

Tesis Doctoral

Rehabilitación pulmonar aislada versus
asociada a un suplemento nutricional
específico en pacientes con
bronquiectasias



Universidad de Málaga

Esperanza Doña Díaz

2015



Publicaciones y
Divulgación Científica

AUTOR: Esperanza Doña Díaz

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es

Dr. Gabriel Oliveira Fuster, Jefe de Sección del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Regional Universitario de Málaga y profesor asociado de la Universidad de Málaga (Departamento de Medicina y Dermatología),

CERTIFICA: Que el trabajo presentado como Tesis Doctoral por Esperanza Doña Díaz titulado **“Rehabilitación pulmonar aislada versus asociada a un suplemento nutricional específico en pacientes con bronquiectasias”** ha sido realizado bajo mi dirección, y considero que reúne las condiciones apropiadas en cuanto a contenido y rigor científico, para ser presentado a trámite de lectura.

Málaga, Julio 2015

Dr. Gabriel Oliveira Fuster

Dra. Casilda Olveira Fuster, Facultativa Especialista de Área del Servicio de Neumología del Hospital Regional Universitario de Málaga y profesora asociada de la Universidad de Málaga (Departamento de Medicina y Dermatología),

CERTIFICA: Que el trabajo presentado como Tesis Doctoral por Esperanza Doña Díaz titulado **“Rehabilitación pulmonar aislada versus asociada a un suplemento nutricional específico en pacientes con bronquiectasias”** ha sido realizado bajo mi dirección, y considero que reúne las condiciones apropiadas en cuanto a contenido y rigor científico, para ser presentado a trámite de lectura.

Málaga, Julio 2015

Dra. Casilda Olveira Fuster

Yo, Esperanza Doña Díaz declaro que soy la autora del presente trabajo de investigación titulado **“Rehabilitación pulmonar aislada versus asociada a un suplemento nutricional específico en pacientes con bronquiectasias”** que ha sido realizado bajo la dirección del Dr. Gabriel Olveira Fuster y la Dra. Casilda Olveira Fuster.

Y para que así conste, firmo el presente certificado:

Málaga, Julio 2015

Esperanza Doña Díaz

A mi familia

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar quiero agradecer a mis directores, los doctores Gabriel y Casilda Olveira, que me hayan dado la oportunidad de participar con ellos en este trabajo, en el que me han guiado y ayudado en todo momento. Gracias a Gabriel por las innumerables horas que me ha dedicado, siempre con ilusión, por su tenacidad y su gran profesionalidad. Gracias a Casilda por trasmitirme desde el principio su ilusión por la investigación, por su completa disponibilidad, por su eficiencia, y por sus buenos consejos.

Muchas gracias a todos los participantes en este proyecto, sin cuyo esfuerzo este trabajo no habría podido realizarse: Nuria Porras, Francisco Javier Palenque, Rocío Martín, Ana María Godoy, Elehazara Rubio, Gemma Rojo; y en especial a Antonio Dorado, que además de participar en el proyecto siempre está disponible para prestar su ayuda.

Muchas gracias al personal de pruebas funcionales respiratorias, en especial a Paco Martín, también quiero agradecer al Dr. Julio Merino su disponibilidad para transmitir sus muchísimos conocimientos.

Quiero mostrar mi agradecimiento al resto de mis compañeros con los que he tenido el placer de compartir muchas horas de trabajo y he aprendido tanto: a Alicia Padilla, por su ayuda, por sus buenos consejos y saber escuchar; a Patricia Navas por ser una magnífica compañera de residencia y amiga; a Juanjo Martín Villasclaras del que tanto he aprendido; a Paco Espíldora hijo y padre, Adolfo Domenech, Paco Miralles, Aurelio Valencia, Lola Sebastián, Julio Torres, Paco Páez, Carmen Vergara, Luis Fernández de Rota y Jose Joaquín Cebrián.

A mi familia quiero darles las gracias y dedicarles este proyecto. A mis regalitos Alejandro y Esperanza, a mi marido Iván, gracias por estar ahí, por ser el mejor ejemplo de trabajo en equipo y ser un trabajador incansable. Gracias a mis padres; a mi padre que es el verdadero motor que me ha impulsado a iniciar el proyecto, por ser mi referente y mi ejemplo a seguir, por mostrar esa ilusión por el trabajo sin una sola queja; gracias a mi madre por haberme sabido inculcar esa inquietud por aprender, por animarme a afrontar nuevos retos, sean cuales sean las circunstancias, y ayudarme a conseguirlos. Gracias a Teresa y Miguel por sus ánimos y por su ayuda. Gracias a mis abuelos Manolo y Esperanza que se que se hubieran sentido muy felices, gracias por todo.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN

1.- Bronquiectasias no debidas a fibrosis quística.	25
1.1.-Definición de bronquiectasias.	25
1.2.- Epidemiología.	26
1.3.- Clínica.	27
1.4.- Diagnóstico.	29
1.4.1.-Diagnóstico de bronquiectasias.	29
1.4.2.-Diagnóstico etiológico.	34
1.5.- Fisiopatología.	38
1.6.- Valoración de la gravedad y seguimiento. Pronóstico.	41
1.7.- Tratamiento y cuidados del paciente con bronquiectasias.	45
1.7.1.- Tratamiento etiológico de las bronquiectasias.	45
1.7.2.- Tratamiento de la afectación respiratoria.	45
1.7.2.1 .- Mucolíticos.	45
1.7.2.2.- Tratamiento de la colonización e infección.	45
1.7.2.3 .- Tratamiento antiinflamatorio.	48
1.7.2.4.- Broncodilatadores.	49
1.7.2.5.- Vacunaciones.	49
1.7.2.6.- Cirugía.	49
1.8.- Abordaje e importancia del estado nutricional en BQ no FQ.	49
1.9.-Inflamación y estrés oxidativo en BQ.	52
1.9.1.-Inflamación en BQ.	52
1.9.2.-Estrés oxidativo en BQ.	55
2.- Rehabilitación en bronquiectasias.	61
2.1.- Introducción.	61
2.2.-Programas y componentes.	62

2.2.1.-Entrenamiento muscular.	63
2.2.2.-Fisioterapia respiratoria.	64
2.2.3.-Educación.	66
2.3.-Media de los resultados.	67
2.3.1.-Efectos sobre la capacidad de esfuerzo.	67
2.3.2.-Efectos sobre la disnea y agudizaciones.	69
2.3.3.-Efectos sobre la calidad de vida.	70
2.3.4.-Efectos sobre síntomas psicológicos.	72
3.- Técnicas de valoración de la composición corporal en la práctica clínica.	74
3.1.- Densitometría	75
3.2.- Impedanciometría.	76
3.3.- Antropometría.	78
3.3.1.-Peso corporal, talla e IMC.	78
3.3.2.-Mediciones de los pliegues subcutáneos.	78
JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.	81
1.- Justificación.	83
2.- Hipótesis.	86
3.- Objetivos.	86
3.1.- Objetivo general.	86
3.2.- Objetivos específicos.	86
MATERIAL Y MÉTODOS	89
1.- Selección de pacientes.	91
1.1.- Criterios de inclusión.	91
1.2.- Criterios de exclusión.	92
1.3.- Tamaño muestral y aleatorización.	93

2.- Diseño del estudio.	94
3.- Variables.	96
3.1.- Variables clínicas y demográficas.	96
3.2.- Valoración del estado nutricional.	98
3.2.1.- Parámetros antropométricos.	98
a) Peso, talla, IMC.	98
b) Antropometría.	98
c) Densitometría de rayos X.	98
d) Impedanciometría multifrecuencia.	99
3.2.2.- Encuesta dietética.	99
3.3.- Función respiratoria:	99
3.3.1.-Espirometría forzada y pletismografía.	100
3.3.2.-Prueba de esfuerzo cardiopulmonar.	100
3.4.-Fuerza muscular periférica y nivel de actividad física.	101
3.4.1.-Dinamometría	101
3.4.2.-Cuestionario IPAQ	101
3.4.3.-Acelerómetro	102
3.5.- Mediciones de laboratorio.	102
3.5.1.-Marcadores de inflamación.	102
3.5.2.-Expresión de GPR55 en células blancas Y CB2.	103
3.5.3.-Marcadores séricos de estrés oxidativo.	105
3.5.4.- Insulina y Somatomedina C	105
3.6.-Cuestionarios.	105
3.6.1.-Calidad de vida en Bronquiectasias (QOL-B)	106
3.6.2.-Síntomas de Ansiedad y Depresión (HADS)	106

3.7.-Adherencia.	106
4.- Análisis de datos.	107
5.- Aspectos éticos.	107
RESULTADOS.	109
1.- Datos basales.	111
1.1.- Características clínicas.	111
1.2.- Estado nutricional.	119
1.2.1.- Antropometría.	119
1.2.2.- Densitometría de rayos X.	120
1.2.3.- Impedanciometría multifrecuencia.	121
1.2.4.- Encuesta dietética.	122
1.3.- Fuerza muscular periférica y nivel de actividad física.	124
1.4.- Prueba de esfuerzo cardiopulmonar.	126
1.5.- Datos analíticos.	128
1.6.- Marcadores de inflamación, estrés oxidativo, expresión de GPR55 en células blancas y CB2.	131
1.3.- Calidad de vida.	134
1.4.- Ansiedad y Depresión.	135
2.- Evolución de los datos.	136
2.1.- Adherencia.	136
2.2.- Evolución de los datos a los 3 y 6 meses.	136
2.2.1.Características clínicas.	136
2.2.2.- Antropometría.	140
2.2.3.- Densitometría de rayos X.	142
2.2.4.- Impedanciometría multifrecuencia.	144
2.2.5.- Encuesta dietética.	146
2.2.6.- Fuerza muscular periférica y nivel de actividad física.	148

2.2.7.- Prueba de esfuerzo cardiopulmonar.	151
2.2.8.- Datos analíticos.	153
2.2.9.- Marcadores de inflamación, estrés oxidativo, expresión de GPR55 en células blancas y CB2.	157
2.2.10.- Calidad de vida.	159
2.2.11.- Ansiedad y Depresión.	162
2.3.-Variables asociadas a respuesta al programa de RR.	163
3.- Concordancia entre los datos de composición corporal.	180
DISCUSION	193
1.-Efecto sobre composición corporal y fuerza.	195
2.-Efecto sobre actividad física y capacidad de esfuerzo.	203
2.1.- Actividad física.	203
2.2.- Efecto sobre capacidad de esfuerzo.	206
3.-Efecto sobre variables clínicas y respiratorias.	208
4.-Efecto sobre calidad de vida y ansiedad y depresión.	211
4.1.-Efecto sobre calidad de vida.	211
4.2.-Efecto sobre ansiedad y depresión.	212
5.-Variables asociadas a mejor respuesta al programa de RR.	214
6.-Efecto sobre marcadores de inflamación y estrés oxidativo.	215
6.1.-Efecto sobre marcadores de inflamación .	215
6.2.-Efecto sobre marcadores de estrés oxidativo.	220
7.-Concordancia entre medidas de composición corporal.	225
CONCLUSIONES.	233
BIBLIOGRAFÍA.	239
PUBLICACIONES CIENTÍFICAS.	283

INTRODUCCIÓN

1.- Bronquiectasias no debidas a fibrosis quística.

1.1.-Definición de bronquiectasias.

Las bronquiectasias (BQ) son dilataciones anormales e irreversibles de los bronquios con alteración del epitelio ciliar e inflamación crónica de la pared. No son una enfermedad en sí mismas sino el resultado final de enfermedades diferentes que tienen puntos de manejo en común(1).

Suelen dividirse en BQ debidas a fibrosis quística (FQ), que representan un pequeño porcentaje y se controlan en unidades especializadas y BQ no FQ, que afectan a una población heterogénea, tienen diferentes etiologías, se controlan generalmente en consultas no especializadas y la investigación y el interés comercial han sido muy inferiores(1). Hace aproximadamente dos décadas las BQ no asociadas a FQ se consideraban una enfermedad respiratoria huérfana (“orphan disease”) debido a su teórica baja frecuencia en países desarrollados(2). Actualmente se reconoce su importancia como causa de morbilidad respiratoria tanto en países en vías de desarrollo como en países desarrollados por lo que en los últimos años el interés por las BQ no FQ ha ido creciendo, cambiando la tendencia anterior de nihilismo y orfandad científica(3). Son necesarios y esperables algoritmos de actuación basados en la evidencia, resultado de registros de investigación multicéntrica y ensayos clínicos llevados a cabo específicamente en esta población(4).

1.2.- Epidemiología.

Determinar la prevalencia exacta es difícil, ya que las diferentes enfermedades que causan BQ varían en el tiempo y en los diferentes países y depende también de la técnica diagnóstica utilizada (la tomografía computerizada de alta resolución –TCAR- puede identificar BQ incluso en pacientes asintomáticos)(5).

En los últimos años se ha incrementado de forma muy significativa el número de diagnósticos de BQ dada la creciente longevidad de la población, la mayor cronicidad de las enfermedades y el avance espectacular de las técnicas de imagen(1,3,6); sin poder determinar si dicho aumento es real o se trata de aumento de su diagnóstico basado en el mayor uso del TCAR en la práctica clínica(4). Estudios recientes muestran una alta prevalencia y una elevada y creciente tasa de mortalidad, sobre todo en edades avanzadas, y un aumento de la morbilidad y del número de ingresos por BQ, con un importante coste e impacto sanitario(7–12). En un estudio realizado en Estados Unidos entre los años 1993 a 2006, se observó una tasa de hospitalización de 16,5 por cada 100.000 habitantes, apreciando que las mujeres y las personas mayores de 60 años tuvieron la tasa más alta de hospitalizaciones asociadas a bronquiectasias. El coste medio por agudización fue de 7.827 dólares(10). Con respecto a la mortalidad, en un estudio realizado en Inglaterra y Gales sobre mortalidad de BQ del año 2001 a 2007 se observó un aumento de mortalidad del 3% por año con una tasa similar entre hombres y mujeres, pero dicha mortalidad estaba en aumento en los grupos de edad avanzada con una caída en los grupos más jóvenes(11).

La incidencia y prevalencia de las BQ en los países en desarrollo sigue siendo en gran medida desconocida. Existen ciertos grupos demográficos con mayor riesgo para el desarrollo de BQ, sobre todo en ambientes socioeconómicos desfavorecidos, con un acceso difícil a los sistemas sanitarios o con altos índices de infecciones pulmonares en la infancia(13), por ejemplo, en grupos de indígenas como los aborígenes australianos y de las islas del Pacífico, se ha descrito una incidencia que va desde 20 hasta 1.470 por 100.000 niños(6). Entre los factores que contribuyen a la

reducción de la incidencia de BQ secundarias a infecciones en los países desarrollados se incluyen: menos hacinamiento, mejora de la higiene, altas tasas de inmunización, menor incidencia de tuberculosis pulmonar, las mejoras en la terapia antibiótica, una mejor nutrición y mejor acceso a la atención de la salud(14). En Estados Unidos se ha estimado en 53 casos por 100.000 adultos (4,2/100.000 en la franja de edad de 18 a 34 años y 271,8/100.000 en mayores de 75 años), con predominio en mujeres, no fumadoras, de todas las edades. Generan un coste anual medio por paciente ligeramente superior al de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), con un importante impacto sanitario(12).

Las BQ son actualmente una enfermedad con una tasa de mortalidad no sólo significativa (10-16% a los 4 años), sino creciente, sobre todo en individuos de edad avanzada con enfermedades respiratorias o sistémicas crónicas, en los que la prevalencia de BQ es probablemente mucho mayor de la esperada(3). Por ejemplo, más del 50% de los sujetos con EPOC moderada-grave tienen BQ asociadas, presentando un fenotipo específico de esta enfermedad con más agudizaciones y más graves, así como mayor inflamación bronquial y sistémica(7,15,16). Por el contrario las BQ de etiología no conocida según un estudio retrospectivo de 539 pacientes presentaban la menor tasa de mortalidad (3,4% a los 3,3 años) en comparación con las bronquiectasias debidas a cualquier otra causa(17).

1.3.-Clínica.

Las BQ presentan un curso crónico y progresivo con un espectro clínico variable que depende de la edad, de la enfermedad subyacente, de la extensión de las lesiones y del tiempo de evolución. Existe un retraso significativo entre el inicio de los síntomas respiratorios y el momento de establecer el diagnóstico. En series pediátricas, la duración de los síntomas antes del diagnóstico puede ir desde 1 mes hasta 11 años(2,18), siendo la edad promedio de inicio de los síntomas entre 1 y 2,3 años(19). En adultos, muchos pacientes han tenido síntomas durante más de 30 años antes del diagnóstico(14).

El síntoma dominante en los pacientes con BQ es la tos productiva crónica de larga evolución. La tos se producen más del 90% de los pacientes y es productiva a diario en el 75-100% de los casos, siendo mucopurulenta o purulenta en el 71-97%(5). Suelen cursar con infecciones respiratorias de repetición, y entre estos episodios pueden estar asintomáticos o presentar expectoración crónica. Otros síntomas, como expectoración hemoptoica o hemoptisis recidivante, disnea, hiperreactividad bronquial (HRBI), dolor torácico, astenia y pérdida de peso, tienen una frecuencia variable en las distintas series publicadas dependiendo de la edad y de la evolución de la enfermedad(20).

Más del 70 % presentan rinosinusitis (especialmente las debidas a FQ, discinesia ciliar primaria, inmunodeficiencias primarias, síndrome de Young, síndrome de las uñas amarillas o panbronquiolitis difusa)(1,20–22).

La exploración física puede ser normal o revelar a la auscultación grados variables de crepitantes, roncus y/o sibilancias. Pacientes con enfermedad avanzada pueden presentar acropaquias, caquexia o signos de insuficiencia respiratoria o cor pulmonale. Funcionalmente, el hallazgo habitual es la obstrucción progresiva al flujo aéreo, poco reversible tras tratamiento broncodilatador (la HRBI es más frecuente en las secundarias a asma, aspergilosis broncopulmonar alérgica y reflujo gastroesofágico).

1.4.- Diagnóstico.

1.4.1.- Diagnóstico de bronquiectasias.

La primera aproximación frente a un paciente con sospecha de BQ es una buena historia clínica aunque la confirmación diagnóstica se realizara siempre con una TCAR. Se debe realizar diagnóstico de sospecha en los siguientes casos(23):

A.-En población pediátrica.

- Niños con tos crónica productiva, especialmente entre los procesos virales y de duración de más de ocho semanas.
- Asma de mal control.
- Resolución incompleta de una neumonía grave o recurrencia de la misma.
- Enfermedad tosferinoide que no se resuelve después de seis meses.
- Síntomas físicos persistentes e inexplicables, especialmente crepitantes pulmonares persistentes.
- Síntomas respiratorios en niños con trastornos estructurales o funcionales del esófago y la vía aérea superior.
- Hemoptisis inexplicable.

B.-En población adulta.

Tos persistente productiva en los siguientes casos:

- Edad joven.
- Historia de los síntomas durante muchos años.
- Ausencia de antecedentes de tabaquismo.
- Expectoración purulenta a diario o de grandes volúmenes.
- Hemoptisis.
- Hemoptisis inexplicable o tos no productiva (después de excluir otras causas).

En pacientes con EPOC cuando (16,24):

- El manejo del paciente es complicado.
- Lenta recuperación de las infecciones de vías respiratorias inferiores.
- Agudizaciones recurrentes.
- Expectoración purulenta a diario de grandes volúmenes.
- Colonización por *Pseudomonas aeruginosa (PA)*.

En un estudio reciente en EPOC moderado y severo se detectó una prevalencia de BQ de más del 50% por TCAR y se identificó en cultivos de esputos un elevado porcentaje (42.3%) de *PA* y *H. influenzae*(16).

Dado que el concepto de BQ es eminentemente morfológico, las técnicas de imagen juegan un papel fundamental en su identificación. Todo paciente con sospecha clínica de BQ deberá realizarse una radiografía de tórax aunque esta prueba muestra escasa sensibilidad (depende de la técnica empleada, del observador y de la gravedad), aporta imágenes inespecíficas y poca información sobre la extensión de la enfermedad. Una Rx tórax normal no excluye el diagnóstico y los pacientes no deben diagnosticarse de BQ sólo sobre la base de una radiografía de tórax sugerente(5).La TCAR tiene una sensibilidad y especificidad mayor del 90% para la detección de BQ, así como para valorar su extensión y morfología por lo que es la técnica de elección para su diagnóstico(1).

Para el estudio de las BQ se recomienda el protocolo descrito por Grenier(25) cuya principal ventaja es la adquisición de imágenes de alta resolución con una baja exposición a radiación (las imágenes se obtienen usando 1 mm o 1,5 mm de colimación a intervalos de 10 mm, en inspiración máxima y con un algoritmo de reconstrucción de alta resolución). Cortes obtenidos en espiración pueden ayudar a valorar el atrapamiento aéreo y las alteraciones en la pequeña vía aérea. Los criterios descritos por Naidich(26)para la identificación de las BQ por TCAR siguen estando vigentes (tabla 1). El signo fundamental es la demostración de la dilatación bronquial tomando como patrón de referencia el diámetro de la arteria bronquial adyacente(26). Se han propuesto diferentes escalas o sistemas de puntuación para la evaluación de los hallazgos del TCAR. La más utilizada es la escala de Bhalla(27), dado que valora de forma detallada la extensión y gravedad de la enfermedad, tiene una buena

concordancia interobservador y se correlaciona bien con la clínica y la función pulmonar (tabla 2). Las nuevas técnicas de TC helicoidal y multidetector proporcionan ventajas para diseñar protocolos específicos para el diagnóstico y seguimiento de la patología de la vía aérea: requieren menos tiempo de apnea, pueden reconstruirse las imágenes en distintos planos y estimar cuantitativamente el volumen pulmonar; sin embargo, las dosis de radiación son mayores, requiere más tiempo y esfuerzo para el post-procesamiento y valoración del estudio y hasta el momento no existen protocolos validados(28).

Las BQ pueden ser difusas o localizadas sobre la base de la apariencia en la TCAR. Las difusas sugieren un problema subyacente sistémico, mientras que las localizadas sugieren obstrucción intra o extrabronquial(6).La TCAR puede sugerir la etiología en casos de malformaciones congénitas, situs inversus, traqueobroncomegalia, obstrucción bronquial o enfisema por déficit de α -1antitripsina. Las BQ debidas a tuberculosis predominan en campos superiores o en lóbulo medio (29) y en la Aspergilosis Broncopulmonar Alérgica (ABPA) son centrales. La presencia de múltiples nódulos pequeños asociados, de predominio en llingula y lóbulo medio, sugieren infección por micobacterias no tuberculosas (MNT)(1,30). Las BQ por tracción (imagen radiológica de dilatación bronquial sin engrosamiento de la pared ni síntomas específicos de hipersecreción bronquial) que suelen ser secundarias a otra patología pulmonar (generalmente intersticial) requieren un manejo diferente(21).

Tabla 1. Signos de BQ en TCAR.

<p>SIGNOS DIRECTOS</p> <ul style="list-style-type: none">-Dilatación Bronquial ^a ^o Indice broncoarterial mayor que 1^o-Anormalidades del contorno bronquial ^a ^o Signo del anillo de sello (corte transversal) Raíl de tranvía (horizontalmente al corte) Ristra de perlas (horizontalmente al corte) Quistes arracimados-Falta de afilamiento bronquial más de 2cm distal a la bifurcación ^o-Visualización de bronquios periféricos ^a ^o A menos de 1 cm de la pleura costal En contacto con la pleura mediastínica. <p>SIGNOS INDIRECTOS</p> <ul style="list-style-type: none">-Engrosamiento peribronquial ^a ^o-Impactos mucoides ^a ^o-Estructuras tubulares o en forma de Y ^a ^o-Opacidades redondeadas o ramificadas (cortes transversales) ^a ^o-Niveles hidroaéreos^o-Patrón en mosaico ^a-Nódulos centrolobulillares, nódulos en árbol en brote ^a-Áreas focales de atrapamiento aéreo ^a-Atelectasias / consolidación ^a
<p>^a Hallazgos más frecuentes ^o Hallazgos más útiles para el diagnóstico diferencial TACAR: tomografía computarizada de alta resolución Tomada de.-Webb WR. Muller NL.Naidich DP. Airways diseases. En: High resolución CT of the lung .Third edition. Philadelphia; 2001: 467-546.</p>

Tabla 2. Sistema de puntuación para BQ basado en TCAR.

Parámetro	Puntuación		
	0	1	2
Gravedad de las Bronquiectasias	Ausentes	Leve: diámetro de la luz ligeramente mayor que el diámetro del vaso adyacente	Moderado: luz 2 - 3 veces mayor que el diámetro del vaso Grave: luz > 3 veces mayor que el diámetro del vaso
Engrosamiento peribronquial	Ausente	Leve: engrosamiento de la pared igual al diámetro del vaso adyacente	Moderado: engrosamiento de la pared mayor y hasta el doble del diámetro del vaso Grave: engrosamiento de la pared mayor del doble del diámetro del vaso
Extensión de las bronquiectasias (nº de segmentos BP)	Ausentes	1 - 5	6 - 9
Extensión de los tapones de moco (nº de segmentos BP)	Ausentes	1 - 5	6 - 9
Saculaciones o abscesos (nº de segmentos BP)	Ausentes	1 - 5	6 - 9
Generaciones de divisiones bronquiales afectas (Bronquiectasias/Tapones)	Ausentes	Hasta la 4ª generación	Hasta la 5ª generación
Nº de Bullas	Ausentes	Unilateral (no > 4)	Bilateral (no > 4)
Enfisema (nº de segmentos BP)	Ausente	1 - 5	> 5
Colapso/condensación	Ausentes	Subsegmentario	Segmentario/Lobar

Calcular la puntuación según esta tabla. Añadir la letra *P* si existen tapones de moco (Plugging) y *T* si existe engrosamiento peribronquial (Thickening). Restar el resultado de 25 para determinar la puntuación del paciente. Esta última puede usarse con el puntaje clínico de Schavehman-Kulezycki modificado por Doershuk.

Bhalla, y cols. Cystic Fibrosis: Scoring System with Thin-Section CT. Radiology 1991; 179: 783-788.

Tomada y traducida de: Bhalla M, Turcios N, Aponte V, Jenkins M, Leitman BS, Mc Cauley DI, Naidich DP, et al. Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. Radiology. 1991; 179: 783-788.

1.4.2.- Diagnóstico etiológico.

Las BQ son la consecuencia final de gran variedad de procesos patológicos (tabla 3). La frecuencia de las distintas causas, así como el porcentaje de BQ consideradas idiopáticas (10-53%), varía sustancialmente en las series publicadas dependiendo de la edad y procedencia geográfica de los sujetos analizados y del protocolo diagnóstico utilizado(14,31). Tradicionalmente se describía como causa más frecuente la post-infecciosa (bacterias, virus, tosferina o tuberculosis). En los países desarrollados, las BQ secundarias a infecciones son cada vez menos frecuentes y es mayor el porcentaje de pacientes con una enfermedad subyacente que los predispone a inflamación persistente en el árbol bronquial y a infecciones crónicas o recurrentes(5,13,29). En una reciente investigación sobre etiología de las bronquiectasias llevado a cabo en un centro estadounidense, tras una evaluación sistemática de 106 pacientes, se identificaron los factores causantes en más del 90% de los casos. En dicho estudio los trastornos de inmunidad, tanto inmunodeficiencias como enfermedades autoinmunes, fueron la causa más frecuente de bronquiectasias. Un hallazgo novedoso fue que el trasplante de médula ósea se asoció con frecuencia al desarrollo de BQ(31). Actualmente está claramente justificada la búsqueda sistemática de las causas con un protocolo extenso de pruebas diagnósticas ya que varios estudios han demostrado que establecer la etiología tiene importantes implicaciones clínicas con mejoras en el tratamiento y el pronóstico (1,4,14,22,32-34).

El estudio etiológico y por tanto la elección de las pruebas diagnósticas estará dirigido por la historia clínica y/o los datos suministrados por la TCAR. En la Figura 1 se muestra el algoritmo diagnóstico propuesto por la normativa de BQ de la Sociedad Española de Patología Respiratoria (N-SEPAR/BQ). Las causas que siempre hay que descartar ante unas BQ sin orientación etiológica clara son: las inmunodeficiencias con déficit de producción de anticuerpos (Ac), reflujo gastroesofágico, aspergilosis broncopulmonar alérgica, infección por micobacterias, FQ, discinesia ciliar primaria(35,36), déficit de α -1antitripsina y otras enfermedades asociadas, ya que requieren un manejo específico(1) (figura 1, tabla 3). Por ello, antes de clasificar unas BQ como idiopáticas, si no existe una sospecha clínico-radiológica que oriente sobre la causa y por tanto de las pruebas específicas a realizar, habrá que hacer un estudio

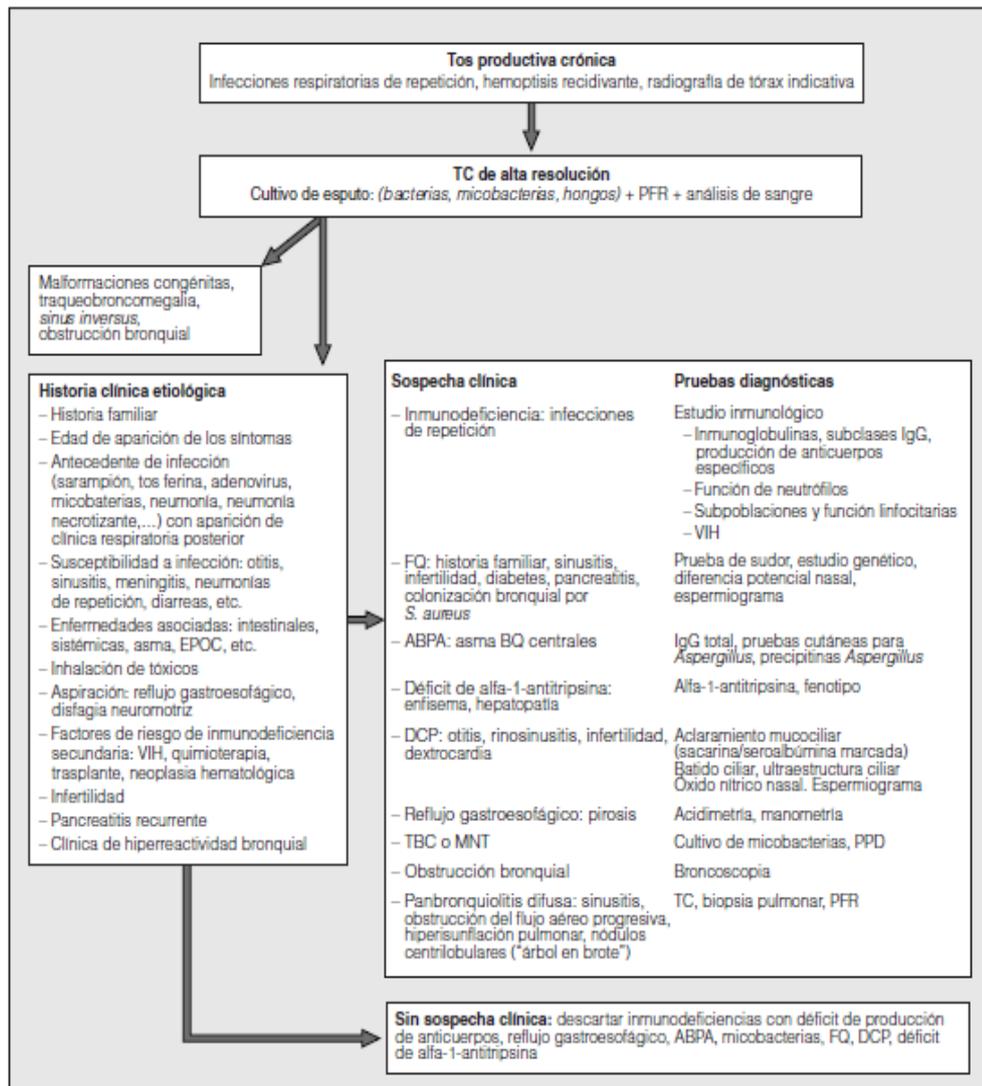
etiológico, como mínimo, con: analítica general, cultivos de esputo, pruebas de función respiratorio (PFR), estudio inmunológico completo, test del sudor, Inmunoglobulina E total, prick cutáneo, estudio del aclaramiento mucociliar (según la técnica disponible en el centro: gammagrafía motilidad ciliar –99m Tc albúmina coloidal– o prueba de la sacarina u óxido nítrico nasal), α -1antitripsina y factor reumatoide (37).

Tabla 3. Etiología de las BQ.

-
- Postinfección
 - Bacterias: neumonía necrosante
 - Micobacterias: tuberculosis, micobacterias no tuberculosas
 - Virus (*Adenovirus*, sarampión)
 - Hongos (aspergilosis broncopulmonar alérgica)
 - Obstrucción bronquial
 - Intraluminal: estenosis cicatricial, broncolitiasis, cuerpo extraño, tumor
 - Extraluminal: adenopatías, tumor, aneurisma
 - Inmunodeficiencias
 - Primarias:
 - Déficit de anticuerpos (agammaglobulinemia, inmunodeficiencia común variable, déficit de activación de desaminasa citidina inducida, déficit de anticuerpos con inmunoglobulinas normales, etc.)
 - Inmunodeficiencias combinadas (déficit de TAP, etc)
 - Otras (síndrome de Wiskott-Aldrich, síndrome de hiperinmunoglobulinemia E, disfunción de los neutrófilos, etc.)
 - Secundarias: quimioterapia, trasplante, neoplasias hematológicas, VIH
 - Alteración de la escalera mucociliar:
 - Fibrosis quística
 - Discinesia ciliar primaria
 - Síndrome de Young
 - Neumonitis inflamatoria: Aspiración, reflujo gastroesofágico, Inhalación de tóxicos (drogas, gases,...)
 - Anormalidad del árbol traqueobronquial:
 - Traqueobroncomegalia (síndrome de Mounier-Kuhn)
 - Defectos del cartílago (síndrome de Williams-Campbell)
 - Secuestro pulmonar
 - Traqueobroncomalacia
 - Bronquio traqueal
 - Asociada a otras enfermedades
 - Enfermedades sistémicas: artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, síndrome de Marfan, policondritis recidivante, espondilitis anquilosante, sarcoidosis
 - Enfermedad inflamatoria intestinal: colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn
 - Otras enfermedades respiratorias: asma, EPOC, síndrome de Swyer-James
 - Déficit de alfa-1-antitripsina
 - Síndrome de las uñas amarillas
 - Aspergilosis o micosis broncopulmonar alérgica
 - Panbronquiolitis difusa
 - Humo del tabaco
 - Etiología no conocida

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; TAP: transportador asociado al procesamiento de antígenos; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana. Tomada de: Vendrell M, de Gracia J, Oliveira C, Martínez MA, Girón R, Máiz L, et al. Diagnosis and treatment of bronchiectasis. Recommendations of The Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR). Arch Bronconeumol. 2008;44(11):629-640; Martínez Martínez MT. Epidemiología y etiología de las bronquiectasias. Manual de bronquiectasias no fibrosis quística. Neumomadrid, editor. Madrid: Adalia farma, SL; 2009; p: 11-19.

Figura 1. Algoritmo diagnóstico de las BQ.



*Test del sudor: Screening: Sweat-Chek sweat conductivity analyzer (Wescor): FQ: > 90 mmol/L; negativo: <50 mmol/L(13). Confirmación: clorhidrometría: diagnóstico de FQ: > 60 mEq/L; dudoso: 30-59mEq/L. ABPA: aspergilosis broncopulmonar alérgica; BQ: bronquiectasias; DCP: discinesia ciliar primaria; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FQ: fibrosis quística; DPN: diferencia de potencial nasal (no disponible en la mayoría de los centros); IPE: insuficiencia pancreática exocrina; IgE: inmunoglobulina E; IgG: inmunoglobulina G; MNT: micobacterias no tuberculosas; HRBI: hiperreactividad bronquial; Hib: Haemophilus influenzae tipo b; PFR: pruebas de función respiratoria; PPD: derivado proteico purificado RT-23; TCAR: tomografía computarizada; TBC: tuberculosis; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana. Tomada de: Vendrell M, de Gracia J, Olveira C, Martínez MA, Girón R, Máiz L, et al. Diagnosis and treatment of bronchiectasis. Recommendations of The Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR). Arch Bronconeumol. 2008;44(11):629-640 y C. Olveira Fuster, F. Espíldora Hernandez, A. Padilla Galo, JL. De la Cruz Rios. Valoración y tratamiento del paciente con bronquiectasias no FQ. En: Soto Campos JG. Manual de diagnóstico y terapéutica en Neumología. 2ª edición.2010:495-509

1.5.- Fisiopatología

La secreción que recubre el árbol respiratorio procede del epitelio y de la actividad de las glándulas submucosas. En esta secreción pueden distinguirse dos capas: una más fluida, con un espesor similar al de los cilios de las células del epitelio y que permite a los cilios moverse libremente y, otra capa más viscosa que la cubre. El movimiento de los cilios hace progresar la secreción hacia los grandes bronquios, ayudando a eliminar las partículas y bacterias retenidas en la capa viscosa. De esta forma se consigue limpiar el árbol respiratorio de sustancias extrañas(38).

Las BQ son consecuencia de un círculo vicioso compuesto por infección, inflamación (donde está cobrando importancia el papel del estrés oxidativo)(39), lesión del sistema mucociliar y proceso de reparación de la vía aérea, con diferencias en cuanto a la etiología específica que desencadena la alteración inicial(32,40–42). Cole desarrolló la hipótesis del círculo vicioso, según la cual, una agresión inicial sobre la vía aérea compromete el funcionamiento del sistema mucociliar dificultando la eliminación del moco. En esta situación se produce un nicho ecológico ideal para la colonización por microorganismos potencialmente patógenos (MPP) y se produce un sobrecrecimiento bacteriano que altera los mecanismos de defensa del epitelio bronquial. Las bacterias mantienen un contacto prolongado con el epitelio y provocan una reacción inflamatoria crónica con liberación de enzimas proteolíticas que resultan en un daño epitelial y empeoramiento del aclaramiento mucociliar (40). En general, las bacterias que colonizan la mucosa respiratoria son menos virulentas, no se adhieren al epitelio ni invaden los tejidos pero desarrollan mecanismos que facilitan su persistencia entorpeciendo la acción de los mecanismos de defensa y de los antibióticos (biopelículas, hipermutabilidad, mutantes resistentes...). Este proceso crónico genera inflamación sin invasión de los tejidos adyacentes, debido al elevado inóculo bacteriano, con agudizaciones infecciosas de repetición y daño pulmonar progresivo(32,40–42).

Los tipos de células implicadas en la inflamación bronquial son los neutrófilos, linfocitos y macrófagos. Los neutrófilos predominan en la luz bronquial y los

macrófagos y linfocitos en la pared(29). Localmente, las secreciones respiratorias presentan un incremento de neutrófilos, del contenido de elastasa, mieloperoxidasa, factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa), interleuquina 6 y 8, interleuquina-1 α , interleuquina-1 β y factor estimulador de colonias de granulocitos. El reclutamiento de neutrófilos en pacientes con BQ está mediado fundamentalmente por la interleuquina-8, TNF alfa y por el leucotrieno B4 (LTB4) siendo especialmente potente esta acción quimiotáctica en los periodos de agudización. Los neutrófilos activados migran hacia las vías aéreas para atacar a las bacterias, liberando grandes cantidades de oxidantes, como el anión superóxido, el peróxido de hidrógeno (H₂O₂), y el ácido hipocloroso(43). Un ambiente prooxidativo conduce a la apoptosis, aumento de la síntesis y secreción de mucina y alteraciones en el transporte de iones de cloruro. El resultado es una cascada excesiva de inflamación, la liberación de mediadores, y la lesión de los tejidos, eventos que caracterizan la enfermedad pulmonar de las bronquiectasias. El acúmulo de neutrófilos en la luz bronquial es responsable de la purulencia del esputo (más verde cuantas más células inflamatorias contenga)(1). Un estudio reciente de Dupont et al. en pacientes con BQ confirmó que una mayor purulencia del esputo se asociaba con un incremento de la inflamación, de la actividad gelatinolítica y de la afectación radiológica por TC(44).

Debemos diferenciar varios conceptos importantes que llevan a modificaciones sustanciales en el manejo del paciente con BQ:

a) Colonización bronquial: Población bacteriana en el epitelio bronquial sin inducción de inflamación y sin síntomas, salvo expectoración mucosa. Hay que distinguir tres situaciones(1):

-Inicial: Primer cultivo positivo a un microorganismo no aislado previamente, en fase estable.

-Intermitente: Cultivos que alternan resultados positivos y negativos para un mismo microorganismo con un mes o más de diferencia entre ellos, en pacientes sin tratamiento antibiótico específico. Suele tratarse de una colonización bronquial crónica con bajos recuentos bacterianos.

-Crónica: Tres o más cultivos positivos para un mismo microorganismo en un plazo de 6 meses en muestras con intervalos de, al menos, un mes.

- b) Infección bronquial crónica:** Presencia de colonización bacteriana con respuesta inflamatoria bronquial y expectoración purulenta persistente(1,45).
- c) Inflamación bronquial:** Reacción bronquial inespecífica frente a la infección microbiana con el objetivo de eliminarla. Suele cronificarse y conlleva expectoración purulenta y progresión del daño pulmonar con respuesta inflamatoria sistémica en ocasiones(46).

El diagnóstico de estas situaciones se realiza mediante los cultivos microbiológicos y la clínica. Así, hay que tener en cuenta que el volumen y el color del esputo se relacionan con la cantidad de células inflamatorias(44,45) y los síntomas generales. En pacientes que no pueden expectorar puede utilizarse el esputo inducido y en aquellos con esputo negativo y con curso clínico desfavorable, puede ser necesaria la broncoscopia(13).

En adultos con BQ no FQ, los microorganismos potencialmente patógenos (MPP) más frecuentes son *Haemophilus influenzae no tipable* y *PA*. La *PA* se aísla sobre todo en los pacientes de mayor edad, con peor función pulmonar, mayor número de ingresos y más cursos de antibióticos. El *Staphylococcus aureus* es más frecuente en FQ y en casos de ABPA. En algunos pacientes, la colonización es polimicrobiana. La transición desde formas no mucosas a formas mucosas es un indicador de infección crónica y se asocia a empeoramiento clínico, mayor daño tisular, deterioro de la función pulmonar y peor pronóstico. Es prácticamente imposible erradicarlos, aunque el tratamiento antibiótico reduce los recuentos bacterianos y mejora la función respiratoria. En adultos, los microorganismos responsables de las agudizaciones suelen ser los mismos presentes en los periodos de estabilidad (en más del 94% de los casos presentan el mismo morfotipo)(1,47–49).

1.6.-Valoración de la gravedad y seguimiento. Pronóstico.

Las BQ son una patología crónica y progresiva cuyo pronóstico depende de la enfermedad subyacente, la extensión de las lesiones, la repercusión en la función pulmonar y de la frecuencia y gravedad de las agudizaciones. La infección bronquial crónica, especialmente por *PA* (se ha observado disminución del FEV1 de 123 ml / año en pacientes colonizados), las agudizaciones graves y la inflamación sistémica se asocian con progresión de la enfermedad(21,47,50,51).La mortalidad por BQ es mayor en pacientes con hipoxemia, hipercapnia y gran extensión radiológica, y en los que requieren ingreso en UVI se ha descrito una tasa de supervivencia del 60% a 4 años(52).

La espirometría añade información útil para valorar la gravedad del cuadro clínico. No proporciona información diagnóstica, pero puede servir como un marcador de la progresión de las agudizaciones infecciosas intercurrentes y de la enfermedad, aunque no es sensible para detectar cambios estructurales precoces(6). La pérdida de la función pulmonar se ha observado en pacientes con BQ no FQ no fumadores con una disminución media de 50 ml/ año en el FEV1.

Es muy importante un estrecho control de los síntomas y de la severidad de la enfermedad así como la prevención, diagnóstico y tratamiento precoz de las agudizaciones infecciosas. Las nuevas terapias, especialmente en el campo de la antibioterapia inhalada, han mejorado la calidad de vida de estos pacientes y han aumentado su supervivencia(53).

Las BQ son una enfermedad multidimensional y, por tanto, su gravedad o pronóstico no se puede cuantificar adecuadamente mediante el análisis de una sola variable; a propósito de ello recientemente se ha introducido el sistema FACED de clasificación, sistema multidimensional fácil de usar que ha demostrado ser capaz de clasificar con exactitud la gravedad de las bronquiectasias de acuerdo con su pronóstico(54)teniendo en cuenta los diversos aspectos clínicos, funcionales, radiológicos y microbiológicos característicos de la enfermedad. En este sistema se tiene en cuenta la edad de los pacientes, el número de lóbulos afectados, si presentan colonización crónica por *Pseudomona aeruginosa*, el grado de disnea (mMRC) y el FEV1

post broncodilatador en porcentaje(54). De estas 5 variables, la edad y el FEV1 presentan el mayor poder predictivo de mortalidad. Diversos estudios sobre pacientes con bronquiectasias no FQ han demostrado la relación de estas dos variables con un aumento de la mortalidad(9,55).

Las BQ son una enfermedad crónica cuyo manejo es complejo. La Normativa SEPAR/BQ(1) recomienda que los pacientes con una etiología susceptible de tratamiento específico, con infección bronquial crónica y/o con agudizaciones repetidas, sean controlados en unidades especializadas que dispongan de neumólogo, de enfermería y de rehabilitación especializados en su cuidado. La guía de la *British Thoracic Society* para el manejo de las BQ recomienda el seguimiento en unidades específicas en los siguientes casos(5):

- Todos los niños con bronquiectasias.
- Los pacientes con infección crónica por *PA*, *micobacterias oportunistas* o con colonización por *Staphylococcus aureus meticilin resistente (MRSA)*.
- Pacientes con agudizaciones recurrentes (> 3 por año).
- Deterioro de la función pulmonar.
- Pacientes que reciben tratamiento profiláctico con antibióticos (oral o nebulizado).
- Pacientes con BQ y artritis reumatoide asociada, inmunodeficiencias, enfermedad inflamatoria intestinal o discinesia ciliar primaria.
- Aspergilosis broncopulmonar alérgica.
- Enfermedad avanzada, incluyendo aquellos pacientes que están siendo considerados para trasplante.

Son importantes la educación y supervisión en el reconocimiento de la agudización y su automanejo inicial, la administración de antibióticos inhalados e intravenosos en el domicilio, el mantenimiento de los equipos, la fisioterapia, el

cumplimiento del tratamiento y la nutrición. Los aspectos que hay que considerar y monitorizar para poder valorar la gravedad e iniciar intervenciones precoces que minimicen la morbimortalidad se resumen en la tabla 4.

Tabla 4. Valoración de gravedad y seguimiento.

Aspectos a considerar y monitorizar:

Etiología: repercusión y tratamiento de la enfermedad de base.

Clínica: Controles cada 1-6 meses según la morbilidad, gravedad y progresión.

Monitorizar en cada visita:

- Volumen y color esputo.
- Nº agudizaciones y gravedad.
- Disnea, HRBI, afectación sistémica,
- Saturación de oxihemoglobina.
- Cumplimiento de tratamiento

complicaciones.

Colonización-infección:

En cada control y agudizaciones: cultivo de esputo con antibiograma.
Anual: Cultivo de MNT y hongos .

Función respiratoria:

En pacientes con riesgo de deterioro: espirometría en cada control.
Mínimo realizar espirometría y prueba broncodilatadora anualmente.
Prueba de la marcha de 6 minutos: según afectación de la función pulmonar.

Inflamación sistémica:

Análisis de sangre anual con marcadores de inflamación sistémica y parámetros nutricionales (hemograma, bioquímica, VSG, PCR, Inmunoglobulina IgA, Ig E)

Daño estructural:

Rx de tórax: si sospecha de complicaciones (hemoptisis, neumonía, neumotórax...).

TCAR cada 2 años si riesgo de progresión o nuevas lesiones en Rx.

Valoración nutricional:

Existe riesgo de desnutrición: inflamación crónica / enfermedad grave:
Valorar requerimientos: ◦ Indispensable en cada control o ingreso: Peso, IMC y pérdida de peso en el tiempo.
◦ Recomendable anual: Encuesta dietética (3 días), albúmina.
◦ Un IMC < 20 kg/m² se correlaciona con mayor disnea y disminución de la supervivencia
◦ IMC mínimo a alcanzar y mantener: 22 Kg/m² en mujeres y 23 Kg/m² en hombres
◦ Criterio absoluto de desnutrición:
- IMC < 18,5 Kg/m²;
- Pérdidas > 5% en 2 meses o >10% en 6 meses ◦ Pacientes desnutridos o en riesgo: valoración en la Unidad de Nutrición y Dietética.

Calidad de vida: Valorar percepción de gravedad : Cuestionario St George's, Cuestionario QOLB

~~HRBI: Hiperreactividad bronquial inespecífica. Tomografía computerizada de alta resolución (TCAR). IMC: índice de masa corporal . MNT: micobacterias no tuberculosas. Rx: radiografía.~~
Tomada de C. Olveira Fuster, F. Espíldora, neumosur.

1.7.- Tratamiento y cuidados del paciente con bronquiectasias.

1.7.1.- Tratamiento etiológico de las bronquiectasias.

Se debe realizar tratamiento específico de la enfermedad causante de las BQ, como inmunodeficiencias por déficit de producción de anticuerpos, ABPA, enfermedad por reflujo gastroesofágico, déficit de α -1-antitripsina, fibrosis quística, infección por micobacterias no tuberculosas, EPOC, obstrucción por cuerpos extraños endobronquiales, compresiones extrínsecas de la vía aérea y otras enfermedades subyacentes como enfermedades autoinmunes (colagenosis, enfermedad inflamatoria intestinal) y panbronquiolitis difusa(1).

1.7.2.- Tratamiento de la afectación respiratoria.

El tratamiento de la afección respiratoria presenta puntos de manejo comunes en el paciente con BQ no FQ y debidas a FQ. El objetivo principal del abordaje de la afección respiratoria será intentar frenar el deterioro de la función pulmonar, controlar la clínica y facilitar el drenaje de secreciones.

1.7.2.1.-Mucolíticos.

Entre estos fármacos se encuentran la N-acetilcisteína, la DNasa y el suero salino hipertónico. En las BQ no FQ podría ser beneficioso, sobre todo, el uso de suero salino hipertónico nebulizado(56), pero faltan evidencias sobre sus beneficios(57), sin embargo, la DNasa no está indicada en estos pacientes ya que se ha observado que pueden empeorar(1).

1.7.2.2.-Tratamiento de la colonización e infección.

Los antibióticos son la base del tratamiento tanto de la infección aguda como de la infección bronquial crónica de estos pacientes.

A.-Tratamiento de la colonización/infección bronquial crónica: El tratamiento de la infección bronquial crónica se basa en la administración prolongada de ATB vía oral o nebulizados. La elección del antibiótico dependerá del microorganismo aislado y de su antibiograma. La pauta y el tiempo de administración serán modificados en base a que logremos o no el control de la infección (esputo mucoso de forma mantenida y disminución de las exacerbaciones infecciosas agudas)(1,49). El tratamiento temprano ante el primer aislamiento de *PA* (tabla 9) en los pacientes en fase estable puede retrasar la infección bronquial crónica(58) e incluso puede producir una erradicación a corto plazo, pero los beneficios a largo plazo no están bien establecidos(59–62). Sólo existe evidencia suficiente para su uso en sujetos con BQ debidas a FQ. En BQ no FQ, ante un primer aislamiento de *PA*, se aconseja el uso de ciprofloxacino oral y, si no se consigue la erradicación, utilizar la misma pauta que en FQ(1). El tratamiento de la colonización e infección crónica se muestra en la tabla 9. Recientemente se ha incorporado el aztreonam lisina nebulizado para el tratamiento de la infección bronquial crónica por *PA* en bronquiectasias FQ(63). Otros antibióticos inhalados probablemente formen parte del arsenal terapéutico en este tipo de pacientes en un futuro cercano(64,65).

Tabla 5. Tratamiento antibiótico en diferentes situaciones clínicas.

