108** Hu Z, Wang H, Lee IH, Du J, Mitch WE. Endogenous glucocorticoids and impaired insulin signaling are both required to stimulate muscle wasting under pathophysiological conditions in mice. *J Clin Invest*. 2009;119:3059–69.
- 109** Plant PJ, Brooks D, Faughnan M, Bayley T, Bain J, Singer L, et al. Cellular markers of muscle atrophy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2010;42:461–71.
- 110** Bailey JL, Zheng B, Hu Z, Price SR, Mitch WE. Chronic kidney disease causes defects in signaling through the insulin receptor substrate/phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway: implications for muscle atrophy. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:1388–94.
- 111** Gold. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Glob Initiat Chronic Obstr Lung Dis*. 2015; www.goldcopd.com

- 112** Barreiro E, Bustamante V, Cejudo P, Gáldiz JB, Gea J, de Lucas P, et al. Normativa SEPAR sobre disfunción muscular de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol. SEPAR*; 2015;51:384–95.
- 113** Femoselle C, Rabinovich R, Ausín P, Puig-Vilanova E, Coronell C, Sanchez F, et al. Does oxidative stress modulate limb muscle atrophy in severe COPD patients? *Eur Respir J*. 2012;40:851–62.
- 114** Guo Y, Gosker HR, Schols AMWJ, Kapchinsky S, Bourbeau J, Sandri M, et al. Autophagy in locomotor muscles of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 1;188:1313–20.
- 115** Carré JE, Orban J-C, Re L, Felsmann K, Iffert W, Bauer M, et al. Survival in critical illness is associated with early activation of mitochondrial biogenesis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 15;182:745–51.
- 116** Whittom F, Jobin J, Simard PM, Leblanc P, Simard C, Bernard S, et al. Histochemical and morphological characteristics of the vastus lateralis muscle in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Sports Exerc*. 1998;30:1467–74.
- 117** Gosker HR, Hesselink MKC, Duimel H, Ward KA, Schols AMWJ. Reduced mitochondrial density in the vastus lateralis muscle of patients with COPD. *Eur Respir J*. 2007;30:73–9.
- 118** Martínez García MÁ, Máiz Carro L, Catalán Serra P, MartínMartínez García, M. Á., Máiz Carro, L., & Catalán Serra, P. Tratamiento de las bronquiectasias no debidas a fibrosis quística. *Archivos de Bronconeumología*, 47, 599–609. *Arch Bronconeumol. SEPAR*; 2011;47:599–609.
- 119** Jakobsson P, Jorfeldt L, Brundin A. Skeletal muscle metabolites and fibre types in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease (COPD), with and without chronic respiratory failure. *Eur Respir J*. 1990;3:192–6.
- 120** Eliason G, Abdel-Halim SM, Piehl-Aulin K, Kadi F. Alterations in the muscle-to-capillary interface in patients with different degrees of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*. 2010;11:97-100.

- 121** Orozco-Levi M, Coronell C, Ramírez-Sarmiento A, Lloreta J, Martínez-Llorens J, Galdiz JB, et al. Injury of peripheral muscles in smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Ultrastruct Pathol*. 2012;36:228–38.
- 122** Martínez-Llorens J, Casadevall C, Lloreta J, Orozco-Levi M, Barreiro E, Broquetas J, et al. Activation of satellite cells in the intercostal muscles of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Bronconeumol*. 2008;44:239–44.
- 123** Thériault M-E, Paré M-È, Lemire BB, Maltais F, Debigaré R. Regenerative defect in vastus lateralis muscle of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*. 2014;15:35.
- 124** Evans WJ, Morley JE, Argilés J, Bales C, Baracos V, Guttridge D, et al. Cachexia: a new definition. *Clin Nutr*. Elsevier; 2008 1;27:793–9.
- 125** Harvie M. Nutritional supplements and cancer: potential benefits and proven harms. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2014;e478–86.
- 126** Kovarik M, Hronek M, Zadak Z. Clinically relevant determinants of body composition, function and nutritional status as mortality predictors in lung cancer patients. *Lung Cancer*. 2014;84:1–6.
- 127** Anker SD, Ponikowski P, Varney S, Chua TP, Clark AL, Webb-Peploe KM, et al. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *Lancet (London, England)*. 1997 12;349(9058):1050–3.
- 128** Doehner W, Anker SD. Cardiac cachexia in early literature: a review of research prior to Medline. *Int J Cardiol*. 2002;85:7–14.
- 129** Anker SD, Morley JE. Cachexia: a nutritional syndrome? *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2015;6:269–71.
- 130** Sharma R, Anker SD. Cardiac cachexia is a world-wide problem. *Int J Cardiol*. 1999 31;71:113–4.
- 131** Swallow EB, Reyes D, Hopkinson NS, Man WD-C, Porcher R, Cetti EJ, et al. Quadriceps strength predicts mortality in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2007;62:115–20.