Situación	Comentario	Tratamiento de elección	Tratamiento alternativo	Duración
Agudización	Empírico. Cubrir microorganismos previamente aislados. Modificar en función del cultivo de esputo 1. Agudización leve <i>H. influenzae</i>	Amoxicilina/clavulánico: 875/125 mg /8 h v.o.	Amoxicilina: 1-2 g/8 h v.o.; ciprofloxacino: 750 mg/12 h v.o.; o acitromicina: 50 mg/24 h v.o.	10-21 días (salvo acitromicina, que se recomienda 3-5 días)
		<i>S. aureus</i> <i>Pseudomonas</i>	Cloxacilina: 500-1.000 mg/6 h v.o. Ciprofloxacino: 750 mg/12 h v.o.	
	2. Agudización grave o sin respuesta a v.o. <i>H. influenzae</i> <i>Pseudomonas</i>	Amoxicilina-clavulánico: 1-2 g/8 h i.v.	Ceftriaxona: 2 g/24 h i.v.	
		Ceftacídima: 2 g/8 h i.v. + tobramicina: 5-10 mg/kg /24 h i.v., o amikacina: 15-20 mg/kg/24 h i.v.	Imipenem: 1 g/8 h; piperacilina/tazobactam: 4 g/8 h; aztreonam: 2 g/8 h; cefepima: 2 g/8 h; meropenem: 2 g/8 h; o ciprofloxacino: 400 mg/12 h i.v. ^c	
			+ amikacina: 15-20 mg/kg/24 h i.v.	
Colonización inicial (esputo mucoso)	<i>Pseudomonas</i>	Ciprofloxacino: 750 mg/12 h v.o. + tobramicina: 300 mg/12 h inhalado, o colistimetato de sodio: 1-2 mU/12 h ^a inhalado	Tratamiento i.v. con 2 fármacos + tobramicina: 300 mg/12 h inhalado, o colistimetato de sodio: 1-2 mU/12 h ^a inhalado	3 semanas
		Continuar el antibiótico inhalado	Continuar el antibiótico inhalado	3-12 meses
Infección bronquial crónica (esputo purulento)	<i>H. influenzae</i>	Amoxicilina-clavulánico: 875/125 mg/8 h v.o.	Ciprofloxacino: 750 mg/12 h v.o.; o amoxicilina: 1-2 g/8 h v.o.; o	Prolongada. Depende del control de la infección (mantenimiento de esputo mucoso)
	<i>S. aureus</i>	Cloxacilina: 500-1.000 mg/6 h v.o.	Amoxicilina-clavulánico: 875/125 mg /8 h v.o.	
	<i>Pseudomonas</i>	Tobramicina: 300 mg/12h inhalado en ciclos alternos de 28 días ^b , o colistimetato de sodio: 1-2 mU/12 h inhalado ^a		
	<i>Burkholderia cepacia</i>	Cotrimoxazol: 160/800 mg/12 h v.o.	Doxiciclina: 100 mg/12 h v.o., o tobramicina: 300 mg/12 h inhalado en ciclos alternos de 28 días ^b	
	<i>Stenotrophomonas</i>	Cotrimoxazol: 160/800 mg/12 h v.o.	Doxiciclina: 100 mg/12 h v.o.	

B.-Tratamiento de la exacerbación respiratoria (tabla 9): La base del tratamiento son los antibióticos, el drenaje de las secreciones y los broncodilatadores. El objetivo del tratamiento antibiótico es volver a la situación basal clínica y funcional que tenía el paciente antes de la exacerbación(51,66).

1.7.2.3.-Tratamiento antiinflamatorio.

Glucocorticoides: Por vía oral sólo están indicados en pautas cortas en el caso de agudizaciones agudas que cursan con broncoespasmo y no responden al tratamiento convencional(67) y en la aspergilosis broncopulmonar alérgica(68). Su uso por vía inhalada está indicado en los pacientes con hiperreactividad bronquial que presenten un efecto beneficioso(1,69).

Azitromicina: Se sabe que los macrólidos son capaces de modificar los factores de virulencia de los microorganismos y también alteran la ultraestructura bacteriana, disminuyendo la capacidad de adherencia de bacterias, como *PA* o *Staphylococcus aureus*, a las células epiteliales. Existe evidencia de que el uso de azitromicina disminuye las agudizaciones respiratorias(1,70–73), reduce la necesidad de antibioterapia oral frente a *PA*(74,75) y también es efectiva en el tratamiento de la panbronquiolitis difusa(1). Los macrólidos son capaces de modular la respuesta inflamatoria(76), además de reducir los niveles de expresión de RNAm y de secreción de TNF alfa en las células epiteliales de la vía aérea(77). Hasta la fecha, se han publicado estudios que revelan que el uso de azitromicina a corto plazo produce una reducción en los niveles de marcadores sistémicos de inflamación, así como una mejora en la función pulmonar y la calidad de vida(78). Antes de utilizarla en monoterapia se debe descartar la presencia de micobacterias no tuberculosas en las secreciones respiratorias(1,71,73,79,80).

Otros fármacos antiinflamatorios:

La suplementación con ácidos grasos omega 3 en pacientes con FQ, se ha evaluado en diversos estudios(81–83) en los que se han encontrado mejorías en la función pulmonar y descensos en el número de agudizaciones y en el uso de antibióticos, aunque en otros trabajos no se han obtenido estos resultados(84,85).

1.7.2.4.-Broncodilatadores.

Están indicados en pacientes con hiperreactividad bronquial, en las agudizaciones respiratorias y en los pacientes con mejoría subjetiva tras su inhalación(1,69).

1.7.2.5.-Vacunaciones.

Se recomiendan las vacunaciones antigripal y antineumocócica(1). No se ha confirmado la eficacia de la vacuna antipseudomona, por lo que no se recomienda.

1.7.2.6.-Cirugía.

El trasplante pulmonar es la alternativa terapéutica en los pacientes con enfermedad pulmonar crónica en fase terminal. La resección pulmonar(86) sólo debe emplearse en casos de BQ localizadas que produzcan problemas en su manejo (hemoptisis grave con embolización no efectiva, zonas abscesificadas no curables con tratamiento médico) y siempre que se descarte que sean secundarias a enfermedades subyacentes que favorecen su aparición(1).

1.8.- Abordaje e importancia del estado nutricional en BQ no FQ.

Otro punto importante de abordaje en el tratamiento, es mantener un estado nutricional adecuado debido a que los pacientes con enfermedad respiratoria crónica suelen presentar un incremento en el gasto energético basal motivado por un aumento del trabajo respiratorio (que es más ineficiente), por la inflamación sistémica crónica con liberación de citoquinas proinflamatorias y catabólicas (por ejemplo el TNF alfa) y por el propio tratamiento (los agonistas β_2 lo incrementan un 8%). Los corticoesteroides también aumentan el catabolismo proteico e inhiben la síntesis proteica. Además, se ha objetivado que existe un incremento en el gasto por actividad física, debido a una posible ineficiencia mecánica y metabólica de los músculos

estriados. Por último, se ha descrito una ingesta inadecuada calórica y/o proteica en relación a los requerimientos, especialmente en un subgrupo de pacientes hipermetabólicos y durante las agudizaciones respiratorias.

La desnutrición va acompañada de una pérdida de masa diafragmática, alteraciones metabólicas y estructurales del músculo estriado y del parénquima pulmonar, así como alteraciones en la inmunidad humoral y celular. El empeoramiento del estado de nutrición, en especial el descenso de masa magra, guarda una relación directa con el descenso de los parámetros de función pulmonar y se ha propuesto como un factor predictor de morbilidad e incluso de mortalidad en pacientes con patologías respiratorias crónicas (incluyendo BQ no FQ), independiente del grado de disfunción pulmonar(23,87). La reducción de la masa magra muscular, y de su función, influye en la capacidad de realizar esfuerzos en estos sujetos así como sobre su sensación de bienestar (88).

La prevalencia de la desnutrición en pacientes con BQ no FQ no es bien conocida. En estos pacientes, la depleción de masa magra puede ser muy elevada (entre un cuarto y un tercio de los mismos) a pesar de existir una baja prevalencia de bajo peso (10 % de pacientes con IMC menor a 18.5 kg/m²)(89). En un estudio que analiza los factores relacionados con la mortalidad en pacientes afectados de BQ no FQ, el índice de masa corporal (IMC) fue un factor predictivo independiente de supervivencia, con un punto de corte de 20 kg/m², a partir del que se incrementaba la mortalidad(55,90).

La valoración nutricional puede realizarse mediante la combinación de diferentes métodos, en función de la disponibilidad del centro. Como mínimo, la historia clínica debe recoger el peso, el IMC y la pérdida de peso en el tiempo(90).

Aunque existen pocos estudios sobre los efectos que provocan los cambios dietéticos en pacientes con BQ no FQ, parece adecuado promover un patrón de dieta de tipo mediterránea(91) y recomendar una serie de modificaciones con el objetivo de mantener o mejorar la ingesta calórica y prevenir la pérdida de peso, sobre todo en pacientes con enfermedad grave o en agudizaciones, antes de llegar a un claro estado de desnutrición que requiera el empleo de suplementos orales.

Precisarán la administración de suplementos nutricionales los sujetos con IMC menor de 20 kg/m² o que estén perdiendo peso de forma aguda aunque su IMC sea mayor con especial atención a los periodos con agudizaciones o ingresos hospitalarios(90) .

Se utilizarán fórmulas poliméricas e hipercalóricas, sobre todo si se requiere restricción de líquidos. En situaciones de alto estrés metabólico (niveles de albúmina < 3 g/dl) es recomendable que sean, además, hiperproteicas. El empleo de fórmulas altas en grasas no debe ser la norma(90). En caso de diabetes concomitante, las fórmulas con alto contenido en ácidos grasos monoinsaturados mejoran el control metabólico(92).

En pacientes con EPOC desnutridos (que se comportan como un modelo clínico similar al de las BQ), el uso de suplementación nutricional, asociada a programas de Rehabilitación pulmonar (RP), ha demostrado mejorar no sólo la capacidad de esfuerzo si no también el estado nutricional (con incrementos de la masa magra y/o grasa) y disminuir marcadores de inflamación (93–95). En personas con descenso de masa y/o función muscular, la suplementación nutricional (con suplementos orales hiperproteicos o módulos proteicos), asociados o no a un programa de ejercicios parece que puede aumentar tanto la masa magra como la fuerza muscular (96), aunque no en todos los pacientes.

La suplementación de la dieta con el aminoácido leucina, en combinación con ejercicios de resistencia, también parece incrementar la masa magra y la fuerza muscular. Los efectos beneficiosos parecen estar mediados por la conversión del aminoácido a un metabolito conocido como beta-hidroxy-beta-metilbutirato (HMB). Dicho metabolito ha demostrado prevenir el daño muscular secundario al ejercicio tanto en sujetos entrenados como no entrenados, además aumenta la masa magra y la funcionalidad y, combinado con un programa de ejercicios, facilita la pérdida de masa grasa. Su acción parece mediada tanto por un aumento de la síntesis proteica como por un descenso en la proteólisis. Su empleo es seguro tanto en estudios animales como en humanos a corto y largo plazo (97). Aunque la dosis más estudiada es el aporte de 3 gramos diarios, la ingesta de dosis menores también ha demostrado aumentos en la masa magra (97). El uso de HMB en pacientes con EPOC podría tener un efecto anti-

inflamatorio y anti-catabólico y mejorar la función pulmonar(98).

En pacientes con BQ no existen estudios que hayan empleado el HMB. No obstante, recientemente, se ha publicado el efecto de su suplementación en pacientes críticos con EPOC con ventilación mecánica. Los pacientes con HMB disminuyeron la creatinina y la PCR así como del nitrógeno ureico ($p=0.079$) lo que podría sugerir un descenso en la proteólisis y marcadores inflamatorios(98) .

1.9.- Inflamación y estrés oxidativo en bronquiectasias.

1.9.1.-Inflamación en BQ.

La inflamación bronquial presente en las bronquiectasias es fundamentalmente mononuclear y neutrofílica(99,100).Uno de los principales mecanismos de defensa de la infección pulmonar en pacientes con BQ son los macrófagos alveolares y las células epiteliales(101). El estímulo de los macrófagos hace que se segreguen una serie de citoquinas proinflamatorias que desempeñan un papel directo en la quimiotaxis de los neutrófilos(102). La severidad de la respuesta inflamatoria depende de la interacción entre las citoquinas proinflamatorias, que se encuentran elevadas, y las citoquinas antiinflamatorias y diversas citoquinas inhibitoras, que son liberadas para limitar su alcance y duración(103). Entre esas citoquinas proinflamatorias que favorecen la migración de neutrófilos al pulmón se incluyen IL-8, TNF alfa, IL-1, quimioatrayentes derivados del complemento y leucotrieno B4(104).

En las vías respiratorias de los pacientes con BQ, el número de neutrófilos está incrementado (105), estos neutrófilos juegan un papel relevante en la respuesta inmune migrando rápidamente a los tejidos inflamados y proporcionan potentes mecanismos defensivos tales como la fagocitosis, la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y sustancias antimicrobianas(106,107). Los neutrófilos activados liberan cantidades masivas de elastasa y otras proteasas que sobrepasan las defensas locales del huésped, incluyendo α 1-antitripsina y el inhibidor de la proteasa secretora del neutrófilo, provocando daño local. Además, el neutrófilo al degradarse libera grandes

cantidades de ADN de alto peso molecular, que incrementa la viscosidad de las secreciones endobronquiales y reduce el aclaramiento mucociliar(108).

La inflamación bronquial en las BQ no FQ, al igual que en la FQ, se produce no solo por el resultado de una alteración del sistema inmune, sino también por una respuesta alterada de éste en el contexto de las infecciones bacterianas crónicas de las vías respiratorias(109). La presencia de patógenos en el árbol bronquial (como la PA) agrava la situación. La infección bronquial crónica y la inflamación interactúan, siendo responsables de daño pulmonar progresivo.(110)(111).

Aunque se acepta que la respuesta inflamatoria en las BQ está compartimentada en el pulmón(112,113), varios estudios han observado un incremento de la concentración periférica de marcadores de inflamación sistémica, reactantes de fase aguda como la **VSG**, **la PCR**, **fibrinógeno** o algunas inmunoglobulinas en los pacientes con BQ no FQ clínicamente estables(114,115). Angrill et al(113)observaron que sólo el 53 y el 63% de sus pacientes con BQ no FQ clínicamente estables presentaron valores periféricos normales de **IL-6 e IL-1b**, y que tan sólo el 37% tuvo concentraciones séricas normales de **TNF alfa**, con una concentración media de 20 pg/ml, si bien no evaluaron si estos pacientes presentaban algunas características que los diferenciaban del resto. En pacientes con BQ no FQ, las concentraciones de TNF alfa correlacionan con parámetros de inflamación sistémica como la PCR, la VSG o el porcentaje de neutrófilos circulante, así como con una mayor extensión de la enfermedad. Así, los valores anormalmente elevados de TNF alfa se asocian a una mayor extensión pulmonar de las bronquiectasias, mayor obstrucción al flujo aéreo y mayor probabilidad de tener una colonización crónica por PA o insuficiencia respiratoria(114).

En los pacientes con FQ , así como en pacientes con EPOC y BQ no FQ, se han descritos niveles plasmáticos altos de citoquinas inflamatorias que se relaciona con una reducción en la masa magra, aumento de la proteólisis muscular, exacerbaciones respiratorias , fenotipos graves, y empeoramiento de la función pulmonar, incluso en pacientes que estaban clínicamente estables (114,116). En un estudio reciente, realizado por nuestro grupo, observamos que los pacientes con BQ, independiente de su etiología y en una situación clínica estable, pueden presentar niveles de citoquinas

inflamatorias elevados, lo que se asoció con el estado nutricional (principalmente el descenso de masa magra) y con mayor severidad de la enfermedad (89). En este estudio, los niveles de IL-6 y PCR fueron significativamente mayores en los pacientes con BQ (tanto FQ, como BQ no FQ), en comparación con el grupo control. En pacientes con FQ, los niveles de IL-6 fueron significativamente mayores que en el resto. Se encontró una importante asociación entre los niveles de citoquinas proinflamatorias, especialmente IL-6, con la severidad de la enfermedad respiratoria. Así los niveles de IL-6 fueron significativamente más altos en los pacientes con más exacerbaciones, colonizados por *Pseudomonas*, con un FEV1<50%, con mayor daño estructural (Bhalla< 16), diabéticos, o desnutridos (con un IMC<18.5 kg/m²).

Todo esto apoya la idea de que la determinación en suero de mediadores de la inflamación podría usarse como marcador de gravedad y podría correlacionarse con el pronóstico en pacientes con BQ de cualquier etiología(47,89,114,117)

La **adiponectina**, es una adipocitoquina que regula, no sólo los lípidos y el metabolismo de la glucosa, con un aumento de la sensibilidad a la insulina, sino también la homeostasis energética. Numerosas condiciones pueden afectar a la regulación de la adiponectina en pacientes con BQ, como la deficiencia crónica de energía, infecciones pulmonares frecuentes y la inflamación, aumento de estrés oxidativo, la composición corporal alterada, intolerancia a la glucosa y/o déficit de insulina(118,119). En el estudio realizado por nuestro grupo en pacientes con BQ, se evidenció que los niveles de adiponectina fueron más altos en los pacientes con depleción de masa magra(89); esta asociación se mantuvo una vez excluidos los pacientes con alteración del metabolismo hidrocarbonado. Moriconi et al describió concentraciones superiores séricas de adiponectina, en pacientes con FQ, que en los sujetos control, hecho que se atribuyó al balance negativo de energía que a menudo caracteriza a la FQ(120). Otros investigadores postularon que los niveles de adiponectina, en pacientes con FQ y otras enfermedades respiratorias crónicas, podrían verse menos afectados por el tejido adiposo visceral o por la resistencia o sensibilidad a la insulina(121–123).

1.9.2.-Estrés oxidativo en BQ.

Se conoce como estrés oxidativo a los efectos debidos al desequilibrio entre la acción de agentes oxidantes sobre las células y la respuesta antioxidante de éstas, con una preponderancia a favor de los primeros(124). Los agentes oxidantes pueden ser exógenos (fármacos o venenos) o endógenos (entre los más potentes están las ROS)(125). Por su parte, el sistema antioxidante del organismo humano tiene también agentes exógenos y endógenos. Entre los exógenos están las vitaminas antioxidantes (A, C, E) y microelementos, metales como el Selenio (Se) y entre los endógenos tienen un papel importante las enzimas oxidorreductasas, tanto las del metabolismo intermediario como las ligadas al transporte electrónico en las biomembranas, y ciertos agentes reductores como el glutatión (126).

Actualmente se cuenta con una gran batería de marcadores biológicos para evaluar el estrés oxidativo, cuyos indicadores han sido desarrollados para determinar el daño mediado por los radicales libres in vivo, dentro de los cuales se incluyen las mediciones de lípidos, proteínas y ADN oxidados. Estas técnicas son ampliamente aplicadas en la investigación clínica y epidemiológica.

Aún no se ha encontrado un marcador de estrés oxidativo ideal que pueda predecir el desarrollo de las enfermedades(127). En la mayoría de los estudios sobre estrés oxidativo se han utilizado de uno a tres biomarcadores, y solo un pequeño porcentaje de los trabajos utilizan cuatro o más biomarcadores(124).

El aumento del daño oxidativo se ha observado en casi todas las enfermedades conocidas, desde procesos inflamatorios hasta tumorales como el cáncer de pulmón(128), pero el hallazgo de "falsos positivos " en este campo es un hecho frecuente. Por lo tanto, no está probada una clara correlación entre la enfermedad y el estrés oxidativo en la mayoría de estas situaciones patológicas(124).

Se cree que el estrés oxidativo podría desempeñar un papel importante en la fisiopatología de la FQ y de las BQ no FQ . Hay muchos factores que pueden contribuir a un aumento del estrés oxidativo en la FQ, como un aumento de la producción de las

ROS, con protección antioxidante deteriorada. La FQ ocasiona inflamación de las vías aéreas intensa y recurrente y los marcadores de estrés oxidativo se encuentran elevados a pesar de la suplementación rutinaria de vitaminas liposolubles antioxidantes como la vitamina E o carotenoides(129,130).

Aunque existen muchos menos trabajos en comparación con la FQ, también se cree que el estrés oxidativo desempeña un papel importante en la fisiopatología de las BQ no FQ. La inflamación crónica de la vía aérea provocaría la liberación de citoquinas proinflamatorias(109) que podrían desencadenar una liberación prolongada de ROS y elevar los marcadores de estrés oxidativo.(130–132)

En un reciente estudio elaborado por nuestro grupo objetivamos un incremento en el estrés oxidativo mediante la determinación de diferentes biomarcadores en un grupo de pacientes con BQ (FQ y no debidas a FQ) en situación de estabilidad clínica, comparado con un grupo de controles sanos(130), sin que se evidenciaran diferencias en función de la causa de las BQ.

Esta elevación del estrés oxidativo en pacientes con FQ y BQ no FQ ha sido valorado mediante marcadores en diferentes compartimentos como pueden ser el sérico, urinario, y en determinados fluidos del aparato respiratorio como son en esputo, saliva, lavado broncoalveolar (BAL) y condensado de aire espirado(133,134).

Entre los marcadores **urinarios**, los isoprostanos se han encontrado elevados en la orina de los pacientes con FQ(135,136). No existen estudios en pacientes con BQ no FQ.

En saliva, los antioxidantes **salivales** han mostrado niveles significativamente más bajos de peroxidasa salival en pacientes con FQ lo que podría ser consecuencia del aumento del estrés oxidativo en la cavidad oral de pacientes con FQ; por el contrario, la capacidad antioxidante total, la SOD y los valores de ácido úrico en el grupo de FQ fueron significativamente superiores, lo que podría reflejar una respuesta compensatoria(137).En pacientes con BQ no FQ se ha visto un descenso no significativo de la SOD a nivel salival comparado con controles(137).

En el **esputo** de los pacientes con FQ se ha observado un aumento del estrés oxidativo con elevación de los niveles de isoprostanos y por una mayor producción de leucotrienos y prostaglandinas(138). En sujetos con BQ no FQ, las concentraciones de 8-iso-PG2 α en esputo inducido se han encontrado también elevadas en comparación con los sujetos sanos(139). También se ha demostrado que el contenido de GSH en esputo es mayor en pacientes con FQ que en personas sanas, lo que indica que la deficiencia de GSH en FQ podría limitarse a las vías respiratorias inferiores(140).

Respecto al **lavado broncoalveolar** Hull et al han demostrado un aumento de hidroperóxidos lipídicos en pacientes con FQ, siendo posiblemente mejor indicador de oxidación pulmonar que la medición en plasma(141). No hay estudios en BQ no FQ.

En **aire exhalado**, los pacientes con FQ colonizados por *PA* tienen niveles de óxido nítrico superiores a aquellos pacientes no colonizados(142). En pacientes con BQ no debidas a FQ existe una disminución del pH en el condensado de aire exhalado, cuando se los compara con individuos sanos o con otras afecciones de las vías aéreas, como el asma(143), guardando una relación significativa con la presencia de peróxido de hidrógeno y el grado de obstrucción al flujo aéreo; también se ha observado en estos pacientes una disminución de nitratos en aire exhalado tras el tratamiento con azitromicina. Sin embargo, no se ha podido demostrar una correlación significativa entre la acidificación y los valores de 8-isoprostano o la concentración de nitritos/nitratos en el exhalado de las vías aéreas, ni se han encontrado diferencias en el pH entre los pacientes con BQ no FQ que presentan colonización crónica por patógenos y los que no, y tampoco se han observado ninguna relación con los parámetros de gravedad de la enfermedad.

Centrándonos en los **marcadores sanguíneos** podemos hablar de:

-Marcadores intracelulares en leucocitos:

Entre los marcadores intracelulares, el **anión superóxido** y el **peróxido de hidrógeno** (H₂O₂) se han encontrado significativamente elevados en pacientes con BQ debidas a FQ y no FQ, con valores similares en los dos grupos(130).

El **glutati3n** existe en los estados reducido (GSH) y oxidado (GSSH). El GSH elimina los radicales libres con su oxidaci3n a la forma oxidada. En FQ se han observado niveles descendidos de GSH en el revestimiento del epitelio respiratorio, lo que parece estar relacionado con la desnutrici3n de estos pacientes y a la constante activaci3n por los procesos inflamatorios en las agudizaciones(129,144,145).

El potencial de membrana mitocondrial (**PMM**) tambi3n se ha utilizado como marcador de defensa antioxidante. En un estudio de nuestro grupo, el PMM present3 niveles significativamente m3s bajos (mayor estr3s) en neutr3filos de pacientes con FQ y BQ no FQ, comparados con grupo control(130).

-Marcadores en plasma o suero:

A.- Productos de la peroxidaci3n lip3dica:

Entre los marcadores de la peroxidaci3n lip3dica, los **TBARS**, se han descrito elevados en varios estudios de pacientes con FQ comparado con controles(146,147). Tambi3n en una peque1a muestra de 32 pacientes con BQ no FQ, los TBARS se mostraron elevados(148). La determinaci3n de este marcador de estr3s oxidativo est3 muy relacionada con la dieta(124). En el estudio en pacientes con FQ y BQ no debidas a FQ realizado por nuestro grupo tambi3n se observ3 que los TBARS se encontraban elevados en pacientes con FQ y BQ no FQ comparados con controles, incluso a pesar de que los niveles de vitaminas E y A fueran normales(130).

Varios trabajos han sugerido que el **8-isoprostano** (el **8-iso-PGF2 α** es el is3mero m3s estudiado) en plasma puede ser un marcador 3til del estr3s oxidativo en la FQ(149–151) y en BQ no debidas a FQ, con un aumento de estos niveles en relaci3n con controles sanos(130). Existen suficientes evidencias para afirmar que la determinaci3n de isoprostanos (prostaglandina como compuesto producido a partir del 3cido araquid3nico catalizado por especies reactivas de ox3geno y nitr3geno en sucesivas reacciones) en los fluidos corporales como el plasma y orina proporciona un m3todo fiable para evaluar el estr3s oxidativo in vivo(152). Para ello se han desarrollado una gran variedad de m3todos anal3ticos, para la determinaci3n que incluyen detecci3n de espectrometr3a de masas acoplada a cromatograf3a de gases o cromatograf3a l3quida

de separación y detección mediante métodos inmunológicos (radio y enzimática)(152).

B.- Enzimas antioxidantes:

Respecto al análisis de las enzimas antioxidantes en plasma, se han evaluado los niveles de diferentes enzimas como la superóxido dismutasa (**SOD**), glutatión peroxidasa (**GPX**) y **catalasa** en plasma o a nivel intracelular.

Con respecto a la actividad de la **GPX** hay estudios que no encuentran diferencia en hematíes entre pacientes con FQ y grupos controles(151,153). *Benabdeslam* encontró niveles bajos de esta enzima en hematíes de pacientes con FQ.(146). Su presencia en el medio extracelular, simplemente podría ser consecuencia de su liberación a partir de las células dañadas, ya que es un enzima, sobre todo, intracelular. En BQ no debidas a FQ, al igual que en FQ, nuestro grupo no encontró diferencias en la actividad de la GPX respecto a los controles(130).

La enzima antioxidante **SOD**, se encuentra en altas concentraciones en el pulmón normal y es muy eficiente como defensa antioxidante. En algunos estudios no se han encontrado diferencias significativas entre pacientes con FQ y grupo control en la determinación de SOD en eritrocitos,(151,154), sin embargo, en otros sí se han encontrado diferencias significativas respecto a la actividad de la SOD en eritrocitos, neutrófilos o plasma de pacientes con FQ, observando que se encuentran descendidos(130,153,155). (156), y en BQ no debidas a FQ , (130).

Los datos sobre la actividad de **catalasa** también son variables. Así, algunos autores observan niveles más elevados en eritrocitos de pacientes con FQ comparados con controles(157) y en BQ no debidas a FQ y FQ también se ha descrito un aumento de la actividad de catalasa comparado con controles sanos(130). Esto podría deberse a un intento de contrarrestar los elevados niveles de las ROS. Por el contrario, otros autores no encontraron diferencias en la actividad de esta enzima en plasma o eritrocitos de pacientes con FQ(153,155).

C.-Otros marcadores de estrés oxidativo

La Capacidad Antioxidante Total (**CAT**) es un parámetro muy simple que describe el equilibrio dinámico entre pro oxidantes y antioxidantes en plasma. En el estudio realizado por nuestro grupo se describieron niveles más bajos de CAT en el grupo total de BQ y en BQ no debidas a FQ, comparados con controles sanos(130). Slobodianik et al también demostraron niveles bajos de CAT en niños con FQ(158). Madarasi et al no encontró diferencias en este parámetro en pacientes con FQ respecto a controles(153).

Respecto a los **marcadores de oxidación proteica**, se oxidan preferentemente los aminoácidos, fenilalanina, tirosina, triptófano, histidina y metionina, y, como consecuencia, se forman entrecruzamientos de cadenas peptídicas, fragmentación de la proteína y formación de grupos carbonilos que impiden el normal desarrollo de sus funciones (transportadores iónicos de membranas, receptores y mensajeros celulares, enzimas que regulan el metabolismo celular, etc). Las proteínas son el objetivo inicial de los agentes oxidantes en los sistemas biológicos y los grupos carbonilos son utilizados como marcadores estables del estrés oxidativo ya que permanecen durante un largo periodo de tiempo en sangre comparado con otros productos oxidados(127).Varios estudios han mostrado una respuesta de aumento del estrés oxidativo debido a la oxidación creciente de la proteína después del ejercicio en pacientes con EPOC(159)(160).

2.- Rehabilitación en bronquiectasias

2.1.- Introducción.

La rehabilitación respiratoria (RR) se define como una intervención integral basada en una minuciosa evaluación del paciente, seguida de terapias diseñadas a medida, que incluyan educación, cambios en los hábitos de vida y entrenamiento muscular, con el fin de mejorar la condición física y psicológica de las personas con enfermedades respiratorias crónicas y promover la adherencia a conductas para mejorar la salud a largo plazo (161,162).

La RR ha pasado a ocupar un puesto preferente en los modelos integrados de atención en enfermedades crónicas(163), existiendo en el caso de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) una amplia evidencia científica de su utilidad para mejorar la disnea, la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida (164,165). Así mismo ha demostrado su eficacia para reducir el número de hospitalizaciones y los días de ingreso en el hospital (166,167). La RR consigue mejorar la capacidad del paciente con EPOC para realizar las actividades de la vida cotidiana y, en fases avanzadas, es realmente más eficaz que los tratamientos convencionales(168). Una crítica frecuente a los programas de RR ha sido la pérdida de los beneficios alcanzados una vez que los pacientes han finalizado los programas(169,170). Parece influir en este hecho la ubicación de los programas de RR, así, se ha observado un mantenimiento de los beneficios hasta 18 meses cuando los programas se realizan en domicilio. Cuando se aplican medidas de mantenimiento al acabar el programa de RR, como la realización de ejercicios estructurados una vez en semana o el simple contacto con el equipo, los resultados mejoran(171–174).

A pesar de todos los beneficios constatados de los programas de RR están poco extendidos en nuestro país y su implantación dista mucho de lo que debería ser(175).

No hay establecidos programas específicos de rehabilitación en BQ (161) y pocos estudios han analizado los beneficios a largo plazo de la RR en BQ, suponiéndose que los resultados pueden ser comparables a los obtenidos en otras enfermedades respiratorias (176–179). Se realizó una revisión a cerca del beneficio del

entrenamiento muscular en pacientes con BQ, en el que sólo pudieron evaluar 3 estudios; en 2 de ellos se constató una mejoría en el test de marcha de 6 minutos, la presión inspiratoria máxima y la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) (medida por el cuestionario de enfermedades respiratorias crónicas CRQ) con el entrenamiento de los músculos inspiratorios(180). En algunos estudios retrospectivos se ha objetivado una mejora a corto plazo de la capacidad de ejercicio y calidad de vida (181,182); en otro estudio prospectivo se demuestra que la RR en BQ mejora la tolerancia al ejercicio (183) y en un reciente estudio prospectivo en BQ no FQ, se evidencia una disminución en el número de exacerbaciones a los 12 meses(184). En la actualidad, la práctica clínica y la opinión de los expertos sugieren que los pacientes con BQ también deberían entrar en programas de RR (dirigidos por profesionales especializados) que incluyan técnicas de fisioterapia respiratoria con el objetivo de facilitar la eliminación de secreciones, así como programas de ejercicio que mejoren la tolerancia a la actividad física y la CVRS (177).

2.2.-Programas y componentes.

Los equipos de RR deben ser multidisciplinares y deben contar al menos con un neumólogo, un enfermero entrenado en patología respiratoria y un fisioterapeuta(161), y ,si es posible, con un médico rehabilitador, un médico especialista en endocrinología y nutrición, un trabajador social, un dietista, un terapeuta ocupacional y un psicólogo.

La duración recomendada para los programas de RR es de 6 a 12 semanas, con al menos 12 sesiones supervisadas(185), aunque algunos pacientes pueden obtener resultados con un número menor.

Con respecto a la ubicación, los programas de RR generalmente se llevan a cabo en el medio hospitalario, aunque pueden alcanzar beneficios similares cuando son domiciliarios(162,185–191).

La definición actual de RR hace referencia a la necesidad de conseguir para el paciente la mejor condición física y psicológica y para lograrlo debemos utilizar todos

los elementos terapéuticos disponibles para revertir o mejorar los diferentes efectos de la enfermedad.

Los programas de RR deben incluir entrenamiento muscular, educación y técnicas de fisioterapia respiratoria, siendo aconsejable también contemplar terapia ocupacional, soporte psicosocial e intervenciones nutricionales(161).

2.2.1.- Entrenamiento muscular

El Entrenamiento muscular tiene como objetivo mejorar la tolerancia y la capacidad de ejercicio. El entrenamiento de la fuerza muscular periférica es el componente que mejores resultados aporta de la RR(192) y, en el paciente con EPOC, ha demostrado ser la única intervención que mejora la disfunción muscular(161). La actividad física facilita la eliminación de secreciones de la vía aérea y, en programas supervisados, mejora la capacidad aeróbica del paciente, enlentece la pérdida de la función pulmonar y mejora la calidad de vida relacionada con la salud. Previene, también, la aparición de osteoporosis, de incidencia elevada entre los pacientes adultos(23,182,183,193).

El **Entrenamiento aeróbico** es el más recomendado para los programas de RR (162,185,194,195). Es un esfuerzo submáximo que implica a grandes masas musculares y se mantiene durante un tiempo prolongado. Mejora la resistencia muscular y consigue una mejor adaptación a nivel cardiovascular(194). En el medio hospitalario se suele emplear el cicloergómetro o tapiz rodante. También hay modalidades que incluyen caminar al aire libre por lo que tienen la ventaja de poder usarse en el entorno domiciliario del paciente(161). Se debe realizar como mínimo 3 veces en semana durante 20-30 minutos, de manera continua o en intervalos, (lo que resulta útil en pacientes muy sintomáticos) y prolongarlos al menos durante 8 semanas o 20 sesiones(162,185,194,195). Respecto a la intensidad, se recomienda realizarla a un 60-80% de la capacidad de esfuerzo máxima, evaluada previamente mediante una prueba de esfuerzo basal.

El **Entrenamiento de los músculos respiratorios**, en concreto el entrenamiento de la musculatura inspiratoria en pacientes con EPOC ha demostrado mejorar la fuerza y resistencia muscular mejorando la sensación de disnea , la capacidad funcional y la calidad de vida(162,185,194,195). A pesar de ello existen datos contradictorios y actualmente se recomienda añadir entrenamiento de los músculos inspiratorios en los casos en los que se demuestre debilidad de la musculatura inspiratoria (162,185,194,196). El entrenamiento de la musculatura inspiratoria puede ser de dos tipos, de fuerza o de resistencia; el de fuerza se logra realizando maniobras repetidas de presiones máximas o respirando contra una resistencia, y el de resistencia realizando maniobras de hiperventilación o usando también respiraciones contra una resistencia(192). En general deben realizarse dos veces al día con una duración de unos 15 minutos y a una intensidad que sea el 30 % de la presión inspiratoria máxima (PIM) (162,185,194,195). Para este entrenamiento existen diferentes dispositivos que son fáciles de usar, pequeños y asequibles, entre ellos, los más utilizados son los de umbral como el Inspiratory Pressure Threshold Device[®] ; los de carga resistida como el PFLEX Resistive Trainer[®] o el Power-Breathe[®] ; y por último, los dispositivos de hiperpnea isocápnica voluntaria como el SpiroTiger[®] (197) .

De entre los dispositivos de carga resistida El Orygen-Dual Valve[®] fue diseñado y patentado por investigadores de Barcelona y permite realizar un trabajo simultáneo y secuencial de los músculos inspiratorios y espiratorios(198). El Orygen-Dual Valve[®] es una pieza relativamente barata, portátil y fácil de usar que ofrece cargas de trabajo de hasta 70 cm H₂O a un ritmo de 15-20 respiraciones / min(198).

2.2.2.-Fisioterapia respiratoria.

Es un elemento muy importante de la RR en pacientes con BQ y su objetivo es facilitar la eliminación de secreciones, optimizar el patrón de ventilación y mejorar la movilidad de la caja torácica, consiguiendo una mejoría de la disnea. Se recomienda en pacientes que presentan secreción bronquial superior a 30 ml/día(192).

La fisioterapia respiratoria incluye las técnicas de drenaje bronquial, reeducación respiratoria y técnicas de relajación.

Las **técnicas de drenaje bronquial** las podemos dividir a su vez en tres grupos:

-**Técnicas tradicionales** como el drenaje postural. Las percusiones o vibraciones manuales no se recomiendan en la actualidad ya que pueden provocar broncoespasmo, desaturaciones, reflujo gastroesofágico y riesgo de traumatismo costal.(199).

-**Técnicas manuales basadas en la modulación de flujo**, estas técnicas usan la tos, las espiraciones forzadas, técnicas de aumento del flujo espiratorio, técnicas de espiración lenta y drenaje autógeno. Se pueden dividir en técnicas espiratorias lentas y técnicas espiratorias rápidas. Las primeras se usan para el drenaje de las vías aéreas centrales y distales y las técnicas rápidas para las secreciones proximales(200).

-**Técnicas instrumentales**, que a su vez incluyen a los sistemas de presión espiratoria positiva (PEP), las vibraciones instrumentales extra-torácicas y las maniobras de hiperinsuflación . No hay evidencia de que una técnica sea mejor que otra, por lo que se recomienda elegir la que mejor se adapte al paciente(200).

Las **técnicas de reeducación** respiratoria tratan de crear un patrón respiratorio más eficaz con mayor volumen corriente y menor frecuencia respiratoria para conseguir mejorar la relación ventilación-perfusión, la función de la musculatura respiratoria, prevenir deformidades de la caja torácica y mejorar la sensación de disnea(201).

Las **técnicas de relajación** van encaminadas a disminuir el coste energético de la respiración y controlar la disnea, además de reducir el componente de ansiedad que suelen presentar estos pacientes(192).

2.2.3.-Educación.

La educación tanto del paciente como de su familia constituye el primer peldaño en el proceso de RR, aunque es difícil medir su impacto directo en los resultados(162,185,194). Su objetivo es que el paciente y sus cuidadores aprendan a conocer y aceptar la enfermedad, y se impliquen en su manejo para lograr la máxima autonomía posible. La educación debe ser un proceso continuo que se inicia desde el diagnóstico de la enfermedad y debe adaptarse a cada individuo.

Los programas de educación están diseñados fundamentalmente para EPOC(202) y Asma(203), pero se aplican en otras enfermedades respiratorias crónicas.

Los programas de educación deben cubrir los siguientes aspectos fundamentales(192):

-Conocimiento de la enfermedad, manejo de los síntomas, sobre todo síntomas de alarma, para prevenir y tratar de forma precoz las exacerbaciones. Conocimientos de anatomía y fisiología respiratoria básicas.

-Conocimiento del tratamiento, sus beneficios y expectativas, efectos secundarios y tratamiento de las comorbilidades. Junto con estrategias para afianzar su adherencia.

-Consejo higiénico-dietético que promuevan hábitos de vida saludables: consejo nutricional, medidas de deshabituación tabáquica, ejercicio físico, etc.

-Actividades de la vida cotidiana como las medidas de optimización de energía, el conocimiento de los recursos de la comunidad y medios de contacto con el personal asistencial.

Las guías internacionales(162,185,194) consideran que la educación es una pieza indiscutible dentro de los programas de RR.

2.3.-Medida de los resultados.

2.3.1.-Efectos sobre la capacidad de esfuerzo.

La valoración de la capacidad de esfuerzo es fundamental tanto para la inclusión de pacientes en un programas de RR, como para valorar los cambios producidos después de la misma(204). No está establecida cual es la prueba más apropiada, habría que tener en cuenta la disponibilidad de recursos de cada centro.

La **prueba de marcha de 6 minutos** es la más ampliamente utilizada por ser una prueba válida, sencilla, segura y barata. La variable de seguimiento más importante es la distancia recorrida en metros(205), considerándose 35 metros como el cambio mínimo clínicamente significativo, e incluso 26 metros en pacientes con obstrucción grave. Su principal inconveniente es la alta variabilidad y la alta dependencia a la motivación del sujeto.

La prueba **de marcha incremental o prueba de la lanzadera**, es más reproducible y sigue un protocolo de esfuerzo incremental. En esta prueba se considera un cambio mínimo clínicamente significativo, el aumento en 47,5 m(206).

La **prueba de esfuerzo** es la más aconsejable por ser la más reproducible(161), aunque son pruebas más complejas y costosas. En RR es útil para prescribir el nivel adecuado de entrenamiento y para la reevaluación aportando datos fisiológicos de la respuesta al ejercicio como la reserva cardiaca, metabólica y respiratoria (204). Se trata de una prueba de esfuerzo incremental con cicloergómetro; los programas de RR pueden mejorar la resistencia al ejercicio y la capacidad máxima de esfuerzo (207). La prueba de esfuerzo se puede realizar a un nivel de ejercicio constante que represente el 70-85% del máximo alcanzado en una prueba de ejercicio progresiva y se considera que el cambio mínimo relevante clínicamente es de 100-105 segundos(161). También puede ser realizada de forma incremental limitada por síntomas y se observan las mejoras en el consumo de oxígeno máximo y la carga(208–210)La mayoría de los estudios sobre el efecto de la RR en la capacidad de esfuerzo han sido realizados en pacientes con EPOC; así en una revisión Cochrane (actualizado en 2009)(211) de un meta-análisis de 13 ensayos en relación con la capacidad de ejercicio máximo medido

por una prueba de cicloergómetro (268 pacientes recibieron RR, 243 recibieron la atención habitual) se demostró una diferencia de medias ponderada de 8,43 W. En otros estudios se usó la prueba de la lanzadera, como el de Griffiths et al(212) en el que se mostró una diferencia entre los grupos de 75,9 m favor del grupo de RR. En otra revisión Cochrane sobre RR en pacientes con EPOC se describió una mejora de 48 m en a favor del grupo de RR en un meta-análisis de 16 ensayos (346 pacientes recibieron RR, 323 recibieron la atención habitual) que utilizó la prueba de marcha de 6 min para medir la capacidad de ejercicio(168).

En resumen se puede afirmar que en pacientes con EPOC la capacidad de ejercicio mejora con la RR en comparación con la atención habitual y debe ser ofrecida en el tratamiento de estos pacientes(185).

Existen pocos estudios que midan el efecto de la RR sobre la capacidad de esfuerzo en pacientes con BQ no debidas a FQ. En un ensayo en el que se estudió el efecto de la RR y el entrenamiento de la musculatura inspiratoria, Newall et al evidenció una mejora de la capacidad de ejercicio medida por la prueba de la lanzadera tras el programa de RR, pero no por ergometría. Tampoco hubo mejoras adicionales al añadir ejercicios de entrenamiento de la musculatura inspiratoria(183). En otros estudios, también con pacientes con BQ no debidas a FQ, la RR ha demostrado mejorar la capacidad de esfuerzo a corto plazo medida mediante la prueba de la lanzadera (178,179,184). También se ha comunicado la mínima diferencia clínicamente significativa en el prueba de marcha de 6 minutos y la prueba de marcha incremental en pacientes con BQ no debidas a FQ tras un programa de ejercicio; considerándose el cambio mínimo clínicamente significativo, los umbrales de 25 metros para el prueba de marcha de 6 minutos y 35 metros, para la prueba de marcha incremental.(213). Un estudio transversal reciente, también realizado en pacientes con BQ no debidas a FQ, ha evaluado la validez y fiabilidad de la prueba de marcha incremental comparándolo con la prueba de esfuerzo cardiopulmonar, y se observó correlación entre la distancia recorrida en metros en la prueba de marcha incremental y la carga máxima alcanzada y VO2 máximo de la prueba de esfuerzo; además el prueba de marcha incremental ocasionó más desaturación a los pacientes que la prueba de esfuerzo(214).

2.3.2.-Efectos sobre la disnea y agudizaciones.

La disnea es un síntoma muy común en las enfermedades respiratorias; dado que no se trata de un fenómeno físico sino una percepción personal, que debe ser cuantificada de manera objetiva. Es el síntoma que produce mayor incapacidad y más deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con EPOC(161). La escala de la Medical Research Council modificada (mMRC)(215) es la más utilizada por simplicidad y reproducibilidad. Para la evolución de la disnea relacionada con el ejercicio la más utilizada es la escala de Borg, que se aplica antes y después de la prueba de esfuerzo(161), de la prueba de marcha de 6 minutos y de la prueba de marcha incremental. Además de estas escalas, la disnea también se evalúa en algunos cuestionarios de calidad de vida como el Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRDQ) (216,217).

En los estudios realizados sobre RR en pacientes con EPOC, se ha demostrado que la disnea mejora con la aplicación de programas de RR(161,162,185). En pacientes con BQ, los pocos estudios realizados hasta ahora, no han medido la disnea como una variable independiente, aunque sí ha sido evaluada en relación con el esfuerzo en la ergometría (183), en relación a las pruebas de marcha (178,179,183,184) o en relación a los cuestionarios de CVRS que recogen esta variable (CRDQ)(184) .

Sobre el efecto de la RR en las agudizaciones en pacientes con EPOC, la RR ha demostrado reducir el número de ingresos hospitalarios así como el número de días de hospitalización(162,185,194). Hay diferentes estudios que muestran que el realizar programas de RR tras una agudización, en pacientes con EPOC, consigue reducir el número de ingresos hospitalarios posteriores por agudización, además de mejorar la calidad de vida y la tolerancia al ejercicio(218,219). Actualmente se aconseja, tras una agudización, iniciar precozmente la RR(162,185). En pacientes con BQ la aplicación de programas de RR ha mostrado, en un reciente estudio, reducir el número de exacerbaciones a largo plazo (12 meses), el riesgo relativo de presentarlas y un aumento del tiempo hasta la aparición de la primera agudización (en el grupo control era de 6 meses y en el de RR era de 8 meses). No se apreciaron diferencias en el

número de días de duración de cada agudización, ni el número de días que cada paciente recibía antibioterapia en cada agudización(184).

2.3.3.-Efectos sobre la calidad de vida.

En 1994 la Organización Mundial de la Salud (OMS) definió la calidad de vida como “la percepción personal de un individuo de su situación en la vida, dentro del contexto cultural y de los valores en que vive en relación con sus objetivos, expectativas, valores e intereses. La calidad de vida no es igual a estado de salud, estilo de vida, satisfacción con la vida, estado mental ni bienestar, sino que es un concepto multidimensional que debe tener en cuenta la percepción por parte del individuo de éste y otros conceptos de la vida”(220)Se trata de un concepto unipersonal, multidimensional o multideterminado (actitud frente a la vida, creencias, actividad laboral, etc.), por lo que engloba la esfera física y síntomas, estado psicológico y emocional y las relaciones sociales, y que no siempre coincide con las estimaciones realizadas por el médico. Su medición es útil en la valoración del sujeto ya que las medidas de los parámetros físicos tradicionales no captan el impacto de la enfermedad en las esferas física, psicológica y social(221,222).

Los cuestionarios de CV están diseñados para proporcionar mediciones normalizadas del deterioro de la salud y han de evaluar la distancia entre la CV actual ligada a la enfermedad y el estilo de vida deseado. Existen **escalas de salud o cuestionarios genéricos** de calidad de vida que cubren una gran cantidad de dimensiones, y son útiles para hacer comparaciones entre grupos diferentes de enfermedades o pacientes, o para compara grupos de pacientes y población sana. Los más utilizados son el Sickness Impact Profile (SIP), el Nottingham Health Profile (NHP) y el SF-36 (ampliamente utilizado en enfermedades respiratorias)(223). Las **Escalas de salud o cuestionarios específicos** permiten analizar aspectos mucho más concretos, tienen una mayor sensibilidad que los anteriores para captar cambios evolutivos(224,225), dan mayor capacidad de discriminación y de predicción, y son particularmente útiles para ensayos clínicos(226); algunos de ellos son: el Cuestionario Respiratorio de St. George (SGRQ), el CRDQ, el Cuestionario de Insuficiencia

Respiratoria Grave (SRI), el Cystic Fibrosis Questionnaire (CFQ) o el Chronic obstructive Pulmonary Disease Assessment Test (CAT). Recientemente ha sido introducido el cuestionario Quality of Life-Bronchiectasis (QOL-B)(227), que es específico para BQ , válido y fiable y ha sido validado para población española por nuestro grupo(228).

En RR, teniendo en cuenta que la mayoría de los estudios han sido realizados en pacientes con EPOC, los cuestionarios más utilizados han sido el CRDQ considerándose 0,5 puntos el cambio mínimo clínicamente significativo(229) para puntuación total y para los diferentes dominios del test (230); el SGRQ considerándose 4 puntos como el cambio mínimo clínicamente significativo(231) tanto para puntuación total como para los diferentes dominios del test (230); otros cuestionarios también utilizados son el SF-36 o el CAT.

En pacientes con EPOC la RR ha demostrado mejorar la CVRS (161,162,185,194). En la revisión Cochrane realizada por Lacasse et al (211) también se evaluó el efecto de la RR sobre la CVRS, 13 de los 23 ensayos incluidos midieron esta variable; el cuestionario más utilizado fue el CRDQ, que muestran una reducción inequívoca del dominio de disnea después de la RR. Los otros dominios del CRQ de fatiga, función emocional y control de los pacientes también mostraron mejoría; otros estudios de los incluidos en esta revisión usaron el SGRQ.

En pacientes con BQ la RR también ha evidenciado mejorías de la CVRS. En el estudio realizado por Lee et al se observó un incremento en la percepción de calidad de vida a corto plazo medida por el cuestionario CRDQ, en las dimensiones de disnea y fatiga(184); en otros estudios también se ha objetivado una mejora de la CVRS utilizando el SGRQ(178,179,183): Murray et al evidenció un cambio significativo en la puntuación total del test e individualmente, en la dimensión de actividad (178), en otros estudios se muestra una mejoría en la puntuación total del SGRQ(179,183).

2.3.4.-Efectos sobre síntomas psicológicos.

Aunque son pocos los estudios que han evaluado los síntomas de ansiedad y depresión en pacientes con BQ, se ha comunicado en éstos una alta prevalencia de síntomas ansiosos y depresivos(232–234). O’Leary et al. observaron que el 34% de los pacientes con BQ no FQ presentaban ansiedad, depresión o ambos(232).La mayoría de los estudios se han centrado principalmente en pacientes con FQ(235,236), en población muy seleccionada y en algunos casos aplicando test de evaluación en los que se superponen los síntomas de enfermedad crónica en sí misma con los de depresión y ansiedad(234). Un estudio de nuestro grupo que incluía 93 pacientes con BQ (43 de ellos con FQ) mostraba que los síntomas de depresión y ansiedad estaban aumentados (23% presentaban síntomas de depresión elevados y el 38% de ansiedad) y predecían una peor calidad de vida(233). En otro estudio reciente de nuestro grupo, con una muestra más amplia de pacientes con BQ no FQ (se incluyeron 207, reclutados en cuatro hospitales españoles) y utilizando como método de cribado de síntomas depresivos o ansiosos el HADS, se observó una elevada prevalencia de síntomas de depresión (12,7%) y ansiedad (18,0%), lo que condicionaba, además, una peor calidad de vida. Por otro lado, una mayor adherencia a la dieta mediterránea se asociaba con una menor probabilidad de tener estos síntomas, sobre todo de depresión(91).

Existen diferentes cuestionarios para detectar depresión y ansiedad, pero pueden contener ítems que pueden confundir, sobre todo en el caso de la depresión, síntomas somáticos comunes (como cansancio, dificultad para respirar etc.) con síntomas de la propia enfermedad crónica respiratoria. Un instrumento de medida que excluye síntomas somáticos y que tiene la ventaja de valorar síntomas depresivos y ansiosos es la Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Ha sido validado en población española presentando una adecuada consistencia interna y validez externa, y demostrando una buena especificidad y sensibilidad para identificar trastornos psiquiátricos tal y como son definidos mediante la entrevista clínica estructurada según el DSM IV(237). Las propiedades psicométricas de la escala HADS y su brevedad (se completa en 5 minutos) lo hacen muy útil para el cribado de trastornos psiquiátricos en pacientes con enfermedades médicas crónicas. Una puntuación menor

de 8 se considera como un cribado negativo y de 8-10 indica síntomas leves. Una puntuación mayor o igual a 11 indica síntomas claros de depresión y ansiedad (238). Otra escala también utilizada es la Escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos (CES-D). En el caso de la FQ se ha aplicado con éxito para evaluar los síntomas depresivos y ansiosos tanto en pacientes como en cuidadores(236) , no obstante, incluye síntomas somáticos y refleja prevalencias más elevadas que con el HADS.

Los programas de RR en pacientes con EPOC han demostrado beneficios en el aspecto psicoemocional mejorando los síntomas de ansiedad y depresión(161,185,194). Un meta-análisis de seis ensayos concluyó que la RR fue más eficaz que la atención estándar para la reducción de la ansiedad y depresión (239). De los seis ensayos incluidos en la revisión , uno era metodológicamente débil y dos eran de poca potencia; sin embargo uno de estos ensayos presentó datos más consistentes, comparando la RR (n = 99) con la atención habitual (n = 101) y demostró una mejora significativa en la ansiedad y la depresión, medida por la escala HADS(212). Entre el grupo de atención habitual y el grupo de RR se observó, seis meses después de la intervención, un descenso de 1,5 puntos en síntomas de ansiedad y de 2,1 puntos en síntomas de depresión, ajustado a la puntuación basal, a favor del grupo de RR; al año, estas diferencias eran de 1 punto para ansiedad y 1,3 puntos para depresión, también a favor del grupo de RR(212).

Acerca del efecto que provoca la RR en pacientes con BQ en los síntomas psicológicos hay muy pocas evidencias, sólo el estudio realizado por Lee et al recoge esta variable, utilizando la escala HADS, pero no se observaron mejoras significativas tras el programa de RR, lo que puede ser debido a que se incluyeron muy pocos pacientes que basalmente presentaban una puntuación sugestiva de depresión y/o ansiedad en el test HADS(184).

3.- Técnicas de valoración de la composición corporal en la práctica clínica.

La desnutrición es muy frecuente en pacientes con enfermedades respiratorias crónicas y se ha relacionado con afectación de la musculatura respiratoria(240–243)

El empeoramiento del estado de nutrición, en especial el descenso de masa magra, guarda una relación directa con el descenso de los parámetros de función pulmonar, con la disminución de la capacidad de realizar ejercicio y con el empeoramiento de la CVRS (88).

La depleción de masa magra se ha propuesto como un factor predictor de morbilidad e incluso de mortalidad en pacientes con patologías respiratorias crónicas (EPOC, FQ, BQ no FQ...), independiente del grado de disfunción pulmonar(1,23,87,240,241,244–246).

El IMC no es lo suficientemente sensible para detectar esta depleción de masa magra(116,247) por lo que es importante valorar el estado nutricional mediante la determinación de masa magra y grasa.

En pacientes con BQ no debidas a FQ, la depleción de masa magra puede ser muy elevada (entre un cuarto y un tercio de los mismos) a pesar de existir una baja prevalencia de bajo peso(89).

En pacientes con EPOC también se ha puesto de manifiesto la relación entre mortalidad y depleción de masa magra(245,246,248). En la mayoría de estos estudios la masa magra fue determinada mediante bioimpedanciometría. La determinación de la masa magra mediante perímetro muscular del brazo o mediante el área de sección transversal del muslo por TAC, también fue predictiva de supervivencia en pacientes con EPOC(249,250).

También en pacientes en tratamiento con oxígeno o con ventilación mecánica ambulatoria, se ha observado que la masa magra podría ser un parámetro nutricional sensible y relevante en relación con el empeoramiento e incapacidad (251).

En la práctica clínica diaria es difícil emplear técnicas complejas como la densitometría para la valoración de la composición corporal, siendo necesario conocer

el grado de acuerdo de estas técnicas con otras más sencillas de realizar en la asistencia habitual como la bioimpedanciometría o la antropometría. Hasta la fecha no existen estudios que valoren esta concordancia entre técnicas de valoración de composición corporal en BQ no debidas a FQ.

3.1.- Densitometría

La absorciometría dual de rayos x (DXA) se desarrolló primero para evaluar la masa ósea, pero también está ampliamente validada, y es utilizada para medir masa magra y grasa (7). La DXA utiliza rayos X con dos diferentes niveles de energía; esta energía atenuada se utiliza en las ecuaciones para determinar si se trata de masa grasa, magra o hueso (252).

La exposición a la radiación de una DXA de todo el cuerpo oscila entre 0,04-0,86 mrem (dependiendo del tamaño del individuo), que es equivalente a entre 1 y 10% de una radiografía de tórax(253).

De entre las ventajas de la DXA destaca que presenta una buena precisión y reproducibilidad, la exactitud de la determinación de la composición corporal y que también es válida en situaciones de enfermedad y trastornos del crecimiento.

Como desventajas de la DXA destaca que expone a una pequeña cantidad de radiación que la camilla de exploración tiene un límite de peso y no puede dar cabida a personas muy grandes y que las estimación es de la masa grasa se ven influidas por el espesor del tronco, con un error que aumenta a medida que aumenta el espesor del tronco. En los estudios longitudinales de personas que se someten a cambios significativos en el peso, las determinaciones por DXA pueden estar sesgadas(254).

La DXA se considerada la técnica “gold standard” para el diagnóstico de osteopenia y osteoporosis. Además el DXA es un método ampliamente utilizado, en la práctica clínica, para evaluar la composición corporal considerándose en este ámbito también como la técnica oro de comparación debido a su facilidad de uso, su disponibilidad en muchos centros , y la baja exposición a radiación.

3.2.- Impedanciometría.

El alto coste de DXA y la imposibilidad de emplearlo en toda la población susceptible de pacientes, ha llevado a la utilización de técnicas menos costosas tales como el análisis de impedancia bioeléctrica (BIA) para el análisis de la composición corporal. La BIA utiliza una pequeña corriente eléctrica que recorre el cuerpo y utiliza la resistencia para determinar si se trata de masa grasa o magra(255). Se realiza una estimación del agua corporal total a partir del supuesto de que el 73% de la masa libre de grasa es agua. La BIA clásica evalúa el agua corporal total y la masa magra y grasa, pero no distingue bien la distribución entre agua intracelular y de los compartimentos extracelulares. El peso corporal también se puede medir por BIA(256). La espectroscopia de bioimpedancia (BIS) o BIA multifrecuencia permite la diferenciación entre agua intracelular y extracelular, que es útil para describir los cambios y el equilibrio de los fluidos y para explorar las variaciones en los niveles de hidratación (257). Además de proporcionar información sobre la masa grasa, la BIA multifrecuencia (frecuencias de hasta 300 kHz) puede tener una ventaja añadida para la evaluación del músculo esquelético de las piernas(258).

Tanto la DXA como la BIA son dos métodos de uso frecuente para la valoración de la composición corporal. Las determinaciones obtenidas por DXA han sido ampliamente utilizadas en comparaciones con otras técnicas de evaluación de composición corporal, tales como el pesaje hidrostático, el agua corporal total doblemente marcada, TAC y la RMN(252,259) y ahora se está utilizando, cada vez, más como una herramienta de validación para otras técnicas(260).

La BIA ofrece ventajas en términos de su sencillez y portabilidad, por lo que es una herramienta atractiva para la medición de composición corporal especialmente en los sujetos de edad avanzada y menos móviles. Es, también, relativamente barata en comparación con las otras técnicas y no expone sujetos a la radiación(261). Requiere de una mínima participación y es una técnica segura (no recomendada para portadores de marcapasos)(253).

Los estudios de validación de la precisión de la BIA, utilizando la DXA como patrón de referencia, han mostrado resultados contradictorios. La discordancia entre

los resultados puede ser debido a sesgos metodológicos como la heterogeneidad en la población a estudio(262,263), pero también es conocido que la validez de la BIA está influenciada por el sexo, la edad, la raza o el origen étnico(264), algunas enfermedades o el grado de obesidad. En obesos el agua corporal total y el agua de los compartimentos extracelulares es mayor en comparación con los individuos de peso normal. También afecta el sistema de BIA utilizado. En las personas de peso normal, la BIA multifrecuencia mide con relativa precisión el agua corporal total y la extracelular(265,266).En un estudio con una muestra muy heterogénea de población, el porcentaje de grasa corporal por BIA multifrecuencia presentó una fuerte correlación con el modelo de cuatro compartimentos(atómico, molecular, celular, hístico/orgánico)(267).Tanto la SF-BIA a 50 kHz como la BIA multifrecuencia son útiles para estimar el agua corporal total y extracelular en ancianos sanos y en los casos de deshidratación, pero ambos métodos son menos fiables en condiciones de sobrecarga de líquidos.

En adultos con FQ se ha evaluado la exactitud de las determinaciones de composición corporal por BIA utilizando las ecuaciones de predicción de Lukaski y Segal y antropometría, comparándolas con la DXA. Se ha observado que los pliegues cutáneos en hombres y mujeres y la BIA, usando al ecuación de Segal en mujeres, sobreestimaron la masa magra en comparación con la DXA. Sin embargo, la BIA usando la ecuación de Lukaski en hombres, subestima la masa magra(247). En otro estudio también realizado en adultos con FQ, se observa que la BIA sobrestima la masa magra e infraestima la masa grasa(268)en comparación con DXA.

En un estudio realizado en sujetos sanos comparándolos con pacientes con EPOC y aplicando también tres técnicas de valoración de la composición corporal: pliegues, BIA y DXA; observaron que en el grupo de sujetos sanos, la composición corporal no fue significativamente diferente cuando se comparó BIA o antropometría con DXA; sin embargo, en sujetos con EPOC, los valores de masa grasa fueron significativamente mayores y para masa magra significativamente menores cuando se comparó BIA con DXA; por el contrario, no hubo diferencias entre los valores de estas variables cuando se comparó la antropometría con DXA(269)

3.3.-Antropometría

3.3.1.-Peso corporal, talla e IMC

El peso corporal puede valorarse en adultos como IMC (índice de masa corporal: $\text{Peso (Kg) / Talla}^2 \text{ (m)}$) o como porcentaje del peso ideal = $(\text{Peso actual/peso ideal}) \times 100$. Son parámetros importantes aunque en general poco sensibles para detección precoz de desnutrición, si se evalúan de forma estática. Sin embargo, una pérdida de peso en el adulto a lo largo del tiempo indica malnutrición proteico-calórica.

La OMS ha determinado como rango deseable para los adultos hasta los 65 años un IMC de 18,5 a 24,9 kg/m². En un estudio que analiza los factores relacionados con la mortalidad en pacientes afectos de BQ no FQ, el índice de masa corporal (IMC) fue un factor predictivo independiente de supervivencia, con un punto de corte de 20 kg/m², a partir del que se incrementaba la mortalidad(55,90). Otro estudio en pacientes con enfermedad pulmonar en etapa terminal (incluyendo 33 pacientes con bronquiectasia no debidas a FQ) encontró que la desnutrición (IMC <20 kg/m²) y el grado de inflamación crónica (estimado por la proteína Creactiva) fueron la mayores determinantes del riesgo de muerte(270)

3.3.2.-Mediciones de los pliegues subcutáneos

La medición de los pliegues cutáneos nos aporta información sobre el compartimento graso subcutáneo, el cual supone aproximadamente el 50% de todo el tejido adiposo. El más utilizado en clínica es el pliegue cutáneo del tríceps (PCT), aunque la medida en más de un lugar (subescapular, bicipital, abdominal e ilíaco) aporta información más precisa. Los resultados, expresados en mm, se deben comparar con las tablas de normalidad para la población y deben considerarse en el contexto global del paciente. Además permite una estimación aproximada de la composición corporal (masa grasa y magra).

La circunferencia del brazo (CB) informa conjuntamente de la masa grasa y de la masa magra. La circunferencia muscular del brazo ($CMB = CB - (PCT \times 0.314)$) es un indicador del compartimento proteico muscular.

Las dificultades para la interpretación de las medidas de pliegues y perímetros son: difícil reproductibilidad, precisan personal entrenado, se deben valorar en relación a otros parámetros ya que el 20% de personas sanas podrían ser consideradas como malnutridos, y no son útiles para seguimiento a corto plazo(271).

Por otro lado, las mediciones de espesor de los pliegues cutáneos estiman la masa magra y grasa mediante la suposición de que el tejido adiposo subcutáneo representa una proporción constante de la grasa corporal total, y que los sitios seleccionados para la medición son representativos del grosor medio de tejido adiposo subcutáneo en todo el cuerpo(272). Estos supuestos pueden no ser válidos en todas las condiciones, porque el grado en el que el tejido adiposo subcutáneo refleja la grasa corporal total puede cambiar con la edad, el género, la raza y la enfermedad(273). La medición del espesor del pliegue cutáneo es un método sencillo y rápido para evaluar la composición corporal en niños y adultos con enfermedades respiratorias . En un estudio de nuestro grupo realizado en BQ-FQ y no FQ, se encontraron correlaciones significativas en el grupo de BQ no debidas a FQ entre el índice de masa magra (por pliegues cutáneos) y parámetros respiratorios como la afectación radiológica, el FEV 1 (%) y la broncorrea(89).

JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1.-JUSTIFICACION

Las BQ son dilataciones anormales e irreversibles de los bronquios con alteración del epitelio ciliar. Son el resultado final de enfermedades diferentes con un manejo común. Sea cual sea la etiología, los pacientes son susceptibles de infectarse a nivel bronquial y desarrollar una respuesta inflamatoria que favorece la progresión del daño pulmonar (1,23,89,130). Las BQ presentan un curso crónico con exacerbaciones infecciosas de repetición y deterioro de la función pulmonar y de la CVRS (114,233). Deben atenderse en unidades especializadas, al menos en casos de infección bronquial crónica, agudizaciones repetidas o BQ con etiología susceptible de tratamiento específico (1).

Dado que las BQ son una enfermedad crónica y progresiva con gran morbi-mortalidad y costes asociados, es importante establecer precozmente las estrategias de manejo más efectivas (1). La RR se ha convertido en los últimos años en una pieza básica del tratamiento de los pacientes con enfermedades pulmonares crónicas, existiendo en el caso de la EPOC una amplia evidencia científica de su utilidad para mejorar la disnea, la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida (164,165). Así mismo ha demostrado su eficacia para reducir el número de hospitalizaciones y los días de ingreso en el hospital (166,167). Los sujetos con BQ suelen presentar broncorrea diaria y grados variables de disnea con disminución de la tolerancia al ejercicio, afectando ambas circunstancias a la calidad de vida y a la realización de las actividades de la vida diaria de los pacientes. No hay establecidos programas específicos de Rehabilitación en BQ (161) y existe evidencias muy limitadas a cerca de las ventajas del entrenamiento físico y sus efectos a largo plazo, suponiéndose que los resultados pueden ser comparables a los obtenidos en otras enfermedades respiratorias (176–179). En algunos estudios retrospectivos se objetiva una mejora a corto plazo de la capacidad de ejercicio y calidad de vida(181,182)y en un reciente estudio prospectivo en BQ no FQ, se evidencia una disminución en el número de exacerbaciones a los 12 meses(184).

En la actualidad, la práctica clínica y la opinión de los expertos sugieren que los pacientes con BQ también deberían entrar en programas de RR (dirigidos por profesionales especializados) que incluyan técnicas de fisioterapia respiratoria con el

objetivo de facilitar la eliminación de secreciones, así como programas de ejercicio que mejoren la tolerancia a la actividad física y la calidad de vida relacionada con la salud (177).

Las personas con BQ, al igual que otras patologías respiratorias crónicas, presentan riesgo de desnutrición y un deterioro progresivo de la función pulmonar y la resistencia al ejercicio (177,180). Además, en pacientes con BQ, la depleción de masa magra puede ser muy elevada (entre un cuarto y un tercio de los mismos) a pesar de existir una baja prevalencia de bajo peso (10 % de pacientes con IMC menor a 18.5 kg/m²)(89). En este sentido el empeoramiento del estado de nutrición, especialmente de masa magra, guarda una relación directa con el descenso de los parámetros de función pulmonar y se ha propuesto como un factor predictor de morbilidad e incluso de mortalidad en pacientes con patologías respiratorias crónicas (incluyendo BQ de cualquier etiología), incluso independientemente del grado de severidad pulmonar (23,87). La reducción de la masa magra muscular, y de su función, influye en la capacidad de realizar esfuerzos en estos sujetos así como sobre su sensación de bienestar (88).

En un modelo humano similar (EPOC) , la RR puede mejorar la masa muscular y la función (274,275); y su combinación con suplementos nutricionales (con fórmulas enterales orales estándar o específicas -con proteína de suero láctico-) además de mejorar la capacidad de esfuerzo y el estado nutricional (incremento de masa magra) puede disminuir los marcadores de inflamación (93–95). No obstante, pocos estudios han investigado la eficacia de la intervención multimodal , incluyendo la nutrición . La intervención combinada podría mejorar el peso corporal , masa magra, y la tolerancia al ejercicio , sobre todo en pacientes desnutridos (93,276) aunque no en todos los pacientes (277) . No obstante solo un artículo mide la masa magra mediante DEXA(274) y, hasta la fecha no se ha evaluado en pacientes con BQ. La reducción de la masa magra y su funcionalidad en el EPOC y otras enfermedades crónicas podría estar relacionada con los niveles circulantes y de expresión de la miostatina, un péptido que actúa como potente regulador negativo en el músculo(278) .

La suplementación de la dieta con el aminoácido leucina, en combinación con

ejercicios de resistencia, también parece incrementar la masa magra y la fuerza muscular, debido a que la conversión del aminoácido a un metabolito conocido como beta-hidroxi-beta-metilbutirato (HMB), que ha demostrado prevenir el daño muscular secundario al ejercicio tanto en sujetos entrenados como no entrenados, además aumenta la masa magra y la funcionalidad y, combinado con un programa de ejercicios, facilita la pérdida de masa grasa. Su acción parece mediada tanto por un aumento de la síntesis proteica como por un descenso en la proteólisis. En pacientes con BQ no existen estudios que hayan empleado el HMB. No obstante, en pacientes críticos con EPOC, con ventilación mecánica, su suplementación podría disminuir la proteólisis y marcadores inflamatorios (279).

Las personas con BQ desarrollan una respuesta inflamatoria que favorece la progresión de la lesión pulmonar (1,23,32,87,89,109,114,130,176,177,180,233). En estos pacientes se han descrito niveles elevados de citoquinas proinflamatorias asociadas a descenso de masa magra, aumento de proteólisis y mayor severidad de la clínica respiratoria incluso en pacientes estables (89,114,116). La inflamación crónica podría favorecer una liberación prolongada de especies reactivas de oxígeno aumentando los niveles de biomarcadores del estrés oxidativo (32,87,89,109,114,116,130,132,176,177,180,233). En un reciente estudio de nuestro grupo hemos objetivado que las personas con BQ (de cualquier causa, fuera FQ o no FQ) presentaban un aumento del estrés oxidativo comparado con controles sanos y determinado a partir de múltiples biomarcadores tanto celulares (en leucocitos de sangre periférica) y como plasmáticos (130).

En pacientes con BQ, la calidad de vida está asociada a la severidad de la enfermedad pulmonar (FEV1, broncorrea, exacerbaciones anuales), y también a la presencia de síntomas psicológicos como la depresión y ansiedad(233). Es posible que los programas de RR mejoren también la calidad de vida, indirectamente a través de la modulación de estos síntomas(93,280).

Con estos antecedentes nos planteamos realizar un ensayo clínico con dos ramas con el objetivo de valorar el efecto de la RR sobre la capacidad de esfuerzo,

parámetros clínicos y analíticos en pacientes con BQ versus RP asociada a un suplemento hiperproteico específico enriquecido con HMB .

2.- HIPÓTESIS

La administración de un suplemento hiperproteico enriquecido con (HMB) junto con un programa de intervención de RR, diseñado específicamente para personas con BQ, podría mejorar la capacidad al ejercicio y el consumo de oxígeno, mejorar la composición corporal (aumento de masa magra), la calidad de vida, los síntomas psicológicos y respiratorios así como disminuir los biomarcadores de estrés oxidativo y de actividad inflamatoria, respecto a los controles que solo recibirían rehabilitación pulmonar.

3.- OBJETIVOS

3.1.- Objetivo general

Comparar el efecto de la RR durante 12 semanas vs RP más un suplemento hiperproteico enriquecido en HMB en pacientes con BQ sobre: la respuesta clínica, síntomas respiratorios, nivel de ejercicio físico, espirometría, capacidad de esfuerzo, composición corporal (masa magra) y fuerza, calidad de vida y síntomas psicológicos y sobre marcadores biológicos de inflamación, musculares y oxidación.

3.2.- Objetivos específicos

Objetivo principal: capacidad de esfuerzo

1. Evaluar la respuesta a la intervención sobre la prueba de esfuerzo cardiopulmonar: Consumo máximo de Oxígeno (V02max).

Objetivos secundarios:

1. Evaluar los cambios tras la intervención sobre:

1.1. La composición corporal (incremento de masa magra total y segmental) medida por:

1.1.1 Densitometría de rayos X de doble energía (DEXA)

1.1.2. Impedanciometría multifrecuencia (TANITA MC980MA): composición corporal y ángulo de fase.

1.1.3: Antropometría.

1.2. La fuerza muscular periférica y respiratoria medidos por:

1.2.1. Dinamometría de mano (JAMAR hidráulico)

1.3. El nivel de actividad física:

1.3.1. Cuestionario IPAQ.

1.3.2. Acelerómetro portátil (wGT3X)

1.4. La calidad de vida:

1.4.1. Cuestionario QOL-B Spain.

1.5. Los síntomas psicológicos:

1.5.1. Ansiedad y depresión por el cuestionario HADS

1.6. La adherencia al tratamiento (RP y suplementación)

1.7. Los parámetros inflamatorios y adipoquinas: IL-6, TNF alfa, adiponectina, expresión de GPR55 en células blancas y CB2, PCR.

1.8. Los biomarcadores de oxidación (actividad SOD, 8-isoprostanos, capacidad antioxidante total, TBARS).

1.9. La composición de la dieta (encuesta dietética prospectiva)

1.10. Síntomas respiratorios:

1.10.1. Nivel de disnea: Escala MRC modificada.

1.10.2. Agudizaciones

1.10.3. Broncorrea

1.11. Pruebas Funcionales Respiratorias:

1.11.1. Espirometría forzada.

2. Evaluar la concordancia entre las diferentes técnicas de valoración de la composición corporal en la muestra

MATERIAL Y MÉTODOS

1.- SELECCIÓN DE PACIENTES

Se seleccionaron de forma prospectiva sujetos con BQ atendidas habitualmente en la Unidad de Fibrosis quística y Bronquiectasias de un hospital de tercer nivel, que acudían a su revisión de valoración anual. Los pacientes BQ no FQ son controlados en la Unidad de FQ/BQ con periodicidad bimensual o trimestral. Se disponía de una historia clínica detallada desde el momento del diagnóstico hasta el inicio del estudio. El protocolo de seguimiento sigue las recomendaciones de la Normativa SEPAR (1). Todos los participantes recibieron información previa detallada sobre el propósito del estudio y firmaron el consentimiento informado antes de participar en el mismo.

1.1.- Criterios de inclusión

1. Pacientes mayores de 18 años con criterios diagnósticos de BQ no fibrosis quística según la normativa SEPAR (1) y cumplir los criterios definidos en dicha normativa para la atención médica y de enfermería en una unidad especializada (etiología susceptible de tratamiento específico, presencia de infección bronquial crónica y/o agudizaciones repetidas) (1).

2. En todos los casos las BQ fueron diagnosticadas mediante una tomografía computerizada de alta resolución de tórax (TCAR), con una colimación de un mm con cortes de 10 mm en inspiración profunda siguiendo los criterios de Naidich y colaboradores (26). En todos los casos se había completado el estudio etiológico siguiendo el algoritmo diagnóstico propuesto por la normativa SEPAR (1).

3. Seguir controles periódicos en las consultas de la Unidad específica de BQ y FQ del Hospital Universitario Regional de Málaga y encontrarse en fase de estabilidad clínica en los dos últimos 2 meses (sin haber presentado ingresos hospitalarios, agudizaciones respiratorias, visitas no programadas, incremento de la medicación de rescate, ni variación ponderal > 5% del peso corporal).

4. No desnutridos según IMC (> 18.5 en pacientes menores a 65 años y > 20kg/m² en pacientes mayores de esta edad).

5. Capacidad de desplazamiento autónomo para realización del entrenamiento

1.2.- Criterios de exclusión

1. Empleo de corticoides orales.

2. Problemas traumatológicos, neurológicos o cardiovasculares que impidieran a los pacientes realizar el entrenamiento.

3. Los pacientes que presentaban una agudización respiratoria(1) (los criterios se definen más adelante) no fueron incluidos en ese momento, se pospuso para otra visita reglada en el plazo de al menos 60 días tras finalizar el tratamiento.

4. Los que no firmaron el consentimiento informado para participar en el estudio.

5. Ingesta de suplementos orales o parenterales previamente.

6. Presencia de hemoptisis amenazante (según criterios de la normativa SEPAR) en el último año(281).

7. BQ secundarias a fibrosis quística (282).

8. Pacientes con cáncer, sometidos a cirugía mayor en los últimos tres meses, que participaran en otro estudio, pacientes embarazadas o que pudieran quedar embarazadas (se pidió en el consentimiento de la necesidad de mantener métodos anticonceptivos).

9. Alergia o sensibilidad conocida a algún ingrediente de la fórmula enteral.

10. Enfermedad aguda gastrointestinal previa a las dos semanas de la entrada en el estudio, gastrectomía, gastroparesia u otras alteraciones del vaciamiento gástrico.

11. Insuficiencia cardíaca aguda (grado 4), insuficiencia hepática severa o diálisis .

12. Nutrición enteral por sonda, galactosemia, fructosemia o necesidad de dieta sin fibra.

13. Ingesta abusiva de alcohol u otras dependencias que en la opinión del investigador hubieran podido interferir el estudio.

1.3.- Tamaño muestral y Aleatorización.

Selección y aleatorización de pacientes: A los pacientes valorados en la consulta de BQ que cumplían los criterios de inclusión, según los criterios descritos anteriormente, se les ofreció participar en el ensayo clínico. En el caso de dar el consentimiento tras la evaluación basal para comprobar los criterios de inclusión/exclusión se aleatorizó a dos grupos de intervención (números asignados por ordenador).

Tamaño muestral: Se estimó un tamaño muestral de 24 pacientes. Al no existir trabajos previos en pacientes con BQ que evalúen la intervención de RP mediante pruebas de esfuerzo, basamos nuestras asunciones en estudios de intervención en pacientes con EPOC (modelo similar al de BQ) (208,209). Nuestra hipótesis de partida fue que el 20% de los pacientes aleatorizados a RP alcanzarían un incremento del VO₂max superior a 75 ml tras la intervención, frente a un 75% de los aleatorizados al grupo de RPHMB. Para una significación del 95% (1-alfa) y un poder de detección del 80% (1-beta) se estimó un tamaño muestral de 12 sujetos en cada grupo. Asumiendo un 20% de pérdidas, la muestra total sería de 28 pacientes pudiendo llegar hasta los 30 para asegurar mayor poder estadístico.

Para el objetivo secundario del cambio en la composición corporal para una probabilidad del 80% de detectar una diferencia en el incremento de masa magra, tras tres meses de intervención, se necesitarían 24 pacientes (12 en cada grupo), basándonos en la asunción de una diferencia entre grupos de 0,6 Kg con una desviación estándar de 0,5 Kg(93). Asumiendo un 20% de pérdidas, la muestra total sería de 28 pacientes pudiendo llegar hasta los 30 para asegurar mayor poder

estadístico.

2.- DISEÑO DEL ESTUDIO

El equipo multiprofesional de la Unidad de BQ realizó una evaluación clínica inicial a nivel nutricional (encuesta dietética, antropometría, composición corporal por DEXA e impedanciometría), biológico (extracción y congelación de muestras biológicas), respiratorio (espirometría, síntomas clínicos), capacidad de ejercicio (prueba de esfuerzo, cuestionario de actividad física), calidad de vida y síntomas psicológicos, a todos los participantes del estudio. El equipo de profesionales consistía en dos médicos especialistas en Neumología, un médico especialista en Endocrinología y Nutrición, dos fisioterapeutas, una médico especialista en Rehabilitación, una graduada en Dietética y Nutrición y una Bióloga responsable de laboratorio.

El programa de RR comenzó tras completar la evaluación clínica inicial, y se realizó durante tres días a la semana durante 12 semanas, que consistía en dos sesiones a la semana supervisadas en el hospital, más una sesión en casa no supervisada.

La aleatorización se realizó, una vez firmado el consentimiento informado, mediante la generación informática de una tabla de números aleatorios .

Las sesiones de RR duraban 60 minutos y se estructuraron en tres etapas (ver Tabla 6)(165). La primera fase del programa era el calentamiento que comenzaba con ejercicios de estiramientos (5 minutos); seguido por la fase central de ejercicios aeróbicos (25-30 minutos), ejercicios resistidos globales (10 minutos) de un conjunto de músculos (hombros, brazos, abdomen, espalda, caderas y piernas) incluyendo entre 8 y 10 repeticiones, ejercicios de los músculos respiratorios (15 minutos) y el enfriamiento-estiramiento final (5 minutos). La intensidad del entrenamiento de las sesiones de ejercicio era al 75-80% del consumo máximo (VO_2) de la capacidad máxima alcanzada en la prueba de esfuerzo(283). La intensidad de la carga durante el entrenamiento resistido era mayor del 80% de la Resistencia Máxima (RM) que era

ajustada semanalmente según la tolerancia del sujeto(284,285).

Las sesiones de RR del hospital eran complementadas con un programa de entrenamiento de la musculatura respiratoria con el dispositivo Orygen-Dual Valve® durante 15 minutos. El entrenamiento de los músculos respiratorios comenzaba a la mínima presión emitida por el paciente y se fue aumentando progresivamente un 5% cada semana. La intensidad del entrenamiento se aumentaba semanalmente; en este dispositivo se hacía por medio de un resorte de tensión que existe dentro del mismo. Los pacientes eran instruidos en el uso de este dispositivo y se les recomendaba que evitasen fugas en la boquilla y que exhalaran suavemente en la medida de lo posible el volumen residual.

Tabla 6 .Componentes del programa de ejercicio, tomado de (165).

Fase Inicial	Fase Central	Fase Final
<ul style="list-style-type: none">• Calentamiento• Estiramiento	<ul style="list-style-type: none">• Ejercicios aeróbicos interválicos.• Ejercicios resistidos• Ejercicios músculos respiratorios con• Orygen-Dual Valve®	<ul style="list-style-type: none">• Enfriamiento y estiramiento.• Ejercicios de relajación

La sesión de RR en casa consistía en caminar durante 30 minutos, complementado con 15 minutos de ejercicios con el dispositivo Orygen-Dual Valve® de entrenamiento de la musculatura respiratoria, más 15 minutos de entrenamiento muscular funcional y global (hombros, brazos, abdomen, espalda, caderas y piernas) de un conjunto de 8 a 10 músculos incluyendo entre 8 y 10 repeticiones. La adherencia a las sesiones de ejercicios realizados en casa era revisada semanalmente por el fisioterapeuta y su realización se motivó mediante llamadas telefónicas.

Durante las sesiones en el hospital, al final de cada intervención se registraba la resistencia, tiempo, número de descansos, saturaciones final de oxígeno, la disnea por la escala de Borg y la frecuencia cardíaca final (179). También se registraba la percepción de la disnea con la escala modificada de la Medical Research Council

(mMRC) (215).

En el grupo aleatorizado a recibir el suplemento nutricional hiperproteico, se recomendó ingerirlo al menos 60 minutos antes de realizar la RP. Dado que se estima que una sesión de entrenamiento de una hora generará un gasto calórico medio de unas 300 kcal, y se sabe que el suplemento dietético aporta 330 kcal extra diarias (2.300 kcal extra a la semana) se calcula un incremento calórico semanal de 1.400 kcal en las personas suplementadas. Por ello se les informó cómo reducir la ingesta de alimentos naturales en una cantidad equivalente a 200 kcal/ diarias para compensar el incremento calórico aportado (haciendo especial énfasis en personas con IMC mayor 25 kg/m² y, solo recomendándose, en el resto). Al grupo aleatorizado a RP, sin suplementación, solo se le instruyó sobre recomendaciones generales sobre dieta saludable, tipo mediterránea, durante la intervención.

Una vez terminada la RR se instruyó a los participantes a mantener un nivel de actividad física no sedentaria y que siguieran empleando la válvula Orygen-Dual Valve® dos veces por semana durante el periodo de seguimiento. Se realizaron llamadas telefónicas mensuales y se recordó en las visitas programadas (en su caso) a la Unidad.

3.- VARIABLES

3.1.-VARIABLES CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS

- Datos **demográficos**: edad, sexo, situación laboral, estado civil, nivel de estudios.
- **Causa** de las BQ
- Número de **agudizaciones** en el último año (según normativa SEPAR) (1,286). Se evaluaron en los 3 meses, 6 meses y año previo antes de iniciar el estudio, y posteriormente a los tres meses , seis meses y al año de comenzar la

intervención.

- **Colonizaciones crónicas** por patógenos (para catalogar a los pacientes como colonizados hemos considerado la aparición del microorganismo en el esputo (al menos 3 positivos), independientemente de su persistencia en el momento del estudio basal (37).
- El daño estructural fue evaluado con el sistema de **puntuación Bhalla** (basado en la TCAR de tórax: a menor puntuación final, peor estado radiológico) realizada en el contexto de la revisión anual (27). Se analizó la extensión de las BQ (número de lóbulos afectados; llingula y lóbulo medio contabilizados por separado) en la TCAR y la presencia de BQ quísticas. Se evaluó en el momento basal.
- **Saturación** basal en fase estable. Medida en el momento basal, tres meses, seis meses, año.
- **Broncorrea diaria:** se evaluó el volumen (según estimación del paciente en los tres días previos a la visita y señalizando en un envase de 100 cc dividido en escalas de 20 ml) (130) y el color del esputo(286). Se midió en el momento basal, tres meses, seis meses, año.
- **Grado de disnea** según la escala de disnea mMRC. La mMRC es una escala categórica de 0 a 4 puntos que define entre cinco expresiones la disnea (215). Fue evaluada en el momento basal, 3 y 6 meses.
- **Tratamiento** habitual. También se registró por separado la toma de antidepresivos, ansiolíticos o asistencia a psicoterapia.
- Índice de **comorbilidad de Charlson** (287). Se entiende por comorbilidad “cualquier entidad (enfermedad, condición de salud) adicional que ha existido o puede ocurrir durante el curso clínico de un paciente con una enfermedad”(288).
- Puntuación según escala de **FACED**. Es un sistema de clasificación

multidimensional fácil de usar capaz de clasificar la gravedad de las BQ de acuerdo con su pronóstico (54). En este sistema se tiene en cuenta la edad de los pacientes, el número de lóbulos afectados, si presentan colonización crónica por PA, el grado de disnea (mMRC) y el FEV1 post broncodilatador en porcentaje(54).

3.2.- VALORACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL

Todas las variables fueron recogidas en el momento basal, a los 3 meses y a los 6 meses.

3.2.1.- Parámetros antropométricos

a) **Peso, talla, IMC.** El peso se midió con Impedanciómetro multifrecuencia (TANITA MC980MA) con sensibilidad de 0,1 kg; y también por Densitometría de rayos X de doble energía (DEXA). La talla se calculó con un tallímetro (Holtain Limited). A partir de ellos se calculó el índice de masa corporal (IMC) y se clasificó siguiendo los criterios de la OMS (289).

b) **Antropometría.** La medición de los pliegues cutáneos(tricipital, abdominal, bicipital y subescapular) se realizó mediante un lipocalibrador de presión constante tipo Holtain al inicio de la intervención a los tres y seis meses. El mismo investigador realizó las mediciones por triplicado en la extremidad dominante y calculó la media. Los percentiles fueron estimados a partir de los valores de referencia para la población española(290). Mediante la medición de pliegues cutáneos, también se estimaron los porcentajes y kg de masa grasa y masa magra según las fórmulas de Siri y Durnin (291,292).

c) **Densitometría de rayos X.** La densitometría de doble energía (DEXA) Se realizó mediante un densitómetro tipo Lunar Prodigy Advance (General Electric Medical Systems), aportando información, tanto a nivel segmentario como total, de

masa libre de grasa, masa grasa y densidad mineral ósea. El software empleado fue EnCore 12.3 (iDXA and Prodigy Advance).

d) **Impedanciometría multifrecuencia.** La Impedanciometría multifrecuencia realizó un análisis corporal total y segmental a través de la balanza electrónica multifrecuencia (TANITA MC980MA). Se consignó, además, el ángulo de fase. Se realizó en situación de reposo, tras haber vaciado la vejiga, en ropa interior y sin ningún objeto metálico.

3.2.1.-Encuesta dietética. Se realizó una valoración de la composición de la dieta mediante registro nutricional, una dietista con experiencia realizó un registro dietético prospectivo de 7 días de acuerdo con un protocolo previamente descrito (293). Los datos recogidos en el registro con la ingesta de los pacientes se introdujeron en un ordenador preparado con un software con información nutricional (Dietstat 2.0) con tablas actualizadas de la alimentación española(89).

También se administró el Cuestionario de patrón de dieta Mediterránea (Predimed)(207). Anexo 7. Es un cuestionario autoadministrado que consta de 14 ítems y que evalúa la adherencia del paciente a un patrón de dieta Mediterránea. Se trata de un instrumento validado que se utilizó en el ensayo clínico de Prevención con Dieta Mediterránea (PREDIMED)(181, 207, 211, 212) La puntuación va desde 0 a 14, indicando las puntuaciones más altas una mayor adherencia a la dieta Mediterránea.

Para valorar el índice y carga glucémica empleamos los datos de las tablas internacionales (294) .

3.3.- FUNCIÓN RESPIRATORIA:

Todas las variables fueron recogidas en el momento basal, a los 3 meses y a los 6 meses.

3.3.1.-Espirometría forzada y pletismografía. Se realizó una espirometría forzada con neumotacógrafo marca JAEGER, OXICOM, siguiendo las indicaciones de la Normativa SEPAR. Los valores de capacidad vital forzada (FVC), volumen espirado máximo en el primer segundo (FEV1) y la relación porcentual entre ambos (FEV1%) se midió en mL y expresados como porcentaje del valor teórico esperado para personas del mismo sexo, edad, peso y altura de una población de referencia (295). Los volúmenes estáticos se midieron en pletismógrafo de la marca JAEGER, OXICOM, y los datos se analizaron con el programa Lab Manager generación, versión 4.52c, y se calculó la capacidad residual funcional (FRC), volumen residual (RV), capacidad pulmonar total (TLC) y la relación entre volumen residual y capacidad pulmonar total (RV/TLC). Los valores fueron expresados en términos absolutos (en ml) y como porcentaje del valor teórico para sujetos de la misma edad, peso y altura según una población de referencia. Las maniobras fueron realizadas por personal ampliamente entrenado. El espirómetro se calibró diariamente con jeringa de 3 litros.

3.3.2-Prueba de esfuerzo cardiopulmonar.

La prueba de esfuerzo cardiopulmonar es la más aconsejable tanto para la valoración inicial del paciente en programas de RR como para la evaluación de los resultados obtenidos, por ser la más reproducible (161), además de que permite analizar el nivel de disnea a un mismo nivel de ejercicio, la ventilación minuto y la capacidad inspiratoria(162).

Se realizó una Ergometría previa para valorar la capacidad aeróbica. Los pacientes no habían realizado ejercicio físico las 24 horas previas a la prueba. El test de esfuerzo se realizó con un protocolo incremental en bicicleta ergométrica marca ergometrics 900, ergoline, incrementando 15 Wt cada minuto hasta que el sujeto era incapaz de mantener el ritmo de pedaleo (40 rotaciones/minuto), la carga más elevada mantenida durante un minuto fue tomada como la máxima. El aire espirado fue analizado continuamente usando el sistema de MedGraphics (Breeze suite 6.1, Medical Graphics Corporation, mientras se medían las concentraciones de gas espirado de O₂ y CO₂ en cámara de mezcla, respiración a respiración con mediciones del

consumo máximo de oxígeno ($VO_2 \text{ max}$), umbral anaeróbico (UAT-Se determinó el AT en el punto de cruce O_2 y CO_2), cociente respiratorio (RER), equivalente ventilatorio de oxígeno (VE/VO_2), equivalente ventilatorio de carbónico (VE/VCO_2), volumen espiratorio (VE), frecuencia cardiaca (HR), pulso de oxígeno (HR/VO_2) y carga máxima de trabajo en vatios. Los datos fueron analizados con el programa Lab Manager generation, versión 4,52c y fueron expresados en valores absolutos y en porcentajes con respecto al valor teórico para el sexo, edad y altura. En todo momento se contó con monitorización continua electrocardiográfica y de la saturación arterial de Hb con pulsioxímetro Minolta Pulsox-3 AVL-Medical Systems AG.

3.4.-FUERZA MUSCULAR PERIFERICA Y NIVEL DE ACTIVIDAD FÍSICA

Todas las variables fueron recogidas en el momento basal, a los 3 meses y a los 6 meses.

3.4.1.-Dinamometría. La fuerza de presión de la mano se evaluó mediante un dinamómetro de adultos (JAMAR Hidráulico, USA). Se tomaron 3 medidas con el dinamómetro en la extremidad dominante en la mano, se calculó la media que se expresó en Kilogramos y se consigno el valor máximo de las tres mediciones. Se comparó con valores de normalidad según edad y sexo(296).

3.4.2.-Cuestionario IPAQ. Se realizó en el momento basal, a los tres y seis meses. Con el cuestionario IPAQ, versión corta, se evaluó la actividad física (297). El IPAQ permite evaluar la actividad física como variable continua, a través del cálculo de METs por semana, y categórica, clasificando a los sujetos según si tienen un nivel de actividad física bajo, moderado o alto. Se evaluó la evolución del nivel de actividad física, pasando desde un nivel bajo a un nivel moderado o alto, o aumentando el número de unidades “Metabolic Equivalenty” (MET) por semana. Este instrumento muestra una buena validez y fiabilidad en la población general en estudios previos (297).

3.4.3.-Acelerómetro. Se midió el nivel de actividad física mediante acelerómetro wGT3X (ActiGraph). El dispositivo wGT3X junto con el ActiLife analysis software versión 6.6.1., proporciona una medición de la actividad física durante 24 horas así como del tiempo de vigilia/sueño por medio de acelerómetros(298). Se colocó a los pacientes durante 7 días: previo a la intervención, la semana posterior a finalizar la misma y a los seis meses del inicio del estudio. Lo configuramos para que tomara épocas de 10 segundos; no se retiró durante el sueño y solo durante el baño o ducha. Se ha considerado válido tenerlo más de 5 días de 7

3.5.- MEDICIONES DE LABORATORIO

En la evaluación basal, y coincidiendo con el estudio anual, se realizaron las siguientes mediciones en el laboratorio del complejo hospitalario (repetido a los tres y seis meses): Prueba de embarazo en orina (mujeres en edad fértil), Albúmina (g/L), Prealbúmina, Glucosa, Creatinina (mg/dL), Urea (mg/dL), transaminasas, Colesterol (mg/dL), total, LDL y HDL, PCR, Insulina (HOMA), Péptido C, Hematocrito, Hemoglobina, Hierro, Ferritina, Transferrina, Acido úrico, Proteína total, Urea, triglicéridos, Potasio, Fósforo, Calcio, vitaminas A, E D, inmunoglobulinas y HbA1c.

Basal, y a los tres y seis meses del inicio de la intervención, fueron alicuotadas varias muestras que se congelaron a -70°C hasta su análisis posterior una vez finalizado el ensayo clínico (en el Biobanco del Hospital-IBIMA que forma parte del Biobanco del Sistema Sanitario Público de Andalucía (BSSPA) y a la Spanish Plataforma Nacional de Biobancos (PT13/0010/0006)). Se realizaron los siguientes análisis:

3.5.1.-Marcadores de inflamación, Adipoquinas y mioquinas, TNF alfa, adiponectina, miostatina e IL-6.

Las mediciones de las citoquinas inflamatorias IL 6 y TNF alfa se realizaron mediante enzimoimmunoanálisis (EIA) usando el kit comercial R&D Systems Europe

Ltd, con una reproducibilidad intrasujeto con CV del 6 al 2,8 % e intersujeto con CV 6 al 4,9 %. Para las determinaciones de Adiponectina se usó el kit comercial R&D Systems Europe Ltd, con una reproducibilidad intrasujeto con CV del 3,4 % e intersujeto con CV del 5,7 %. Para la miostatina (GDF8) se usó el kit comercial R&D Systems Europe Ltd, con una reproducibilidad intrasujeto con CV del 3,8 % e intersujeto con CV del 4,2%. Nuestros datos fueron comparados con un grupo control de similar edad, sexo y composición corporal.

3.5.2. Expresión de GPR55 en las células blancas y CB2.

Las muestras de sangre de los pacientes se obtuvieron por punción venosa después de un ayuno durante la noche y se recogieron y almacenaron a -80Cº en tubos específicos para la conservación del RNA (PAXgene Blood RNA Qiagen). Con el fin de evaluar la expresión de ARNm de GPR55, el RNA total fue extraído y purificado a partir de la fracción celular de la sangre usando el KIT RNA PAXgene (PreAnalytiX, Qiagen). La concentración y la pureza de muestras de ARN total se midieron mediante el uso de un espectrofotómetro Nanodrop (Thermo Fisher Scientific). Posteriormente, 250ng de RNA total de cada muestra se convirtieron a ADNc mediante retrotranscripción (RT) utilizando la enzima reverso transcriptasa M-MLV (Promega) y cebadores (Random primers, Promega). La amplificación se llevó a cabo en un termociclador a tiempo real Rotor Gene Q (Qiagen) y usando el formato de detección con SYBR Green (Kapa Biosystems). Los cebadores específicos usados (Tabla A) fueron diseñados teniendo en cuenta las secuencias humanas de ARNm de la base de datos del NCBI (The National Center for Biotechnology Information, NIH, USA) y comprobados con el software BLAST de la propia web del NCBI (<http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>). Los cebadores fueron sintetizados por Sigma-Aldrich. Las muestras de cDNA se diluyeron previamente cinco veces con agua libre de ARNasa / ADNasa.

Los parámetros de la amplificación por PCR fueron:

- Inicio de la reacción: 95 °C durante 20 segundos para activar la ADN polimerasa,

- Amplificación (40-50 ciclos):
- Etapa de desnaturalización del ADN a 95º C durante 3 segundos.
- Etapa de hibridación de los cebadores y extensión durante 25 segundos (para conocer la secuencia de los cebadores usados y la temperatura de hibridación de cada pareja de cebadores véase la tabla A). En este paso se adquiere la señal de fluorescencia.
- Etapa de análisis de la curva de fusión: rampa de 72 ° C a 95 ° C, con adquisición continua de fluorescencia

Además del análisis de la curva de fusión, la especificidad de la reacción se confirmó por electroforesis de los productos de RTq-PCR en gel de agarosa al 2%, en la que se comprobó que los fragmentos amplificados coincidían en tamaño con lo esperado y que había ausencia de otros fragmentos contaminantes. La cuantificación se llevó a cabo con una curva estándar que se amplifica al mismo tiempo que las muestras, con cada dilución por duplicado (igual que las muestras). La curva estándar se genera a partir de un ARN total comercial, procedente de leucocitos de sangre periférica humano (Clontech) usando el mismo método de amplificación descrito arriba. La cuantificación relativa de los niveles de expresión de los diferentes genes se realizó mediante el método $\Delta\Delta Ct$. Como gen de referencia se utilizó la Histona H2ab.

Tabla A. Cebadores específicos RT-qPCR.

Gene symbol (name)	GenBank [®] accession no.	Oligosense (5´ → 3´) Oligoantisense (5´ → 3´)	Product size (bp)	Temperatura hibridación(°C)
H2ab	NM_003513.2	CGGTGCTTGAGTACCTGACC TTCACCTTCCCTTGGCCTTA	234	61.1
CNR2	NM_001841.2	TCCTGGGAGAGGACAGAAAA GTCTTCTGGGGACCACTCAG	223	59.8
GPR55	NM_005683.3	AAAATACATGTGCTTCCACA GAAGGAGACCACGAAGACAG	226	52.6

3.5.3.- Marcadores séricos de estrés oxidativo:

Niveles de peroxidación lipídica:

-Los niveles de **8-isoprostano** (8-iso-PGF₂α) se analizaron por inmunoensayo enzimático (ELISA), con una reproducibilidad intrasujeto con CV del 4,4 % e intersujeto con CV del 6,5 %. Se midió en plasma utilizando los kits comerciales de Cayman Chemical (Ann Arbor, USA)

- **Capacidad antioxidante total:** mediante el método del 6-sulfonato-3-etilbenzotiazolina (ABTS). Se utilizó el kit comercial de Cayman Chemical (Ann Arbor, USA), con una reproducibilidad intrasujeto con CV del 3,2 % e intersujeto con CV del 4,7%.

-La **Actividades enzimática de la Superóxido dismutasa (SOD):** Se midió en plasma utilizando los kits comerciales de Cayman Chemical (Ann Arbor, USA): SOD Assay Kit, con una reproducibilidad intrasujeto con CV del 3,1 % e intersujeto con CV del 4,9 %.

-Las determinación de **TBARS** se realizaron manualmente (299)

3.5.4.- Insulina y somatomedina C : La insulina se midió en plasma por radioinmunoensayo usando el kit comercial Coat-a-Count Insulin, DPC, Los Angeles, CA con un reproducibilidad intrasujeto con CV del 5.2%, e intersujeto con CV 7.3%. La Somatomedina C fue medida mediante el kit IRMA - Immunotecth, France, con una reproducibilidad intrasujeto con CV del 5.6%, e intersujeto con CV del 8.3%) . Se calculó el modelo de evaluación de la homeostasis de la resistencia a la insulina (HOMAIR)(294).

3.6.-CUESTIONARIOS

Los cuestionarios fueron completados en el momento basal, a los tres y seis

meses. Fueron rellenados por los pacientes, tras haber sido valorados clínicamente por el investigador para verificar que se hallasen en fase estable, y antes de realizar los diversos procedimientos programados.

3.6.1.-Calidad de vida en Bronquiectasias (QOL-B)

El cuestionario de calidad de vida en bronquiectasias ha sido recientemente traducido al español y validado (228). El QOL-B Spain V3.0 es un cuestionario válido y fiable para ser empleado en población española (300). Es auto-administrado y consiste en 37 preguntas con una duración aproximada de diez minutos. La puntuación tiene un rango de 0 a 100, con una mayor puntuación indica mejor calidad de vida.

3.6.2.-Síntomas de Ansiedad y Depresión (HADS)

La escala HADS (Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalarias) consta de 14 ítems -7 para síntomas depresivos y 7 para síntomas ansiosos- que se contestan en 5 minutos aproximadamente. Se considerará una puntuación >11 en la escala HADS sugestiva de síntomas depresivos o ansiosos y una puntuación > 8 en la escala HADS indicativa de la presencia de síntomas depresivos o ansiosos (237).

3.7.- ADHERENCIA

El grado de **adherencia al programa RR** se catalogó según el número de sesiones de RR a las que se había asistido.