- 132** Creutzberg EC, Schols AM, Bothmer-Quaedvlieg FC, Wouters EF. Prevalence of an elevated resting energy expenditure in patients with chronic obstructive pulmonary disease in relation to body composition and lung function. *Eur J Clin Nutr.* 1998;52:396–401.
- 133** OMS | Malnutrición. World Health Organization; www.who.int
- 134** Evans WJ, Morley JE, Argilés J, Bales C, Baracos V, Guttridge D, et al. Cachexia: a new definition. *Clin Nutr.* 2008;27:793–9.
- 135** Anker SD, Rauchhaus M. Heart failure as a metabolic problem. *Eur J Heart Fail.* 1999;1:127–31.
- 136** Vermeeren MAP, Creutzberg EC, Schols AMWJ, Postma DS, Pieters WR, Roldaan AC, et al. Prevalence of nutritional depletion in a large out-patient population of patients with COPD. *Respir Med.* 2006;100:1349–55.
- 137** Coronel C, Orozco-Levi M, Ramírez-Sarmiento A, Martínez-Llorens J, Broquetas J, Gea J. Low-weight syndrome associated with COPD in our setting. *Arch Bronconeumol.* 2002;38:580–4.
- 138** Olveira G, Olveira C. Nutrition, cystic fibrosis and the digestive tract. *Nutr Hosp.* 2008;23 Suppl 2:71–86.
- 139** Couch ME, Dittus K, Toth MJ, Willis MS, Guttridge DC, George JR, et al. Cancer cachexia update in head and neck cancer: Definitions and diagnostic features. *Head Neck.* 2015;37:594–604.
- 140** Gorenc M, Kozjek NR, Strojan P. Malnutrition and cachexia in patients with head and neck cancer treated with (chemo)radiotherapy. *Reports Pract Oncol Radiother J Gt Cancer Cent Pozn Polish Soc Radiat Oncol.*;20:249–58.
- 141** Beutler BA, Milsark IW, Cerami A. Cachectin/tumor necrosis factor: production, distribution, and metabolic fate in vivo. *J Immunol.* 1985;135:3972–7.
- 142** Beutler BA. The role of tumor necrosis factor in health and disease. *J Rheumatol Suppl.* 1999;57:16–21.

- 143** Argilés JM, Busquets S, Toledo M, López-Soriano FJ. The role of cytokines in cancer cachexia. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2009;3:263–8.
- 144** Argilés JM, Busquets S, López-Soriano FJ. Anti-inflammatory therapies in cancer cachexia. *Eur J Pharmacol*. 2011;668 Suppl :S81–6.
- 145** Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates a, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26:319–38.
- 146** Thaker V, Haagensen AL, Carter B, Fedorowicz Z, Houston BW. Recombinant growth hormone therapy for cystic fibrosis in children and young adults. *Cochrane database Syst Rev*. 2015;5:CD008901.
- 147** Gale NS, Bolton CE, Duckers JM, Enright S, Cockcroft JR, Shale D. Systemic comorbidities in bronchiectasis. 2012;9:231-8
- 148** Wanger J, Clausen JL, Coates a, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J*. 2005;26:511–22.
- 149** World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *J Int Bioethique*. 2004;15:124–9.
- 150** Cotes JE, Dhinn DJ MiM. Lung Function. Lung fubction. 2006. p. 562.
- 151** Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CPM, Brusasco V, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J*. 2005;26:720–35.
- 152** Roca J, Rodriguez-Roisin R, Cobo E, Burgos F, Perez J, Clausen JL. Single-breath carbon monoxide diffusing capacity prediction equations from a Mediterranean population. *Am Rev Respir Dis*. 1990;141:1026–32.
- 153** Roca J, Burgos F, Barberà JA, Sunyer J, Rodriguez-Roisin R, Castellsagué J, et al. Prediction equations for plethysmographic lung volumes. *Respir Med*. 1998;92:454–60.
- 154** Gibson GJ, Whitelaw W, Siafakas N, Spirometry D, Supinski GS, Fitting JW, et al. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 15;166:518–624.