La adherencia a la **ingesta de los suplementos**, se realizó diariamente (según cuaderno de recogida de datos autorellenado por el paciente + llamadas telefónicas cada 15 días, hasta el final del estudio).

4.- ANÁLISIS DE DATOS

El análisis de datos se realizó utilizando el R statistical software (301). La distribución de variables cuantitativas fue examinada mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables cuantitativas se expresaron como la media \pm desviación estándar. La comparación entre variables cualitativas se realizó mediante la prueba de Chi-cuadrado, utilizando la fórmula exacta de Fisher en casos necesarios, y el test de Mc Nemar. El contraste de hipótesis para variables cuantitativas se analizó mediante la prueba de la t de Student y se utilizaron pruebas no paramétricas (Mann-Whitney or Wilcoxon) cuando las variables a analizar no seguían una distribución normal. Para el estudio de asociación entre variables basales y la respuesta al programa de RR, se eligió el punto de corte de 75 ml/min en el VO₂ máximo por ser la hipótesis de partida para el cálculo del tamaño muestral. Las asociaciones entre variables fueron realizadas mediante la estimación del coeficiente de correlación de Pearson o Spearman. Para la comparación de los parámetros que se modifican en el tiempo y en función de grupo de intervención asignado se empleó una ANOVA de medidas repetidas. Todos los contrastes se realizaron según el principio de “intención de tratar”. Solo en dos sujetos en los que no se pudo realizar la valoración de las variables del estudio a los seis meses (ver motivos en resultados) se completaron los datos utilizando la última observación registrada (del inglés last observation carried forward LOCF-). Algunas variables cuantitativas que presentaban una amplia dispersión los datos fueron transformadas en logaritmos para todos los análisis (interleuquina 6, TNF alfa, miostatina, isoprostanos, PCR, expresión de GPR55 y CB 2 en células blancas). Para todos los cálculos se consideró significativa una probabilidad p menor de 0,05 significativa para dos colas.

5.- ASPECTOS ÉTICOS

Se aplicaron los principios éticos recogidos en la última revisión de **la declaración de Helsinki y la normas de buena práctica clínica** . Se incluyeron sólo aquellos sujetos que aceptaron mediante consentimiento informado participar en el estudio (Anexo V). Se le garantizó la confidencialidad (Ley Orgánica de Protección de

Datos de Carácter Personal 15/1999), así como que toda la información, sólo fue utilizada para los fines especificados en el estudio. Los datos que podían identificar al participante se mantuvieron separados del resto de la información clínica recogida en el estudio. Cada caso contó con un número de identificación que era el que figuraba en las bases de datos.

El análisis de la información se hizo siempre de forma agregada y nunca individual.

Todos los investigadores implicados en el proyecto se comprometieron a cumplir las normas necesarias para preservar la **confidencialidad** de la información facilitada por los participantes. Todas las bases de datos del proyecto estaban protegidas electrónicamente con códigos que limitaban el acceso únicamente a los investigadores del proyecto. El presente estudio fue aprobado por el Comité de ética de la investigación Málaga Nordeste el 29 de Abril 2013.

Las muestras fueron gestionadas a través del Biobanco para Investigación del Hospital Regional Universitario Carlos Haya (**Biobanco del Sistema Sanitario Público de Andalucía**), perteneciente a la Red Nacional de Biobancos (Proyecto RD09/0076/00112), asegurando así el tratamiento integral de las muestras y datos asociados, de acuerdo a los procedimientos recogidos en su Régimen de Funcionamiento, elaborado basándose en la Ley 14/2007 de investigación biomédica, y su desarrollo en el Real Decreto 1716/2011 de biobancos y tratamiento de muestras biológicas, ley 41/2002 de autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, y ley 15/1999 de protección de datos personales, entre otra normativa aplicable, y teniendo en cuenta normas internacionales.

Aspectos relacionados con los suplementos nutricionales. La nutrición enteral objeto de estudio cumplió con el RD 1091/2000, de 9 de junio, por el que se aprueba la Reglamentación técnico-sanitaria específica de los alimentos dietéticos destinados a usos médicos especiales (ADUMES) y Directiva Europea 1999/21/EC del 25 de Marzo de 1999 sobre Dietary Foods for Special Medical Purposes (FSMP).

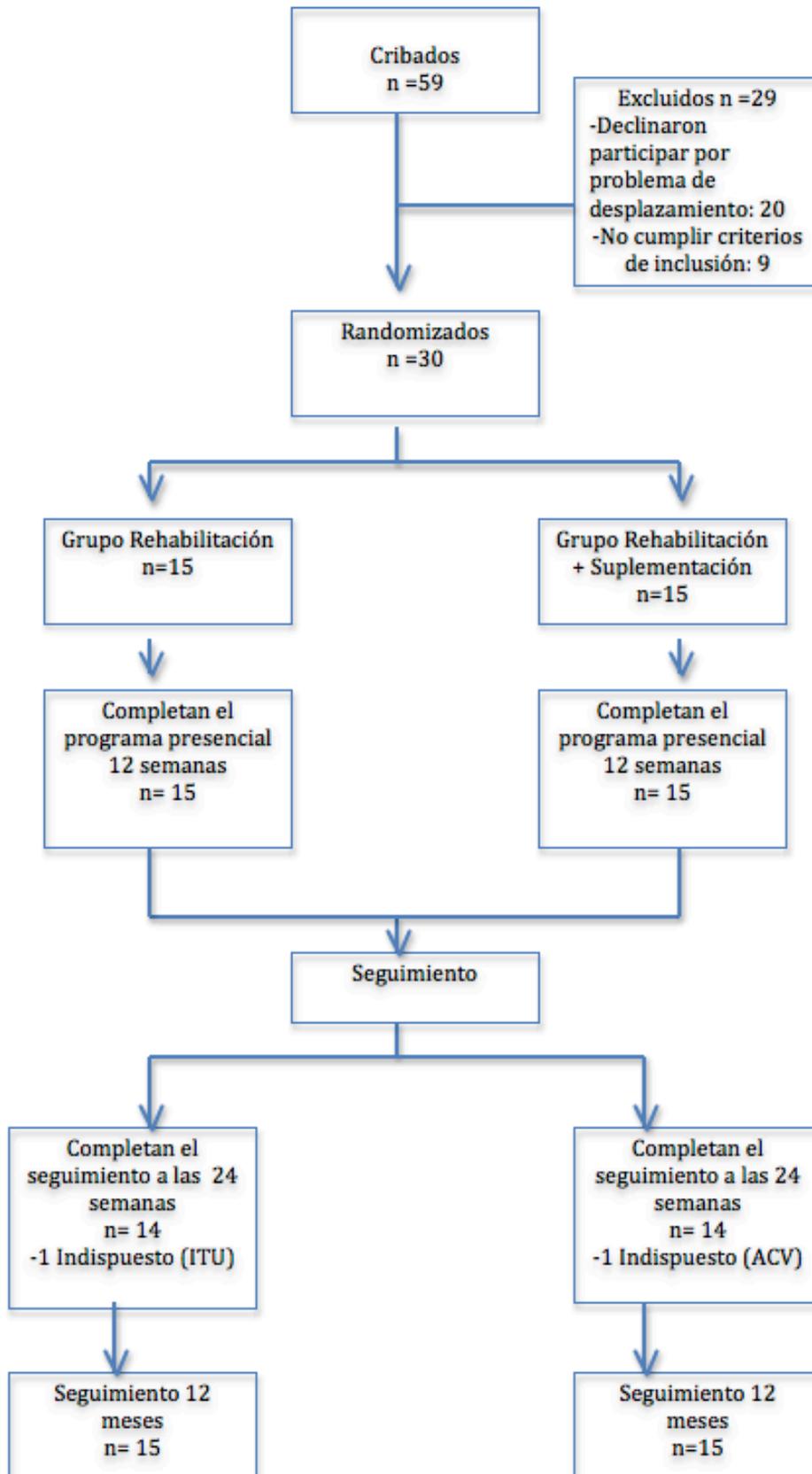
RESULTADOS

1. DATOS BASALES.

1.1- Características clínicas.

Se evaluaron 59 pacientes, 29 de ellos fueron excluidos por no cumplir criterios de inclusión o porque declinaron participar en el ensayo (Figura 2). Se incluyeron un total de 30 pacientes, de los cuales, 15 fueron aleatorizados al grupo de RR y otros 15 en el grupo de RR más suplementación oral con HMB (RR+S). Todos completaron el programa de RR, 2 (uno de cada grupo) no completaron el seguimiento a los 6 meses debido a enfermedades no relacionadas con las BQ (Figura 2).

Figura 2. Esquema de participación.



Las **características demográficas** se muestran en la tabla 7. La edad media de los pacientes era de 56,1 años, el 60% eran mujeres y un 82,8 % tenían pareja. No había diferencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos.

Tabla 7. Características demográficas.

Características		Total (n)	RR	RR + S	p
Edad	(m ±DE)	56,1 ± 13	53,7 ± 13,1	58,4 ± 12,9	NS
Sexo					
Varones	n (%)	12 (40)	4 (26,7)	8 (53,3)	NS
Mujeres	n (%)	18 (60)	11 (73,3)	7 (46,7)	NS
Estado civil					
Con pareja	n (%)	24 (82,8)	11 (78,6)	13 (86,7)	NS
Sin pareja	n (%)	5 (17,2)	3 (21,4)	2 (13,3)	NS

m ± DE: media ± desviación estándar. p: comparación rehabilitación (RR) vs rehabilitación + suplementación (RR+S) NS: sin diferencia estadísticamente significativa

Respecto a la **etiología** de las BQ, la más frecuentemente detectada, en el total de pacientes, fue post-infecciosa en un 50 % y discinesia ciliar en un 30%. No había diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos respecto a la etiología. En la tabla 8 se pueden ver representados los principales grupos etiológicos.

Tabla 8. Etiología de las bronquiectasias.

Etiología de las BQ		Total (n)	RR	RR + S	p
Desconocida	n (%)	4 (13,3)	2 (13,3)	2 (13,3)	
Discinesia ciliar	n (%)	9 (30)	5 (33,3)	4 (26,6)	NS
Postinfecciosa	n (%)	16 (53,3)	8 (53,3)	8 (53,3)	
Obstrucción bronquial	n (%)	1 (3,3)	0 (0)	1 (6,7)	

m ± DE: media ± desviación estándar. P: comparación rehabilitación vs rehabilitación + suplementación NS: sin diferencia estadísticamente significativa.

En la tabla 9 se recogen las principales **características respiratorias** no observándose diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos. En el grupo total de pacientes la puntuación media Bhalla fue de 17,6; la puntuación media FACED de 1,9; y la disnea fue grado 0 en el 56,7%. El volumen de esputo diario medio fue de 33,2cc; el 26,7% estaban colonizados por *Staphylococcus aureus*, el 70% por *PA* y el 56,7 % por *Haemophilus influenzae*. Ninguno presentaba ABPA y el 79,3 % tenía hiperreactividad bronquial. Se registraron las agudizaciones totales en el año previo al inicio del programa de RR, con una media, en el grupo total, de 1,53; al dividir las en leves-moderadas y graves, la media de leves-moderadas fue de 1,43 y la media de graves fue de 0,1.

Tabla 9. Características respiratorias.

		Total (n)	RR	RR + S	p
Bhalla (puntuación)	(m ± DE)	17,6 ± 2,1	18,3 ± 1,7	16,9 ± 2,3	NS
FACED (puntuación)	(m ± DE)	1,90 ± 1,02	1,86 ± 1,18	1,93 ± 0,88	NS
DISNEA (MRC m)					
Grado 0	n (%)	17 (56,7)	8 (53,3)	9 (60)	
Grado 1	n (%)	9 (30)	5 (33,3)	4 (26,7)	
Grado 2	n (%)	3 (10)	1 (6,7)	2 (13,3)	NS
Grado 3	n (%)	1 (3,3)	1 (6,7)	0 (0)	
Grado 4	n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Broncorrea diaria en fase estable (ml)	(m ± DE)	33,2 ± 43	33,7 ± 54,5	32,7 ± 28	NS
Colonización por <i>S. aureus</i>	n (%)	8 (26,70)	3 (20,00)	5 (33,30)	NS
Colonización por <i>H. influenzae</i>	n (%)	17 (56,7)	9 (60,00)	8 (53,3)	NS
Colonización por <i>P. aeruginosa</i>	n (%)	21 (70,00)	10 (66,70)	11 (73,3)	NS
ABPA	n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NS
Hiperreactividad bronquial	n (%)	23 (79,30)	13 (86,70)	10 (71,40)	NS
Agudizaciones totales en el año previo	(m ± DE)	1,53 ± 1,3	1,4 ± 1,45	1,66 ± 1,17	NS
Agudizaciones leves -moderadas en el año previo	(m ± DE)	1,43 ± 1,25	1,33 ± 1,34	1,53 ± 1,18	NS
Agudizaciones graves en el año previo	(m ± DE)	0,1 ± 0,3	0,06 ± 0,25	0,13 ± 0,35	NS

m ± DE: media ± desviación estándar. P: comparación rehabilitación vs rehabilitación + suplementación NS: sin diferencia estadísticamente significativa

En la tabla 10 se recogen los principales **parámetros funcionales respiratorios**, espirometría y volúmenes pulmonares. Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos. El FEV1 (%) medio en el grupo total de pacientes fue del 66,1%, el 40 % tenían un FEV1 (%) mayor del 70 %. El volumen residual (%) medio fue del 165,5 %.

Tabla 10. Características funcionales respiratorias.

		Total (n)	RR	RR + S	p
FEV1 (ml)	(m ± DE)	1815,6 ± 705,4	1800,6 ± 861,3	1830,6 ± 536,9	NS
FEV1 (%)	(m ± DE)	66,1 ± 23,6	66,8 ± 28,1	65,3 ± 19	NS
FVC (ml)	(m ± DE)	2512 ± 724,1	2522,6 ± 856,3	2501,3 ± 593,7	NS
FVC (%)	(m ± DE)	68,4 ± 18,4	71 ± 21,2	65,8 ± 15,6	NS
FEV1/FVC	(m ± DE)	68,8 ± 11,5	66,7 ± 12	70,9 ± 11,1	NS
FEV 1 % <30%	n (%)	2 (6,7)	1 (6,7)	1 (6,7)	
30 %< FEV1 %< 50%	n (%)	5 (16,7)	3 (20)	2 (13,3)	NS
50% <FEV1 %<70%	n (%)	11 (36,7)	5 (33,3)	6 (40)	
FEV1%> 70%	n (%)	12 (40)	6 (40)	6 (40)	
RV (ml)	(m ± DE)	3114,3 ± 1143	2820 ± 819	3406,6 ± 1360,8	NS
RV(%)	(m ± DE)	165,5 ± 52,5	156,6 ± 43,5	174,4 ± 60,5	NS
TLC (ml)	(m ± DE)	5567,6 ± 1176,7	5304 ± 897,4	5831,3 ± 1383,4	NS
TLC (%)	(m ± DE)	104,8 ± 14,8	105,2 ± 15,9	104,4 ± 14,1	NS
RV/TLC	(m ± DE)	55,3	53,7	56,9 ± 11,1	NS

m ± DE: media ± desviación estándar. P: comparación rehabilitación vs rehabilitación + suplementación NS: sin diferencia estadísticamente significativa

En el estudio de las **comorbilidades**, el 16,7 % del total de pacientes presentaba hepatopatía sin hipertensión portal y el 13,3 % diabetes mellitus sin lesión de órganos diana. Del total de pacientes, un 6,7 % (2 pacientes, uno perteneciente a cada grupo) presentaron historia de haber sido tratados de un tumor sólido sin metástasis. La media de la puntuación del índice de comorbilidad de Charlson fue de $1,6 \pm 0,77$. En la tabla 11 se muestra la frecuencia con que se detectaron las distintas patologías que se recogen en el índice de Charlson. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos.

Ningún paciente tenía edemas o signos de insuficiencia cardiaca y ninguno tomaba diuréticos habitualmente.

Tabla 11. Comorbilidades.

		Total (n)	RR	RR+S	p
Índice Comorbilidad de Charlson	(m ± DE)	1,6 ± 0,77	1,46 ± 0,63	1,73 ± 0,88	NS
Infarto agudo de miocardio	n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NS
Insuficiencia cardíaca	n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NS
Enfermedad arterial periférica	n (%)	1 (3,3)	0 (0)	1 (6,7)	NS
Enfermedad vascular cerebral	n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NS
Demencia	n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NS
Hemiplejía o paraplejía	n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NS
Enfermedad respiratoria crónica	n (%)	30 (100)	15 (100)	15 (100)	NS
Conectivopatía	n (%)	1 (3,3)	0 (0)	1 (6,7)	NS
Úlcera gastroduodenal y/o HDA	n (%)	2 (6,7)	1 (6,7)	1 (6,7)	NS
Hepatopatía crónica leve (sin hipertensión portal)	n (%)	5 (16,7)	3 (20)	2 (13,3)	NS
Hepatopatía crónica moderada severa (con hipertensión portal)	n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NS
Diabetes sin lesión de órganos diana	n (%)	4 (13,3)	2 (13,3)	2 (13,3)	NS
Diabetes con lesión de órganos diana	n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NS
Enfermedad renal moderada o grave	n (%)	2 (6,7)	0 (0)	2 (13,3)	NS
Tumor sólida sin metástasis	n (%)	2 (6,7)	1 (6,7)	1 (6,7)	NS
Tumor sólida con metástasis	n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NS
Leucemia	n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NS
Linfoma	n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NS
SIDA	n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NS

m ± DE: media ± desviación estándar. P: comparación rehabilitación vs rehabilitación + suplementación NS: sin diferencia estadísticamente significativa. HDA: hemorragia digestiva alta.

1.2.- Valoración del estado nutricional y composición corporal.

1.2.1.- Composición corporal por antropometría.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los datos antropométricos entre los dos grupos. Los resultados se muestran en la tabla 12. El IMC medio fue de 26,6 kg/m² y la masa magra media era de 46,3 kg (lo que supone un 65,8 % del peso total). El índice de masa magra en hombres era de 19,2 kg/m² y en mujeres de 16,1 kg/m².

Tabla 12. Antropometría

	Total (n) (m ±DE)	RR (m ±DE)	RR + S (m ±DE)	p
Peso (kg)	70,5 ± 16,2	71 ± 20,0	70,1 ± 12	NS
Talla (cm)	162,2 ± 8,2	160,3 ± 8,8	164,1 ± 7,4	NS
IMC (kg/m ²)	26,6 ± 4,7	27,3 ± 5,8	25,9 ± 3,4	NS
Pliegue tricípital (percentil)	49,3 ± 28,8	46,9 ± 30,5	51,6 ± 27,9	NS
Pliegue subescapular (percentil)	45,7 ± 29,5	41,3 ± 7	50,2 ± 32,2	NS
Pliegue bicipital (percentil)	59,4 ± 28,3	56,6 ± 26,5	62,20 ± 30,8	NS
Perímetro braquial (percentil)	57,6 ± 28,4	50,9 ± 27,8	64,3 ± 28,3	NS
Perímetro muscular del brazo (percentil)	62,5 ± 24,5	56,2 ± 25,6	68,8 ± 22,5	NS
Masa grasa (kg)	24,2 ± 8,5	25,1 ± 10,6	23,3 ± 6	NS
Masa magra (kg)	46,3 ± 10,4	45,8 ± 11,9	46, ± 9	NS
Masa grasa (%)	34,1 ± 6,5	35 ± 7	33,2 ± 6,1	NS
Masa magra (%)	65,8 ± 6,5	64,9 ± 7	66,7 ± 6,1	NS
Índice de masa magra kg masa magra/talla ²	17,4 ± 2,5	17,5 ± 2,8	17,2 ± 2,2	NS

m ± DE: media ± desviación estándar. P: comparación rehabilitación vs rehabilitación + suplementación

NS: sin diferencia estadísticamente significativa. IMC: índice de masa corporal.

1.2.2.- Composición corporal por densitometría de rayos X.

Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en los datos de composición corporal medidos por densitometría, cuyos principales valores se recogen en la tabla 13. La media de masa magra era de 43,5 Kg, lo que supone un 63,2% del peso total. La densidad mineral ósea (DMO) media era de 1,141 g/cm².

Tabla 13. Composición corporal medida por densitometría.

	Total (n)	RR	RR + S	p
	(m ± DE)	(m ± DE)	(m ± DE)	
Peso (kg)	69,6 ± 15,9	69,8 ± 19,3	69,5 ± 12,2	NS
Masa grasa(kg)	25,9 ± 10,5	27,4 ± 13,3	24,5 ± 6,9	NS
Masa magra (kg)	43,5 ± 9,6	42,1 ± 10	44,9 ± 9,2	NS
Índice de masa magra (kg/m²)	17,3 ± 2,3	17,1 ± 2,3	17,4 ± 2,4	NS
Masa grasa (%)	36,7 ± 8,6	38,4 ± 9,6	35,1 ± 7,4	NS
Masa magra (%)	63,2 ± 8,6	61,5 ± 9,6	64,8 ± 7,5	NS
CMO (g)	2523,6 ± 556,6	2502,4 ± 531,2	2544,8 ± 598,9	NS
DMO (g/cm²)	1,141 ± 0,121	1,142 ± 0,106	1,141 ± 0,138	NS
Masa grasa piernas(kg)	8,5 ± 3,9	9,4 ± 5,2	7,6 ± 1,8	NS
Masa magra piernas (kg)	13,6 ± 3,2	13,1 ± 3,4	14,1 ± 3,1	NS
Masa grasa brazos (kg)	2,4 ± 0,9	2,4 ± 0,8	2,4 ± 0,9	NS
Masa magra brazos (kg)	4,7 ± 1,5	4,4 ± 1,5	5 ± 1,4	NS
Masa grasa tronco (kg)	14,1 ± 6,4	14,6 ± 7,9	13,6 ± 5,1	NS
Masa magra tronco (kg)	21,3 ± 4,8	21 ± 5,3	21,7 ± 4,4	NS

m ± DE: media ± desviación estándar. P: comparación rehabilitación vs rehabilitación + suplementación NS: sin diferencia estadísticamente significativa. CMO: concentración mineral ósea. DMO: densidad mineral ósea.

1.2.3.-Impedanciometría multifrecuencia.

Los principales datos de composición corporal medidos por impedanciometría se recogen en la tabla 14. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en ninguna de las variables. La masa magra media era de 48,3 Kg, lo que supone un 69 % del peso total. El ángulo de fase medio era de 5,4.

Tabla 14. Composición corporal medida por impedanciometría.

		Total (n)	RR	RR + S	p
Peso (kg)	(m ± DE)	70,5 ± 16,2	71 ± 20,0	70,1 ± 12	
Masa grasa(kg)	(m ± DE)	22,2± 10	23,9 ± 12,9	20,5 ± 5,7	NS
Masa magra (kg)	(m ±DE)	48,3 ± 9,9	47 ± 10,1	49,6 ± 10	NS
Masa grasa (%)	(m ± DE)	30,9 ± 7,6	32,6 ± 8,4	29,2 ± 6,7	NS
Masa magra (%)	(m ± DE)	69 ± 7,7	67,3 ± 8,4	70,6 ± 6,7	NS
Índice de masa magra (kg/m2)	(m ± DE)	18,1 ± 2,3	18,1 ±2,1	18,2 ± 2,6	NS
Ángulo de fase	(m ± DE)	5,4 ± 0,8	5,3 ± 0,8	5,4 ± 0,9	NS
Masa grasa piernas(kg)	(m ± DE)	8,2 ± 3,9	9,2 ± 4,9	7,2 ± 2,3	NS
Masa magra piernas (kg)	(m ± DE)	15,8 ± 3,4	15,6 ± 3,7	16 ± 3,2	NS
Masa grasa brazos (kg)	(m ± DE)	2,3 ± 1,5	2,7± 2,1	2 ± 0,6	NS
Masa magra brazos (kg)	(m ± DE)	5,5± 82,9	5,8 ± 4	5,2 ± 1,3	NS
Masa grasa tronco (kg)	(m ± DE)	11,5 ± 4,9	11,9 ± 6,2	11,2 ± 3,5	NS
Masa magra tronco (kg)	(m ± DE)	27,5 ± 5,3	26,6 ± 5,2	28,3 ± 5,5	NS
Agua intracelular	(m ± DE)	18,5 ± 4	17,9 ± 4	19 ± 4,1	NS
Agua extracelular	(m ± DE)	15,3 ± 2,9	15,1± 3,2	15,5 ± 2,7	NS

m ± DE: media ± desviación estándar. p: comparación rehabilitación vs rehabilitación + suplementación NS: sin diferencia estadísticamente significativa

1.2.4.- Encuesta dietética.

En las tabla 15 y 16 se muestran los principales datos recogidos en la encuesta dietética. No hubo diferencias significativas en la ingesta energética entre ambos grupos ni en la distribución de los macronutrientes de la dieta. En la tabla 15 se muestran los datos.

Tabla 15. Datos de la encuesta dietética.

	Total (n)	RR	RR + S	p
	(m ± DE)	(m ± DE)	(m ± DE)	
Kilocalorías totales consumidas	1915,6 ± 518,4	1804,8 ± 416,8	2019,1 ± 593,8	NS
Kilocalorías consumidas/kg de peso	28,6 ± 8,7	28 ± 9,0	29,2 ± 8,6	NS
Calorías procedentes de carbohidratos(%)	40,7 ± 6,7	40,9 ± 7,6	40,6 ± 6	NS
Calorías procedentes de proteínas (%)	17 ± 3	17,7 ± 3,5	16,4 ± 2,5	NS
Calorías procedentes de lípidos (%)	41,5 ± 5,4	41,1 ± 5,6	41,9 ± 5,3	NS
Hidratos de carbono/kg de peso	2,9 ± 1,2	2,9 ± 1,3	3,0 ± 1	NS
Proteínas/kg de peso	1,2 ± 0,3	1,2 ± 0,3	1,2 ± 0,4	NS
Lípidos/kg de peso	1,3 ± 0,3	1,2 ± 0,3	1,3 ± 0,3	NS
Calorías procedentes de carbohidratos(g)	202,6 ± 73,3	198,9 ± 76,4	206,3 ± 72,6	NS
Calorías procedentes de proteínas (g)	83,9 ± 28,5	84,1 ± 29,2	83,8 ± 28,7	NS
Calorías procedentes de lípidos (g)	90,9 ± 30,1	88,3 ± 33,1	93,5 ± 27,7	NS

m ± DE: media ± desviación estándar. P: comparación rehabilitación vs rehabilitación + suplementación NS: sin diferencia estadísticamente significativa.

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en la distribución de los ácidos grasos de la dieta, ni en la ingesta de omega 3 y omega 6. La puntuación media de la dieta mediterránea fue de 8,73 sin diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos. La distribución de vitaminas, selenio y cobre tampoco presentó diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos.

Tabla 16. Datos de la encuesta dietética.

	Total (n) (m ± DE)	RR (m ± DE)	RR + S (m ± DE)	p
% Ác. grasos saturados	28,72 ± 5,73	29,82 ± 6,76	27,62 ± 4,4	NS
% Ác grasos monoinsaturados	56 ± 6,5	54,7 ± 7,1	57,23 ± 5,9	NS
% Ác. grasos poliinsaturados	15,2 ± 5,7	15,38 ± 6,4	15,1 ± 5,14	NS
ω3 dieta (g)	1,7 ± 1,8	1,6 ± 2,4	1,7 ± 0,9	NS
ω6 dieta (g)	8,5 ± 4,3	7,9 ± 5,2	9 ± 3,3	NS
Colesterol (mg)	306,8 ± 144,7	315,4 ± 154,5	298,2 ± 139,1	NS
EPA dieta (g)	0,15 ± 0,16	0,10 ± 0,79	0,21 ± 0,21	NS
DHA dieta (g)	0,36 ± 0,38	0,25 ± 0,25	0,47 ± 0,49	NS
Alcohol (g)	1,53 ± 4,42	0,64 ± 1,24	2,43 ± 6,11	NS
Fibra (g)	19,4 ± 11,4	19,7 ± 13,2	19,1 ± 9	NS
Carga glucémica diaria	110,8 ± 45,7	109,5 ± 48,1	112,1 ± 44,7	NS
Índice glucémico diario	54,1 ± 6,6	54,3 ± 6,4	54 ± 7	NS
Vitamina D mcg	20,3 ± 34,6	25,4 ± 44,8	15,1 ± 20,3	NS
Vitamina A mcg	1117,6 ± 549,3	995,4 ± 382	1239,7 ± 668,6	NS
Vitamina E mg	12,9 ± 5,36	12,2 ± 5,7	13,6 ± 5	NS
Vitamina K mg	132,9 ± 135,8	127,1 ± 150,3	138,8 ± 124,7	NS
Dieta Mediterránea	8,73 ± 1,8	8,6 ± 1,6	8,8 ± 2,1	NS
Selenio mcg	76,1 ± 34,7	76,2 ± 35,6	76 ± 34,9	NS
Cobre mcg	338,5 ± 391,3	262,1 ± 251,6	414,9 ± 491,3	NS

m ± DE: media ± desviación estándar. P: comparación rehabilitación vs rehabilitación + suplementación

NS: sin diferencia estadísticamente significativa. ác: Ácidos. ω3: omega 3. ω6: omega 6

1.3.- Fuerza muscular periférica y nivel de actividad física.

Los resultados se muestran en la tabla 17. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en los datos de dinamometría máxima, con una media para el total de hombres de 42,3 Kg y una media en mujeres de 21,1 Kg. Los valores de dinamometría media fueron superiores en los hombres del grupo de RR con una media de 46,4 Kg mientras que la media del grupo de RR y suplementación fue de 36,5 Kg; no hubo diferencias en las mujeres de ambos grupos en los datos de dinamometría media.

Tabla 17. Fuerza muscular periférica. Dinamometría.

		Total (n)	RR	RR + S	p
Dinamometría máxima	(m ±DE)	29,6± 13	29,1 ± 14,3	30 ± 11,9)	NS
Dinamometría máxima Hombres	(m ±DE)	42,3 ±9,2	49,5 ± 8,2	38,7 ±7,7	NS
Dinamometría máxima Mujeres	(m ±DE)	21,1 ±6,5	21,7 ± 6,4	20,1± 7	NS
Dinamometría media	(m ±DE)	27,6± 12,2	27,1± 13,5	28,2 ± 11,2	NS
Dinamometría media Hombres	(m ±DE)	39,8± 8,2	46,4 ± 7	36,5 ± 6,9	0,0 4
Dinamometría media Mujeres	(m ±DE)	19,5 ± 6,1	20,1 ± 6,2	18,6 ± 6,3	NS

m ± DE: media ± desviación estándar. P: comparación rehabilitación vs rehabilitación + suplementación NS: sin diferencia estadísticamente significativa

La actividad física fue evaluada mediante el cuestionario IPAQ, los principales datos se muestran en la tabla 18. El 46,7% del total de pacientes tenían baja actividad física, el 36,7% una actividad moderada y el 16,7 % alta actividad; sin diferencias entre ambos grupos.

Tabla 18. Actividad física medida por cuestionario IPAQ

		Total (n)	RR	RR + S	p
Baja actividad	n (%)	14 (46,7)	6 (40)	8 (53,3)	NS
Moderada actividad	n (%)	11 (36,7)	7 (46,7)	4 (26,7)	NS
Alta actividad	n (%)	5 (16,7)	2 (13,3)	3 (20)	NS

m ± DE: media ± desviación estándar. P: comparación rehabilitación vs rehabilitación + suplementación NS: sin diferencia estadísticamente significativa

También se registró la actividad física mediante acelerómetro, los resultados se muestran en la tabla 19. Los pacientes realizaron una media diaria de 308 kilocalorías por día por actividad física, y una media de 1,15 METs sin diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos.

Tabla 19. Actividad física medida por acelerómetro.

	Total (n) (m ± DE)	RR (m ± DE)	RR + S (m ± DE)	p
Pasos/semana	44681,1 ± 17629,7	45833,2 ± 20937,6	43529 ± 14233,2	NS
Kilocalorías por día	308 ± 167,6	288,1 ± 101,6	327,9 ± 216,8	NS
METs	1,15 ± 0,10	1,14 ± 0,09	1,16 ± 0,12	NS
METs/sem Sedentario	7282,3 ± 728,4	7100,9 ± 785	7463,7 ± 642,1	NS
METs/ sem Actividades de la vida cotidiana y ligera	2373,2 ± 599,7	2554 ± 582,5	2192,4 ± 579,5	NS
METs/sem Actividad moderada	416,4 ± 258,1	416,2 ± 274,3	416,6 ± 250,5	NS
sem METs/sem Actividad vigorosa	7,8 ± 16,8	8,5 ± 17,3	7 ± 16,8	NS

m ± DE: media ± desviación estándar. Sem: semana. p: comparación rehabilitación vs rehabilitación + suplementación NS: sin diferencia estadísticamente significativa.

1.4.- Prueba de esfuerzo cardiopulmonar.

En la tabla 20 se recogen los principales parámetros del test de esfuerzo, en los que tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos. En el grupo total la media del consumo de O₂ máximo (VO₂ máximo) fue de 910,8 ml/min; la media del consumo por kilogramo (VO₂/kg) fue de 13,2 ml/kg/min; la media de la carga máxima alcanzada fue de 80,5 w; el cociente respiratorio (RER) medio fue de 1,15; la media de la reserva ventilatoria fue de 30 l/min y la frecuencia cardiaca máxima (HR máxima) alcanzada 125,8 latidos por minuto. Solo un paciente desaturó con el esfuerzo, perteneciente al grupo de RR.

Tabla 20. Principales parámetros del test de esfuerzo.

		Total (n)	RR	RR + S	p
VO2 máximo (ml/min)	(m ± DE)	910,8 ± 334,8	889,8 ± 379,3	931,8 ± 295,6	NS
VO2 /kg (ml/kg/min)	(m ± DE)	13,2 ± 4,7	12,7 ± 4,9	13,7 ± 4,7	NS
Alcanzan umbral anaeróbico (%)	n (%)	18 (64,30)	9 (64,30)	9 (64,30)	NS
Umbral anaeróbico (ml/min)	(m ± DE)	793,8 ± 241,9	795,6 ± 314,2	791,9 ± 142,5	NS
MET	(m ± DE)	3,7 ± 1,3	3,5 ± 1,6	3,8 ± 1	NS
Carga alcanzada (w)	(m ± DE)	80,5 ± 35,3	82 ± 37,5	79 ± 34,2	NS
Reserva ventilatoria (l/min)	(m ± DE)	30 ± 7,7	34,6 ± 29,4	25,3 ± 13,4	NS
Frecuencia respiratoria máxima (rpm)	(m ± DE)	33,7 ± 7,7	34,2 ± 7,8	25,3 ± 13,4	NS
RER	(m ± DE)	1,15 ± 0,13	1,16 ± 0,12	1,15 ± 0,15	NS
VE máxima (l/min)	(m ± DE)	38 ± 13,7	37,2 ± 16	38,7 ± 11,4	NS
VE/VO2 (l)	(m ± DE)	41 ± 7,9	41 ± 9,5	41 ± 6,1	NS
VE/VCO2 (l)	(m ± DE)	35,4 ± 5	35 ± 5,7	35,7 ± 4,5	NS
HR máxima (latidos.min)	(m ± DE)	125,8 ± 26,4	126,4 ± 20,5	125,1 ± 32	NS
HR máxima (%)	(m ± DE)	76,1 ± 14,2	76,2 ± 10,9	76 ± 17,4	NS
Pulso O2 (ml / latido)	(m ± DE)	7,1 ± 2,2	6,6 ± 2,5	7,6 ± 1,9	NS
Pulso O2 (%)	(m ± DE)	66,7 ± 15,5	65 ± 15,9	68,3 ± 15,5	NS
Pendiente HR/VO2	(m ± DE)	0,83 ± 0,48	0,94 ± 0,62	0,72 ± 0,29	NS
Desaturación durante el esfuerzo (%)	n (%)	1 (3,70)	1 (7,10)	0 (0,00)	NS

m ± DE: media ± desviación estándar. p: comparación rehabilitación vs rehabilitación + suplementación NS: sin diferencia estadísticamente significativa. RER: cociente respiratorio.

1.5.- Datos analíticos.

Respecto a los datos analíticos, los niveles de colesterol total, HDL y LDL no presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos, al igual los niveles de proteínas totales, albúmina, prealbúmina y vitaminas. El cociente vitamina E /colesterol tampoco presentó diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos. Estos datos se recogen en la tabla 21.

Tabla 21. Hemograma, bioquímica básica y vitaminas.

		Total (n)	RR	RR + S	p
Hemoglobina (g/dl)	(m ± DE)	13,6 ± 1,2	13,4 ± 1,3	13,8 ± 1	NS
Linfocitos (x10 ⁹ /l)	(m ± DE)	1,85 ± 0,66	1,85 ± 0,43	1,85 ± 0,84	NS
Linfocitos (%)	(m ± DE)	28,5 ± 8,3	30,2 ± 6,6	26,8 ± 9,6	NS
Colesterol (mg/dl)	(m ± DE)	106,2 ± 27,1	195,9 ± 24,4	178,6 ± 47	NS
HDL-colesterol (mg/dl)	(m ± DE)	64,2 ± 20,4	65,4 ± 13	63 ± 26,3	NS
LDL-colesterol (mg/dl)	(m ± DE)	106,2 ± 27,1	112 ± 24,4	100,4 ± 29,3	NS
Triglicéridos (mg/dl)	(m ± DE)	84,2 ± 49,3	92,4 ± 63,9	75,9 ± 28,4	NS
GOT (U/l)	(m ± DE)	20,7 ± 7,1	18,8 ± 3,5	22,6 ± 9,3	NS
GPT (U/l)	(m ± DE)	18,5 ± 10,9	16,9 ± 6,1	20,1 ± 14,3	NS
GGT (U/l)	(m ± DE)	19,7 ± 11,3	17,2 ± 12	22,3 ± 10,3	NS
Fosfatasa alcalina (U/l)	(m ± DE)	70,8 ± 20,5	63,7 ± 15,1	77,8 ± 23,2	NS
VSG (mm/h)	(m ± DE)	18,5 ± 21,3	19,2 ± 24	17,8 ± 19	NS
Zinc (mcg/dl)	(m ± DE)	72,4 ± 11,9	73,6 ± 12,5	71,2 ± 11,6	NS
Hierro (mcg/dl)	(m ± DE)	72,6 ± 27,4	74,2 ± 32,7	71 ± 22	NS
Ferritina (mcg/l)	(m ± DE)	54,6 ± 44,3	46 ± 44,1	66,3 ± 44,3	NS
Transferrina (mg/dl)	(m ± DE)	263, 4 ± 33	266,8 ± 34,1	260 ± 32,7	NS
Proteínas totales (g/dl)	(m ± DE)	7,2 ± 0,3	7,1 ± 0,3	7,3 ± 0,4	NS
Albúmina (g/dl)	(m ± DE)	4,4 ± 0,3	4,3 ± 0,2	4,5 ± 0,4	NS
Prealbúmina (mg/dl)	(m ± DE)	22,1 ± 4,1	22,4 ± 4,5	21,8 ± 3,7	NS
Vitamina D3 (mcg/dl)	(m ± DE)	33,3 ± 13,8	33,7 ± 13,8	33 ± 14,2	NS
Vitamina A (mcg/dl)	(m ± DE)	46,6 ± 12	48,1 ± 12,6	45,1 ± 11,7	NS
Vitamina E (mg/g)	(m ± DE)	1443,6 ± 271,9	1532,6 ± 235,1	1354,7 ± 284,5	NS
Vitamina E/Colesterol	(m ± DE)	7,8 ± 1,1	7,8 ± 1,1	7,7 ± 1,2	NS

m ± DE: media ± desviación estándar. p: comparación rehabilitación vs rehabilitación + suplementación NS: sin diferencia estadísticamente significativa

En los datos analíticos referentes al metabolismo hidrocarbonado no hubo diferencias significativas entre los grupos respecto a la resistencia a la insulina (HOMAIR), ni respecto al índice de secreción de insulina (HOMASEC), al igual que respecto a los niveles de somatomedina C; los datos se analizaron incluyendo y excluyendo a los pacientes con diabetes mellitus. En la comparación con los controles se observó que los niveles de Somatomedina C fueron significativamente más bajos en el grupo total (incluyendo y excluyendo a los pacientes diabéticos) que en los controles; el HOMASEC tuvo niveles superiores en el grupo total que en los controles cuando se incluían los pacientes diabéticos. Los datos se muestran en las tablas 22 y 23.

Tabla 22. Parámetros del metabolismo hidrocarbonado y somatomedina C

		Total (n = 30)	RR (n =15)	RR + S (n = 15)
HOMAIR¹	(m ± DE)	1,89 ± 0,97	1,69 ± 0,9	2,1 ± 1
HOMAIR²	(m ± DE)	1,77 ± 0,87	1,46 ± 0,64	2 ± 1
HOMASEC¹	(m ± DE)	195,2 ± 94,6	217,3 ± 103,1	173,1± 82,8
HOMASEC²	(m ± DE)	204,1 ± 96,5	225,4 ± 107	182,8 ± 83,4
Insulina U/ml¹	(m ± DE)	9 ± 4,18	8,3 ± 3,9	9,8 ± 4,4
Insulina U/ml²	(m ± DE)	8,55 ± 3,92	7,49 ± 3	9,6 ± 4,5
Somatomedina C (ng/ml)¹	(m ± DE)	142,3 ±42,8	150,8 ± 46,9	133,7 ± 38
Somatomedina C (ng/ml)²	(m ± DE)	142,3 ±42,8	150,8 ± 46,9	133,7 ± 38

m ± DE: media ± desviación estándar. p: comparación rehabilitación vs rehabilitación + suplementación 1: datos incluyendo pacientes diabéticos. 2: Datos excluyendo pacientes diabéticos. *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001.

Tabla 23. Parámetros del metabolismo hidrocarbonado y somatomedina C, comparación con controles

		Control (n = 30)	Total (n = 30)
HOMAIR ¹	(m ± DE)	1,73 ± 1,15	1,89 ± 0,97
HOMAIR ²	(m ± DE)	1,77 ± 1,15	1,77 ± 0,93
HOMASEC ¹	(m ± DE)	94,7 ± 41,9	195,2 ± 94,6**
HOMASEC ²	(m ± DE)	94,7 ± 41,9	202,3 ± 98,4
Insulina U/ml ¹	(m ± DE)	7,45 ± 3,8	9 ± 4,18
Insulina U/ml ²	(m ± DE)	7,45 ± 3,8	8,65 ± 4
Somatomedina C (ng/ml) ¹	(m ± DE)	168,4 ± 66,1	142,3 ± 42,8*
Somatomedina C (ng/ml) ²	(m ± DE)	168,4 ± 66,1	140,1 ± 44,3*

m ± DE: media ± desviación estándar. p: comparación rehabilitación vs rehabilitación + suplementación 1: datos incluyendo pacientes diabéticos. 2: Datos excluyendo pacientes diabéticos. *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001.

1.6.- Marcadores de inflamación, estrés oxidativo y expresión de GPR55 en células blancas y CB2.

En las tablas 24 y 25 se muestran los valores de los marcadores de inflamación, estrés oxidativo y la expresión de GPR55 en células blancas y CB2; la comparación con controles y entre los grupos de RR y RR más suplementación. Los valores de 8-isoprostanos, TBARS, TNF alfa, miostatina e interleuquina 6 fueron significativamente más altos en el grupo total que en los controles; por el contrario los niveles de capacidad antioxidante total y superóxido dismutasa fueron más bajos en el grupo total que en los controles. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en los marcadores de inflamación y estrés oxidativo, salvo en los valores de TNF alfa, que fueron menores en el grupo de RR + S. Tampoco se hallaron diferencias en la expresión del GPR55 en células blancas ni CB2.

Tabla 24. Marcadores de inflamación, adipocinas, mioquinas, estrés oxidativo y expresión de GPR55 en células blancas y CB2.

		Total (n =30)	RR (n =15)	RR + S (n =15)
8-Isoprostano (pg/ml)	(m ± DE)	103,1 ± 32,7	105,7 ± 38	100,5 ± 27,5
Capacidad Antioxidante total (nM)	(m ± DE)	1,79 ± 0,49	1,77 ± 0,48	1,82 ± 0,52
TBARS (uM)	(m ± DE)	5,4 ± 2,48	5,32 ± 2,69	5,49 ± 2,35
Superóxido dismutasa U/ml)	(m ± DE)	6,45 ± 2,35	6,04 ± 2,28	6,8 ± 2,4
TNF alfa (pg/ml)	(m ± DE)	5,35 ± 4	6,85 ± 2,42	3,8 ± 3,2*
Interleuquina 6 (pg/ml)	(m ± DE)	4,33 ± 5,24	3,02 ± 3,05	5,63 ± 6,62
PCR (mg/dl)	(m ± DE)	6 ± 9,3	6,1 ± 10,8	6 ± 7,9
CB 2	(m ± DE)	158,9 ± 104,9	144,3 ± 92,9	173,5 ± 117,9
GPR55	(m ± DE)	29,7 ± 11,85	28,88 ± 9,59	30,52 ± 14,08
Adiponectina (mg/L)	(m ± DE)	11,4 ± 5,6	12,2 ± 4,6	10,6 ± 6,6
Miostatina humana (ng/ml)	(m ± DE)	2,82 ± 1,34	3 ± 1,5	2,55 ± 1

m ± DE: media ± desviación estándar. *p<0,05

Tabla 25. Marcadores de inflamación, adipoquinas, mioquinas y estrés oxidativo, comparación con controles.

		Control (n = 30)	Total (n =30)
8-Isoprostano (pg/ml)	(m ± DE)	87,4 ± 30	103,1 ± 32,7*
PCR (mg/dl)	(m ± DE)	0,18 ± 0,74	6 ± 9,3***
Capacidad Antioxidante total (nM)	(m ± DE)	2,58 ± 0,88	1,79 ± 0,49***
TBARS (uM)	(m ± DE)	1,02 ± 0,21	5,4 ± 2,48**
Superóxido Dismutasa (U/ml)	(m ± DE)	10,6 ± 4,3	6,44 ± 2,35***
TNF alfa (pg/ml)	(m ± DE)	2,65 ± 0,49	5,35 ± 4***
Interleuquina 6 (pg/ml)	(m ± DE)	1,82 ± 1,08	4,33 ± 5,24**
Adiponectina (mg/L)	(m ± DE)	9,5 ± 4,6	11,4 ± 5,6
Miostatina humana (ng/ml)	(m ± DE)	2,05 ± 0,71	2,82 ± 1,34*

m ± DE: media ± desviación estándar. *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001.

1.3.- Calidad de vida.

En la tabla 26 se recogen las puntuaciones para las diferentes dimensiones del cuestionario QOLB de calidad de vida. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en ninguna de las dimensiones del cuestionario .

Tabla 26. Puntuaciones medias de las dimensiones del cuestionario QOL-B-Sp-V3.0

		Total (n)	Rehabilitación	Rehabilitación + Suplemento	p
Capacidad Física	(m ± DE)	53 ± 31	46,6 ± 31,5	59,3 ± 30,1	NS
Limitaciones de Rol	(m ± DE)	68 ± 26,2	65,8 ± 28,3	70,1 ± 24,9	NS
Vitalidad	(m ± DE)	50,3 ± 24	46,6 ± 28,5	54 ± 18,7	NS
Estado Emocional	(m ± DE)	70,2 ± 25,3	64,4 ± 31	76,1 ± 16,9	NS
Aislamiento Social	(m ± DE)	67,6 ± 27,7	68,5 ± 26,7	66,8 ± 29,6	NS
Carga tratamiento	(m ± DE)	64,6 ± 28	65,8 ± 30,9	63,7 ± 26,3	NS
Percepción de salud	(m ± DE)	44,9 ± 21,1	46,4 ± 23	43,3 ± 19,7	NS
Síntomas respiratorios	(m ± DE)	69,3 ± 17,8	66,1 ± 19,1	72,5 ± 16,4	NS

m ± DE: media ± desviación estándar. P: comparación rehabilitación vs rehabilitación + suplementación NS: sin diferencia estadísticamente significativa

1.4.- Ansiedad y Depresión.

Los datos referentes a ansiedad y depresión según la escala HADS se recogen en la tabla 27. No se han observado diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en los síntomas de ansiedad y depresión.

Tabla 27. Síntomas de ansiedad y depresión según escala HADS

		Total (n)	Rehabilitación	Rehabilitación + Suplemento	p
Puntuación HADS-D	(m ± DE)	5,7± 4,2	5,7 ± 4,3	5,8 ± 4,2	NS
Puntuación HADS-A	(m ± DE)	7,1 ± 5,4	8 ± 5,9	6,1 ± 4,9	NS
HADS-D <8	n (%)	21 (70)	11 (73,3)	10 (66,7)	NS
HADS-D ≥ 8	n (%)	9 (30)	4 (26,7)	5 (33,3)	
HADS-A <8	n (%)	17 (56,7)	7 (46,7)	10 (66,7)	NS
HADS-A ≥ 8	n (%)	13 (43,3)	8 (53,3)	5 (33,3)	
HADS-D <11	n (%)	26 (86,7)	13 (86,7)	13 (86,7)	NS
HADS-D ≥ 11	n (%)	4 (13,3)	2 (13,3)	2 (13,3)	
HADS-A <11	n (%)	21 (70)	10 (66,7)	11 (73,3)	NS
HADS-A ≥ 11	n (%)	9 (30)	5 (33,3)	4 (26,7)	

m ± DE: media ± desviación estándar. p: comparación rehabilitación vs rehabilitación + suplementación . NS: sin diferencia estadísticamente significativa

2.- Evolución de las variables de resultados tras la rehabilitación.

2.1.- Adherencia.

La adherencia al programa de RR recoge en la tabla 28. Se clasificó la adherencia en: alta (más de 15 sesiones), moderada (entre 15 y 11 sesiones) y baja (10 o menos sesiones). La media de asistencia fue 19,5 sesiones. El 66,7 % de los pacientes tuvieron alta adherencia y tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos.

Tabla 28. Adherencia al programa de RR

Características	Total (n)	RR	RR + S	p
Numero de sesiones de rehabilitación (m ±DE)	19,5 ± 5,7	18,8 ± 6,6	20,2 ± 4,8	NS

m ± DE: media ± desviación estándar. p: comparación rehabilitación vs rehabilitación + suplementación
NS: sin diferencia estadísticamente significativa

2.2.- Evolución de los datos a los 3 y 6 meses.

2.2.1. Características clínicas.

En la tabla 29 se muestra la evolución de las agudizaciones a los 3, 6 meses y al año. Se compararon con los mismos periodos del año anterior, sin que se observasen diferencias estadísticamente significativas. Un 10%, del total de pacientes, presentaron agudizaciones graves en el año anterior; ningún paciente presentó agudizaciones graves en el año posterior a la intervención, aunque la reducción no alcanzó significación estadística.

Tabla 29. Evolución de las agudizaciones.

		3 Meses	6 Meses	1 Año	3 Meses	6 Meses	1Año
		Durante el año anterior al inicio de la RR			Durante el año posterior al inicio de la RR		
Agudizaciones totales							
Total (n)	(m ± DE)	0,56 ± 0,72	1,16 ± 1,11	1,53 ± 1,3	0,7 ± 0,59	1,23 ± 0,77	1,53 ± 1
RR	(m ± DE)	0,46 ± 0,74	1,06 ± 1,22	1,4 ± 1,45	0,73 ± 0,59	1,2 ± 0,67	1,4 ± 0,82
RR + S	(m ± DE)	0,66 ± 0,72	1,26 ± 1,03	1,66 ± 1,17	0,66 ± 0,61	1,26 ± 0,88	1,66 ± 1,29
Agudizaciones leves-moderadas							
Total (n)	(m ± DE)	0,53 ± 0,68	1,1 ± 1,02	1,43 ± 1,25	0,7 ± 0,59	1,23 ± 0,77	1,53 ± 1
RR	(m ± DE)	0,4 ± 0,63	1 ± 1,13	1,33 ± 1,34	0,73 ± 0,59	1,2 ± 0,67	1,4 ± 0,82
RR + S	(m ± DE)	0,66 ± 0,72	1,2 ± 0,94	1,53 ± 1,18	0,66 ± 0,61	1,26 ± 0,88	1,66 ± 1,29
Agudizaciones graves							
Total (n)	n (%)	1 (3,3)	2 (6,7)	3 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
RR	n (%)	1 (6,7)	1 (6,7)	1 (6,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
RR + S	n (%)	0 (0)	1 (6,7)	2 (13,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

m ± DE: media ± desviación estándar.

En la tabla 30 se muestra la evolución de los datos funcionales respiratorios respecto al basal. Se observó un aumento significativo ($p < 0,05$) del FEV1 en ml a los 3 meses en el grupo total. El FEV1 en porcentaje aumentó significativamente ($p < 0,01$) en el grupo total y en el grupo de RR ($P < 0,05$) a los 3 meses. La FVC en ml aumentó ($p < 0,05$) a los 3 meses en el grupo total y en el de RR+ S. La FVC en porcentaje aumentó significativamente ($< 0,01$) a los 3 meses en el grupo total y en el de RR. El VR en ml disminuyó de forma significativa en el grupo total a los 3 meses ($p < 0,05$) y a los 6 meses ($p < 0,01$). En los grupos de RR y RR+ S disminuyó a los 6 meses ($p < 0,05$).

Tabla 30. Evolución de los datos funcionales respiratorios.

		Basal	3 Meses	6 Meses
FEV1 (ml)				
Total (n)	(m ± DE)	1815,6 ± 705,4	1873,6 ± 723,4*	1830 ± 690,9
RR	(m ± DE)	1800,6 ± 861,3	1852 ± 817,5	1820,6 ± 790,4
RR + S	(m ± DE)	1830,6 ± 536,9	1895,3 ± 643,9	1839,3 ± 603,2
FEV1 (%)				
Total (n)	(m ± DE)	66,1 ± 23,6	68,7 ± 23,5**	64 ± 23,7
RR	(m ± DE)	66,8 ± 28,1	69,6 ± 26,2*	62,1 ± 27,6
RR + S	(m ± DE)	65,3 ± 19	67,7 ± 21,4	65,9 ± 19,9
FVC (ml)				
Total (n)	(m ± DE)	2512 ± 724,1	2600,3 ± 765,5*	2553,3 ± 740,2
RR	(m ± DE)	2522,6 ± 856,3	2622,6 ± 799,8*	2570,6 ± 801,8
RR + S	(m ± DE)	2501,3 ± 593,7	2578 ± 757,1	2536 ± 701
FVC (%)				
Total (n)	(m ± DE)	68,4 ± 18,4	71,2 ± 18,4**	69,9 ± 18,4
RR	(m ± DE)	71 ± 21,2	74,5 ± 19,9**	72,9 ± 20,7
RR + S	(m ± DE)	65,8 ± 15,6	67,8 ± 16,7	66,9 ± 15,9
FEV1/FVC				
Total (n)	(m ± DE)	68,8 ± 11,5	69,6 ± 11,1	68,3 ± 10,4
RR	(m ± DE)	66,7 ± 12	67,7 ± 11,5	67,3 ± 11,2
RR + S	(m ± DE)	70,9 ± 11,1	71,5 ± 10,7	69,4 ± 9,7
RV (ml)				
Total (n)	(m ± DE)	3114 ± 1143	2960,6 ± 1225,5 *	2898 ± 1215,4**
RR	(m ± DE)	2822 ± 819	2704 ± 903,2	2623,3 ± 785,5*
RR + S	(m ± DE)	3406,6 ± 1360,8	3217,3 ± 1467,3	3172,6 ± 1510,3*
RV (%)				
Total (n)	(m ± DE)	165,5 ± 52,5	164,8 ± 71,8	152,9 ± 54,9**
RR	(m ± DE)	156,6 ± 43,5	148,8 ± 45,4	145,2 ± 40,9*
RR + S	(m ± DE)	174,4 ± 60,5	180,8 ± 89,8	160,7 ± 66,7**

m ± DE: media ± desviación estándar. * : P< 0,05; **: P< 0,01 respecto al basal . RV: Volumen residual

La evolución del grado de disnea según la escala mMRC y del volumen de expectoración se muestra en la tabla 31. El grado de disnea a los 3 meses mejoró de forma significativa en el grupo total.

Tabla 31. Evolución de la disnea y volumen de expectoración.

		Basal	3 Meses	6 Meses
Broncorrea diaria en fase estable (ml)				
Total (n)	(m ± DE)	33,2 ± 43	27,9 ± 29,4	29 ± 24,1
RR	(m ± DE)	33,7 ± 54,5	28,9 ± 37,1	30 ± 28,5
RR + S	(m ± DE)	32,7 ± 28,4	26,9 ± 19,7	27,9 ± 19
Disnea grado 0				
Total (n)	n (%)	17 (56,7)	24 (80)**	21 (70)
RR	n (%)	8 (53,3)	12 (80)	9 (60)
RR + S	n (%)	9 (60)	12 (80)	12 (80)
Otros grados de Disnea				
Total (n)	n (%)	13 (43,3)	6 (20)	9 (30)
RR	n (%)	7 (46,7)	3 (20)	6 (40)
RR + S	n (%)	6 (40)	3 (20)	3 (20)

m ± DE: media ± desviación estándar. * : P< 0,05; **: P< 0,01 respecto a la situación basal

2.2.2.- Antropometría.

En la tabla 32 se muestra la evolución de los datos de composición corporal por antropometría. A los 3 meses se observó un aumento de la masa magra en Kg ($p < 0,01$) en el grupo total y en ambos grupos ($p < 0,05$). A los 6 meses se mantiene el aumento de masa magra en Kg ($p < 0,05$) en el grupo total y de RR+S. Se observó una disminución de masa grasa en Kg ($p < 0,05$) a los 6 meses en el grupo total y de RR + S. El índice de masa magra aumentó significativamente ($p < 0,01$) en el grupo total y en ambos grupos a los 3 meses y en el total y el RR+S a los 6 meses. El perímetro braquial (percentil) aumentó significativamente ($p < 0,05$) en el grupo total a los 6 meses. El perímetro muscular del brazo (percentil) aumentó significativamente ($p < 0,05$) a los 3 meses en el grupo de RR+ S.

Tabla 32. Evolución de los datos por antropometría

		Basal	3 meses	6 meses
		(m ±DE)	(m ±DE)	(m ±DE)
Peso (kg)	Total (n)	70,5 ± 16,2	71 ± 15,3	70,5 ± 15
	RR	71 ± 20,0	71,3 ± 18,7	71,1 ± 18,4
	RR + S	70,1 ± 12	70,8 ± 11,6	70 ± 11,2
IMC (kg/m²)	Total (n)	26,6 ± 4,7	26,8 ± 4,4	26,8 ± 4,3
	RR	27,3 ± 5,8	27,5 ± 5,4	27,4 ± 5,3
	RR + S	25,9 ± 3,4	26,1 ± 3,2	25,8 ± 3,1
Masa grasa(kg)	Total (n)	24,2 ± 8,5	23,8 ± 7,9	23,5 ± 7,5*
	RR	25,1 ± 10,6	24,7 ± 9,8	24,8 ± 9,4
	RR + S	23,3 ± 6	22,9 ± 5,6	22,1 ± 4,8*
Masa magra (kg)	Total (n)	46,3 ± 10,4	47,1 ± 10,3**	47 ± 10,3*
	RR	45,8 ± 11,95	46,5 ± 11,4*	46,3 ± 11,3
	RR + S	46, ± 9	47,8 ± 9,3**	47,8 ± 9,6*
Masa grasa (%)	Total (n)	34,1 ± 6,5	33,4 ± 6,5*	33,2 ± 6,2*
	RR	35 ± 7	34,3 ± 7	34,5 ± 6,6
	RR + S	33,2 ± 6,1	32,5 ± 6,1	31,8 ± 5,8*
Masa magra (%)	Total (n)	65,8 ± 6,5	66,5 ± 6,5*	66,7 ± 6,2*
	RR	64,9 ± 7	65,6 ± 7	65,4 ± 6,6
	RR + S	66,7 ± 6,1	67,4 ± 6,1	68,1 ± 5,8*
Índice de masa magra (kg /m²)	Total (n)	17,4 ± 2,5	17,7 ± 2,5**	17,7 ± 2,5**
	RR	17,5 ± 2,8	17,8 ± 2,7*	17,8 ± 2,7
	RR + S	17,2 ± 2,2	17,6 ± 2,3**	17,6 ± 2,4*
Pliegue tricipital (Percentil)	Total (n)	49,3 ± 28,8	51,7 ± 28,9	54,6 ± 2,1
	RR	46,9 ± 30,5	49,6 ± 28,2	54,6 ± 23,4
	RR + S	51,6 ± 27,9	53,9 ± 30,4	54,6 ± 25,5
Perímetro braquial (percentil)	Total (n)	57,6 ± 28,4	60,1 ± 27,4	62,3 ± 24,9*
	RR	50,9 ± 27,8	52,9 ± 27,5	57,2 ± 26,3
	RR + S	64,3 ± 28,3	67,3 ± 26,3	67,3 ± 23,2
Perímetro muscular del brazo (percentil)	Total (n)	62,5 ± 24,5	68,4 ± 22,7	66,9 ± 24,4
	RR	56,2 ± 25,6	62,2 ± 26,7	64 ± 29,6
	RR + S	68,8 ± 22,5	74,2 ± 17,3*	70 ± 17,9

m ± DE: media ± desviación estándar. * : p< 0,05; **: p< 0,01 respecto al basal

2.2.3.- Densitometría de rayos X.

La evolución de los datos de composición corporal medidos por densitometría se muestran en las tablas 33 y 34. El peso se elevó a los 3 meses ($p < 0,05$) en el grupo total y en el grupo de RR+ S. La masa magra aumentó significativamente ($p < 0,01$) en el grupo de RR+ S a los 3 meses. El índice de masa magra se incrementó significativamente ($p < 0,01$) a los 3 meses en el grupo de RR+ S y en el grupo total, en este último también aumentó a los 6 meses ($p < 0,05$). La densidad mineral ósea aumentó significativamente en el grupo de RR+ S ($p < 0,01$) y en la muestra total a los 3 y 6 meses ($p < 0,05$). Respecto a la composición corporal segmental, la masa magra de las piernas se elevó a los 3 meses en el grupo total ($p < 0,05$). La masa magra de los brazos se incrementó ($p < 0,05$) a los 3 y 6 meses en el grupo de RR+ S. La masa magra del tronco aumentó a los 3 meses en el grupo de RR+ S.

Tabla 33. Evolución de datos antropométricos por densitometría

		Basal (m ±DE)	3 Meses (m ±DE)	6 Meses (m ±DE)
Peso (kg)				
	Total (n)	69,6 ± 15,9	70,3 ± 15,1*	70,3 ± 15,1
	RR	69,8 ± 19,3	70,1 ± 18,2	70,5 ± 18,4
	RR + S	69,5 ± 12,2	70,5 ± 11,8*	69,9 ± 11,3
Masa grasa(kg)				
	Total (n)	25,9 ± 10,5	25,8 ± 9,9	26,2 ± 10,1
	RR	27,4 ± 13,3	27,2 ± 12,5	28 ± 12,9*
	RR + S	24,5 ± 6,9	24,4 ± 6,4	24,3 ± 6,1
Masa magra (kg)				
	Total (n)	43,5 ± 9,6	44,3 ± 9,6	44 ± 9,5
	RR	42,1 ± 10	42,7 ± 9,8	42,5 ± 9,6
	RR + S	44,9 ± 9,2	46 ± 9,3**	45,4 ± 9,6
Índice de masa magra (kg/m²)				
	Total (n)	17,3 ± 2,3	17,6 ± 2,3**	17,4 ± 2,3*
	RR	17,1 ± 2,3	17,3 ± 2,3	17,3 ± 2,2
	RR + S	17,4 ± 2,4	17,8 ± 2,4**	17,6 ± 2,5
Masa grasa (%)				
	Total (n)	36,7 ± 8,6	37,3 ± 10,3	36,9 ± 8,4
	RR	38,4 ± 9,6	40 ± 12,4	38,6 ± 9,2
	RR + S	35,1 ± 7,4	34,6 ± 6,9	35 ± 7,4
Masa magra (%)				
	Total (n)	63,2 ± 8,6	62,6 ± 10,3	63 ± 8,4
	RR	61,5 ± 9,6	59,9 ± 12,4	65,3 ± 6,9
	RR + S	64,8 ± 7,4	61 ± 9,2	64,9 ± 7,4
CMO (g)				
	Total (n)	2523,6 ± 556,6	2446,4 ± 726,9	2541,4 ± 568,9
	RR	2502,4 ± 531,2	2500,9 ± 529,5	2502,8 ± 554,2
	RR + S	2544,8 ± 598,9	2391,9 ± 898,8	2579,9 ± 599,9
DMO (g/cm²)				
	Total (n)	1,141 ± 0,121	1,146 ± 0,12*	1,146 ± 0,119*
	RR	1,142 ± 0,106	1,139 ± 0,106	1,142 ± 0,104
	RR + S	1,141 ± 0,138	1,154 ± 0,136**	1,150 ± 0,137**

m ± DE: media ± desviación estándar. * : p< 0,05; **: p< 0,01 respecto al basal

Tabla 34. Evolución de datos antropométricos por densitometría.
Datos segmentales

	Basal (m ±DE)	3 Meses (m ±DE)	6 Meses (m ±DE)
Masa grasa piernas(kg)			
Total (n)	8,5 ± 3,9	8,5 ± 4	8,4 ± 4,5
RR	9,4 ± 5,2	9,6 ± 5,3	9,5 ± 6
RR + S	7,6 ± 1,8	7,5 ± 1,7	7,4 ± 1,8
Masa magra piernas (kg)			
Total (n)	13,6 ± 3,2	13,9 ± 3,3*	13,8 ± 3,3
RR	13,1 ± 3,4	13,4 ± 3,2	13,6 ± 3,3
RR + S	14,1 ± 3,1	14,3 ± 3,3	14,1 ± 3,5
Masa grasa brazos (kg)			
Total (n)	2,4± 0,9	2,4 ± 0,8	2,8 ± 1,7
RR	2,4 ± 0,8	2,4 ± 0,8	3,1 ± 2,2
RR + S	2,4 ± 0,9	2,4 ± 0,8	2,4 ± 0,9
Masa magra brazos (kg)			
Total (n)	4,7± 1,5	4,8 ± 1,5	5,3 ± 2,7
RR	4,4± 1,5	4,4 ± 1,4	5,4 ± 3,6
RR + S	5 ± 1,4	5,2 ± 1,5*	5,2 ± 1,5*
Masa grasa tronco (kg)			
Total (n)	14,1 ± 6,4	14 ± 5,9	14 ± 6,2
RR	14,6 ± 7,9	14,3 ± 7	14,7 ± 7,6
RR + S	13,6± 5,1	13,7 ± 4,8	13,3 ± 4,5
Masa magra tronco (kg)			
Total (n)	21,3± 4,8	21,7 ± 4,6	21,3 ± 4,7
RR	21 ± 5,3	21,1 ± 5	20,7 ± 5
RR + S	21,7 ± 4,4	22,3 ± 4,3*	21,9 ± 4,6

m ± DE: media ± desviación estándar. * : p< 0,05; **: p< 0,01 respecto al basal

2.2.4.- Impedanciometría multifrecuencia.

Los datos de composición corporal por impedanciometría se muestran en las tablas 35 y 36. Se observó un aumento (p<0,05) de masa grasa a los 3 meses en el grupo de RR y una disminución significativa (p<0,05) a los 6 meses en el grupo de RR+S, tanto en valores absolutos como en porcentaje respecto al peso total. La masa grasa del tronco disminuyó (p< 0,05) en el grupo de RR+S a los 6 meses.

Tabla 35. Evolución de datos antropométricos por impedanciometría

		Basal	3 Meses	6 Meses
		(m ±DE)	(m ±DE)	(m ±DE)
Peso (kg)				
	Total (n)	70,5 ± 16,2	71 ± 15,3	70,5 ± 15
	RR	71 ± 20,0	71,3 ± 18,7	71,1 ± 18,4
	RR + S	70,1 ± 12	70,8 ± 11,6	70 ± 11,2
Masa grasa(kg)				
	Total (n)	22,2 ± 10	22,5 ± 9,9	21,9 ± 9,5
	RR	23,9 ± 12,9	24,5 ± 12,8*	24,1 ± 12,3
	RR + S	20,5 ± 5,7	20,4 ± 5,6	19,6 ± 5,1*
Masa magra (kg)				
	Total (n)	48,3 ± 9,9	48,5 ± 9,6	48,6 ± 9,7
	RR	47 ± 10,1	46,7 ± 9,5	47 ± 9,5
	RR + S	49,6 ± 10	50,3 ± 9,6	50,2 ± 9,9
Índice de masa magra (kg/m²)				
	Total (n)	18,1 ± 2,3	18,2 ± 2,1	18,3 ± 2,2
	RR	18,1 ± 2,1	17,9 ± 1,9	18,1 ± 1,9
	RR + S	18,2 ± 2,6	18,5 ± 2,6	18,5 ± 2,4
Masa grasa (%)				
	Total (n)	30,9 ± 7,6	31,1 ± 8	30,6 ± 7,8
	RR	32,6 ± 8,4	33,4 ± 8,9	33 ± 8,5
	RR + S	29,2 ± 6,7	28,9 ± 6,6	28,3 ± 6,6*
Masa magra (%)				
	Total (n)	69 ± 7,7	68,8 ± 8	69,3 ± 7,8
	RR	67,3 ± 8,4	66,5 ± 9	66,9 ± 8,5
	RR + S	70,6 ± 6,7	71 ± 6,6	71,6 ± 6,5
Ángulo de fase				
	Total (n)	5,4 ± 0,8	5,4 ± 0,7	5,4 ± 0,8
	RR	5,3 ± 0,8	5,3 ± 0,7	5,1 ± 0,7
	RR + S	5,4 ± 0,9	5,6 ± 0,8	5,6 ± 0,9
Agua intracelular				
	Total (n)	18,5 ± 4	18,4 ± 4	18,8 ± 4,2
	RR	17,9 ± 4	17,6 ± 3,7	18,1 ± 3,9
	RR + S	19 ± 4,1	19,2 ± 4,2	19,4 ± 4,4
Agua extracelular				
	Total (n)	15,3 ± 2,9	16,4 ± 5,3	15,3 ± 2,8
	RR	15,1 ± 3,2	17,2 ± 7	15,2 ± 3
	RR + S	15,5 ± 2,7	15,7 ± 2,7	15,5 ± 2,7

m ± DE: media ± desviación estándar. * : P< 0,05; **: P< 0,01 respecto al basal

Tabla 36. Evolución de los datos por impedanciometría. Datos segmentales.

	Basal (m ±DE)	3 Meses (m ±DE)	6 Meses (m ±DE)
Masa grasa piernas(kg)			
Total (n)	8,2 ± 3,9	8,3 ± 3,6	8,2 ± 3,7
RR	9,2 ± 4,9	9,2 ± 4,5	9,2 ± 4,6
RR + S	7,2 ± 2,3	7,4 ± 2,2	7,2 ± 2,2
Masa magra piernas (kg)			
Total (n)	15,8 ± 3,4	15,6 ± 3,3	15,8 ± 3,2
RR	15,6 ± 3,7	15,3 ± 3,5	15,7 ± 3,4
RR + S	16 ± 3,2	16 ± 3,2	15,9 ± 3,2
Masa grasa brazos (kg)			
Total (n)	2,3 ± 1,5	2,3 ± 1,4	2,3 ± 1,4
RR	2,7 ± 2,1	2,6 ± 1,9	2,7 ± 1,9
RR + S	2 ± 0,6	2 ± 0,6	1,9 ± 0,5
Masa magra brazos (kg)			
Total (n)	5,5 ± 82,9	4,9 ± 1,3	5 ± 1,3
RR	5,8 ± 4	4,7 ± 1,2	4,7 ± 1,2
RR + S	5,2 ± 1,3	5,1 ± 1,4	5,2 ± 1,4
Masa grasa tronco (kg)			
Total (n)	11,5 ± 4,9	11,7 ± 5,2	11 ± 5,2
RR	11,9 ± 6,2	12,2 ± 6,7	11,6 ± 6,7
RR + S	11,2 ± 3,5	11,2 ± 3,3	10,4 ± 3,1*
Masa magra tronco (kg)			
Total (n)	27,5 ± 5,3	27,6 ± 5,3	27,7 ± 5,3
RR	26,6 ± 5,2	26,5 ± 5,1	26,8 ± 5,2
RR + S	28,3 ± 5,5	28,6 ± 5,4	28,7 ± 5,5

m ± DE: media ± desviación estándar* : p< 0,05 respecto al basal

2.2.5.- Evolución de los datos de la encuesta dietética.

La evolución de los datos de la encuesta dietética se muestra en la tabla 37. En relación a la distribución de los macronutrientes se observó una disminución significativa (p<0,05) en la ingesta de calorías procedentes de los lípidos, en porcentaje respecto al total, a los 3 meses en el grupo de RR+ S. La ingesta de proteínas por kilo de peso aumentó (p<0,05) a los 3 meses en el grupo de RR+S.

Tabla 37. Evolución de los datos de la encuesta dietética. Macronutrientes.

	Basal	3 Meses	6 Meses
Kilocalorías totales consumidas			
Total (n)	1915,6 ± 518,4	1997 ± 526,8	1933,3 ± 585,8
RR	1804,8 ± 416,7	1813,4 ± 492,6	1729,9 ± 459,7
RR + S	2019,1 ± 593,8	2180,5 ± 511,1	2123,1 ± 640,4
Kilocalorías consumidas/kg de peso			
Total (n)	28,6 ± 8,7	29,1 ± 9,1	28,6 ± 9,1
RR	28 ± 9	26,4 ± 8,6	26,4 ± 8,8
RR + S	29,2 ± 8,6	31,7 ± 9	30,8 ± 9,2
Calorías de hidratos de carbono (%)			
Total (n)	40,7 ± 6,7	41,3 ± 5,8	41,5 ± 5,3
RR	40,9 ± 7,6	39,5 ± 5,5	41,1 ± 5,7
RR + S	40,6 ± 6	43,2 ± 5,8	41,9 ± 5
Calorías de proteínas (%)			
Total (n)	17 ± 3	17,2 ± 2,3	16,7 ± 2,6
RR	17,7 ± 3,5	16,8 ± 2,2	17,7 ± 3
RR + S	16,4 ± 2,5	17,6 ± 2,3	15,8 ± 1,8
Calorías de lípidos (%)			
Total (n)	41,5 ± 5,4	40,2 ± 5,6	40,5 ± 4,1
RR	41,1 ± 5,6	42,2 ± 4	39,6 ± 4,1
RR + S	41,9 ± 5,3	38,1 ± 6,2*	41,2 ± 4,1
Hidratos de carbono/kg de peso			
Total (n)	2,9 ± 1,2	3 ± 1,2	2,9 ± 1,1
RR	2,9 ± 1,3	2,6 ± 1	2,7 ± 1,2
RR + S	3 ± 1	3,4 ± 1,3	3,2 ± 0,9
Proteínas/kg de peso			
Total (n)	1,2 ± 0,3	1,2 ± 0,4	1,1 ± 0,3
RR	1,2 ± 1,3	1 ± 0,3	1,1 ± 0,3
RR + S	1,2 ± 0,4	1,3 ± 0,4*	1,2 ± 0,3
Lípidos/kg de peso			
Total (n)	1,3 ± 0,3	1,2 ± 0,3	1,2 ± 0,4
RR	1,2 ± 0,3	1,2 ± 0,4	1,1 ± 0,3
RR + S	1,3 ± 0,3	1,3 ± 0,3	1,4 ± 0,4

m ± DE: media ± desviación estándar. * : p< 0,05; **: p< 0,01 respecto al basal

2.2.6.- Evolución de la fuerza muscular periférica y nivel de actividad física.

Los valores de dinamometría máxima aumentaron de forma significativa ($p < 0,01$) a los 3 y 6 meses en el grupo total y en el de RR +S. Los valores de dinamometría media aumentaron de forma significativa a los 3 y 6 meses en el grupo total y en ambos grupos . En la tabla 38 se muestra la evolución de la fuerza muscular periférica.

Tabla 38. Evolución de la fuerza muscular periférica.

		Basal	3 Meses	6 Meses
		(m ± DE)	(m ± DE)	(m ± DE)
Dinamometría máxima				
Total (n)	(m ± DE)	29,6± 13	31,3 ± 13,5**	31,5 ± 13,3**
RR	(m ± DE)	29,1 ± 14,3	30,4± 15,2	30,4 ± 15,3
RR + S	(m ± DE)	30 ± 11,9	32,2 ± 11,9**	32,6 ± 11,4**
Dinamometría media				
Total (n)	(m ± DE)	27,6± 12,2	29,6 ± 13**	30 ± 12,8**
RR	(m ± DE)	27,1± 13,5	28,6 ± 14,9**	29,1 ± 14,6*
RR + S	(m ± DE)	28,2 ± 11,2	30,3 ± 11,4**	30,8 ± 11,2**

m ± DE: media ± desviación estándar. * : $p < 0,05$; **: $p < 0,01$ respecto al basal

La evolución de los datos de actividad física, medidos mediante el cuestionario IPAQ, se muestran en la tabla 39. El porcentaje de pacientes que incrementaron la actividad física aumentó significativamente ($p < 0,01$) en el grupo total y a los 3 y 6 meses. También aumentó ($p < 0,05$) en el grupo de RR +S a los 3 y 6 meses.

Tabla 39. Evolución de la actividad física medida por cuestionario

IPAQ		Basal	3 Meses	6 Meses
Total (n)				
Baja actividad	n (%)	14 (46,7)	3 (10)	5 (16,6)
Moderada + Alta actividad	n (%)	16 (53,3)	27 (90) **	25 (83,3) **
RR				
Baja actividad	n (%)	6 (40)	2 (13,3)	2 (13,3)
Moderada + Alta actividad	n (%)	9 (60)	13 (86,7)	13 (86,7)
RR + S				
Baja actividad	n (%)	8 (53,3)	1 (6,7)	3 (20)
Moderada + Alta actividad	n (%)	7 (46,7)	14 (93,3)*	12 (80)*

* : $p < 0,05$; ** : $p < 0,01$ respecto al basal

La evolución de la actividad física medida por acelerómetro se recoge en la tabla 40.

No se observaron cambios significativos entre los tres momentos evaluados .

Tabal 40. Evolución de la actividad física medida por acelerómetro.

	Basal (m ±DE)	3 meses (m ±DE)	6 meses (m ±DE)
Kilocalorías por día			
Total (n)	308 ± 167,6	371,5 ± 321,8	359,6 ± 169,7
RR	288,1 ± 101,6	346,3 ± 268,8	378 ± 200,4
RR + S	327,9 ± 216,8	396,7 ± 375,4	339,7 ± 134,4
Pasos/Semana			
Total (n)	44681,1 ± 17629,7	43228,2 ± 16606,9	42151,1 ± 13769,6
RR	45833,2 ± 20937,6	45166,6 ± 19369,7	42722,3 ± 16442,9
RR + S	43529 ± 14233,2	41289,8 ± 13712,8	41536 ± 10822
METs			
Total (n)	1,15 ± 0,10	1,17 ± 0,15	1,17 ± 0,09
RR	1,14 ± 0,09	1,15 ± 0,08	1,16 ± 0,1
RR + S	1,16 ± 0,12	1,2 ± 0,2	1,17 ± 0,09
METs/ sem Actividad Sedentaria			
Total (n)	7282,3 ± 728,4	8105 ± 3660,7	6692,5 ± 2285
RR	7100,9 ± 785	8593,6 ± 4818,2	6843,9 ± 2595,8
RR + S	7463,7 ± 642,1	7616,5 ± 2008,1	6529,6 ± 1989,4
METs/ sem Actividades de la vida cotidiana y ligera			
Total (n)	2373,2 ± 599,7	2318,6 ± 950,3	2152,5 ± 1053,1
RR	2554 ± 582,5	2555,3 ± 954,7	2449,2 ± 1325,6
RR + S	2192,4 ± 579,5	2081,9 ± 916	1832,9 ± 534,8
METs/sem Actividad moderada			
Total (n)	416,4 ± 258,1	454,4 ± 341,9	444,4 ± 380,5
RR	416,2 ± 274,3	478,2 ± 382,4	463,9 ± 514,3
RR + S	416,6 ± 250,5	430,6 ± 307,8	423,5 ± 162
METs/sem Actividad vigorosa			
Total (n)	7,8 ± 16,8	6,12 ± 13	5,75 ± 15,1
RR	8,5 ± 17,3	3,17 ± 2,4	7,1 ± 20,5
RR + S	7 ± 16,8	9 ± 18,1	4,2 ± 6,1

m ± DE: media ± desviación estándar. METs/sem: METs por semana.

2.2.7.- Prueba de esfuerzo cardiopulmonar.

La evolución de los datos del test de esfuerzo cardiorrespiratorio se muestran en la tabla 41. El VO₂ aumentó de forma significativa ($p < 0,01$) a los 3 y 6 meses en el grupo total, RR y RR+ S. El VO₂/Kg se incrementó ($p < 0,01$) a los 6 meses en el grupo total y de RR y también en el grupo de RR+S ($p < 0,05$). Los METs aumentaron a los 3 meses en el grupo total ($p < 0,05$) y a los 6 meses en los tres grupos ($p < 0,01$). A los 6 meses disminuyó ($p < 0,05$) el cociente respiratorio en el grupo total de pacientes. La HR máxima se elevó ($p < 0,01$) a los 3 meses en el grupo total y de RR y también a los 6 meses ($p < 0,05$) en estos dos grupos. El pulso de O₂ se incrementó de forma significativa ($p < 0,01$) a los 6 meses en todos los grupos.

Tabla 41. Evolución de los principales parámetros del test de esfuerzo.

	Basal (m ±DE)	3 Meses (m ±DE)	6 Meses (m ±DE)
VO2 máximo (ml/min)			
Total (n)	910,8 ± 334,8	1004,6 ± 348,1**	991,03 ± 352,41**
RR	889,8 ± 379,3	991 ± 415,4**	984,2 ± 421,5**
RR + S	931,8 ± 295,6	1018 ± 279,3**	997,8 ± 281,9**
VO2 /kg (ml/kg/min)			
Total (n)	13,2 ± 4,7	13,6 ± 5,1	14,2 ± 4,5**
RR	12,7 ± 4,9	12,9 ± 6	14 ± 5**
RR + S	13,7 ± 4,7	14,3 ± 4,1	14,5 ± 4*
MET			
Total (n)	3,7 ± 1,3	4 ± 1,4*	4,9 ± 2**
RR	3,5 ± 1,6	4 ± 1,73	4,6 ± 2,3**
RR + S	3,8 ± 1	4 ± 1,16	5,13 ± 1,7**
Carga alcanzada (w)			
Total (n)	80,5 ± 35,3	80,5 ± 36,2	80,3 ± 37,9
RR	82 ± 37,5	81 ± 41,9	79 ± 43,7
RR + S	79 ± 34,2	80 ± 30,8	81,6 ± 32,7
RER			
Total (n)	1,15 ± 0,13	1,13 ± 0,11	1,10 ± 0,09*
RR	1,16 ± 0,12	1,14 ± 0,12	1,1 ± 0,11
RR + S	1,15 ± 0,15	1,11 ± 0,1	1,1 ± 0,07
Reserva ventilatoria (l/min)			
Total (n)	30 ± 7,7	26,5 ± 19	23,1 ± 17,1
RR	34,6 ± 29,4	26 ± 22,5	23,9 ± 19,5
RR + S	25,3 ± 13,4	27 ± 15,4	22,2 ± 14,7
Frecuencia respiratoria máxima (rpm)			
Total (n)	33,7 ± 7,7	33,1 ± 6,3	32,6 ± 7,9
RR	34,2 ± 7,8	33,5 ± 6,7	32,6 ± 8,1
RR + S	25,3 ± 13,4	32,8 ± 6	32,5 ± 7,9
HR máxima (latidos.min)			
Total (n)	125,8 ± 26,4	131,8 ± 24,4**	129,3 ± 26,2*
RR	126,4 ± 20,5	135 ± 20,2**	132,3 ± 21,6*
RR + S	125,1 ± 32	128,7 ± 28,6	126,3 ± 30,7
Pulso O2 (ml / latido)			
Total (n)	7,1 ± 2,2	7,5 ± 2,2	9,4 ± 3**
RR	6,6 ± 2,5	7 ± 2,2	8,6 ± 3,3**
RR + S	7,6 ± 1,9	8 ± 2,2	10,2 ± 2,5**

m ± DE: media ± desviación estándar. * : p< 0,05; **: p< 0,01 respecto al basal

2.2.8.- Datos analíticos.

La evolución de los datos analíticos se recogen en las tablas 42 y 43. Los niveles de transferrina fueron significativamente mayores ($P < 0,05$) a los 6 meses en el grupo total y en el de RR+S. La albúmina disminuyó significativamente a los 3 meses en el grupo total ($p < 0,01$) y en el grupo de RR ($P < 0,05$). La prealbúmina aumentó significativamente ($p < 0,01$) en los 3 grupos a los 3 meses y a los 6 meses en el grupo total y de RR+S. Los triglicéridos disminuyeron ($p < 0,05$) a los 3 meses en el grupo de RR. Los niveles de vitamina E fueron significativamente menores ($p < 0,01$) en el grupo de RR a los 3 meses; al igual que el cociente entre vitamina E y colesterol.

Tabla 42. Evolución de los datos analíticos. Hemograma y bioquímica.

	Basal (m ±DE)	3 Meses (m ±DE)	6 Meses (m ±DE)
Linfocitos totales (x10⁹/l)			
Total (n)	1,85 ± 0,6	1,77 ± 0,5	1,81 ± 0,6
RR	1,85 ± 0,43	1,79 ± 0,6	1,78 ± 0,3
RR + S	1,85 ± 0,84	1,75 ± 0,48	1,99 ± 0,77
VSG (mm/h)			
Total (n)	18,5 ± 21,3	18,3 ± 23,2	14,3 ± 13,2
RR	19,2 ± 24	19,5 ± 28	13,2 ± 13,9
RR + S	17,8 ± 19	16,5 ± 14,3	15,3 ± 13
Hierro (mcg/dl)			
Total (n)	72,6 ± 27,4	82,7 ± 40,6	72,6 ± 27,4
RR	74,2 ± 32,7	76,9 ± 40,6	70,8 ± 27,3
RR + S	71,2 ± 11,6	89 ± 41,2	81,3 ± 28,5
Ferritina (mcg/l)			
Total (n)	54,6 ± 44,3	54,4 ± 52,4	54,6 ± 44,3
RR	46 ± 44,1	51,4 ± 60	48 ± 57,4
RR + S	66,3 ± 44,3	57,5 ± 44,9	54,1 ± 40,2
Transferrina (mg/dl)			
Total (n)	263,4 ± 33	267,2 ± 36,2	272,6 ± 36,6*
RR	266,8 ± 34,1	268,7 ± 31,7	266 ± 35,4
RR + S	260 ± 32,7	265,7 ± 41,7	274 ± 40,4*
Albúmina (g/dl)			
Total (n)	4,4 ± 0,3	4,2 ± 0,2**	4,4 ± 0,3
RR	4,3 ± 0,2	4,2 ± 0,1*	4,4 ± 0,3
RR + S	4,5 ± 0,4	4,2 ± 0,2	4,5 ± 0,2
Prealbúmina (mg/dl)			
Total (n)	22,1 ± 4,1	24,6 ± 5,4**	23,1 ± 4,1**
RR	22,4 ± 4,5	25 ± 5,8**	23 ± 4,9
RR + S	21,8 ± 3,7	24,2 ± 5,1**	23,8 ± 3,5**

m ± DE: media ± desviación estándar. * : p < 0,05; **: p < 0,01 respecto al basal

Tabla 43. Evolución de los datos analíticos. Bioquímica.

	Basal	3 Meses	6 Meses
	(m ±DE)	(m ±DE)	(m ±DE)
Colesterol (mg/dl)			
Total (n)	187,3 ± 37,8	186 ± 36,3	188,8 ± 35,5
RR	195,9 ± 24,4	191,5 ± 29,8	195,3 ± 27,6
RR + S	178,6 ± 47	180,5 ± 42,2	182,3 ± 42
HDL-colesterol (mg/dl)			
Total (n)	64,2 ± 20,4	65,9 ± 20,7	65,2 ± 19,4
RR	65,4 ± 13	69,6 ± 20,6	69,2 ± 17,6
RR + S	63 ± 26,3	62,2 ± 21	61,3 ± 20,9
LDL-colesterol (mg/dl)			
Total (n)	106,2 ± 27,1	104,5 ± 29,7	105,7 ± 26,4
RR	112 ± 24,4	106,9 ± 28	107,4 ± 25
RR + S	100,4 ± 29,3	101,9 ± 32,3	104 ± 28,5
Triglicéridos (mg/dl)			
Total (n)	84,2 ± 49,3	75 ± 37,2	88,9 ± 52,6
RR	92,4 ± 63,9	75 ± 45,3**	93,1 ± 63,6
RR + S	75,9 ± 28,4	75 ± 27,8	84,8 ± 40,4
Vitamina D3 (mcg/dl)			
Total (n)	33,3 ± 13,8	30,9 ± 12,6	33,3 ± 13,8
RR	33,7 ± 13,8	31 ± 8,7	31,6 ± 13,3
RR + S	33 ± 14,2	30,8 ± 15,8	34,6 ± 10,1
Vitamina A (mcg/dl)			
Total (n)	46,6 ± 12	46,6 ± 21,7	48,3 ± 17,5
RR	48,1 ± 12,6	44,9 ± 20,1	47 ± 15,2
RR + S	45,1 ± 11,7	48,5 ± 24	51,3 ± 20,5
Vitamina E (mg/g)			
Total (n)	1443,6 ± 271,9	1280 ± 443,3	1480 ± 424,6
RR	1532,6 ± 235,1	1288,6 ± 323,1**	1441,6 ± 263,3
RR + S	1354,7 ± 284,5	1271,3 ± 557,3	1539,5 ± 548
Vitamina E/Colesterol			
Total (n)	7,8 ± 1,1	6,8 ± 2	7,9 ± 3,2
RR	7,8 ± 1,1	6,7 ± 1,5**	7,3 ± 0,8
RR + S	7,7 ± 1,2	6,9 ± 2,5	8,6 ± 4,4

m ± DE: media ± desviación estándar. * : p< 0,05; **: p< 0,01 respecto al basal

En la tabla 44 se muestra la evolución de los datos del metabolismo hidrocarbonado y somatomedina C. Se observó un aumento ($p < 0,05$) de somatomedina C a los 3 meses en el grupo total. Estos valores también se compararon con controles observándose que los niveles eran significativamente menores en el grupo total que en los controles, en el momento basal y a los 3 meses (tabla 45).

Tabla 44. Evolución de los datos analíticos. Metabolismo hidrocarbonado y somatomedina C.

	Basal (m ±DE)	3 Meses (m ±DE)	6 Meses (m ±DE)
HOMAIR			
Total (n)	1,73 ± 0,87	1,73 ± 0,75	1,97 ± 0,92
RR	1,46 ± 0,64	1,69 ± 0,95	1,79 ± 0,73
RR + S	2 ± 1,01	1,77 ± 0,39	2,17 ± 1,1
HOMASEC			
Total (n)	204,1 ± 96,5	190,5 ± 112	197,2 ± 81,3
RR	225,4 ± 107	170,5 ± 81,6	189,2 ± 77,4
RR + S	182,8 ± 83,4	217,1 ± 144,2	205,8 ± 87,9
Somatomedina C (ng/ml)			
Total (n = 30)	142,3 ± 42,8	155,3 ± 46**	151,6 ± 44,9*
RR	150,8 ± 46,9	163 ± 53,9	155,4 ± 46,07
RR + S	133,7 ± 38	147,5 ± 37,2	147,93 ± 45,08
Insulina			
Total (n)	8,55 ± 3,92	9 ± 3,8	10,5 ± 4,9
RR	7,49 ± 3	8,3 ± 4,2	10 ± 5,1
RR + S	9,62 ± 4,	10 ± 3,2	10,9 ± 4,9

m ± DE: media ± desviación estándar. * : $p < 0,05$; **: $p < 0,01$ respecto al basal

Tabla 45. Metabolismo hidrocarbonado y somatomedina C, comparación con controles.

	Basal (m ±DE)	3 Meses (m ±DE)	6 Meses (m ±DE)
HOMAIR			
Control	1,77 ± 1,15	1,77 ± 1,15	1,77 ± 1,15
Total (n)	1,89 ± 0,97	1,84 ± 0,88	2,24 ± 1,26
HOMASEC			
Control	94,7 ± 41,9	94,7 ± 41,9	94,7 ± 41,9
Total (n)	195,2 ± 94,6*	187 ± 107,6*	191,6 ± 80,7*
Somatomedina C (ng/ml)			
Control (n = 30)	168,4 ± 66,1	168,4 ± 66,1	168,4 ± 66,1
Total (n = 30)	142,3 ± 42,8*	155,3 ± 46*	151,66 ± 44,95*
Insulina			
Control	7,4 ± 3,8	7,4 ± 3,8	7,4 ± 3,8
Total (n)	9 ± 4,1	9 ± 3,8	10,5 ± 4,9

m ± DE: media ± desviación estándar. * : p< 0,05; **: p< 0,01 entre grupo total y control.

2.2.9.-Marcadores de inflamación, de estrés oxidativo, adipocinas, mioquinas y expresión de GPR55 en células blancas y CB2.

La evolución de los marcadores de inflamación, estrés oxidativo, expresión de GPR55 en células blancas y CB2 se recoge en la tabla 46. Los niveles de 8-isoprostano fueron significativamente superiores (p<0,01), a los 6 meses, en el grupo total, el de RR y de RR+S. Los niveles de IL6 fueron más elevados (p<0,05), a los 6 meses, en el grupo total y de RR. Los niveles de adiponectina fueron significativamente superiores (p<0,01), a los 3 m, en el grupo de RR+S y, a los 6 meses, en el grupo total y de RR. En la tabla 47 se muestra la comparación con controles. Los niveles de miostatina fueron significativamente más altos en el grupo total que en los controles, en el momento basal y a los 6 meses. Los niveles de CAT fueron más bajos en el momento basal y a los 3 meses, pero no a los 6 meses. Los niveles de SOD fueron más bajos que los controles en el momento basal, 3 y 6 meses.

Tabla 46. Evolución de los marcadores de inflamación, estrés oxidativo y expresión de GPR55 en células blancas y CB2.

	Basal	3 Meses	6 Meses
	(m ±DE)	(m ±DE)	(m ±DE)
8-Isoprostano (pg/ml)			
Total (n)	103,1 ± 32,7	120,5 ± 36,9	163,2 ± 74,3**
RR	105,7 ± 38	131,9 ± 46,8	155,4 ± 76,2*
RR + S	100,5 ± 27,5	109,1 ± 19	171 ± 74,2**
Capacidad Antioxidante total (nM)			
Total (n)	1,79 ± 0,49	1,59 ± 0,46	2,04 ± 1,33
RR	1,77 ± 0,48	1,48 ± 0,4	2,02 ± 1,15
RR + S	1,82 ± 0,52	1,71 ± 0,49	2,06 ± 1,53
TBARS (uM)			
Total (n)	5,4 ± 2,48	6,36 ± 4,1	4,52 ± 2,92
RR	5,32 ± 2,69	6,13 ± 3,57	4,58 ± 2,97
RR + S	5,49 ± 2,35	6,59 ± 4,7	4,45 ± 2,98
Superóxido Dismutasa (U/ml)			
Total (n)	6,44 ± 2,35	6,56 ± 1,9	5,87 ± 1,92
RR	6,04 ± 2,28	5,94 ± 1,35	5,56 ± 2,17
RR + S	6,85 ± 2,42	7,17 ± 2,19	6,18 ± 1,64
TNF alfa (pg/ml)			
Total (n)	5,35 ± 4	2,91 ± 2,69	4,57 ± 2,99
RR	6,28 ± 4,3	3,54 ± 3,2	5,05 ± 2,95
RR + S	3,8 ± 3,2	2,27 ± 1,86	4,09 ± 3,05
Interleuquina 6 (pg/ml)			
Total (n)	5,13 ± 8,53	3,67 ± 3,31	6,54 ± 5,68*
RR	3 ± 3	3 ± 3,26	6,84 ± 6,96*
RR + S	7,2 ± 11,4	4,33 ± 3,33	6,23 ± 4,27
Adiponectina (mg/L)			
Total (n)	11,4 ± 5,6	12,1 ± 6,5	13,2 ± 6,3**
RR	12,2 ± 4,6	12 ± 5,6	14,4 ± 5,3**
RR + S	10,6 ± 6,6	12,2 ± 7,5**	11,9 ± 7,1
Miostatina humana (ng/ml)			
Total (n = 30)	2,82 ± 1,34	2,42 ± 0,9	2,66 ± 1,19
RR	3 ± 1,5	2,42 ± 1	2,8 ± 1,56
RR + S	2,55 ± 1	2,43 ± 0,75	2,62 ± 0,72
CB2			
Total (n)	158,9 ± 104,9	177,7 ± 106,5	194 ± 119,7
RR	144,3 ± 92,9	155,5 ± 79,1	163 ± 74,7
RR + S	173,5 ± 117,9	200 ± 127,9	225 ± 149,3
Expresión GPR55			
Total (n)	29,7 ± 11,85	34,75 ± 13,88	34,76 ± 13,45
RR	28,88 ± 9,59	34,63 ± 13,44	34,72 ± 12,42
RR + S	30,52 ± 14,08	34,88 ± 14,83	34,79 ± 14,92
PCR (mg/dl)			
Total (n)	6 ± 9,3	4,4 ± 6	6 ± 9,3
RR	6,1 ± 10,8	4,7 ± 7,4	3,9 ± 5,2
RR + S	6 ± 7,9	4 ± 4,4	3,1 ± 4,2

m ± DE: media ± desviación estándar. *p< 0,05; **p< 0,01 respecto al basal

Tabla 47. Marcadores de inflamación y estrés oxidativo. Comparación con controles.

	Basal	3 Meses	6 Meses
	(m ±DE)	(m ±DE)	(m ±DE)
8-Isoprostano (pg/ml)			
Control (n = 30)	87,4 ± 30	87,4 ± 30	87,4 ± 30
Total (n)	103,1 ± 32,7*	120,5 ± 36,9**	163,2 ± 74,3***
Capacidad Antioxidante total (nM)			
Control (n = 30)	2,58 ± 0,88	2,58 ± 0,88	2,58 ± 0,88
Total (n)	1,79 ± 0,49***	1,59 ± 0,46***	2,04 ± 1,33
TBARS (µM)			
Control (n = 30)	1,02 ± 0,21	1,02 ± 0,21	1,02 ± 0,21
Total (n)	5,4 ± 2,48***	6,35 ± 4,1***	4,52 ± 2,92**
Superóxido Dismutasa U/ml)			
Control (n = 30)	10,61 ± 4,37	10,61 ± 4,37	10,61 ± 4,37
Total (n)	6,44 ± 2,35***	6,56 ± 1,9***	5,87 ± 1,92***
Interleuquina 6 (pg/ml)			
Control (n = 30)	1,82 ± 1,08	1,82 ± 1,08	1,82 ± 1,08
Total (n)	5,13 ± 8,53**	3,67 ± 3,31***	6,54 ± 5,68***
Miostatina humana (ng/ml)			
Control (n = 30)	2,05 ± 0,71	2,05 ± 0,71	2,05 ± 0,71
Total (n = 30)	2,82 ± 1,34*	2,42 ± 0,9	2,66 ± 1,19**

m ± DE: media ± desviación estándar. *p< 0,05; **p< 0,01 ***p<0,001 diferencias significativas entre grupo total y control

Los pacientes desnutridos en función del índice de masa magra tuvieron niveles de adiponectina más elevados (18,1 mg/l ± 2,38) que los normonutridos (11 mg/l ± 5,56). Aunque ambos grupos elevaron los niveles de adiponectina tras el tratamiento rehabilitador, la elevación fue significativamente mayor en el grupo de los desnutridos (18,9 mg/l ± 0,05) frente al resto (12 mg/l ± 5,93). Además, el incremento en la adiponectina se correlacionó con el de Prealbúmina (r=0,400, p= 0,049) y de la fuerza muscular (r= 0,439 p= 0,036).

2.2.10.- Calidad de vida.

La evolución de las distintas dimensiones del cuestionario de calidad de vida QOL-B-Sp-V3.0 se recoge en la tabla 48. Se observó un aumento significativo (p<0,05) de la puntuación de capacidad física, a los 3 y 6 meses, en el grupo total y de RR+S. La

puntuación de vitalidad aumentó ($p<0,01$), a los 3 meses ,en el grupo total y de RR+S; a los 6 meses se incrementó en el grupo total ($p<0,01$) y en los grupos de RR y RR+S ($p<0,05$). La puntuación de estado emocional se elevó ($p<0,05$), a los 3 meses, en el grupo total. La puntuación de síntomas respiratorios se incrementó de forma significativa, a los 3 meses, en el grupo total ($p<0,01$) y en el grupo de RR+S ($p<0,05$). A los 6 meses aumentó en el grupo total ($p<0,05$) y en el grupo de RR ($p<0,01$).

Tabla 48. Evolución de las dimensiones del cuestionario QOL-B-Sp-V3.0

	Basal	3 meses	6 meses
	(m ±DE)	(m ±DE)	(m ±DE)
Capacidad Física			
Total (n)	53,3 ± 31	60 ± 27,3*	61 ± 25,8*
RR	46,6 ± 31,5	52,1 ± 27,8	53,1 ± 24,2
RR + S	59,3 ± 30,1	67,4 ± 25,5*	68,8 ± 25,7*
Limitaciones de Rol			
Total (n)	68 ± 26,2	70 ± 23,8	70,6 ± 22,1
RR	65,8 ± 28,3	69,4 ± 25,9	69,3 ± 24
RR + S	70,1 ± 24,9	70,5 ± 22,6	72 ± 20,9
Vitalidad			
Total (n)	50,3 ± 24	62,4 ± 23**	60,3 ± 25,2**
RR	46,6 ± 28,5	60,3 ± 22,5	57 ± 25,8*
RR + S	54 ± 18,7	64,4 ± 24,1**	63,7 ± 25*
Estado Emocional			
Total (n)	70,2 ± 25,3	77 ± 21,5*	75,8 ± 25,7
RR	64,4 ± 31	70,2 ± 22,8	70,5 ± 30,3
RR + S	76,1 ± 16,9	83,3 ± 18,8	81,1 ± 19,7
Aislamiento Social			
Total (n)	67,6 ± 27,7	66,9 ± 23,5	70,5 ± 26,3
RR	68,5 ± 26,7	62,1 ± 24,8	70,5 ± 25,8
RR + S	66,8 ± 29,6	71,4 ± 22,1	70,5 ± 27,7
Carga de Tratamiento			
Total (n)	64,6 ± 28	58,7 ± 20,7	64,8 ± 20,9
RR	65,8 ± 30,9	55,5 ± 22,8	57,4 ± 23,6
RR + S	63,7 ± 26,3	69,6 ± 26,5	70,7 ± 17,1
Percepción de Salud			
Total (n)	44,9 ± 21,1	41,8 ± 22,8	45,6 ± 20,42
RR	46,4 ± 23	38,8 ± 19	43,7 ± 19,1
RR + S	43,3 ± 19,7	44,6 ± 26,2	47,5 ± 22,1
Síntomas			
Respiratorios			
Total (n)	69,3 ± 17,8	75,4 ± 13,9**	77 ± 21*
RR	66,1 ± 19,1	71,6 ± 14,6	73,7 ± 15**
RR + S	72,5 ± 16,4	79 ± 12,6*	80,3 ± 25,9

m ± DE: media ± desviación estándar. * p< 0,05; **p< 0,01 respecto al basal

2.2.11.- Síntomas de ansiedad y depresión

En la tabla 49 se recoge la evolución de los datos de ansiedad y depresión según la escala HADS. Aunque descendieron las puntuaciones tanto de depresión como de ansiedad no llegaron a alcanzar diferencias significativas.