- 155** Morales P, Sanchis J, Cordero PJ, Díez JL. [Maximum static respiratory pressures in adults. The reference values for a Mediterranean Caucasian population]. *Arch Bronconeumol*. 1997;33:213–9.
- 156** Uldry C, Fitting JW. Maximal values of sniff nasal inspiratory pressure in healthy subjects. *Thorax*. 1995;50:371–5.
- 157** Polkey MI, Green M, Moxham J. Measurement of respiratory muscle strength. *Thorax*. 1995;50:1131–5.
- 158** Bach JR. Mechanical insufflation-exsufflation. Comparison of peak expiratory flows with manually assisted and unassisted coughing techniques. *Chest*. 1993;104:1553–62.
- 159** Farrero E, Antón A, Egea CJ, Almaraz MJ, Masa JF, Utrabo I, et al. Guidelines for the management of respiratory complications in patients with neuromuscular disease. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). *Arch Bronconeumol*. 2013;49:306–13.
- 160** Luna-Heredia E, Martín-Peña G, Ruiz-Galiana J. Handgrip dynamometry in healthy adults. *Clin Nutr*. 2005;24:250–8.
- 161** Hopkinson NS, Eleftheriou KI, Payne J, Nickol AH, Hawe E, Moxham J, et al. +9/+9 Homozygosity of the bradykinin receptor gene polymorphism is associated with reduced fat-free mass in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr*. 2006;83:912–7.
- 162** Enright PL. The six-minute walk test. *Respir Care*. 2003;48:783–5.
- 163** Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158:1384–7.
- 164** Donaire-Gonzalez D, Gimeno-Santos E, Balcells E, Rodríguez DA, Farrero E, de Batlle J, et al. Physical activity in COPD patients: patterns and bouts. *Eur Respir J*. 2013;42:993–1002.
- 165** Tudor-Locke C, Craig CL, Aoyagi Y, Bell RC, Croteau KA, De Bourdeaudhuij I, et al. How many steps/day are enough? For older adults and special populations. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2011;8:80.

- 166** Quittner AL, O'Donnell AE, Salathe MA, Lewis SA, Li X, Montgomery AB, et al. Quality of Life Questionnaire-Bronchiectasis: final psychometric analyses and determination of minimal important difference scores. *Thorax*. 2015;70:12–20.
- 167** Oliveira C, Oliveira G, Espildora F, Giron R-M, Muñoz G, Quittner AL, et al. Validation of a Quality of Life Questionnaire for Bronchiectasis: psychometric analyses of the Spanish QOL-B-V3.0. *Qual Life Res*. 2014;23:1279–92.
- 168** Crisafulli E, Clini EM. Measures of dyspnea in pulmonary rehabilitation. *Multidiscip Respir Med*. 2010;5:202–10.
- 169** Stenton C. The MRC breathlessness scale. *Occup Med (Lond)*. 2008;58:226–7.
- 170** Martínez-García MA, De Gracia J, Relat MV, Gir??n RM, Carro LM, De La Rosa Carrillo D, et al. Multidimensional approach to non-cystic fibrosis bronchiectasis: The FACED score. *Eur Respir J*. 2014 1;43:1357–67.
- 171** Gea J, Orozco-Levi M, Barreiro E, Ferrer A, Broquetas J. Structural and functional changes in the skeletal muscles of COPD patients: the “compartments” theory. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2001;56:214–24.
- 172** Macgowan NA, Evans KG, Road JD, Reid WD. Diaphragm injury in individuals with airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1654–9.
- 173** Smyth RL, Rayner O. Oral calorie supplements for cystic fibrosis. *Cochrane database Syst Rev*. 2014;11.
- 174** Assis DN, Freedman SD. Gastrointestinal Disorders in Cystic Fibrosis. *Clin Chest Med*. 2016;37:109–18.
- 175** Solomon M, Bozic M, Mascarenhas MR. Nutritional Issues in Cystic Fibrosis. *Clin Chest Med*. 2016;37:97–107.
- 176** The New England Journal of Medicine Downloaded from nejm.org at MOUNT SINAI SCHOOL OF MEDICINE on February 21, 2014. For personal use only. No other uses without permission. Copyright © 1991 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. 1991;

- 177** Ortiz-Pujols S, Boschini LA, Klatt-Cromwell C, Short KA, Hwang J, Cairns BA, et al. Chest high-frequency oscillatory treatment for severe atelectasis in a patient with toxic epidermal necrolysis. *J Burn Care Res.*;34:e112–5.
- 178** Brugler L, Stankovic A, Bernstein L, Scott F, O’Sullivan-Maillet J. The role of visceral protein markers in protein calorie malnutrition. *Clin Chem Lab Med.* 2002;40:1360–9.
- 179** Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2004 4;350:1005–12.
- 180** Schols AMWJ, Broekhuizen R, Weling-Scheepers C a, Wouters EF. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr.* 2005;82:53–9.
- 181** Casanova Macario C, de Torres Tajés JP, Palmero MAM. COPD disease and malnutrition. *Arch Bronconeumol.* 2009;45 Suppl 4:31–5.
- 182** King DA, Cordova F, Scharf SM. Nutritional aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2008 1;5:519–23.
- 183** Laveneziana P, Palange P. Physical activity, nutritional status and systemic inflammation in COPD. *Eur Respir J.* 2012;40:522–9.
- 184** Schols AM, Buurman WA, Staal van den Brekel AJ, Dentener MA, Wouters EF. Evidence for a relation between metabolic derangements and increased levels of inflammatory mediators in a subgroup of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 1996;51:819–24.
- 185** De Godoy I, Donahoe M, Calhoun WJ, Mancino J, Rogers RM. Elevated TNF-alpha production by peripheral blood monocytes of weight-losing COPD patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153:633–7.
- 186** Chalmers JD, Aliberti S, Blasi F. Management of bronchiectasis in adults. *Eur Respir J.* 2015;45:1446–62.
- 187** Martínez-Llorens J, Ausín P, Roig A, Balañá A, Admetlló M, Muñoz L, et al. Presión inspiratoria nasal: ¿una alternativa para la evaluación de la fuerza muscular inspiratoria? *Arch Bronconeumol.* 2011;47:169–75.

- 188** ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:111–7.
- 189** Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(2 Pt 1):487–92.
- 190** ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:111–7.
- 191** Lee AL, Button BM, Ellis S, Stirling R, Wilson JW, Holland AE, et al. Clinical determinants of the 6-Minute Walk Test in bronchiectasis. *Respir Med.* 2009;103:780–5.
- 192** Koulouris NG, Retsou S, Kosmas E, Dimakou K, Malagari K, Mantzikopoulos G, et al. Tidal expiratory flow limitation, dyspnoea and exercise capacity in patients with bilateral bronchiectasis. *Eur Respir J.* 2003;21:743–8.
- 193** Mota S, Güell R, Barreiro E, Solanes I, Ramírez-Sarmiento A, Orozco-Levi M, et al. Clinical outcomes of expiratory muscle training in severe COPD patients. *Respir Med.* 2007;101:516–24.
- 194** Ramirez-Sarmiento A, Orozco-Levi M, Guell R, Barreiro E, Hernandez N, Mota S, et al. Inspiratory muscle training in patients with chronic obstructive pulmonary disease: structural adaptation and physiologic outcomes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:1491–7.
- 195** Basso-Vanelli RP, Di Lorenzo VAP, Labadessa IG, Regueiro EMG, Jamami M, Gomes EL, et al. Effects of Inspiratory Muscle Training and Calisthenics-and-Breathing Exercises in COPD With and Without Respiratory Muscle Weakness. *Respir Care.* 2016;61:50–60.
- 196** Tudor-Locke C, Craig CL, Brown WJ, Clemes S a, De Cocker K, Giles-Corti B, et al. How many steps/day are enough? for adults. *Int J Behav Nutr Phys Act.* BioMed Central Ltd; 2011;8:79.
- 197** Martinez FJ, Curtis JL, Scirba F, Mumford J, Giardino ND, Weinmann G, et al. Sex differences in severe pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:243–52.