Tabla 49. Evolución de los Síntomas de ansiedad y depresión según escala HADS

		Basal	3 Meses	6 meses
Puntuación HADS-D				
Total (n)	(m ± DE)	5,7 ± 4,2	4,9 ± 3,8	4,9 ± 4,3
RR	(m ± DE)	5,7 ± 4,3	4,9 ± 4,3	5 ± 4,7
RR + S	(m ± DE)	5,8 ± 4,2	5 ± 3,4	4,8 ± 4
Puntuación HADS-A				
Total (n)	(m ± DE)	7,1 ± 5,4	6,3 ± 4,4	6,4 ± 4,8
RR	(m ± DE)	8 ± 5,9	7,2 ± 4,7	7,2 ± 5,5
RR + S	(m ± DE)	6,1 ± 4,9	5,5 ± 4	5,6 ± 4
HADS-D ≥ 8				
Total (n)	n (%)	9 (30)	8 (26,7)	8 (26,7)
RR	n (%)	4 (26,7)	4 (26,7)	5 (33,3)
RR + S	n (%)	5 (33,3)	4 (26,7)	3 (20)
HADS-A ≥ 8				
Total (n)	n (%)	13 (43,3)	13 (43,3)	10 (33,3)
RR	n (%)	8 (53,3)	8 (53,3)	6 (40)
RR + S	n (%)	5 (33,3)	5 (33,3)	4 (26,7)
HADS-D ≥ 11				
Total (n)	n (%)	4 (13,3)	3 (10)	3 (10)
RR	n (%)	2 (13,3)	2 (13,3)	1 (6,7)
RR + S	n (%)	2 (13,3)	1 (6,7)	2 (13,3)
HADS-A ≥ 11				
Total (n)	n (%)	9 (30)	9 (30)	7 (23,3)
RR	n (%)	5 (33,3)	7 (46,7)	5 (33,3)
RR + S	n (%)	4 (26,7)	2 (13,3)	2 (13,3)

m ± DE: media ± desviación estándar.

2.3.-Variables asociadas a la respuesta del programa de RR.

Para evaluar qué variables, en el momento basal, se asociaron con una mejor respuesta al programa de RR en el grupo total de pacientes, los dividimos en función de haber mejorado, o no, más de 75 ml/min en el VO₂ máximo de la prueba de esfuerzo. Se eligió este punto de corte ya que fue empleado para el cálculo del tamaño muestral y considerado como relevante clínicamente. Los resultados se muestran en la tabla 50.

Se estudiaron variables como: valores analíticos, de estrés oxidativo e inflamación, composición corporal, las escalas del cuestionario QOLB, la puntuación en el cuestionario HADS para ansiedad y depresión, la edad, el sexo, el grado de disnea (MRC), valores espirométricos (FEV₁), el VO₂ basal, la cantidad de esputo, las agudizaciones, la puntuación FACED, el IMC, los valores de dinamometría máxima, las calorías de la dieta y su distribución entre los macronutrientes, la puntuación de dieta mediterránea, la carga glucémica diaria y el índice glucémico diario, la clasificación IPAQ y el haber recibido o no suplemento con HMB.

En el estudio univariante, el número de sesiones de RR, la puntuación en la escala de síntomas respiratorios del test QOLB, la puntuación en el test HADS para depresión y el nivel de TNF-alpha se asociaron con mejorar más de 75 ml/min en el consumo de oxígeno máximo. La puntuación de la dieta mediterránea y los niveles de isoprostanos, así como la puntuación de ansiedad HADS, casi alcanzaron significación estadística.

Tabla 50. Variables asociadas a mejora en el VO2 máximo.

Variables		> o = 75	< 75 ml/min	p
		ml/min		
	n	16	14	
Número de sesiones de rehabilitación	(m ±DE)	21,9 ± 4,8	16,7 ± 5,5	0,011
Puntuación dieta mediterranea (predimed)	(m ±DE)	9,31 ± 1,9	8 ± 1,5	0,068
Escala de actividad física-QOLB	(m ±DE)	43,9 ± 32,1	63,3 ± 27,1	0,085
Escala síntomas respiratorios-QOLB	(m ±DE)	62,9 ± 17,3	76,6 ± 16	0,032
HADS-A (puntuación)	(m ±DE)	8,7 ± 5,3	5,2 ± 5,1	0,076
HADS-D(puntuación)	(m ±DE)	7,5 ± 3,8	3,7 ± 3,8	0,013
Baja actividad física por IPAQ	n (%)	9 (56,3)	5 (35,7)	0,27
TNF alfa	(m ±DE)	6,7 ± 4,2	3,8 ± 3,2	0,045
8 Isoprostano(pg/ml)	(m ±DE)	112,3 ± 5,1	92,5 ± 23,3	0,091

m ± DE: media ± desviación estándar.

En el análisis multivariante (mediante regresión logística, en la que la variable dependiente fue el aumento de VO2 máximo mayor de 75 ml) las variables que se asociaron con mejor respuesta (ajustados por edad y sexo) fueron el haber asistido a mayor número de sesiones de RR, tener mayor puntuación en el cuestionario Predimed para dieta mediterránea y, aunque no se alcanzó la significación estadística, partir de peor puntuación en la escala de síntomas respiratorios del test QOLB (tabla 51).

Tabla 51. Modelo de Regresión logística (mejora de más de 75 ml en el VO2 máximo como variable dependiente)

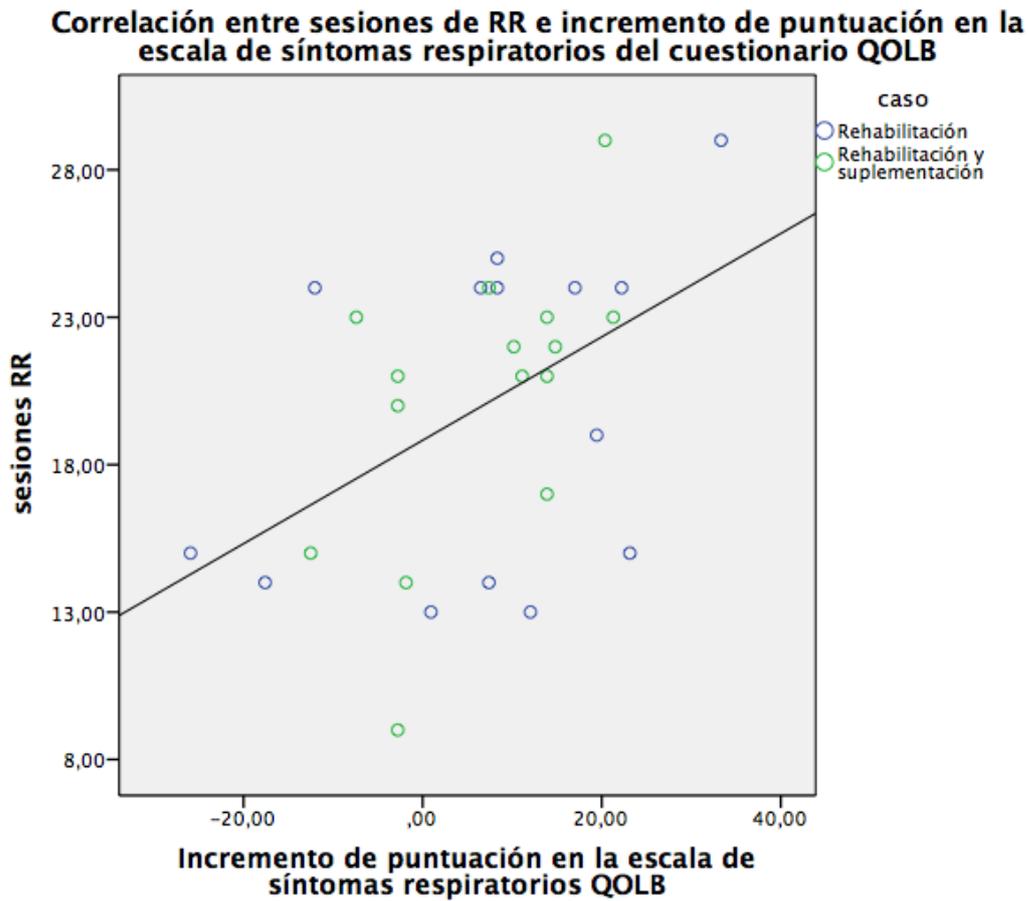
Variables	B	p	RR	95 % Intervalo de confianza	
				Inferior	Superior
Sesiones RR	0,369	0,041	1,447	1,016	2,060
Dieta mediterránea	1,059	0,049	2,885	1,003	8,300
Escala síntomas respiratorios-QOLB	-0,078	0,055	0,925	0,854	1,002

Resultados ajustados para edad y sexo

También se encontraron las siguientes **correlaciones** entre variables:

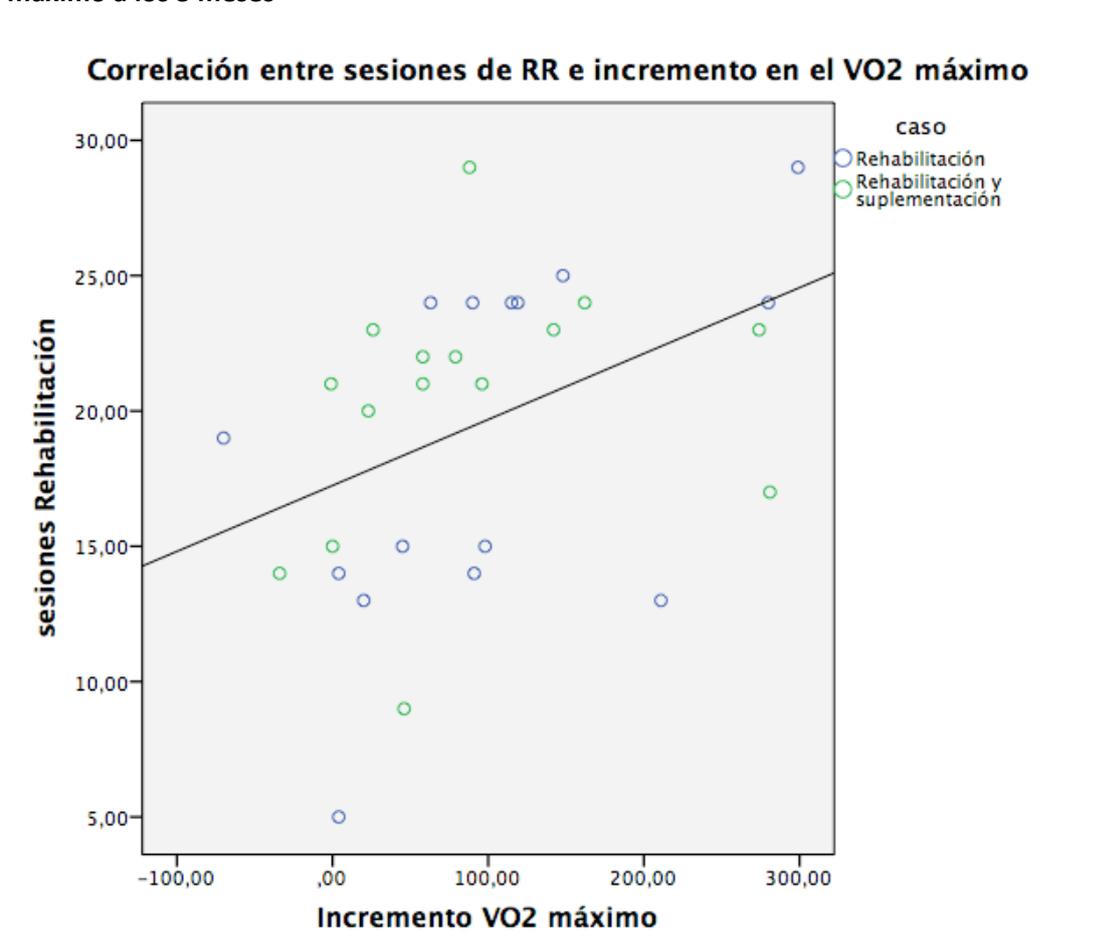
Se observó una correlación positiva entre el número de sesiones de RR y el incremento en la puntuación de la escala síntomas respiratorios del cuestionario QOLB, a los 3 meses, en el grupo total de pacientes ($r=0,464$ $p=0,011$) y en el de RR +S ($r=0,569$ $p=0,027$). En el grupo de RR existió una tendencia que no llegó a alcanzar significación estadística. Figura 3.

Figura 3. Correlación entre sesiones de RR e incremento en la escala de síntomas respiratorios del cuestionario QOLB a los 3 meses.



En el grupo total se objetivó correlación positiva entre el número de sesiones de RR y el incremento en el VO₂ máximo a los 3 meses ($r=0,0410$ $p=0,024$). En los grupos de RR y RR+ se objetivó también una tendencia positiva sin llegar a alcanzar significación estadística. En la figura 4 se muestra gráficamente.

Figura 4. Correlación entre número de sesiones de RR e incremento de VO2 máximo a los 3 meses



En el grupo total se halló correlación positiva entre el incremento de masa magra medida por antropometría, a los 3 meses, y el incremento en los niveles de prealbúmina a los 6 meses ($r=0,368$ $p=0,045$). Al analizar la correlación en los grupos de RR y RR+S no se llegó a alcanzar la significación estadística.

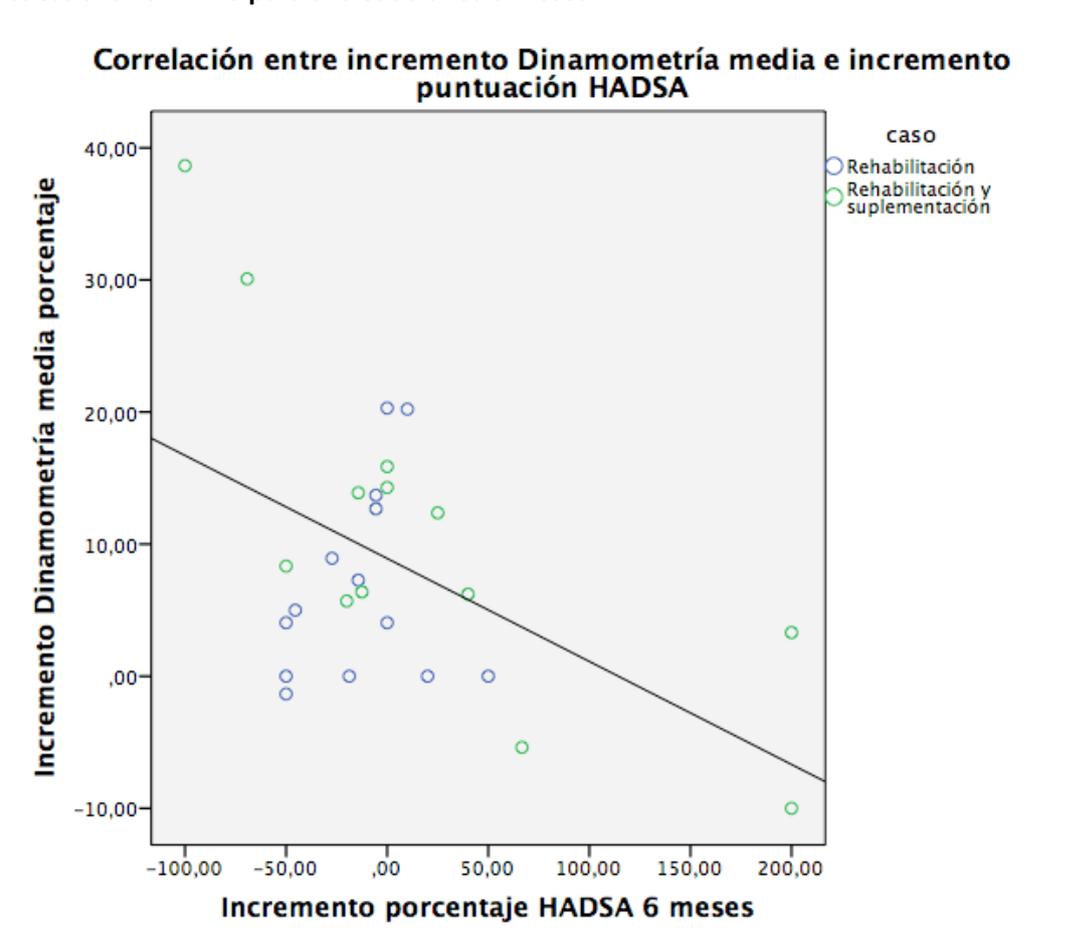
El incremento a los 6 meses de masa magra, medido por antropometría, se correlacionó de forma negativa con el incremento en la puntuación del cuestionario HADS para depresión, a los 3 meses, en el grupo total ($r=-0,385$ $p=0,036$) y en el de RR + S ($r=-0,717$ $p=0,003$). En el grupo de RR no llegó a alcanzar la significación estadística. La representación gráfica se muestra en la figura 5.

Se encontró correlación positiva entre el incremento de dinamometría máxima a los 6 meses y el incremento en la puntuación de la escala de síntomas respiratorios del test QOLB, a los 6 meses, en el grupo total ($r=0,366$ $p= 0,047$). En los grupos de RR y RR+ S no se alcanzó la significación estadística. También se encontró correlación positiva entre el incremento de dinamometría máxima (en porcentaje) en 6 meses y el incremento en porcentaje en la puntuación de la escala de actividad física del cuestionario QOLB, a los 6 meses, en el grupo total ($r=0,542$ $p=0,003$) y en el de RR+ S ($r=0,676$ $p=0,008$). En el grupo de RR no se llegó a alcanzar la significación estadística.

Se observó correlación positiva entre el incremento en los valores de dinamometría máxima a los 6 meses y el incremento en el VO2 máximo a los 3 meses, en el grupo total ($r=0,416$ $p=0,022$) y en el grupo de RR ($r=0,611$ $p=0,016$). En el grupo de RR+ S no se llegó a alcanzar la significación estadística.

El incremento en los valores de dinamometría media (en porcentaje), a los 3 meses, se correlacionó de forma negativa con el incremento en porcentaje en la puntuación del cuestionario HADS para ansiedad a los 6 meses, en el grupo total ($r=-0,503$ $p=0,007$) y en el de RR +S ($r=-0,759$ $p=0,003$). En la figura 6 se representa gráficamente.

Figura 6. Correlación entre incremento en porcentaje de valores de dinamometría media a los 3 meses e incremento en porcentaje de puntuación en el cuestionario HADS para ansiedad a los 6 meses.



En el grupo total, se observaron correlaciones positivas entre el incremento de los valores de dinamometría media a los 3 meses y el incremento de prealbúmina a los 3 meses ($r=0,377$ $p=0,044$) e incremento de adiponectina a los 6 meses ($r=0,361$ $p=0,005$) (Figura 7). Hubo también correlaciones negativas con el incremento de TNF-alpha a los 3 meses ($r=-0,363$ $p=0,049$) (Figura 8), e incremento de miostatina a los 6 meses ($r=-0,447$ $p=0,017$); esta última correlación también se observó en el grupo de RR+ S ($r=-0,599$ $p=0,025$) (Figura 9). Observamos correlación negativa entre TBARS y el incremento de la CAT a los 6 meses ($r=-0,408$ $p=0,04$) en el grupo total y el de RR +S.

El resto de correlaciones no llegaron a alcanzar significación estadística en los grupos de RR y RR +S.

Figura 7. Correlación entre incremento de valores de dinamometría media e incremento de adiponectina a los 6 meses.

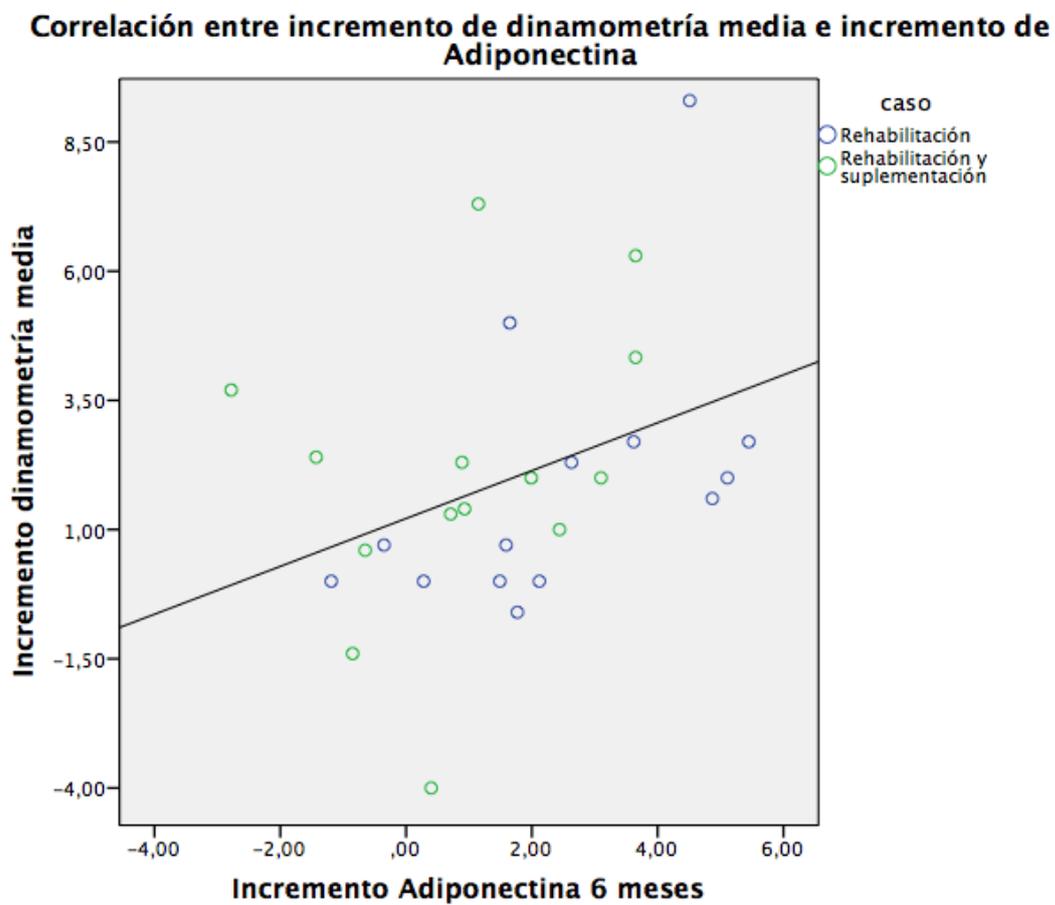


Figura 8. Correlación entre incremento de valores de dinamometría media e incremento de TNF-alpha a los 6 meses.

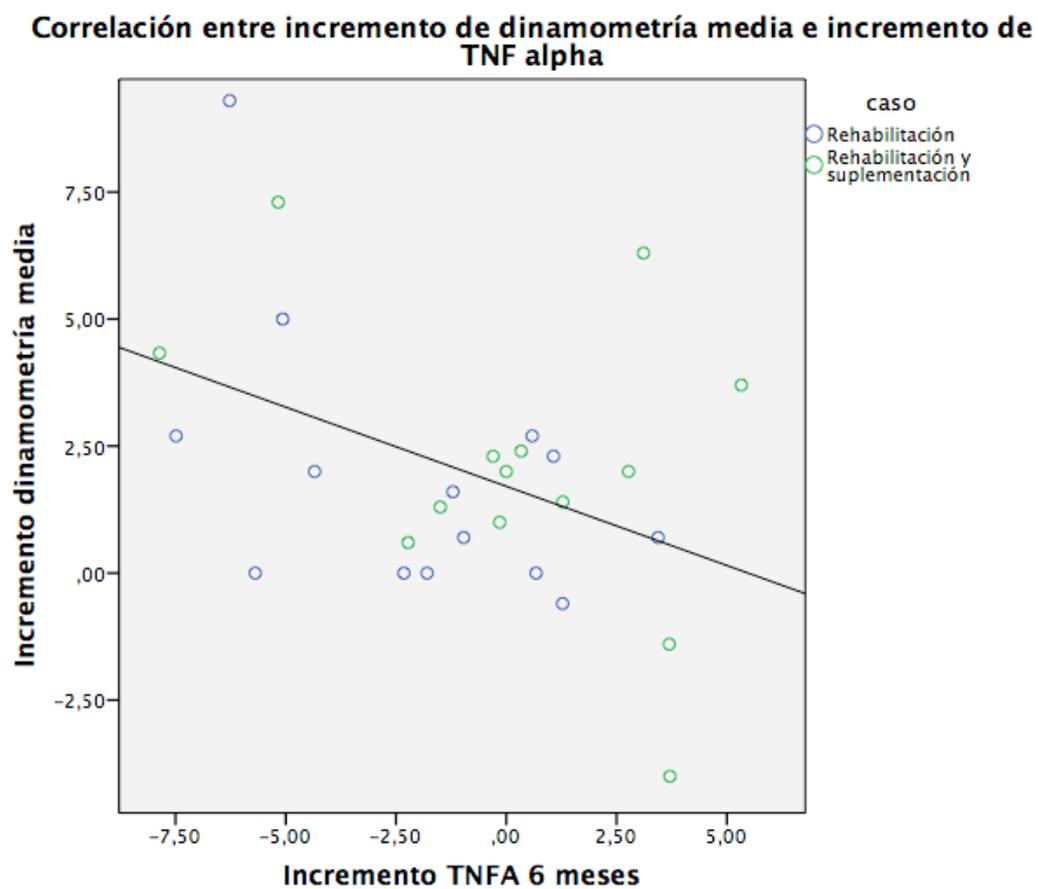
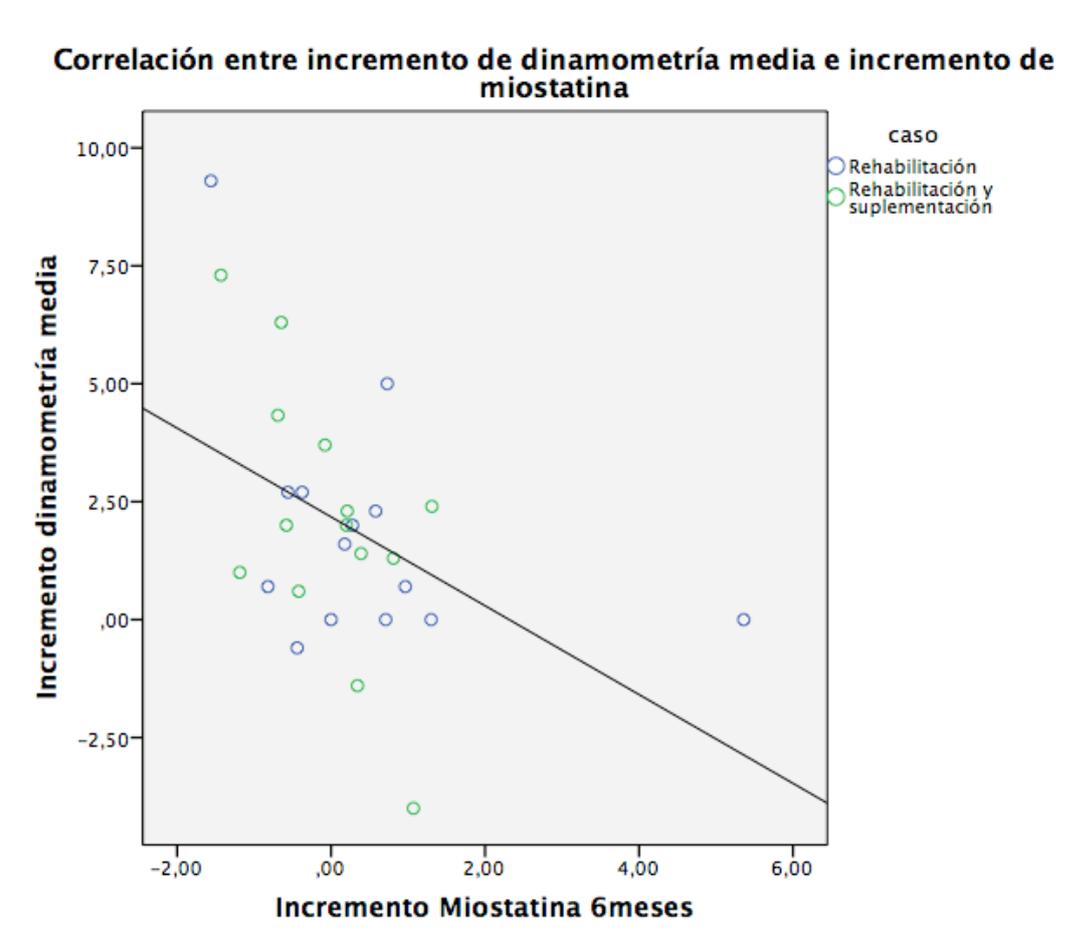


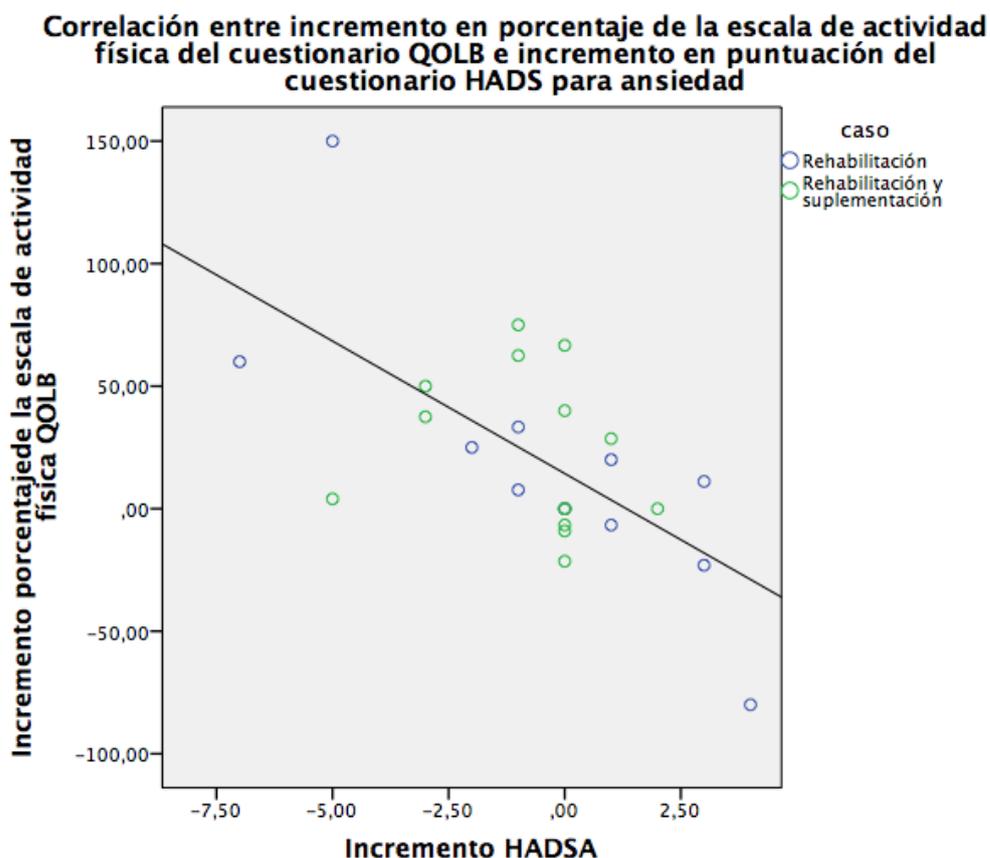
Figura 9. Correlación entre incremento de valores de dinamometría media e incremento de miostatina a los 6 meses.



Se encontró correlación positiva entre el incremento (en porcentaje) del índice de masa magra, medido por densitometría, a los 3 meses y el incremento en el VO₂ por Kg a los 3 meses, en el grupo total ($r=0,353$ $p=0,049$) y en el grupo de RR ($r=0,540$ $p=0,038$). En el grupo de RR + S no se llegó a alcanzar la significación estadística.

En el grupo total ($r=-0,582$ $p=0,002$) y en el grupo de RR ($r=-0,733$ $p=0,007$) se observaron correlaciones negativas entre el incremento (en porcentaje) de la puntuación de la escala de actividad física del test QOLB, a los 3 meses, con el incremento en los niveles de PCR a los 3 meses, y con el incremento en la puntuación del test HADS para ansiedad a los 3 meses, también en el grupo total ($r=-0,636$ $p<0,001$) y en el grupo de RR ($r=-0,801$ $p=0,002$). En el grupo de RR+ S no se llegó a alcanzar la significación estadística para estas correlaciones. La representación gráfica se muestra en las figuras 10.

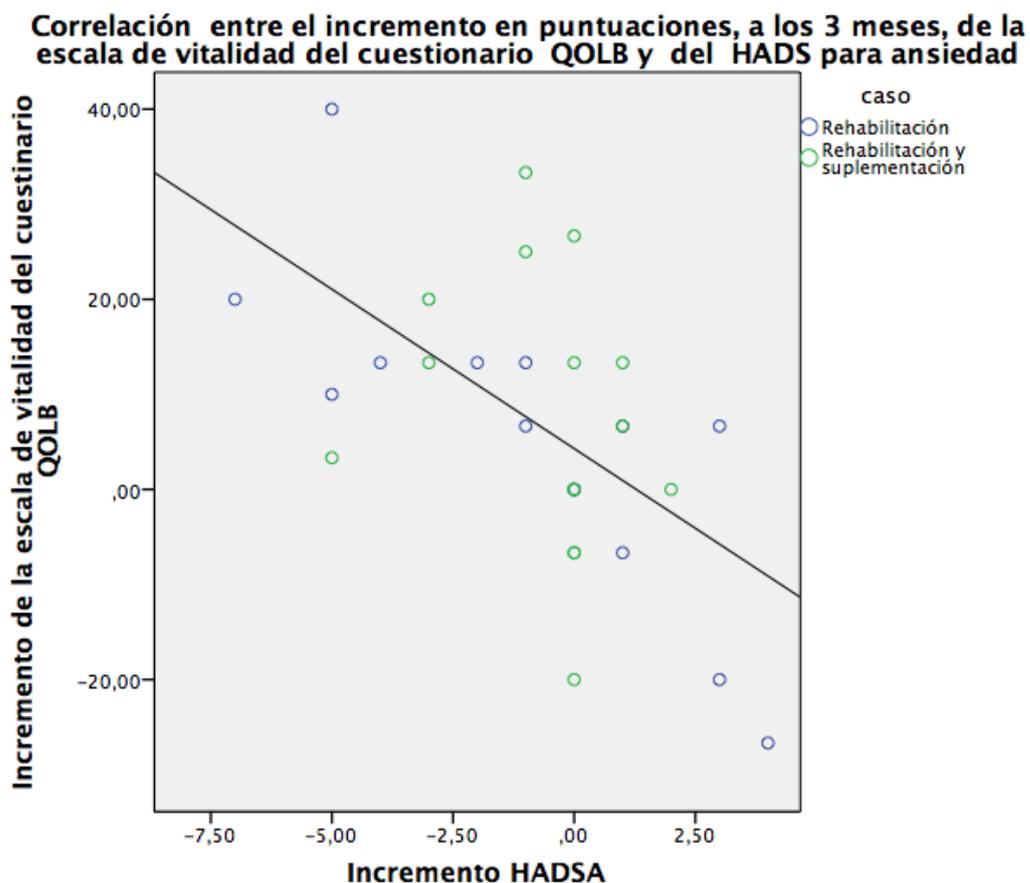
Figura 10. Correlación entre el incremento en porcentaje de la puntuación de la escala de actividad física del cuestionario QOLB a los 3 meses y el incremento en la puntuación del cuestionario HADS para ansiedad a los 3 meses.



También se encontraron correlaciones negativas entre el incremento de la puntuación de la escala de vitalidad, a los 3 meses, con el incremento en la puntuación del cuestionario HADS para ansiedad, a los 3 meses, en el grupo total ($r=-0,597$ $p=0,001$) y en el grupo de RR ($r=-0,726$ $p=0,003$). En el grupo de RR + S no se llegó a alcanzar la significación estadística. Los datos se muestran en la figura 11.

Se hallaron correlaciones positivas entre el incremento de la puntuación de la escala de vitalidad, a los 3 meses, con el incremento, en 3 meses, en el VO2 por Kg para el grupo total ($r=0,490$ $p=0,007$) y para el grupo de RR ($r=0,592$ $p=0,026$) y con el incremento, en 3 meses, en los METs de la prueba de esfuerzo en el grupo total ($r=0,498$ $p=0,015$) y en el de RR ($r=0,714$ $p=0,004$). No alcanzó significación estadística en el grupo de RR + S.

Figura 11. Correlación entre el incremento en puntuaciones, a los 3 meses, de la escala de vitalidad del cuestionario QOLB y del HADS para ansiedad.



Se observó correlación negativa entre el incremento en las puntuaciones, a los 3 meses, de la escala de síntomas respiratorios del cuestionario QOLB y del HADS para ansiedad (Figura 12) y para depresión (figura 13), en el grupo total ($r=-0,389$ $p=0,037$ para ansiedad y $r=-0,451$ $p=0,014$ para depresión) y en el de RR ($r=-0,624$ $p=0,017$ para ansiedad y $r=-0,634$ $p=0,015$ para depresión). No alcanzó significación en el grupo de RR+ S.

Figura 12. Correlación entre el incremento en puntuaciones, a los 3 meses, de la escala de síntomas respiratorios del cuestionario QOLB y del HADS-ansiedad.

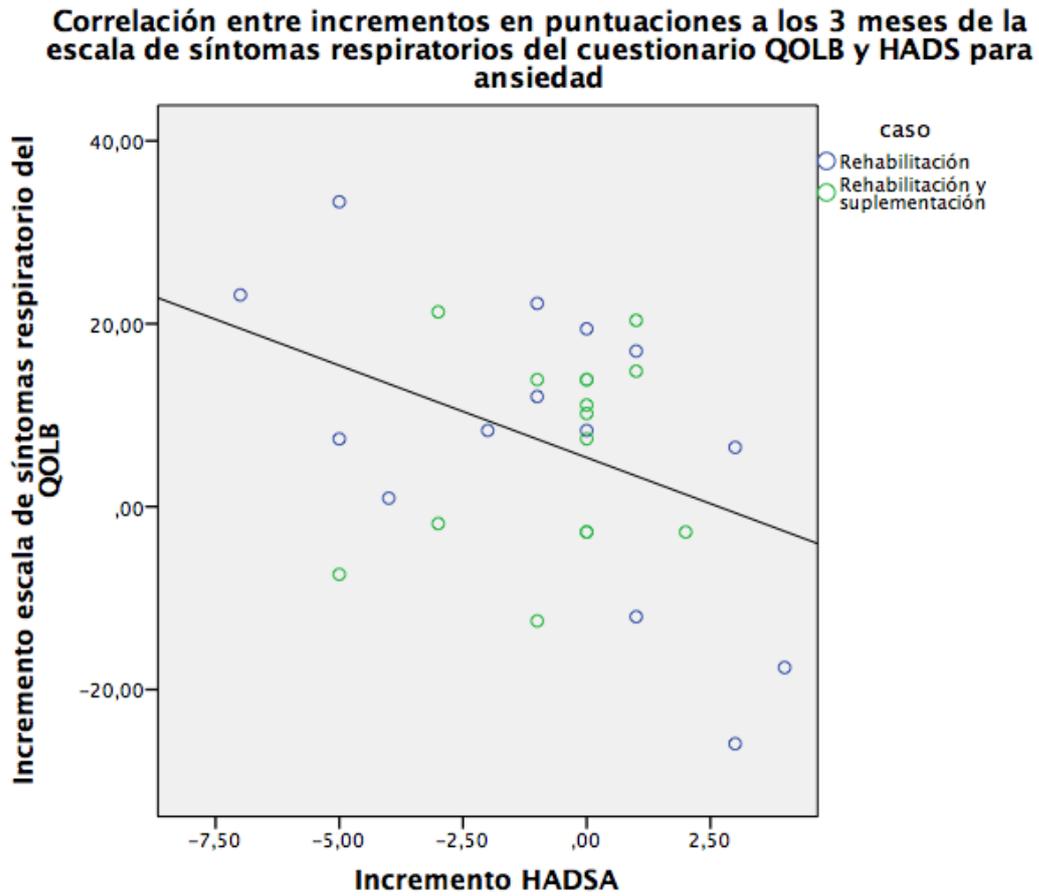
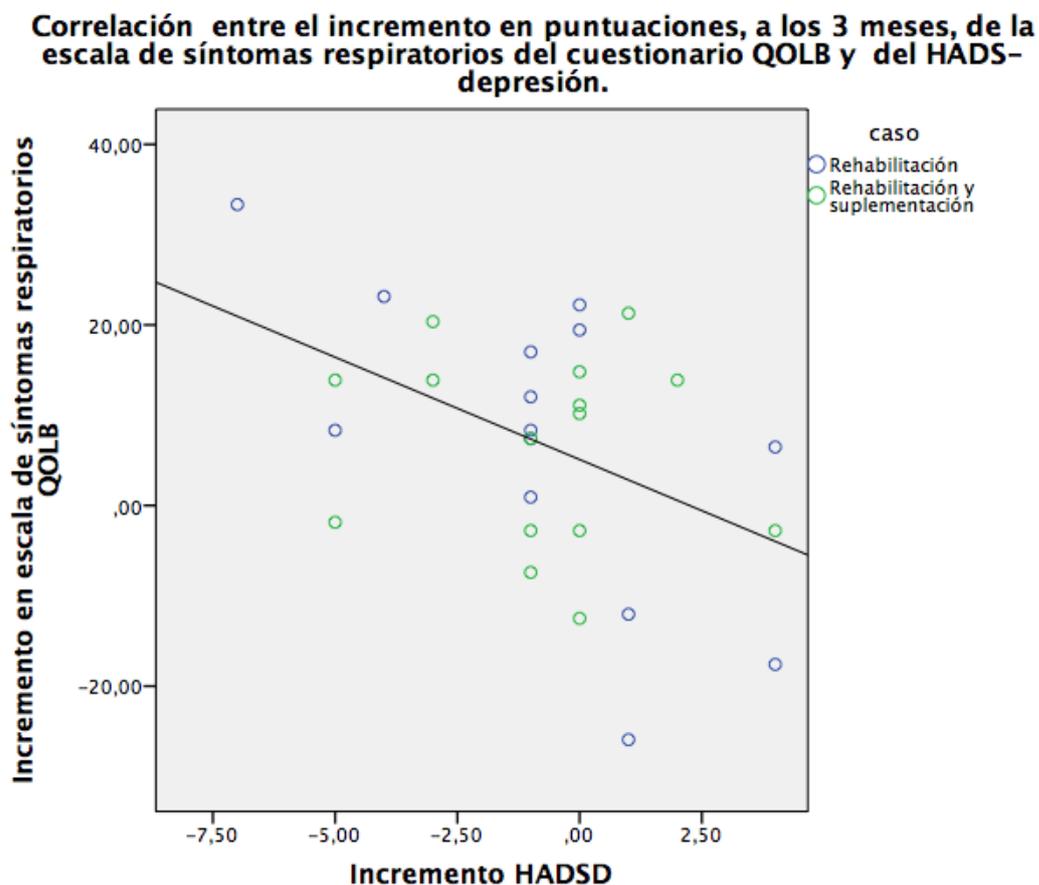


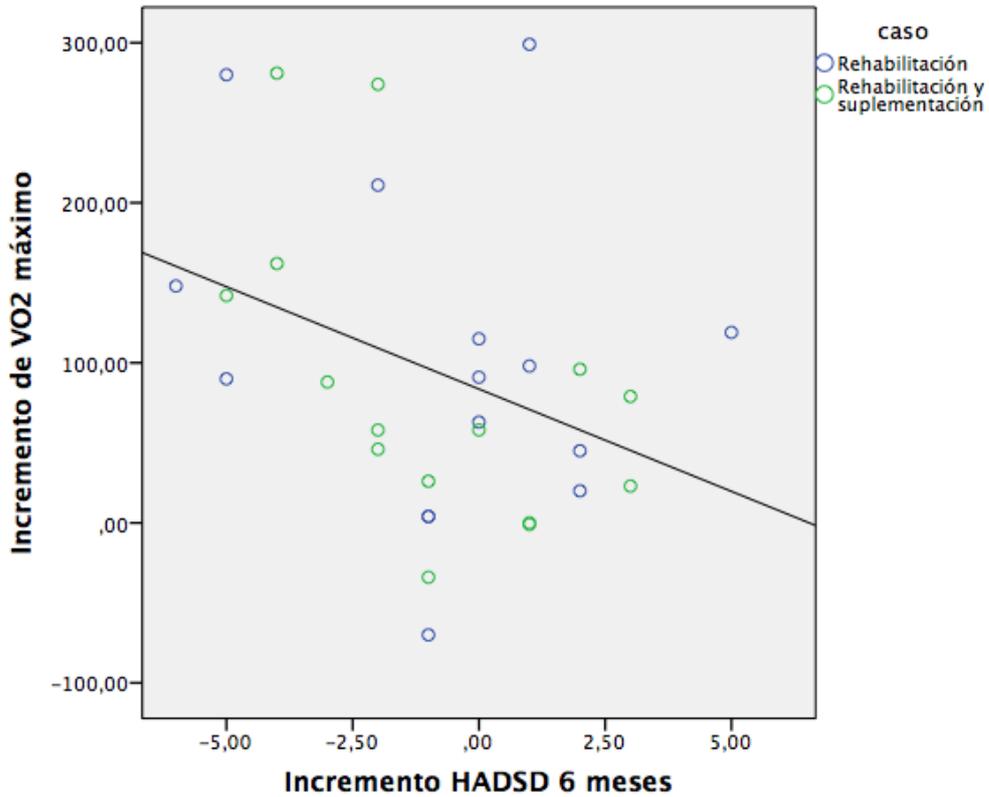
Figura 13. Correlación entre el incremento en puntuaciones, a los 3 meses, de la escala de síntomas respiratorios del cuestionario QOLB y del HADS-depresión.



Observamos una correlación negativa entre el incremento en el VO2 máximo, a los 3 meses, y el incremento en la puntuación del cuestionario HADS-depresión, a los 6 meses, en el grupo total ($r=-0,359$ $p=0,049$) y en el de RR + S ($r=-0,535$ $p=0,040$). No alcanzó significación estadística en el grupo de RR. Los datos se representan en la figura 14.

Figura 14. Correlación entre el incremento en VO2 máximo a los 3 meses e incremento en puntuación del cuestionario HADS para depresión a los 6 meses.

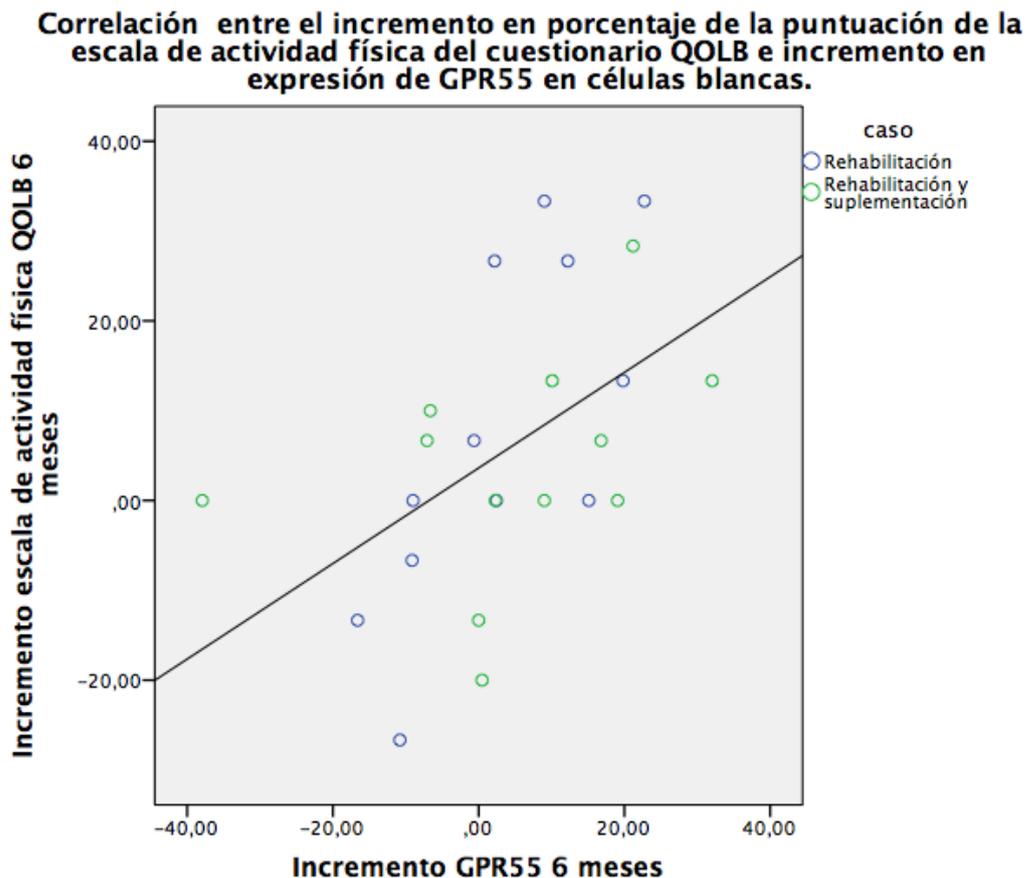
Correlación entre el incremento en VO2 máximo a los 3 meses e incremento en puntuación del cuestionario HADS para depresión a los 6 meses



Se hallaron correlaciones negativas entre el incremento (en porcentaje) de los niveles de prealbúmina, a los 6 meses, y el incremento a los 6 meses de PCR en el grupo total ($r=-0,439$ $p=0,045$) y en el de RR + S ($r=-0,547$ $p=0,035$). No alcanzó significación estadística en el grupo de RR.

Se describió correlación positiva entre el incremento (en porcentaje) de la puntuación de la escala de actividad física del test QOLB a los 6 meses y el incremento a los 6 meses de la expresión de GPR55 en células blancas en el grupo total ($r=0,662$ $p=0,001$), en el de RR + S ($r=0,646$ $p=0,032$) y en el grupo de RR ($r=0,733$ $p=0,016$). Los datos se representan gráficamente en la figura 15.

Figura 15. Correlación entre el incremento en porcentaje de la puntuación de la escala de actividad física del test QOLB e incremento en expresión de GPR55 en células blancas.



Se observaron correlaciones positivas entre las calorías consumidas, medidas por acelerómetro, y la masa magra y el índice de masa magra medidos por antropometría ($r=0,536$, $p=0,002$ y $r= 0,538$, $p=0,002$ respectivamente); masa magra medida por impedanciometría ($r=0,544$ $p=0,002$) y el ángulo de fase ($r=0,437$ $p=0,016$); VO₂ máximo del test de esfuerzo ($r= 0,460$ $p=0,01$) y el FVC de la espirometría ($r=0,440$ $p=0,015$). Correlaciones positivas entre los METs totales, medidos por acelerómetro, y la masa magra medida por impedanciometría ($r=0,422$ $p=0=02$) y ángulo de fase ($r=0,646$ $p<0,001$). Al igual que observamos correlaciones positivas entre los METS por semana de actividad vigorosa, registrados por acelerómetro, y el VO₂ máximo ($r=0,457$ $p=0,011$) y la carga ($r=0,462$ $p=0,01$) de la prueba de esfuerzo. También se observó correlación positiva entre el tiempo de actividad sedentaria y la puntuación FACED ($r=0,503$ $p=0,005$), y correlación negativa con el FEV1 en porcentaje ($r=-0,445$, $p=0,014$) y FVC en porcentaje ($r=-0,382$ $p=0,037$).

3.- Concordancia entre los datos de composición corporal por diferentes técnicas.

Para este análisis se incluyeron los 30 pacientes. En la tabla 52 se muestra la concordancia entre los valores de composición corporal por impedanciometría y densitometría en el momento basal. Se observó una alta concordancia entre los valores de masa grasa (coeficiente de correlación intraclass: 0,918) y de masa magra (CCI de 0,870). La correlación fue menor en los valores segmentales, salvo la masa grasa de las piernas (CCI de 0,925).

Tabla 52. Coeficientes de correlación intraclase obtenidos entre los valores de composición corporal por impedanciometría y densitometría en el momento basal .