- 198** Spinou A, Fragkos KC, Lee KK, Elston C, Siegert RJ, Loebinger MR, et al. The validity of health-related quality of life questionnaires in bronchiectasis: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2016; 11
- 199** Welsh EJ, Evans DJ, Fowler SJ, Spencer S. Interventions for bronchiectasis: an overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane database Syst Rev*. 2015;7:CD010337.
- 200** Gokdemir Y, Hamzah A, Erdem E, Cimsit C, Ersu R, Karakoc F, et al. Quality of life in children with non-cystic-fibrosis bronchiectasis. *Respiration*. 2014;88:46–51.
- 201** Cole PJ. Inflammation: a two-edged sword--the model of bronchiectasis. *Eur J Respir Dis Suppl*. 1986;147:6–15.
- 202** Kaireviciute D, Blann AD, Balakrishnan B, Lane DA, Patel J V, Uzdavinyas G, et al. Characterisation and validity of inflammatory biomarkers in the prediction of post-operative atrial fibrillation in coronary artery disease patients. *Thromb Haemost*. 2010;104:122–7.
- 203** Henningsen KMA, Therkelsen SK, Bruunsgaard H, Krabbe KS, Pedersen BK, Svendsen JH. Prognostic impact of hs-CRP and IL-6 in patients with persistent atrial fibrillation treated with electrical cardioversion. *Scand J Clin Lab Invest*. 2009;69:425–32.
- 204** Henningsen KMA, Nilsson B, Bruunsgaard H, Chen X, Pedersen BK, Svendsen JH. Prognostic impact of hs-CRP and IL-6 in patients undergoing radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation. *Scand Cardiovasc J*. 2009;43:285–91.
- 205** Dawson-Hughes B. Serum 25-hydroxyvitamin D and muscle atrophy in the elderly. *Proc Nutr Soc*. 2012;71:46–9.
- 206** Haroon M, Fitzgerald O. Vitamin D and its emerging role in immunopathology. *Clin Rheumatol*. 2012;31:199–202.
- 207** Litonjua AA, Weiss ST. Is vitamin D deficiency to blame for the asthma epidemic? *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:1031–5.

- 208** Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med.* 2009 23;169:384–90.
- 209** Zhu B, Zhu B, Xiao C, Zheng Z. Vitamin D deficiency is associated with the severity of COPD: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10:1907–16.
- 210** Patel MS, Natanek SA, Stratakos G, Pascual S, Martínez-Llorens J, Disano L, et al. Vastus lateralis fiber shift is an independent predictor of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014 1;190:350–2.
- 211** Gea J, Pascual S, Casadevall C, Orozco-Levi M, Barreiro E. Muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: update on causes and biological findings. *J Thorac Dis.* 2015;7:E418–38.
- 212** Natanek SA, Gosker HR, Slot IGM, Marsh GS, Hopkinson NS, Man WD-C, et al. Heterogeneity of quadriceps muscle phenotype in chronic obstructive pulmonary disease (COPD); implications for stratified medicine? *Muscle Nerve.* 2013;48:488–97.
- 213** Rabinovich RA, Bastos R, Ardite E, Llinàs L, Orozco-Levi M, Gea J, et al. Mitochondrial dysfunction in COPD patients with low body mass index. *Eur Respir J.* 2007;29:643–50.
- 214** Hernández N, Orozco-Levi M, Belalcázar V, Pastó M, Minguella J, Broquetas JM, et al. Dual morphometrical changes of the deltoid muscle in patients with COPD. *Respir Physiol Neurobiol.* 2003 28;134:219–29.
- 215** Holland AE, Wadell K, Spruit MA. How to adapt the pulmonary rehabilitation programme to patients with chronic respiratory disease other than COPD. *Eur Respir Rev.* 2013;22:577–86.
- 216** Rochester CL, Vogiatzis I, Holland AE, Lareau SC, Marciniuk DD, Puhan MA, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Policy Statement: Enhancing Implementation, Use, and Delivery of Pulmonary Rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192:1373–86.