	Densitometría (m ± DE)	Impedanciometría (m ± DE)	CCI
Peso	69,6 ± 15,9	70,5 ± 16,2	0,997
Masa grasa(kg)	25,9± 10,5	22,2± 10	0,918
Masa magra (kg)	43,5 ± 9,6	48,3 ± 9,9	0,870
Masa grasa piernas(kg)	8,5 ± 3,9	8,2 ± 3,9	0,925
Masa magra piernas (kg)	13,6 ± 3,2	15,8 ± 3,4	0,765
Masa grasa brazos (kg)	2,4± 0,9	2,3 ± 1,5	0,623
Masa magra brazos (kg)	4,7± 1,5	5,5± 82,9	0,260
Masa grasa tronco (kg)	14,1 ± 6,4	11,5 ± 4,9	0,849
Masa magra tronco (kg)	21,3± 4,8	27,5 ± 5,3	0,541

m ± DE: media ± desviación estándar. CCI: Coeficiente de correlación intraclase .

En la tabla 53 se muestra la concordancia entre impedanciometría y densitometría en los incrementos de masa magra y grasa a los 3 y 6 meses, en valores absolutos y en porcentaje. El incremento en 3 meses de masa magra en Kg, mostró la mayor concordancia con un CCI de 0,543.

Tabla 53. Concordancia entre Impedanciometría y Densitometría, Incrementos a los 3 y 6 meses.

	Densitometría (m ± DE)	Impedanciometría (m ± DE)	CCI
Masa magra Incremento en kg en 3 meses	0,80 ± 1,37	0,20 ± 1,47	0,543
Masa magra Incremento en porcentaje en 3 meses	1,98 ± 3,15	0,61 ± 3,12	0,496
Masa magra Incremento en Kg en 6 meses	0,41 ± 1,21	0,30 ± 1,46	0,491
Masa magra Incremento en porcentaje en 6 meses	1,04 ± 2,59	0,79 ± 3,04	0,406

m ± DE: media ± desviación estándar. CCI: Coeficiente de correlación intraclase.

También se analizó la concordancia entre antropometría y densitometría en los valores de peso, masa magra y grasa y sus incrementos en 3 y 6 meses, en valores absolutos (Kg) y porcentaje. Los datos se muestran en la tabla 54. Hubo una alta concordancia en los valores de peso (CCI de 0,997), masa magra (CCI de 0,910) y masa grasa (CCI de 0,9459) entre las dos técnicas. La concordancia fue menor en los datos evolutivos.

Tabla 54. Concordancia entre antropometría y densitometría en el momento basal e incrementos .

	Densitometría (m ± DE)	Antropometría (m ± DE)	CCI
Masa grasa(kg)	25,9± 10,5	24,2 ± 8,5	0,945
Masa magra (kg)	43,5 ± 9,6	46,3± 10,4	0,910
Masa magra(kg):	0,80 ±1,37	0,86 ± 1,1	0,532
incremento en 3 meses			
Masa magra:	1,98 ± 3,15	1,99 ± 2,67	0,536
incremento en porcentaje en 3 meses			
Masa magra(kg):	0,41 ± 1,21	0,76 ± 1,32	0,534
incremento en 6 meses			
Masa magra:	1,04 ± 2,59	1,76 ± 2,8	0,466
incremento en porcentaje en 6 meses			

m ± DE: media ± desviación estándar. CCI: Coeficiente de correlación intraclase

En la tabla 55 se muestra la concordancia entre impedanciometría y antropometría en el momento basal, y a los 3 y 6 meses, en los valores de masa magra y grasa. Se observó una alta concordancia entre las dos técnicas en el momento basal, con un CCI de 0,940 en masa grasa y un CCI de 0,950 en masa magra. La concordancia entre las dos técnicas fue menor en los incrementos de masa grasa y magra a los 3 y 6 meses.

Tabla 55. Concordancia entre antropometría e impedanciometría momento basal e incrementos .

	Impedanciometría (m ± DE)	Antropometría (m ± DE)	CCI
Masa grasa(kg)	22,2± 10	24,2 ± 8,5	0,940
Masa magra (kg)	48,3 ± 9,9	46,3± 10,4	0,950
Masa magra(kg): incremento en 3 meses	0,20 ± 1,47	0,86 ± 1,1	0,259
Masa magra :incremento en porcentaje en 3 meses	0,61 ± 3,12	1,99 ± 2,67	0,237
Masa magra(kg): incremento en 6 meses	0,30 ± 1,46	0,76 ± 1,32	0,380
Masa magra: incremento en porcentaje en 6 meses	0,79 ± 3,04	1,76 ± 2,8	0,341

m ± DE: media ± desviación estándar. CCI: Coeficiente de correlación intraclase

En las tablas 56, 57 y 58 se comparan los pacientes con desnutrición de masa magra (índice de masa magra < de 16 kg/m² en hombres y <15 kg/m² en mujeres) detectados por las diferentes técnicas. Al comparar la antropometría con la densitometría el coeficiente kappa fue de 0,76; en la comparación entre impedanciometría con densitometría el coeficiente kappa fue de 0,44 y al comparar la antropometría con la impedanciometría dicho coeficiente fue de 0,63. Si consideramos la técnica oro la densitometría para clasificar la desnutrición de masa magra, la plicometría clasificaría mal a 2 de seis pacientes (un 33 %) y la impedanciometría a 4 de 6 (66 %)

Tabla 56. Comparación de pacientes desnutridos según índice de masa magra entre densitometría y antropometría

	Densitometría	Antropometría	kappa
	n (%)	n (%)	
Índice de masa magra normal	24 (80)	26 (86,7)	0,76
Desnutrición de masa magra	6 (20)	4 (13,3)	

Tabla 57. Comparación de pacientes desnutridos entre densitometría e impedanciometría

	Densitometría	Impedanciometría	kappa
	n (%)	n (%)	
Índice de masa magra normal	24 (80)	28 (93,3)	0,44
Desnutrición de masa magra	6 (20)	2 (6,7)	

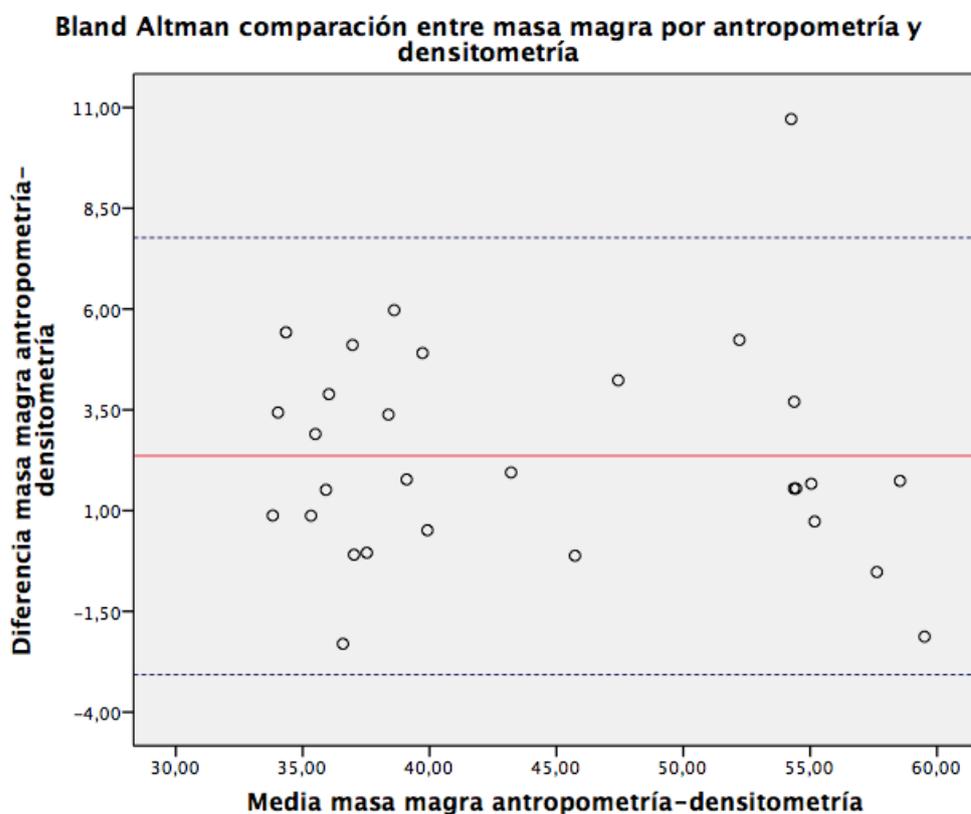
Tabla 58. Comparación de paciente desnutridos entre antropometría e impedanciometría

	Antropometría	Impedanciometría	kappa
	n (%)	n (%)	
Índice de masa magra normal	26 (86,7)	28 (93,3)	0,63
Desnutrición de masa magra	4 (13,3)	2 (6,7)	

4.- Grado de acuerdo entre los datos de composición corporal por diferentes técnicas: Análisis de las diferencias individuales por método de Bland y Altman.

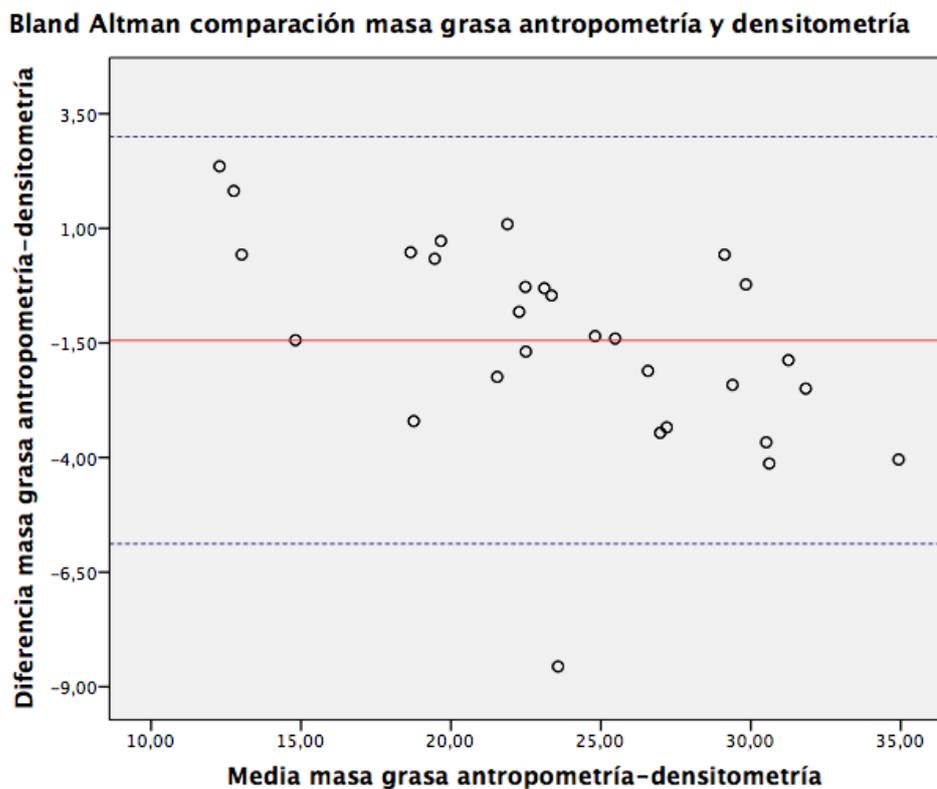
En la Figura 16 se muestra el gráfico “diferencia frente a media de Bland-Altman” para comparar la masa magra estimada por antropometría y por densitometría (en kg). La diferencia entre masa magra medida por antropometría y densitometría tuvo una media de $+ 2,35 \pm 2,71$ Kg a favor de la antropometría. Se observó que los puntos se distribuían de forma similar en función de los valores de la masa magra .

Figura 16. Bland Altman. Comparación entre masa magra por antropometría y densitometría.



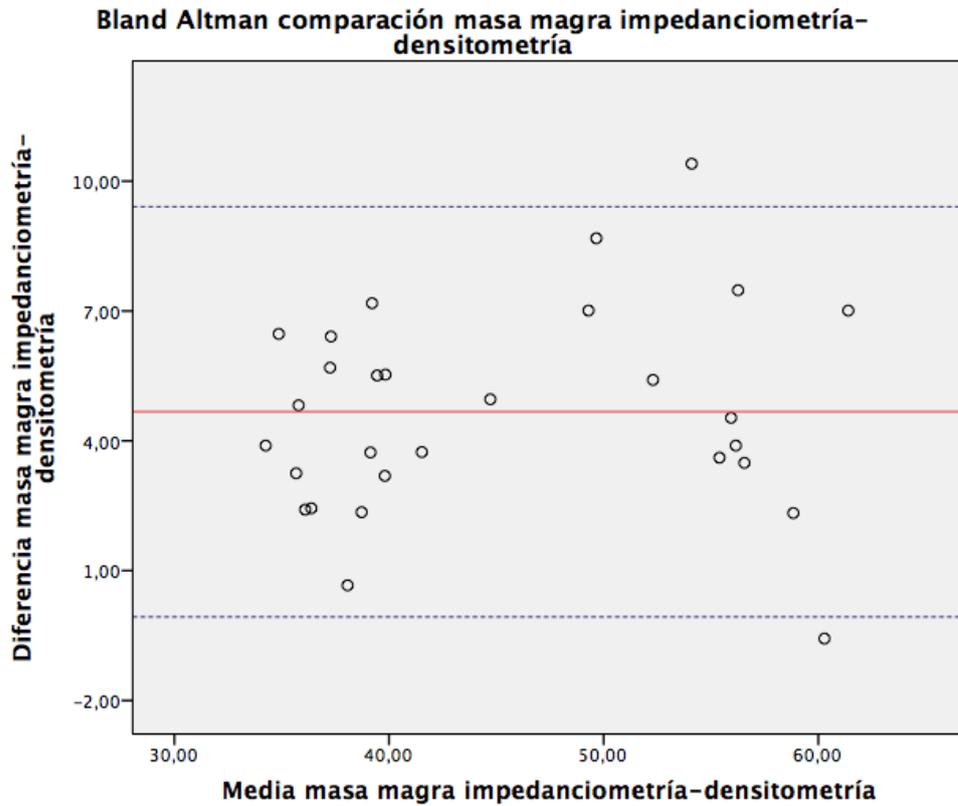
En la Figura 17 se compara la masa grasa medida por antropometría y densitometría. La media de la diferencia entre masa grasa por antropometría y densitometría era de -1,44 Kg y su desviación estándar era de 2,22 Kg. Se observó como los puntos se distribuyeron de una forma similar respecto de los valores medios de la masa grasa en kg.

Figura 17. Bland Altman. Comparación entre masa grasa por antropometría y densitometría.



En la Figura 18 se muestra la comparación entre masa magra por impedanciometría y densitometría. La media de la diferencia entre ambas fue de $4,67 \pm 2,37$ kg a favor de la impedanciometría. Se observó como la distribución de los puntos no varió en función de los valores medios de masa magra.

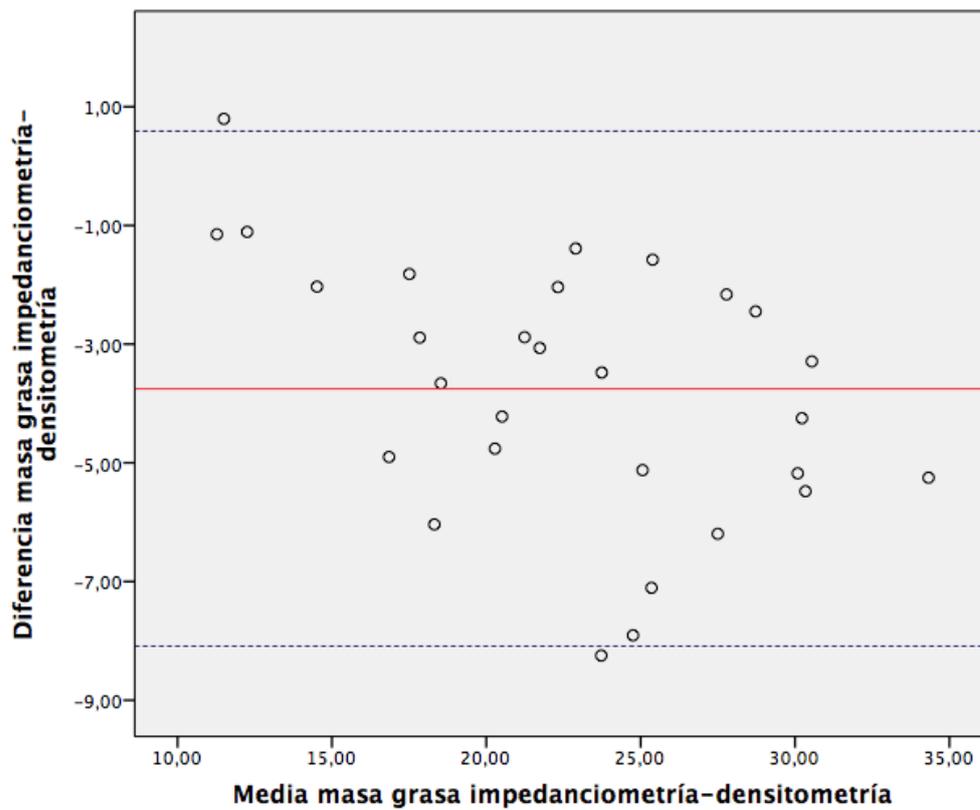
Figura 18. Bland Altman. Comparación entre masa magra por impedanciometría y densitometría.



En la Figura 19 se muestra la comparación entre masa grasa por impedanciometría y densitometría. La media de la diferencia entre impedanciometría y densitometría fue de -3,75 Kg y su desviación estándar fue de 2,17 Kg. Se observó que los valores se distribuían de forma similar en función de la media de la masa magra .

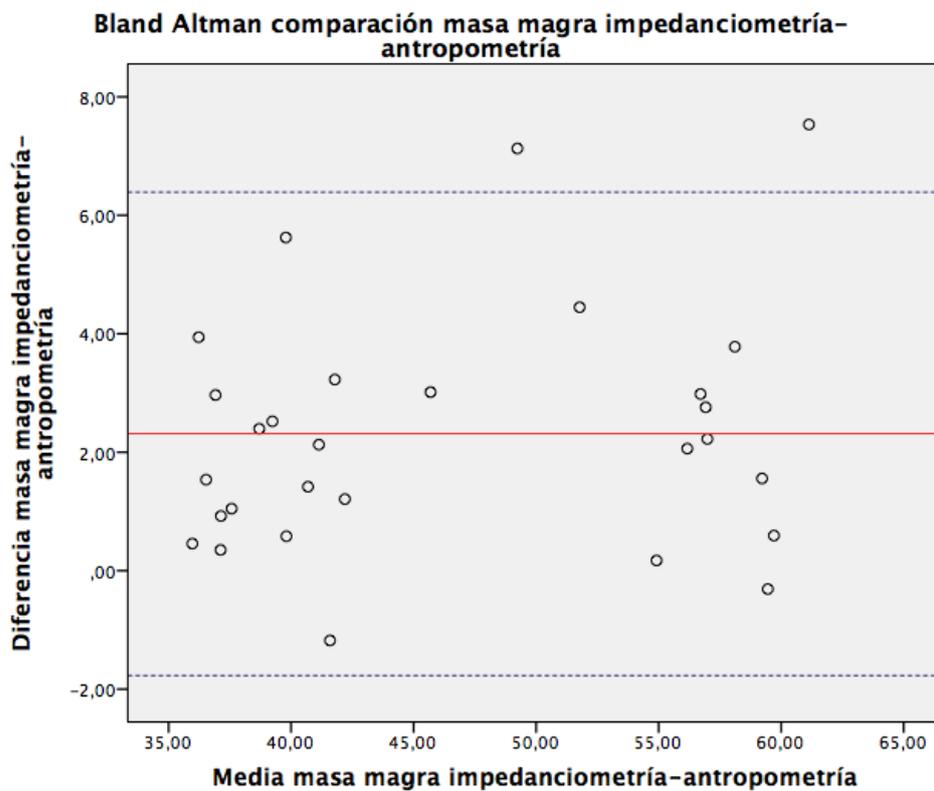
Figura 19. Bland Altman. Comparación entre masa grasa por impedanciometría y densitometría.

Bland Altman comparación masa grasa impedanciometría-densitometría



En la figura 20 se muestra la comparación entre masa magra por impedanciometría y antropometría. La media de la diferencia entre masa magra por impedanciometría y antropometría fue de 2,31 Kg \pm 2,04 Kg. Se observó que los valores se distribuían homogéneamente en función de la media de la masa magra .

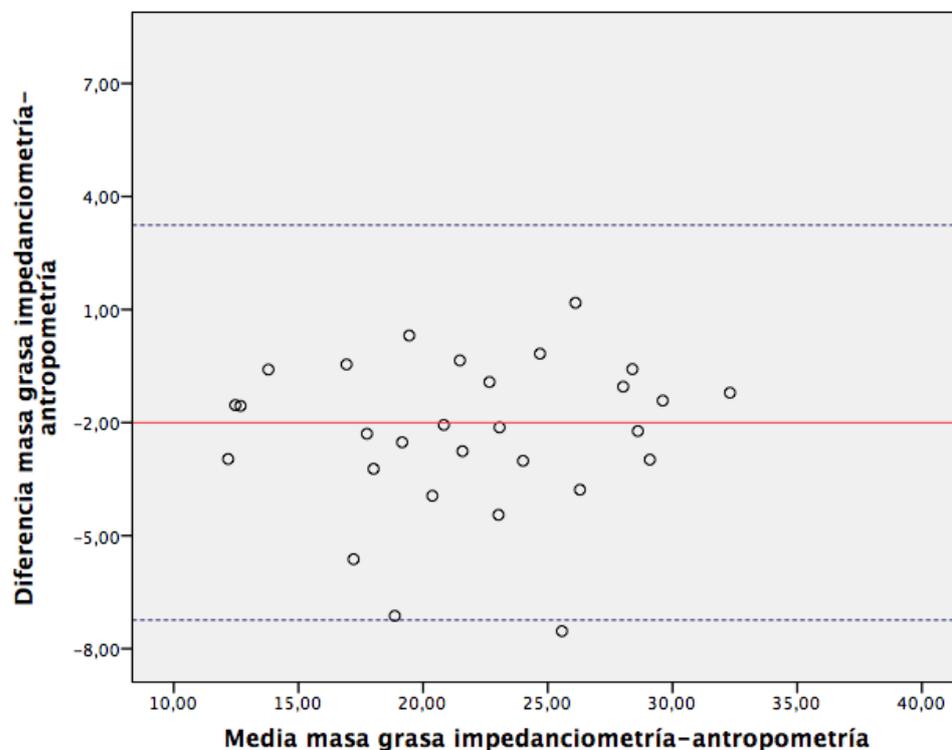
Figura 20. Bland Altman. Comparación entre masa magra por impedanciometría y antropometría



En la figura 21 se muestra la comparación entre los valores de masa grasa por impedanciometría y antropometría. La media de la diferencia entre ambas fue de -2 Kg y su desviación estándar de 2,62 Kg. Los valores tendieron a distribuirse homogéneamente en función de la media de masa grasa.

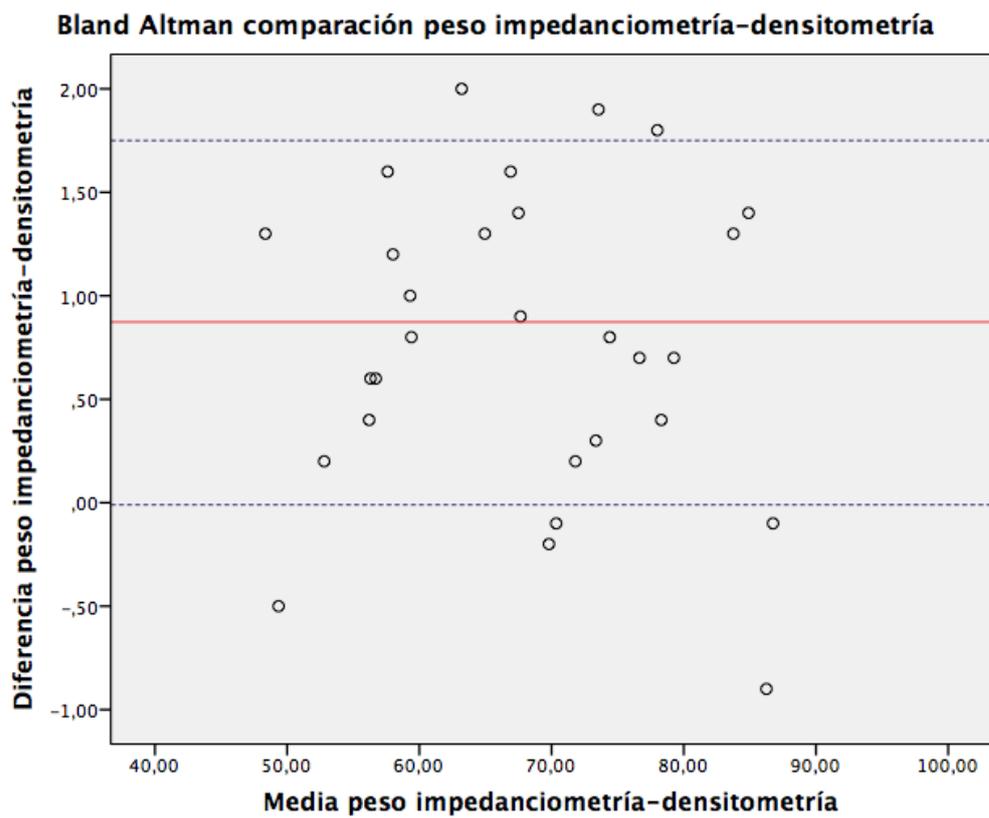
Figura 21. Bland Altman. Comparación entre masa grasa por impedanciometría y por antropometría.

Bland Altman comparación masa grasa impedanciometría-antropometría



En la figura 22 se muestra la comparación del peso por impedanciometría y densitometría. La media de la diferencias entre ambos fue de 0,87 Kg y su desviación estándar de 0,88 Kg. Los valores tendieron a distribuirse homogéneamente en función de la media de peso.

Figura 22. Bland Altman. Comparación entre peso por antropometría y densitometría.



DISCUSIÓN

En este estudio se ha evaluado el efecto de la RR aislada y asociada a un suplemento hiperproteico enriquecido con HMB, en pacientes con BQ no debidas a FQ, sobre composición corporal (medida por antropometría, densitometría e impedanciometría), fuerza, actividad física (medida por cuestionario IPAQ y acelerómetro) , capacidad de esfuerzo (evaluada por ergometría), variables clínicas, calidad de vida, síntomas de ansiedad y depresión, marcadores de inflamación y estrés oxidativo; y a su vez se ha evaluado la concordancia entre los diferentes instrumentos de medida de composición corporal. Se trata de una intervención multimodal, que hasta ahora, no se había realizado en pacientes con BQ.

1.-Efecto sobre composición corporal y fuerza.

Este estudio documenta que la adición de un suplemento nutricional oral hiperproteico, enriquecido con (HMB), a la RR con técnicas de entrenamiento de la musculatura inspiratoria, podría mejorar la composición corporal (masa magra, índice de masa magra, la densidad mineral ósea y perímetro muscular del brazo) y la fuerza muscular (medida por dinamometría) en pacientes con BQ no debidas a FQ, normonutridos, en comparación con la RR aislada. La RR en ambos grupos mejoró, también, otras variables estudiadas como la dinamometría media. Además, en algunos de los ítems evaluados, el beneficio se mantuvo a las 12 semanas después de finalizar la RR. Estos cambios fueron acompañados por un aumento significativo en los niveles de prealbúmina en ambos grupos, un descenso de miostatina y aumento de somatomedina-C.

En diversos estudios retrospectivos y prospectivos se ha observado que la RR en BQ se asoció con una mejoría, a corto plazo, en la capacidad de ejercicio y la CVRS (178,179,181–184) pero a nuestro entender este es el primer estudio prospectivo aleatorizado que evalúa la composición corporal en pacientes con bronquiectasias con la técnica oro en la práctica clínica (DXA) tras RR y también el primero en evaluar la adición de un suplemento nutricional oral.

En un modelo humano similar (como es la EPOC), la RR puede mejorar la masa muscular y la función (275), y esto ocurre de una manera similar tanto en pacientes

con EPOC como en controles sanos, lo que implica que el potencial para la rehabilitación muscular en respuesta a RR se conserva en estos pacientes (274).

Pocos estudios han investigado la eficacia de la intervención multimodal, (incluyendo el soporte nutricional como componente integrado en la RR) en los pacientes con EPOC y la mayoría de ellos midieron la composición corporal por análisis de bioimpedancia (no DXA que sería el gold estándar a nivel de práctica clínica). En algunos de ellos se observó que la intervención nutricional podría aumentar el peso corporal y la masa magra, especialmente en pacientes desnutridos(93,94,276) aunque no a todos por igual(277), con más dificultades para incrementar la masa magra los pacientes con mayor disnea y severidad de la afectación pulmonar.

En los pacientes con EPOC, la administración de un suplemento con hidratos de carbono (49 g de carbohidratos) y 19 g de proteínas combinado con RR, no mejoró la respuesta a nivel molecular (expresión génica y proteica), ni la masa magra en las piernas, ni la fuerza muscular comparado con RR aislada(274). Sugawara et al demostraron que la suplementación oral con una fórmula enteral enriquecida con proteínas del suero láctico, ácidos grasos omega3 y vitaminas antioxidantes (A,E y C) puede potenciar los efectos del entrenamiento moderado sobre la inhibición de la inflamación sistémica (con descensos de marcadores como la PCR, IL-6, IL-8 y TNF-alfa) y aumentar el peso corporal en los pacientes con EPOC. Sin embargo, los cambios observados fueron principalmente a costa de un incremento de la masa grasa, sin observar cambios en la masa magra(95). Los sujetos ingirieron 400 kcal diarias (dos envases) con una composición de 20% proteínas; 25% lípidos; 53,2% hidratos de carbono y fibra. Este mismo grupo sí observó un aumento de peso y de masa magra en pacientes desnutridos con EPOC con un suplemento con 400 kcal, sin proteínas del suero láctico y con un aporte más elevado de carbohidratos (60% del contenido calórico total, 25% de grasa y 15% proteínas, omega3 y vitamina A)(94). Por el contrario Laviolette et al no objetivaron mejorías en el peso o en los marcadores de inflamación y oxidación en pacientes con EPOC que se sometieron a RR + un suplemento oral proteico a base de proteína del suero láctico (20 g) comparado con caseína(302).

En el estudio realizado por Gurgun, el índice de masa magra también se incrementó más en los pacientes que recibieron RR junto a un suplemento nutricional oral(93) respecto al grupo control. En este trabajo los pacientes estaban desnutridos (con pérdida de peso reciente o con IMC o índice de masa magra descendido) y recibieron tres envases de 250 ml de un suplemento nutricional diariamente (53,3% de la energía a base de carbohidratos,30% de grasa y 16,7% de proteínas).

El HMB es un derivado de la leucina. La suplementación de la dieta con el aminoácido leucina, combinado con entrenamiento de resistencia, incrementa la masa magra corporal, disminuye la masa grasa y mejora la fuerza muscular(284). Es probable que estos efectos estén mediados en parte por la conversión de leucina a un metabolito específico.(284) Onestrong et al observaron que este metabolito era betahidroxi-beta-metilbutirato (HMB)(279,284). Varios estudios en humanos y animales han demostrado un efecto anticatabólico de HMB en los músculos esqueléticos(97). En 1996, Nissen et al(284) demostraron, por primera vez, que la suplementación con HMB reduce la proteólisis muscular, tras el entrenamiento de resistencia, y aumenta las ganancias de masa magra y la fuerza, y que es dependiente de la dosis. Los estudios sugieren que el HMB atenúa la pérdida de masa muscular mediante la inhibición de la degradación de proteínas y al estimular la síntesis de proteínas, aunque se ha sugerido que la inhibición de la degradación de proteínas puede ser el mecanismo más importante del efecto anti-catabólico de HMB.

Varios estudios recientes examinaron los mecanismos moleculares involucrados en los efectos protectores de HMB. Los resultados sugieren que las vías de señalización p38/MAPK (protein-kinasa activada por mitógeno)y PI3K(fosfatidilinositol 3 kinasa)/Akt (proteína kinasa B) están involucrados en los efectos anti-catabólicos de HMB en el músculo esquelético(303,304). Además de estos mecanismos, otros muchos pueden estar involucrados, incluyendo la inhibición de la actividad de NF-kB (305), la prevención de la producción de p38 dependiente de radicales de oxígeno (303,306,307), la activación de la proteína quinasa RNA dependiente, la estimulación de la proliferación muscular y diferenciación

Los efectos beneficiosos de HMB se han demostrado en diferentes enfermedades caracterizadas por la pérdida de masa muscular, incluyendo la caquexia cancerosa, SIDA, sepsis y el envejecimiento. También un estudio a corto plazo sugirió que la suplementación con HMB podría tener efectos anti-inflamatorios y anticatabólicos y que podría mejorar la función pulmonar en pacientes con EPOC en una unidad de cuidados intensivos(98). En nuestro estudio el grupo suplementado aumentó significativamente a los 3 meses una media de 1 kg de peso, básicamente a expensas de masa magra, mientras que el grupo RR aumentó sólo 0,5 kg de masa magra, lo que apoya el posible efecto de la suplementación .

En nuestro trabajo empleamos en el grupo RR+S un suplemento hiperproteico e hipercalórico, enriquecido con 1,5 gramos de HMB cálcico y fructooligosacáridos que contiene 18 g de proteínas (22% del contenido calórico total, 49% de carbohidratos y 29% de grasas).

En el grupo de RR +S se observó un incremento de masa magra, por densitometría, en las piernas, brazos y tronco (pero sólo alcanzó niveles significativos en los dos últimos). También aumentó el perímetro muscular del brazo y se observaron mayores incrementos en la dinamometría máxima alcanzada en este grupo.

Aunque la dosis más utilizada en la literatura es de 3 gramos de HMB al día, pocos estudios realmente han investigado la dosis óptima, habiéndose demostrado que 1.5 gramos, también pueden aumentar la masa magra (97,279), lo que concuerda con nuestro trabajo.

Nissen et al objetivaron, en pacientes sanos que se habían sometido a un programa de tres semanas de ejercicios de resistencia, que el aumento de la masa muscular era dependiente de la dosis: (8,13 y 18,4% con 0, 1,5 y 3 gramos de HMB respectivamente) (284). Por otra parte, en nuestro estudio decidimos darle solamente un suplemento diario para evitar un aumento notable de la ingesta calórica y proteica de los pacientes, que por otro, lado estaban normonutridos.

Nuestros pacientes no variaron significativamente la cantidad o calidad de la dieta en ninguno de los grupos, salvo un ligero aumento en el contenido proteico del grupo de RR+ S a los tres meses, mientras tomaban la suplementación (lo que era esperable).

Aunque todos nuestros pacientes estaban normonutridos en función del IMC, 6 de ellos presentaban desnutrición de masa magra medida por densitometría (20%), 4 de la antropometría (13%) y 2 por BIA (6%). Esto corrobora que, incluso en pacientes con aparente buen estado nutricional, la depleción de masa magra puede ser elevada en esta población especialmente si se utilizan las técnicas apropiadas para medirlas.

Existe un debate en la literatura de cuándo se deberían dar los suplementos hiperproteicos o con HMB para mejorar la respuesta muscular (fuerza o masa)(310). Nosotros decidimos que lo tomaran (los días de rehabilitación) al menos 1 hora antes del ejercicio ya que el pico del HMB cálcico es entre una hora y media, y tres horas, tras su ingesta (precisamente cuando mayor era esfuerzo de nuestros pacientes). Los días que no tenían rehabilitación los pacientes los tomaron según preferencia individual.

Sorprendentemente, también encontramos un aumento en la densidad mineral ósea (DMO) a los 3 y 6 meses en el grupo de RR +S. En modelos animales, la administración de HMB mejoró las concentraciones de aminoácidos en plasma y disminuyó la incidencia de osteopenia, mejorando la DMO en cerdos fundectomizados. Así mismo, en modelos aviares (pavos), la administración mejoró las propiedades geométricas y mecánicas de sistema esquelético comparado con un grupo control(311,312). Es posible que la combinación de ejercicio, suplementos de proteínas y el HMB podría haber favorecido estos hallazgos en nuestro estudio.

La reducción de la masa magra y su funcionalidad, en EPOC y otras enfermedades crónicas, podría estar relacionado con los niveles circulantes y la expresión de la miostatina, un péptido que actúa como un potente regulador negativo muscular(97). La hipoxia crónica aumenta la miostatina al actuar sobre la regulación en el músculo esquelético, en modelos animales y en los músculos de

pacientes con EPOC(97,313). En pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica crónica, que presentaban un aumento de la expresión de genes y proteínas de la miostatina en el músculo, se ha descrito una disminución en los niveles de miostatina en respuesta a un programa de entrenamiento aeróbico de 12 semanas (314). En el estudio de Constantin, la expresión de RNAm de miostatina, en las biopsias musculares, estaba aumentada basalmente en los pacientes con EPOC y se redujo significativamente a las 24 h después del inicio de la RR. Sin embargo, el valor volvió a sus niveles iniciales a las 4 y 8 semanas en todos los grupos (controles y pacientes)(274).

En nuestro estudio, encontramos niveles basales de miostatina significativamente más elevados en los pacientes que en los controles y descendieron a los 3 meses, en ambos grupos, como respuesta a la RR (sin diferencias entre ambos grupos), aunque no alcanzó significación estadística comparado con los niveles basales ($p = 0,06$). Sin embargo, en ese momento (al finalizar la RR) los niveles de miostatina a los tres meses fueron similares a los de los controles (se perdió la significación que observábamos en el momento basal) y, por el contrario, a los seis meses del inicio del estudio volvieron a encontrarse. Además, observamos correlaciones negativas, significativas, entre el incremento en los valores de dinamometría media y el descenso, a los 6 meses, de los niveles de miostatina. Este hallazgo fue en el grupo que había recibido suplementación con HMB. Es posible que los resultados hubieran sido más llamativos si los pacientes incluidos en el estudio hubieran estado desnutridos, ya que serían esperables unos niveles basales más elevados.

En este trabajo también hemos estudiado la evolución de los niveles de insulina, (y marcadores de insulín-resistencia como el HOMAIR) y la somatomedina-C, ya que podrían estar relacionados con los efectos de la miostatina (97,315). Se ha observado que el ejercicio aeróbico, en un grupo de hombres con resistencia a la insulina, reduce la miostatina plasmática y puede mejorar la sensibilidad a la insulina(315)). En nuestro caso no observamos cambios en los niveles ni de insulina ni de HOMA, posiblemente, porque partíamos de niveles normales .

Al igual que la miostatina, la somatomedina C, factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1)), es un componente importante del mecanismo homeostático que relaciona la actividad muscular a la hipertrofia y atrofia(316,317). El incremento de la somatomedina C, inducido por el ejercicio, aumenta la proliferación celular y la miogénesis tanto en el corazón como en el músculo esquelético. Oponiéndose a este mecanismo, la miostatina ha demostrado reducir el IGF-1 estimulando la fosforilación de AKT de forma dosis-dependiente. Curiosamente, la miostatina, la IGF-1 y la insulina, comparten las mismas vías de señalización (PI3K / Akt), que son importantes para una serie de sustratos que desempeñan un destacado papel en el crecimiento celular y el metabolismo. De hecho se ha demostrado que la principal inhibición de las acciones de miostatina está mediada a través de la atenuación de la fosforilación de AKT inducida por somatomedina C(318).En el presente trabajo los valores de la somatomedina C (que estaban más bajos que en el grupo de los controles basalmente) aumentaron significativamente, respecto a la basal, a los 3 meses, en el grupo total de pacientes (con una tendencia también clara en cada uno de los grupos) y a los seis se mantuvo la elevación respecto a la basal. Lo que apoya una interrelación entre ejercicio, miostatina y somatomedina C.

Aunque volveremos más adelante a referirnos a ello, el incremento de masa magra y de fuerza muscular en el grupo total (y en algunos casos en los grupos de pacientes también aisladamente) se asoció (correlaciones) a mejoras en otras variables estudiadas como: descensos en puntuaciones de la escala HADS (que mide síntomas psicológicos),de parámetros de inflamación como el TNF o la PCR y ascensos en la adiponectina, prealbúmina y consumo de oxígeno así como mejoría en la escala de síntomas respiratorios de QOLB. Todo ello hace pensar que la intervención de la RR favorece una mejoría integral del paciente con bronquiectasias.

2.-Efecto sobre actividad física y capacidad de esfuerzo.

2.1.- Efecto sobre actividad física

Este estudio muestra que la adición de un suplemento enriquecido con HMB a un programa de RR podría mejorar los resultados sobre el nivel de actividad física.

El cuestionario IPAQ evalúa la actividad física realizada a través de un amplio conjunto de dominios que incluyen: actividad en tiempo libre, actividades de la vida cotidiana y actividad relacionada con el trabajo y transporte. La versión corta del cuestionario IPAQ mide 3 niveles específicos de actividades llevadas a cabo en los cuatro dominios introducidos anteriormente(319). Los tipos específicos de actividad que se evalúan son caminar, actividad física moderada y actividad física intensa. El IPAQ ha sido empleado previamente en pacientes con enfermedades respiratorias como EPOC, en el que ha sido comparado con acelerómetro, observándose correlación entre los pasos/día y la puntuación obtenida en el cuestionario IPAQ, versión corta(320).Al evaluar el cuestionario IPAQ, se evidenció que un porcentaje significativo de pacientes pasaron a un nivel de actividad de física más alto y que el efecto se mantuvo 12 semanas después de finalizar el programa de RR.

Por otro lado al evaluar la actividad física mediante acelerómetro, aunque no se alcanzó la significación estadística, se observó un discreto aumento de actividad física en ambos grupos en las actividades de intensidad moderada , algo mayor en el grupo de RR+ S y el efecto también se mantiene 12 semanas tras finalizar la intervención.

Las recomendaciones internacionales para la promoción y el mantenimiento de la salud, para el conjunto de la población, son promover a un mínimo de 150 minutos de actividad física moderada por semana (acumulada por lo menos en 10 minutos) y una restricción de los períodos de conducta sedentaria(321). Un nivel adecuado de actividad física se asocia con beneficios para la salud y reducción de la mortalidad, tanto en población sana como enferma(321,322). No existen trabajos específicos en pacientes con BQ; sin embargo, si que está fuertemente relacionada con la mortalidad y la situación respiratoria en otras patologías respiratorias como la EPOC y la FQ (323–325).

Por otro lado, no está del todo claro qué instrumentos son los mejores para evaluarla (326,327). Algunos estudios recomiendan el uso de acelerómetros, frente a cuestionarios, para estimar los niveles de actividad física (328–330). En el estudio realizado por Bradley et al (en pacientes con bronquiectasias) (331), al igual que en nuestro estudio, se optó por utilizar el monitor de actividad ActiGraph, ya que es uno de los monitores de actividad más estudiados, con fiabilidad demostrada y validez en población con patología respiratoria (332). El monitor ActiGraph mide diferentes dimensiones de la actividad física. Van Remoortel et al han propuesto que el tiempo empleado en las distintas intensidades de actividad física, el gasto energético y el número de pasos se deben considerar para proporcionar una evaluación adecuada(327) El monitor de actividad ActiGraph también registra el tiempo pasado en actividad sedentaria. Estudios previos han puesto de manifiesto que un comportamiento sedentario tiene un papel importante en la progresión clínica de los pacientes(333).

Según algunos autores, los pacientes con EPOC tienden a subestimar el tiempo que pasan en actividad sedentaria; así Pitta et al, objetivaron discrepancias entre los datos aportados por los pacientes mediante cuestionario y la actividad física objetiva medida por acelerómetro y sensores de video(334). En un reciente estudio realizado por Curry et al se ha comparado la evaluación de la actividad física mediante acelerómetro e IPAQ en mujeres de Reino Unido, pero se describe que el cuestionario podría no medir con precisión la actividad física indicándose varios problemas en la interpretación del mismo(335). Estos hechos podrían explicar por qué los resultados sobre actividad física encontrados en nuestro son algo mejores cuando la actividad se mide por IPAQ que cuando se mide por acelerómetro.

En cualquier caso, la validez de los acelerómetros para medir la actividad física también se debe evaluar, sistemáticamente, en diferentes situaciones fisiológicas y patológicas (320)(336). Por ejemplo, en una revisión sistemática del uso de acelerómetros en relación al riesgo cardiovascular, se observó que la actividad sedentaria total se correlacionaba con menor sensibilidad a la insulina, incluso ajustándolo al tiempo de actividad física(336). En nuestro estudio en el momento basal observamos diferentes correlaciones entre parámetros derivados del

acelerómetro con datos de la composición corporal, espirometría o esfuerzo que orientan a su utilidad práctica. Por ejemplo, observamos que a mayor nivel actividad física (calorías medidas por acelerómetro y METs) se cuantificaba mayor masa magra. También encontramos asociaciones entre los METs por semana de actividad vigorosa y el VO₂ máximo y la carga del test de esfuerzo, lo que podría reflejar que a mayor nivel de actividad física, mayor capacidad de esfuerzo. Adicionalmente encontramos correlaciones positivas entre el tiempo de actividad sedentaria y la puntuación FACED y negativas con la espirometría (FEV₁ y FVC); lo que apoya el hecho un mayor sedentarismo se asocia con una peor situación clínica.

En pacientes con EPOC, la inactividad se ha relacionado con la reducción de la supervivencia, peor calidad de vida y el aumento de la asistencia sanitaria(334,337) . Tras los programas de RR se ha evidenciado un aumento de la actividad física aunque aun es poco conocido su traducción sobre variables clínicas que influyan en el pronóstico de morbimortalidad (23) o si se mantiene a largo plazo .

En pacientes con EPOC (338,339) el entrenamiento con ejercicios supervisados puede provocar un efecto pequeño, pero estadísticamente significativo, sobre el nivel de actividad física. Sin embargo, otro estudio también realizado en EPOC, no llegó a encontrar incremento en la actividad física, medida de forma directa por acelerómetro, ni a corto ni a largo plazo(340).

En un trabajo reciente en el que se evaluaba la actividad física por medio de un acelerómetro en 63 pacientes con BQ demostró que la mayoría de estos pacientes tenían un estilo de vida sedentario y pocos cumplen las recomendaciones de actividad física. La capacidad de ejercicio mediada por el test de marcha incremental presentó una fuerte correlación con la actividad física y con las dimensiones del test QOLB. Curiosamente FEV₁% predicho y gravedad de la enfermedad no se correlacionaron con la vida sedentaria o la actividad física(341).

Actualmente no hay estudios que evalúen la actividad física en BQ no debidas a FQ, tras programas de RR. Tampoco hay trabajos que evalúen el efecto de los programas de RR unidos a suplementación nutricional sobre la actividad física (ni en EPOC, ni en BQ). Los datos aportados por nuestro estudio podrían apoyar el hecho,

observado en pacientes con EPOC, de que los programas de RR pueden mejorar ligeramente la actividad física a medio plazo; En cualquier caso son necesarios más estudios que evalúen la actividad física y los diferentes instrumentos de medida de la misma.

2.1.- Capacidad de esfuerzo

En nuestro estudio, la aplicación de un programa de RR en pacientes con BQ no debidas a FQ , asociado o no a suplementación oral, mejora la capacidad de esfuerzo medida por ergometría cardiorrespiratoria y esta se mantiene 12 semanas después de finalizar la intervención.

Hemos evaluado la capacidad de esfuerzo por ergometría cardiorrespiratoria.(161). Se ha evidenciado una mejora en ambos grupos en el VO2 máximo a los 3 y 6 meses; una disminución del RER a los 6 meses; y un aumento de los METs y del VO2 por kilo, más llamativo a las 12 semanas tras finalizar el programa de RR.

En la actualidad existen pocos estudios que midan el efecto de la RR sobre la capacidad de esfuerzo en pacientes con BQ no debidas a FQ y ninguno que evalúe, además, el efecto de la suplementación nutricional. En un trabajo prospectivo en el que se estudió el efecto de la RR y entrenamiento de la musculatura inspiratoria en estos pacientes, Newall et al evidenció una mejora de la capacidad de esfuerzo medida por la a prueba de la lanzadera, pero no encontró mejoras en el VO2 máximo por ergometría (183). En otros estudios prospectivos, también con pacientes con BQ no debidas a FQ, la RR ha demostrado mejorar la capacidad de esfuerzo a corto plazo medida mediante test de marcha incremental (178,179,183,184). También hay datos respecto al aumento de la capacidad de esfuerzo en estos pacientes tras programas de RR, pero se trata de estudios retrospectivos, y la capacidad de esfuerzo se midió usando el test de marcha de 6 minutos.(181)

La mayoría de los datos con los que contamos, proceden de pacientes con EPOC en los que los programas de RR han demostrado mejorar la capacidad de esfuerzo, medida por ergometría (211). En los estudios realizados por Lan et al se

evidencia una mejora en el VO₂ máximo y aumento de la carga tras programas de RR de 12 semanas en pacientes con EPOC(208,209). En otros estudios se demostró mayor capacidad de esfuerzo pero usando el test de marcha incremental (93,212,340).

No hay datos del empleo de suplementación nutricional añadida a programas de RR en pacientes con BQ no debidas a FQ. En pacientes con EPOC, sin embargo , el estudio realizado por Gurgun et al evidenció que la adición de un suplemento nutricional oral, a un programa de RR, mejoró los resultados de capacidad de esfuerzo; aunque ésta fue medida mediante test de marcha de 6 minutos y test de marcha incremental(93). En el estudio realizado por Pison et al, en pacientes con fallo respiratorio crónico (estadio final de EPOC, BQ y patologías restrictivas) se evaluó el efecto de la RR unida a suplementación nutricional oral y testosterona sobre la capacidad de esfuerzo medida por ergometría, y se evidenció un aumento de la resistencia al ejercicio en términos de aumento en la carga y en el tiempo de tolerancia al ejercicio, sin observarse aumento en la distancia recorrida en el test de marcha. En otro estudio en el que evaluaron, en pacientes con IMC por debajo de 21 Kg/m², qué factores afectaban al incremento de masa magra, tras un programa de RR en el que se añadió suplementación oral, se observó un aumento de la carga máxima alcanzada en ergometría incremental, sin que hubiera diferencias significativas entre los pacientes con índice normal o bajo de masa magra (277).

Nuestros datos parecen corroborar lo descrito en pacientes con EPOC(208,209), que los programas de RR pueden mejorar la capacidad de esfuerzo aumentando el VO₂ máximo medido por ergometría, junto con los METs y el VO₂ por Kg. Además, observamos que los efectos se mantienen hasta 24 semanas después del inicio de la RR. Egan et al también objetivaron el mantenimiento del aumento de la capacidad de esfuerzo, en este caso medido por test de marcha incremental y test de marcha de 6 minutos, tras 20 semanas desde el inicio de la intervención. Este incremento desapareció a las 52 semanas(340).

Sin embargo la adición de suplementación nutricional al programa de RR no ha mejorado los resultados respecto a la RR aislada en términos de VO₂ máximo, observando únicamente que el grupo que recibió suplementación, tuvo una

respuesta al ejercicio menos taquicardizante. No obstante, también en este grupo (y en el total de pacientes evaluados) se observaron asociaciones entre el incremento en el VO₂ máximo y el descenso (mejora) en la puntuación en el test HADS para depresión. Como comentaremos posteriormente, el incremento en la actividad física y la capacidad de esfuerzo es un factor que puede mejorar síntomas psicológicos en diferentes patologías crónicas(93).

También observamos una disminución significativa del RER en el grupo total de pacientes. El RER depende de la mezcla de sustratos (hidratos de carbono, grasas y proteínas) metabolizado durante el reposo o el ejercicio(342); es la relación existente entre la producción de CO₂ y el consumo de O₂. En individuos con patología respiratoria lo habitual es que la producción de CO₂ sea un poco más elevada que en individuos sanos, para la misma carga de trabajo(343). Así, se han objetivado valores más altos en el RER y en la oxidación de hidratos de carbono en pacientes con EPOC que en controles, mientras que la oxidación de grasas fue similar en ambos grupos(342). El aumento de la oxidación de los hidratos de carbono en el grupo EPOC, probablemente fue causado por el aumento de metabolismo anaeróbico debido a la disminución de la capacidad de captar el oxígeno. Cuando los hidratos de carbono se oxidan en ausencia de oxígeno, se generan sólo 2 moléculas de ATP por milimol de carbohidratos, mientras que la presencia de oxígeno aumenta la producción de ATP a 36 moléculas de ATP por milimol. Por lo tanto, los individuos con EPOC necesitan para oxidar mayores cantidades de hidratos de carbono que los individuos sanos, para generar cantidades similares de moléculas de ATP, porque los pacientes con EPOC presentan un coste superior ATP (344). En nuestro trabajo esta situación se ha visto mejorada tras el programa de RR.

3.-Efecto sobre variables clínicas y respiratorias.

En este estudio, tras la aplicación de un programa de RR asociado o no a suplementación oral en pacientes con BQ no debidas a FQ, no se encontraron diferencias en el número de **agudizaciones totales** si se comparaban con los mismos periodos del año anterior; aunque cuando se analizaron por separado las agudizaciones graves, se observó que ningún paciente presentó agudización grave ni

a corto plazo (3 y 6 meses tras el inicio de la intervención) ni a largo plazo (12 meses tras el inicio de la intervención) frente a 3 agudizaciones graves que se presentaron en el año anterior (1 en el grupo de RR y 2 en el de RR +S).

En el estudio realizado por de Lee et al, también en pacientes con BQ no debidas a FQ a los que se aplicó un programa de RR, se observó una disminución del número de agudizaciones a largo plazo (12 meses), así como menor riesgo relativo de presentar una agudización en el grupo de pacientes que habían recibido RR; sin embargo no hubo diferencias entre los grupos en el número de días que los pacientes habían recibido antibióticos, ni en el número de días que duró la agudización, aunque sí una tendencia ($p=0,06$) en el grupo de RR a presentar menos agudizaciones que requiriesen antibióticos(184). En nuestro estudio no hemos objetivado esta disminución en el número de agudizaciones totales, aunque sí un descenso en las agudizaciones graves, en línea con el trabajo de Lee et al, (184). El hecho de que no disminuyeran el número de agudizaciones totales podría deberse a que basalmente nuestros pacientes partieron de una peor situación funcional respiratoria y peor puntuación en los síntomas de ansiedad y depresión que los pacientes incluidos en el estudio de Lee et al(184).

En pacientes con EPOC se cuenta con más evidencias a cerca del efecto de la RR sobre las agudizaciones. Así, la RR ha demostrado reducir el número de ingresos hospitalarios por agudización, así como el número de días de ingreso (162,185,194); lo que sería equivalente a la disminución de agudizaciones graves en nuestro estudio (que son las que requieren tratamiento antibiótico intravenoso, domiciliario u hospitalario).

Hay pocos estudios que evalúen el efecto de la suplementación nutricional unida a RR sobre las agudizaciones en EPOC y ninguno en BQ. En el estudio realizado por Pison et al en el que se aplicó un programa de RR asociado a suplementación nutricional y testosterona a pacientes con fallo respiratorio crónico, no se observó tampoco disminución en el número ni en la gravedad de las exacerbaciones(276).

Otra variable clínica de gran importancia a evaluar tras un programa de RR es la **disnea**, ya que puede influir notablemente en la calidad de vida de los pacientes. En nuestro estudio mejoró significativamente tras el programa de RR.

Lee et al, en pacientes con BQ en los que se estudiaron los efectos de la RR, aunque la disnea no fue evaluada como una variable independiente sino como parte del test de CVRS CRDQ, también evidenciaron una mejora de la misma tras el programa (184). En pacientes con EPOC se ha demostrado que la disnea mejora con la aplicación de programas de RR(161,162,185,209,340). Respecto al efecto de la suplementación nutricional, unida a RR, sólo se dispone de datos en pacientes con EPOC. En el estudio realizado por Gurgun et al se observó una mejora de la disnea medida por la escala mMRC tras el programa de RR, tanto en pacientes que recibieron suplementación oral como en los que no la recibieron(93). Este hecho también se ha evidenciado en nuestro estudio.

Nosotros no observamos cambios significativos en el **volumen de esputo** tras el programa de RR en ninguno de los grupos. En el trabajo realizado por Murray et al, en el que se estudió el efecto de la fisioterapia respiratoria usando un dispositivo de PEP oscilante en pacientes con BQ no debidas a FQ, se observó que tras el programa aumentaba el volumen de esputo(64). Sin embargo en el estudio realizado por Newall et al, también en pacientes con BQ no debidas a FQ, en el que se valoró el efecto de la RR unida a un programa de entrenamiento de la musculatura inspiratoria, que se asemejaba más a nuestro estudio, no se observaron tampoco cambios significativos en el volumen de esputo(183).

Observamos una leve mejoría en los **parámetros funcionales respiratorios** tras el programa de RR, en concreto, un aumento en el FEV1 y el FVC, que fue significativo respecto al momento basal en el grupo total y en el de RR, con un descenso significativo del volumen residual en todos los grupos, especialmente a los seis meses.

En los estudios realizados en BQ no debidas a FQ sobre RR, no se han observado mejoras en los parámetros espirométricos (178,179,181,183) ni en los volúmenes estáticos de los pacientes(183). En pacientes con EPOC tampoco se han objetivado mejoras en los valores espirométricos tras RR(209,340,345) o con el empleo de suplementación nutricional y testosterona en pacientes con fallo respiratorio crónico(276). En un estudio realizado en pacientes con EPOC en una unidad de cuidados intensivos, que recibieron tratamiento con un suplemento nutricional enriquecido con HMB durante 7 días, se observó una mejora de la función

pulmonar, pero ésta fue evaluada en función de los valores gasométricos y parámetros ventilatorios, ya que se trataba de pacientes sometidos a ventilación mecánica invasiva(98).

4.-Efecto sobre calidad de vida y ansiedad y depresión.

4.1.-Efecto sobre la calidad de vida.

En nuestro estudio hemos observado que el programa de RR mejoró la CVRS en pacientes con BQ no debidas a FQ y que la adición de un suplemento hiperproteico con HMB se asoció a mejoría en la CVRS. En concreto, tras la aplicación del programa, observamos mejoras significativas respecto a los valores basales: en el grupo total en los parámetros de capacidad física, vitalidad, estado emocional y síntomas respiratorios; en el grupo RR + S, en capacidad física, vitalidad y síntomas respiratorios; y en el grupo RR, en vitalidad y síntomas respiratorios. Muchos de estos efectos se mantuvieron 12 semanas después de finalizar la intervención.

El presente trabajo es el primero en evaluar los efectos de la RR junto con suplementación nutricional sobre la CVRS en pacientes con BQ, usando un test específico para BQ, el test QOLB, validado por nuestro grupo para población española(228).

Otros estudios que evalúan programas de RR en BQ no debidas a FQ, también evidencian mejoría de la CVRS(178,179,183,184). Algunos observan un aumento de la puntuación total del SGRQ (179,183) al finalizar los programas de RR y en el de Mandal et al, además, esta mejora se mantenía (aunque con menos puntuación) a las 12 semanas de finalizar la intervención. Murray et al encuentran mejoría en la dimensión de actividad del SGRQ al finalizar la RR(178)y Lee et al , (evaluada por CRDQ), también observaron una mejora en la CVRS en las dimensiones de disnea y fatiga, aunque estos efectos no se mantuvieron a los 6 y 12 meses(184).

En pacientes con EPOC la RR también ha demostrado mejorar la CVRS (161,162,185,194). En 13 ensayos clínicos realizados en pacientes con EPOC en los

que se evaluaba el efecto sobre la CVRS usando el CRDQ, se mostró una reducción inequívoca de la escala de disnea después de la RR, así como otros dominios como la fatiga, función emocional y control (211). Otros trabajos también han observado una mejora en la CVRS pero empleando el SGRQ(211); así, en los estudios realizados por Lan et al, se mostró un aumento en la puntuación total del SGRQ y en todos los dominios del mismo(209,345); Egan et al, aprecian una mejora de la puntuación total de SGRQ tras el programa de RR, y a las 12 semanas de la finalización, se mantienen los efectos sobre los dominios de impacto y actividad(340).

Gurgún et al analizaron el efecto de RR aislada comparado con RR unida a suplementación nutricional en pacientes con EPOC, y comunicaron una mejoría de la CVRS en los 2 grupos medida por SGRQ(93). También Pison et al observaron, tras RR asociada a suplementación nutricional y testosterona en pacientes con fallo respiratorio crónico, una mejoría en la CVRS medida por la puntuación total del CRDQ; no obstante, este hallazgo solo se objetivó en el grupo de las mujeres y se explicó por el mayor efecto que hacía las testosterona en este género(276).

En nuestro estudio, además, encontramos asociaciones de interés entre los diferentes parámetros evaluados y las distintas dimensiones del cuestionario de calidad de vida QOLB. La correlación positiva observada entre el número de sesiones de RR y el incremento en la escala síntomas respiratorios refuerza el hallazgo de que la RR mejora la CVRS(64,179,183,184). También encontramos una correlación positiva entre el incremento en los valores de dinamometría máxima (que mide fuerza muscular) y el incremento en la puntuación de la dimensión síntomas respiratorios. La correlación entre el incremento en la puntuación de la dimensión de vitalidad y el incremento de VO₂ por Kg y METs de la prueba de esfuerzo, apoyarían la relación entre CVRS y capacidad de esfuerzo.

4.2.-Efecto sobre ansiedad y depresión.

En nuestro estudio no encontramos diferencias estadísticamente significativas en las puntuaciones del test HADS para ansiedad y depresión después de la intervención, aunque sí se observó una tendencia a la mejoría. Sin embargo, sí

encontramos correlaciones entre los incrementos en las puntuaciones de las escalas de actividad física, vitalidad y síntomas respiratorios del test QOLB y el descenso en la puntuación del test HADS para ansiedad y entre el incremento en la puntuación de la dimensión síntomas respiratorios, con el descenso en la puntuación del test HADS para depresión.

Aunque son pocos los estudios que han evaluado los síntomas de ansiedad y depresión en pacientes con BQ, se ha comunicado en éstos una alta prevalencia de síntomas ansiosos y depresivos(91,232–234). Estudios previos de nuestro grupo, demuestran una elevada prevalencia de síntomas de depresión (12,7%) y ansiedad (18,0%) en estos pacientes lo que condicionaba, además, una peor calidad de vida(91,233). Acerca del efecto que provoca la RR en pacientes con BQ en los síntomas psicológicos hay muy pocas evidencias. Sólo el estudio realizado por Lee et al recoge esta variable, utilizando la escala HADS y tampoco observaron mejoras significativas tras el programa de RR (184). En comparación con los datos de Lee et al (184), nuestros pacientes presentaron, básicamente, una puntuación más alta (peor) tanto para síntomas de ansiedad como de depresión.

Los programas de RR en pacientes con EPOC han demostrado beneficios psicoemocionales, mejorando los síntomas de ansiedad y depresión(161,185,194). Griffiths et al, comparó la adición de un programa de RR con la atención habitual y demostró una mejora significativa en los síntomas de ansiedad y depresión, medida por la escala HADS(212).

Respecto al efecto del empleo de suplementación nutricional asociada a RR sobre los síntomas de ansiedad y depresión, no hay estudios publicados en pacientes con BQ. En pacientes con EPOC, Gurgun et al objetivaron una mejora significativa en la puntuación del test HADS para ansiedad en los grupos de RR y RR más suplementación, y una mejora significativa en la puntuación para depresión, solo en el grupo de RR(93). El hecho de que básicamente los pacientes del estudio de Gurgun et, en el grupo de suplementación, tuvieran una puntuación significativamente más alta para ansiedad que el grupo de RR(93) y más alta también que los pacientes incluidos en nuestro estudio, podría haber condicionado los resultados.

5.-Variables asociadas a mejor respuesta al programa de RR

Se analizaron qué variables basales de nuestros pacientes se asociaban a una mejor respuesta al programa de RR (en términos de mejora de más de 75 ml/min en el test de esfuerzo cardiopulmonar). Predijeron una mejor respuesta al programa de RR: presentar peor puntuación en la dimensión de actividad física y síntomas respiratorios del test QOLB, tener mayor puntuación en el cuestionario Predimed para dieta mediterránea, haber asistido a más sesiones de RR, tener mayores niveles de isoprostanos y tener mayor puntuación (más síntomas) en el test HADS para depresión y ansiedad. No obstante, en el estudio multivariante, solo las variables número de sesiones de RR y puntuación en la escala de síntomas respiratorios del cuestionario QOLB, mantuvieron la significación estadística.

En un reciente estudio realizado por Zanini et al también se analizaron predictores de eficacia de los programas de RR, en términos de mejora de CVRS, disnea y capacidad de esfuerzo (evaluada por la distancia recorrida en el test de marcha de 6 minutos). Se llegó a la conclusión de que el sexo masculino, haber presentado más de 2 agudizaciones en el año previo y tener un cociente entre FEV1/FVC por debajo del 70% eran predictores independientes de la eficacia. Es decir, los pacientes con mayor gravedad (mayor obstrucción al flujo aéreo o mayor número de reagudizaciones) presentaron mayores incrementos en la distancia del test de marcha (346).

La relación entre la mayor asistencia a sesiones de RR y el mayor incremento de capacidad de esfuerzo y de CVRS, en concreto con la escala de síntomas respiratorios, refuerza el hecho anteriormente expuesto de que los programas de RR en pacientes con BQ no debidas a FQ, mejoran la CVRS (178,179,183,184) y la capacidad de esfuerzo(178,179,183,184).

Otro aspecto interesante de nuestro estudio fue que los pacientes que tuvieron basalmente más síntomas de ansiedad y depresión tuvieron mayores incrementos en la capacidad de esfuerzo. En este sentido encontramos asociaciones entre los incrementos en las puntuaciones de las dimensiones de actividad física,

vitalidad y síntomas respiratorios del cuestionario QOLB, con descensos en la puntuación del test HADS para ansiedad y de la dimensión síntomas respiratorios con el descenso en la puntuación del cuestionario HADS para depresión. Como ya se expuso anteriormente, el único estudio que en BQ ha valorado los síntomas de ansiedad y depresión, fue el realizado por Lee et al y no encontró diferencias en las puntuaciones tras la RR(184). Sin embargo, Gurgun et al, en pacientes con EPOC, encuentran que los sujetos que basalmente tenían más síntomas de ansiedad fueron los que mejoraron más en estos síntomas tras el programa de RR(93), al igual que ocurre en nuestro estudio.

Otro hecho a destacar ha sido que el presentar basalmente una mayor puntuación en el cuestionario Predimed de dieta mediterránea predecía un mayor incremento en la capacidad de esfuerzo tras el programa de RR. En otro estudio de nuestro grupo, con pacientes con BQ no FQ, se concluyó que una mayor adherencia a la dieta mediterránea se asociaba con una menor probabilidad de tener síntomas de ansiedad y sobre todo de depresión(91).

6.-Efecto sobre marcadores de inflamación y estrés oxidativo.

6.1.-Efecto sobre marcadores de inflamación .

En este estudio no hemos objetivado modificaciones significativas de la mayoría de los marcadores de inflamación evaluados, en los pacientes sometidos a RR (ni el grupo de RR aislada ni en el aleatorizado a RR más suplementación) tras finalizar la misma, ni tres meses después.

Al igual que en otros trabajos previos(47,114,243,270) hemos observado que los niveles de citoquinas (IL-6, TNF α , PCR) en pacientes con BQ, incluso en situación de estabilidad, están elevados basalmente respecto a un grupo control, lo que orienta a que en estos sujetos existe un estado proinflamatorio crónico subclínico. Tras la RR, el comportamiento de los diferentes marcadores evaluados no fue igual para todos. Así, los valores de TNF alfa tendieron a descender (tanto en el grupo total como en los subgrupos) al final de las 12 semanas de la RR y a volver a sus niveles

basales en la semana 24. Para la IL-6, en el grupo RR+S, la tendencia fue similar a la del TNF alfa, sin embargo, observamos un incremento significativo a los seis meses de los niveles de IL-6 solo en los pacientes aleatorizados a RR aislada. La PCR también descendió (rozando la significación estadística) especialmente en el grupo suplementado, tanto a las 12, como a las 24 semanas respecto a la basal.

No existen estudios parecidos en pacientes con BQ, no obstante, en un modelo similar (EPOC) varios estudios han demostrado que el ejercicio agrava los niveles de mediadores inflamatorios sistémicos (347–349). La respuesta inflamatoria sistémica en respuesta al ejercicio, en pacientes con EPOC, se produce incluso después del ejercicio submáximo, como por ejemplo el test de marcha de 6 minutos(350). No obstante, Mercken et al demostraron que el ejercicio de musculatura de miembros inferiores en pacientes con EPOC no provocó elevación en niveles plasmáticos de IL-6, lo que sugiere que son los músculos respiratorios, en lugar de los músculos periféricos, los responsables de la elevación de la IL-6 durante el ejercicio(349).

Al igual que nosotros, Rodriguez et al, observaron en pacientes con EPOC graves que, aunque los niveles de citoquinas plasmáticas se encontraban elevadas frente a los controles, basalmente, tras un periodo de rehabilitación de 8 semanas, los niveles no se modificaron en respuesta al entrenamiento(351).

Laviolette et al no objetivaron tampoco mejorías en el peso o en los marcadores de inflamación evaluados (PCR, IL6) en pacientes con EPOC que se sometieron a un programa de RR + un suplemento oral proteico a base de proteína del suero láctico (20 g), comparado con una cantidad similar de caseína(302).

Por el contrario, Sugawara et al, observaron que la adición de un suplemento nutricional enriquecido con proteínas del suero láctico, ácidos grasos omega3 y vitaminas antioxidantes (A,E y C) potenció los efectos del entrenamiento de intensidad moderada (40-50% del consumo máximo de oxígeno) sobre la inhibición de la inflamación sistémica (con descensos de marcadores como la PCR, IL-6, IL-8 y TNF-alpha) y sobre el peso (aumento de masa grasa) con respecto a un grupo control sometido solo a entrenamiento en pacientes con EPOC (95). Las proteínas del suero láctico, tienen la capacidad de actuar como antioxidantes y antiinflamatorios

inhibiendo la producción de citoquinas inflamatorias como TNF alfa e IL-6 en ratas, o en monocitos humanos(352).

Este mismo grupo también observó un descenso de PCR, IL-6, IL-8 y TNF alpha asociado a incrementos en la masa magra, en pacientes desnutridos con EPOC a los que aportaban un suplemento sin proteínas del suero láctico comparado con un grupo control (94). No está claro, por tanto, si fue únicamente la suplementación nutricional aislada, el tipo de nutrientes (proteínas del suero láctico, ácidos grasos omega3, vitaminas...) , o la combinación con el ejercicio la que favoreció el descenso de los marcadores de inflamación en estos trabajos. Cabe destacar que, a diferencia de nuestro estudio, en los trabajos de Sugawara, la mayoría de los pacientes presentaban desnutrición, en general, y de masa magra, en particular, lo que podría condicionar una mayor respuesta “antiinflamatoria” tras la suplementación. Se sabe que los niveles elevados de citoquinas inflamatorias, como IL-6, IL-8 y TNF alfa, se relacionan con una mayor pérdida de masa muscular y mayor pérdida de peso(94). Se han constatado niveles elevados de TNF-a en suero en pacientes con EPOC(353), producido por monocitos periféricos. También que pacientes con EPOC desnutridos, presentaban niveles séricos elevados de citoquinas inflamatorias, tales como IL-6 e IL-8(354,355). El TNF alfa se ha implicado en la inducción de la apoptosis de células del músculo esquelético(356).

Existen pocos trabajos que evalúen el efecto del HMB sobre marcadores de inflamación y la mayoría están realizados en deportistas, a corto plazo, o in vitro.

En modelos celulares la adición de HMB reduce la proliferación en sangre periférica de células mononucleares y la producción de citoquinas, in vitro, reduciendo la liberación de SOD(357).

En un grupo de deportistas sometidos a entrenamiento, la suplementación con HMB pueden atenuar la respuesta inflamatoria al ejercicio intenso (con ausencia de elevación del TNF alfa y de IL-6), lo cual puede reducir el tiempo de recuperación después de un ejercicio intenso (358,359). Por el contrario, en un estudio en jugadores de voleibol adolescentes, en el que valoraron los efectos de 3 gramos diarios de HMB-Ca, no se produjeron cambios en los mediadores inflamatorios (antagonista del receptor de IL-6 e IL-1) con la suplementación con HMB-Ca(360).

En un estudio realizado a corto plazo (7 días) en pacientes con EPOC, en una unidad de cuidados intensivos con ventilación mecánica, la suplementación con 3 gramos de HMB se asoció con un descenso de leucocitos y PCR respecto a un grupo control(98).

La ausencia de elevación de IL-6 en el grupo suplementado, a diferencia del sometido a RR aislada, podría estar favorecido por la adición del HMB.

GPR55 es un receptor de membrana acoplado a proteínas G que se expresa en una gran variedad de tejidos, entre ellos las células del sistema inmune como macrófagos y neutrófilos, y cuya activación parece tener propiedades anti-inflamatorias(361). Este receptor es activado por lípidos de señalización, siendo el lisofosfatidil-inositol su principal ligando(362). Sin embargo, GPR55 tiene también sensibilidad a cannabinoides endógenos, como el 2-araquidonil-glicerol, que es el principal ligando del receptor cannabinoide de tipo 2 (CB2) (363). El receptor CB2, por su parte, también ha sido relacionado con procesos anti-inflamatorios(364,365). Es más, recientemente se ha propuesto un "cross talk" entre ambos receptores en la modulación de la respuesta inmune (366). En concreto, tanto GPR55 como CB2 están expresados en neutrófilos, y su cooperación parece necesaria en una adecuada modulación de la respuesta inmune tanto en los procesos polarización y migración de neutrófilos como en la degranulación y producción de especies reactivas de oxígeno.

Dado que la inflamación en las BQ es predominantemente por activación de neutrófilos, quisimos evaluar si la expresión de estose receptores se modula con la rehabilitación y la suplementación nutricional. Tras tres meses de rehabilitación en ambos grupos (con o sin suplementación) objetivamos un aumento de la expresión del tanto de GPR55 como de CB2 que rozó la significación estadística ($p=0.06$) y que se mantuvo en los tres meses posteriores de seguimiento. Aunque evaluamos este parámetro en leucocitos de sangre periférica, y no en muestras respiratorias, la tendencia apoya un posible efecto anti inflamatorio de la RR.

La ausencia de diferencias significativas sobre los marcadores de inflamación en nuestro estudio pueden estar motivados por múltiples factores como pueden ser la población estudiada (eran pacientes con BQ, con una afectación moderada-severa de la enfermedad respiratoria y ausencia de desnutrición en función del IMC),

el tamaño muestral (es posible que aumentándolo hubiéramos encontrado algunas diferencias en las tendencias observadas en algunos marcadores como el GPR55, el CB2 o la PCR), la intensidad, tipo (endurance o resistencia) y la duración del ejercicio aplicado (es posible que menores o mayores intensidades podrían condicionar resultados diferentes), la suplementación aplicada (dosis de HMB -1,5 vs 3 gramos- o de proteínas(97,279) y, también, del momento de extracción respecto a la realización del ejercicio físico (ya que la mayoría de los estudios en deportistas se realizan inmediatamente después o durante el ejercicio) no tras semanas de rehabilitación y en situación de reposo.

La adiponectina, es una adipocitoquina que no sólo regula el metabolismo de lípidos y la glucosa, sino también la homeostasis energética. En pacientes con BQ, con depleción de masa magra, se encuentra elevado. Numerosas condiciones pueden afectar la regulación de la adiponectina en pacientes con BQ incluyendo la composición corporal(89).

En nuestro estudio los niveles de adiponectina se incrementaron significativamente, tras tres meses de RR en el grupo de RR + HMB y a los seis meses en ambos grupos. En un estudios previos, realizados en diferentes poblaciones, no siempre se ha objetivado que el ejercicio (actividad física) aumentase los niveles circulantes de adiponectina y sus receptores en los tejidos sensibles a la insulina como el tejido adiposo, hígado y músculo esquelético(367). Al igual que para otros biomarcadores estudiados, la interpretación de los datos es dependiente de múltiples factores, incluyendo la enfermedad de base estudiada, los tipos de ejercicio, la intensidad (baja, moderada o intensa) y la duración del ejercicio (a corto vs largo plazo) y el sexo. Por ejemplo, en sujetos sanos y jóvenes, parece que el ejercicio aeróbico a corto y largo plazo no altera los niveles plasmáticos de adiponectina(368), mientras que el entrenamiento a largo plazo de resistencia, sí que aumenta (en plasma) la adiponectina en personas obesas (369), o con alteraciones del metabolismo hidrocarbonado(370). Por otro lado, algunos estudios realizados por otros grupos han demostrado que el ejercicio aeróbico no modificó la expresión de adiponectina en relación a presentar obesidad, resistencia a la insulina, diabetes tipo 2, sexo femenino o en pacientes sometidos a rehabilitación tras infarto

coronario(371,372). Curiosamente, Fatouros et al han observado que sólo el ejercicio de resistencia de moderada intensidad, no el de baja intensidad, aumentó los niveles de adiponectina del plasma en sujetos inactivos, lo que sugiere que la intensidad del ejercicio puede ser un factor importante en la expresión de adiponectina así como el nivel de entrenamiento del que se parte(373).

No existen trabajos ni en pacientes con BQ ni en EPOC que evalúen el efecto de la RR sobre la adiponectina. Además, la regulación de la adiponectina en pacientes con BQ, podría ser incluso más complejo por estar afectado por otros factores como infecciones pulmonares frecuentes, la inflamación, el aumento del estrés oxidativo y las alteraciones de la composición corporal(118,119). Algunos investigadores han postulado que la adiponectina podría estar menos afectada por el tejido adiposo visceral o insulina en pacientes con enfermedades crónicas(118,119).

Como ya describimos previamente, los pacientes desnutridos en función del índice de masa magra, tuvieron niveles de adiponectina más elevados que los normonutridos. Según este criterio, y aunque ambos grupos la incrementaron tras el tratamiento rehabilitador, la elevación fue significativamente mayor en el grupo de los desnutridos frente al resto. Además, el incremento en la adiponectina se correlacionó con el de prealbúmina y la fuerza muscular. Todos estos datos orientan a que parece existir una respuesta positiva de la adiponectina al entrenamiento en pacientes con BQ, que puede ser aún mayor en los pacientes con depleción muscular.

6.2.-Efecto sobre marcadores de estrés oxidativo.

El estrés oxidativo se cree que desempeña un papel importante en la fisiopatología de las BQ no debidas a FQ(374). La inflamación crónica de la vía aérea conduce a la liberación de citocinas proinflamatorias que a su vez pueden desencadenar una prolongada liberación de ROS y elevar los niveles de marcadores de estrés oxidativo.

Al igual que en trabajos previos de nuestro grupo(130), hemos observado, basalmente, niveles elevados de isoprostanos y TBARS y descenso de los niveles de la enzima superóxido dismutasa y de la capacidad antioxidante total de los pacientes con BQ, respecto a controles.

Tras el tratamiento rehabilitador observamos un descenso (no significativo) de la CAT a los tres meses, y un ascenso posterior, superando (tampoco alcanzó diferencias significativas) los valores basales a los seis meses en los dos grupos estudiados (sin influencia del suplemento nutricional). A los seis meses las diferencias que se observaban con respecto a los controles desaparecieron y el descenso a los tres meses coincidió con una reducción de los niveles de vitamina E plasmáticos que fue significativa en el grupo de RR. De forma especular a lo que le ocurre a la CAT, los niveles de TBARS se elevaron a los tres meses y descendieron respecto a la basal a los seis meses (aunque sin alcanzar diferencias significativas). No obstante, el descenso a los seis meses de los TBARS correlacionó significativamente con el incremento de la CAT. Todo ello podría orientar a que el ejercicio en la RR favorece un aumento del estrés oxidativo y del consumo de antioxidantes, que puede recuperarse o incluso mejorarse con el tiempo. Jackson et al observaron que, en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática, sometidos a ejercicio de baja intensidad, decrecieron en los niveles de CAT a corto plazo (375).

De nuevo no existen trabajos que evalúen marcadores del estrés oxidativo en pacientes con bronquiectasias sometidos a programas de ejercicio. No obstante, en el modelo similar del EPOC existen numerosos estudios que evalúan su efecto tanto a nivel sistémico como en tejido muscular. El ejercicio incrementa la captación de oxígeno entre 10 y 20 veces y promueve la generación de ROS y radicales libres que pueden actuar sobre las proteínas, los lípidos o el ADN(159,160,376,377). Varios estudios mostraron una respuesta de aumento del estrés oxidativo debido a la peroxidación de lípidos y mayor oxidación de proteína después del ejercicio en pacientes con EPOC(159,160,376,377). La generación de estos productos, tras el ejercicio, parece producido mayoritariamente por el propio músculo(376), aunque existe un debate en la literatura sobre su producción en otros tejidos (como el endotelio vascular) o en las células sanguíneas y en el plasma (152). Una actividad antioxidante inadecuada y el manejo ineficiente mitocondrial de oxígeno después del ejercicio también puede conducir a estrés oxidativo.(159).

No obstante, hay muchas discrepancias entre los estudios sobre el estrés oxidativo inducido por el ejercicio en pacientes con EPOC, dependiendo de la

población estudiada, del tipo e intensidad de ejercicio, de si se evalúa a corto o largo plazo y de los biomarcadores empleados (sistémicos o a nivel muscular)(345). Couillard et al observaron que el ejercicio muscular realizado hasta el agotamiento puede producir un aumento del estrés oxidativo, medido en biopsias musculares mediante la determinación de la peroxidación lipídica (TBARS) y las proteínas carboniladas, con un descenso en los mecanismos antioxidantes (actividad de glutatión peroxidasa)(378). Sin embargo, Rabinovich et al no objetivaron, tras un periodo de entrenamiento, un incremento en la peroxidación lipídica a nivel muscular(379). El mismo grupo si objetivó un descenso en los niveles de glutatión en pacientes desnutridos sometidos a un programa de ejercicio durante 8 semanas, frente a los normonutridos y controles, sugiriendo que la depleción de GSH jugaría un papel importante en la pérdida de masa muscular en pacientes con EPOC(380).

Van Helvoort et al observaron que el oxígeno suplementario, a corto plazo, puede evitar la inducción de estrés oxidativo en el ejercicio (peroxidación de lípidos del plasma, oxidación de proteínas y la capacidad antioxidante total) en pacientes con EPOC sin hipoxemia y con pérdida de masa muscular y atenúa la respuesta en plasma de la IL-6(381).

Rodriguez et al, observaron en pacientes con EPOC graves que, los niveles de marcadores de peroxidación lipídica o proteica (proteínas carboniladas o nitratos) en plasma fueron similares en pacientes y controles, basalmente, y que éstas últimas se redujeron significativamente tras un programa de ejercicio de 8 semanas. Por el contrario, las proteínas carboniladas medidas en biopsias musculares, sí estuvieron elevadas y no descendieron tras un periodo de rehabilitación de 8 semanas en los pacientes. Los autores concluyeron que en pacientes con EPOC graves, el entrenamiento con ejercicios de alta intensidad podría mejorar la capacidad de ejercicio evitando el aumento del estrés oxidativo muscular(351).

En el estudio de Tohoku et al, tras un periodo de rehabilitación de 8 semanas los pacientes con EPOC con mayor severidad ($FEV1 < 30\%$), incrementaron los niveles urinarios de 8-hidroxido-oxiguanosina (un marcador de daño en DNA) a diferencia de los pacientes menos graves donde no se observó ningún cambio significativo la peroxidación de lípidos en eritrocitos ni en los niveles urinarios de orina 8-hidroxido-

oxiyanosina. Por tanto, la severidad de la enfermedad es otro factor que puede modular la respuesta oxidativa al ejercicio(382) .

Al igual que en nuestro trabajo, Lavolette et al tampoco objetivaron cambios significativos en los marcadores de oxidación evaluados (oxidación de proteínas y glutatión en sangre) en pacientes con EPOC que se sometieron a un programa de RR + un suplemento oral proteico a base de proteína del suero láctico (20 g) comparado con una cantidad similar de caseína(302). La falta de cambio de glutatión puede ser debida al uso de dosis relativamente bajas del suplemento, o en su defecto, puede ser debida a que los valores en sangre no reflejen adecuadamente los cambios en las células inflamatorias o en otros tejidos.

Aunque los TBARS son empleados como marcadores de peroxidación lipídica, parece que la medición de isoprostanos en fluidos biológicos (como el plasma o la orina) podría ofrecer una aproximación más precisa del estrés oxidativo “in vivo” considerándose el patrón oro para medirlo(152,383) . Sin embargo, no existen trabajos en la literatura que evalúen los niveles de isoprostanos como marcadores de estrés oxidativo en pacientes con bronquiectasias o EPOC sometidos a programas de rehabilitación.

En nuestro trabajo hemos objetivado aumento de los niveles plasmáticos de isoprostanos a los tres meses (no significativo) y significativo a los seis meses en los dos grupos .

En numerosos estudios humanos y animales se han comunicado incrementos en los niveles plasmáticos de isoprostanos a corto plazo tras la realización de ejercicio(152). En pacientes con fibrosis pulmonar idiopática, sometidos a ejercicio de baja intensidad, se objetivaron niveles de isoprostanos elevados basalmente, un incremento en los niveles urinarios de isoprostanos y un descenso en plasma de CAT tras ejercicio a corto plazo (375).

Existen pocos estudios que evalúen el comportamiento de los isoprostanos en plasma a medio o largo plazo tras programas de entrenamiento en humanos y ninguno en pacientes con patologías respiratorias. No obstante, en general, no se han observado cambios significativos en los niveles. Por el contrario, parece que la medición de isoprostanos en orina podría descender a largo plazo tras el entrenamiento crónico(152), aunque tampoco existe unanimidad en los resultados ,

pudiendo elevarse, especialmente, si el nivel de ejercicio se extiende a intensidades demasiado elevadas.

En cualquier caso existe evidencia de que las ROS podrían tener efectos positivos y negativos en las células del músculo esquelético. Los efectos nocivos, tales como una reducción de fuerza y aumento de atrofia muscular, parecen ocurrir especialmente después del ejercicio vigoroso no regular, mientras que el entrenamiento regular podría tener efectos positivos que influyen en los procesos celulares que conducen a la expresión creciente de antioxidantes. La producción de ROS inducida por el ejercicio, también puede ser una importante señal para activar la adaptación de las células del músculo al ejercicio(384).

Los isoprostanos no serían solo marcadores de estrés oxidativo si no que pueden ejercer acciones biológicas regulando la respuesta al ejercicio.(152) Por tanto, el incremento de los isoprostanos observado en nuestros pacientes podría no ser una respuesta negativa.

En resumen, nuestros pacientes presentaron biomarcadores de inflamación y estrés oxidativo, respecto a los controles, más elevados. Aunque se observó una tendencia a disminuir tras la RR, no objetivamos cambios significativos en los marcadores de inflamación con la rehabilitación pulmonar (salvo IL6, que se elevó especialmente en el grupo no suplementado).

Los niveles de adiponectina se elevaron tras la RR, siendo el incremento mayor en los pacientes con desnutrición de masa magra. La suplementación no influyó en los resultados.

La RR parece aumentar los marcadores plasmáticos de peroxidación lipídica (Isoprostanos) a largo plazo. La adición de suplemento hiperproteico enriquecido con HMB no parece modular la respuesta sobre los marcadores oxidación.

Son necesarios más estudios para evaluar el posible significado clínico de estos hallazgos.

7.- Acuerdo entre medidas de composición corporal

En nuestro estudio hemos analizado la concordancia y el grado de acuerdo existente entre las diferentes técnicas usadas para valorar la composición corporal.

Esta evaluación es importante ya que existen trabajos que sugieren que la pérdida de masa magra se asocia a mayor gravedad de la enfermedad respiratoria(23,89,385). Por tanto, se hace necesario contar con técnicas validadas, precisas y sencillas de utilizar en la práctica clínica, que estimen adecuadamente la cantidad de masa magra corporal y sus cambios en el tiempo. Aunque sí se ha evaluado en personas con FQ, y en EPOC(260) no se ha estudiado, hasta la fecha, en pacientes con bronquiectasias no FQ y tampoco existen estudios prospectivos que observen el cambio en función del tiempo o de diferentes intervenciones (como es el caso de la RR).

Debido a la mayor complejidad y coste de la DXA frente a técnicas más simples (como son la antropometría y la bioimpedancia) quisimos comparar éstas últimas con la primera (considerada como “técnica oro” en la práctica clínica). Las ventajas potenciales de DXA para evaluar la composición corporal incluyen la alta precisión(386), presentar una buena concordancia con los resultados obtenidos usando el modelos de los 4 compartimientos(387), una buena reproducibilidad a corto plazo(273), y que permite valorar la composición corporal total ya que se realiza un escaneo de todo el cuerpo. Se ha planteado en diferentes estudios si se podría reemplazar la DXA por la BIA o por otras medidas con una exposición mínima de rayos X en una población ya muy expuesta(268).

Observamos una alta concordancia estadística entre las pruebas (coeficientes de correlación intraclase) en los valores de peso, masa magra y grasa en el momento basal; por el contrario los resultados mostraron una menor concordancia para los valores segmentales y para los datos evolutivos (cambios observados a los 3 y 6 meses tras la RR).

No obstante, a pesar de la alta concordancia, se observó que la antropometría y, especialmente, la impedanciometría tienden a sobrestimar la masa magra e infraestimar la masa grasa.

No hay trabajos que evalúen la exactitud de las diferentes técnicas de valoración de composición corporal en pacientes con BQ no debidas a FQ. No obstante, en FQ, varios estudios afirman que la impedanciometría no puede sustituir a la densitometría como técnica para evaluar la composición corporal a nivel individual o en investigación(247,268), debido a que no mide con exactitud la masa magra ni grasa. En concreto, en el estudio realizado por Ziai et al, en adultos con FQ, se observó que la impedanciometría sobrestimó la masa magra (en unos 3,2 kg de media) e infraestimó la masa grasa (en más de 1,3 kg)(268) . En nuestro trabajo la media de sobreestimación de la impedancia fue aún mayor frente a la DXA (de 4,67 kg) y se distribuyó homogéneamente en función de los valores de masa magra. A nivel clínico esta sobreestimación hizo que un 66% de pacientes (n= 4) que tenían índices de masa magra bajos en la densitometría fueran catalogados inapropiadamente como normonutridos por impedanciometría. Este porcentaje fue superior al observado con la antropometría (33 %). King et al, también en adultos con FQ, compararon la impedanciometría y la antropometría con la densitometría, concluyendo que ambas técnicas no medían correctamente la masa magra en estos pacientes(247). La plicometría sobrestimó la masa magra en casi 2,4 kg de media respecto a la DXA. En nuestro estudio, la antropometría también sobrestimó la masa magra con unos valores muy parecidos (2,35 kg de media) y se distribuyó homogéneamente en función de los valores de masa magra. Las mediciones del espesor del pliegue cutáneo estiman la masa magra y grasa mediante la suposición de que el tejido adiposo subcutáneo representa una proporción constante de la grasa corporal total, y que los sitios seleccionados para la medición son representativos del grosor medio de tejido adiposo subcutáneo a través todo el cuerpo (272). Estos supuestos pueden no ser válidos en todas las condiciones, porque el grado en el que el tejido adiposo subcutáneo refleja la grasa corporal total puede cambiar con la edad, el género, la raza y la enfermedad(273). Por otro lado no hay ecuaciones de predicción desarrolladas y validadas para la estimación de la composición corporal a partir de mediciones de pliegues cutáneos en diferentes enfermedades, como es el caso de las BQ no FQ. Otras limitaciones de esta técnica incluyen la variabilidad inter e intraobservador (273), no obstante, en nuestro caso siempre fueron realizados por el mismo investigador. En nuestro estudio, los pliegues cutáneos tendían a

sobreestimar la masa magra en adultos con BQ. De hecho, 2 personas fueron inapropiadamente catalogados como normales cuando presentaban desnutrición según índice de masa magra.

Chomtho et al, evaluaron el uso de la antropometría del brazo, en comparación con la densitometría, en niños sanos y niños con FQ, concluyendo que la antropometría del brazo presenta menor exactitud para la determinación de masa magra segmental y total. Los resultados fueron mejores para la determinación de masa grasa(388).

En el trabajo de King, los resultados de la medición de masa magra por bioimpedancia, respecto a DXA, dependieron de la fórmula empleada. Así, la infraestimó con la de Luganski y la sobreestimó con la de Segal, especialmente en mujeres (+ 4 kg)(247). Las ecuaciones de predicción usadas para calcular la composición corporal han sido desarrolladas y validadas, generalmente, en individuos sanos. No hay ecuaciones de predicción para las mediciones del espesor del pliegue cutáneo o para BIA que hayan sido desarrollados y validados específicamente para su uso en pacientes con BQ(247) aunque sí para personas con EPOC(260,389,390). Es necesario desarrollar ecuaciones en enfermedades específicas como las BQ,(391–393). No obstante, es importante destacar que la mayoría de los aparatos de BIA utilizan ecuaciones diferentes de predicción para las estimaciones de los parámetros de composición corporal y que, con frecuencia, los detalles de estas ecuaciones no están disponibles para los usuarios. Como estas ecuaciones se formulan basándose en datos poblacionales concretos, pueden contribuir al error en las mediciones de la composición corporal(247).

En un estudio realizado en 24 sujetos sanos, comparándolos con 24 pacientes con EPOC, y aplicando también tres técnicas de valoración de la composición corporal (pliegues, BIA y DXA), observaron que en el grupo de sujetos sanos, la composición corporal no fue significativamente diferente cuando se comparó BIA o antropometría con DXA; sin embargo, en sujetos con EPOC, al igual que en nuestro estudio, los valores de masa grasa fueron significativamente mayores y para masa magra significativamente menores, cuando se comparó BIA con DXA. Por el contrario,

no hubo diferencias entre los valores de estas variables cuando se comparó la antropometría con DXA(269).

A diferencia de otros trabajos en los que solo se valoraba la composición corporal basalmente, nosotros hemos estudiado la evolución de los datos obtenidos por estas tres técnicas, tras la realización de la RR, apreciándose menor concordancia de los valores evolutivos respecto a los basales. Asumiendo que el error de la plicometría y de la BIA es constante en el tiempo, estas diferencias no deberían tener un impacto significativo, si se comparan las medidas de la composición corporal de una visita a la otra. En nuestro trabajo la masa magra aumentó de media 0.8 kg en tres meses (al finalizar la RR), medido por DXA, frente a 0.2 kg por impedancia, siendo los valores más parecidos a los obtenidos por antropometría (0.86 kg). No obstante, a nivel individual, no hubo tanta diferencia (ya que los coeficientes de correlación fueron similares entre BIA y DXA y plicometría y DXA). En el estudio realizado por Meer et al, en el que se valoraron los cambios en la masa magra mediante la determinación de pliegues cutáneos en niños con FQ desnutridos, tras un programa de ejercicio físico, concluyeron que este método es aplicable para detectar cambios en la masa magra independientemente de la gravedad de la enfermedad(394). En una población muy diferente, niños con obesidad, también se evaluaron los cambios en la composición corporal tras un programa de ejercicio de un año de duración, empleando para ello los pliegues cutáneos(370). También Stettler et al evaluaron prospectivamente la composición corporal utilizando varias técnicas como la de doble agua marcada, plicometría y BIA; el estudio mostró concordancia para la masa magra pero no para la masa grasa(395).

Respecto a la composición segmental, el grado de concordancia entre impedanciometría y densitometría fue mayor en la masa grasa (con CCI aceptables) que en la magra (con coeficientes muy bajos en brazos, moderados en tronco y razonables en piernas). No obstante, las diferencias medias fueron elevadas en la masa magra de las piernas y del tronco. Ling et al, en Holanda, estudiaron 484 sujetos sanos y concluyeron que la concordancia entre el BIA y el DXA fue muy alta para la masa magra, en brazos y piernas, (CCIs mayores a 0.8) y algo menor para el tronco (CCIs mayores a 0.7)(261). No obstante, a pesar de encontrar CCI elevados también

apreciaron diferencias medias altas entorno a 3 kg a favor del DXA. De nuevo es posible que las fórmulas empleadas para las personas sanas puedan no ser aplicables para pacientes con enfermedades crónicas, en los que el componente inflamatorio es importante, como es el caso de las BQ.

Las limitaciones de DXA incluyen la falta de portabilidad de los equipos (lo que significa que los sujetos sólo se pueden evaluar en centros que tienen un escáner DXA); la exposición a la radiación asociada a la exploración (aunque a una dosis muy pequeña); o que requiere que el paciente esté tumbado y quieto durante unos minutos (pudiendo limitarse su aplicación en pacientes con enfermedad pulmonar grave que no puedan evitar toser durante la exploración). Otra limitación potencial de la DXA es que la estimación de la masa magra asume una hidratación constante, que puede no ser real en determinadas edades y en algunos estadios de la enfermedad(386). No obstante, en nuestra serie, ningún paciente tenía signos clínicos de edema o de insuficiencia cardíaca ni estaba embarazada, por lo que es probable que estos factores no afecten a la exactitud de las mediciones DXA en nuestros adultos con BQ. Otras limitaciones son que las estimaciones de la composición del cuerpo pueden diferir entre los sistemas DXA de los distintos fabricantes comerciales(396).Nosotros empleamos el mismo aparato tanto antes como después de la RR.

En conclusión, la antropometría y, sobre todo, la impedanciometría tiende a sobrestimar la masa magra por lo que podrían clasificar a los pacientes inapropiadamente como normonutridos teniendo depleción de la misma. Ante estos resultados, dada su simplicidad y precisión en manos expertas, la plicometría podría ser una opción razonable y barata.

Fortalezas y limitaciones

Nuestro estudio tiene las siguientes fortalezas:

A.)Se trata de un estudio prospectivo aleatorizado de intervención con un programa estructurado de tres meses de duración y con una ampliación del seguimiento hasta los 6 meses y en algunos aspectos hasta los 12 meses.

B.)Es el primero en evaluar la composición corporal de los pacientes con BQ en RR con o sin suplementación, y con la técnica de referencia en la práctica clínica (DXA) y, además, la compara con diferentes técnicas simples para la práctica clínica: BIA y antropometría.

C.)Controla la dieta seguida por los pacientes.

D.)Proporciona mediciones de la calidad de vida y la presencia de síntomas psicológicos de depresión y ansiedad, por cuestionarios validados.

E.)Valora la fuerza muscular por dinamometría y determinaciones analíticas relacionadas del metabolismo muscular, adiposo y marcadores de inflamación y oxidación.

F.)Incluyó un grupo control sano para algunas determinaciones en el momento basal.

G.)Se evaluó la actividad física por diferentes medios: cuestionario IPAQ y acelerómetros.

H.)La capacidad de esfuerzo está medida con la técnica de referencia para ello: la prueba de esfuerzo cardiorrespiratoria.

En cuanto a las limitaciones, podríamos destacar:

A.)La fuerza muscular solamente se evaluó mediante dinamometría, se podrían haber aportado más datos mediante la determinación de la fuerza de las extremidades inferiores o de los músculos respiratorios.

B) Los niveles de miostatina solamente se midieron en plasma y no en biopsias musculares.

C)El estudio no es doble ciego, aunque en ese caso, habría sido muy difícil asignar un suplemento con características similares, pero sin nutrientes.

D) Aunque el tamaño de la muestra era suficiente según los cálculos previstos, una muestra más grande podría haber confirmado mayores diferencias.

E) algunos datos presentaban dispersión (corregido mediante transformación logarítmica)

F) No se extrajo muestras intermedias inmediatamente en el ejercicio físico (podría haber servido para haber estudiado el efecto agudo y crónico)

G) No se midieron marcadores en orina (los isoprostanos , parece que presentan un comportamiento diferente que en los niveles plasmáticos) o en biopsias musculares.

CONCLUSIONES

1. La adición de un suplemento nutricional oral hiperproteico, enriquecido con beta-hidroxy-beta-metilbutirato, a la RR y entrenamiento de la musculatura respiratoria, podría contribuir a la mejora de la composición corporal, la densidad mineral ósea y la fuerza, en pacientes con bronquiectasias normonutridos.
2. El programa de RR mejoró la capacidad de esfuerzo medida por ergometría, en concreto el VO₂ máximo y los METS y el grado de disnea. La adición de suplementación nutricional enriquecida con HMB no mejoró los resultados, salvo una respuesta menos taquicardizante al ejercicio.
3. La RR en pacientes con BQ no debidas a FQ aumentó el nivel de actividad física medida mediante el cuestionario IPAQ; En cualquier caso son necesarios más estudios que evalúen la actividad física y los diferentes instrumentos de medida de la misma a corto y largo plazo.
4. La RR mejora la CVRS medida por el cuestionario QOLB en pacientes con BQ no debidas a FQ. La adición de un suplemento nutricional hiperproteico enriquecido con HMB podría aumentar el efecto en dimensiones como la vitalidad, capacidad física o síntomas respiratorios .
5. Tras la RR se observó una tendencia a mejorar los síntomas psicológicos de depresión y ansiedad asociado a aumentos en las puntuaciones de la calidad de vida y en la capacidad de esfuerzo. Junto con los resultados anteriores estos datos orientan a una mejoría del bienestar de los pacientes global .
6. Observamos una buena concordancia estadística entre la densitometría la antropometría y la impedanciometría multifrecuencia para la medida de la composición corporal. No obstante, la antropometría y, sobre todo, la impedanciometría tienden a sobrestimar la masa magra por lo que podrían clasificar a los pacientes inapropiadamente como normonutridos teniendo depleción de la misma. Ante estos resultados, dada su simplicidad y precisión en

manos expertas, la plicometría podría ser una opción razonable y barata para la evaluación de la composición corporal en estos pacientes.

7. Los pacientes presentaron biomarcadores de inflamación y estrés oxidativo respecto a los controles más elevados; aunque se observó una tendencia a disminuir, tras la RR, no objetivamos cambios significativos en los marcadores de inflamación con la RR (salvo IL6, que se elevó especialmente en el grupo no suplementado). Los niveles de adiponectina se elevaron tras la RR, siendo el incremento mayor en los pacientes con desnutrición de masa magra. La suplementación no influyó en los resultados.

8. La RR parece aumentar los marcadores plasmáticos de peroxidación lipídica (Isoprostanos) a largo plazo. La adición de suplemento hiperproteico enriquecido con HMB no parece modular la respuesta sobre los marcadores de oxidación. Son necesarios más estudios para evaluar el posible significado clínico de estos hallazgos.

9. En conjunto nuestros resultados orientan a que se deberían implementar programas de RR a personas con bronquiectasias ya que pueden mejorar diferentes dimensiones de la salud (capacidad de esfuerzo, respuesta clínica, biomarcadores, calidad de vida o síntomas psicológicos); la adición de un suplemento hiperproteico con HMB podría potenciar la respuesta sobre la composición corporal.

FINANCIACIÓN

El presente estudio ha sido financiado por la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía (PI-0239-2013); SEPAR 016/2013 y Neumosur 3/2013.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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(11):629–40.
2. Karakoc GB, Yilmaz M, Altintas DU, Kendirli SG. Bronchiectasis: still a problem. Pediatr Pulmonol [Internet]. 2001 Aug [cited 2015 Feb 16];32(2):175–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11477735>
3. De Souza-Galvao ML, Martínez-García MA, Sanz F, Blanquer J. [Hot topics respiratory infections]. Arch Bronconeumol [Internet]. 2010 Mar [cited 2015 Feb 16];46 Suppl 1:8–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20353842>
4. McShane PJ, Naureckas ET, Tino G, Strek ME. Non-cystic fibrosis bronchiectasis. Am J Respir Crit Care Med. 2013;188(9):647–56.
5. Hill AT, Pasteur M, Cornford C, Welham S, Bilton D. Primary care summary of the British Thoracic Society Guideline on the management of non-cystic fibrosis bronchiectasis. Prim Care Respir J [Internet]. 2011 Jun [cited 2015 Feb 16];20(2):135–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21336465>
6. Al Subie H, Fitzgerald DA. Non-cystic fibrosis bronchiectasis. J Paediatr Child Health [Internet]. 2012 May [cited 2015 Feb 16];48(5):382–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21040075>
7. Patel IS, Vlahos I, Wilkinson TMA, Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Wilks M, et al. Bronchiectasis, exacerbation indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2004 Aug 15 [cited 2015 Feb 16];170(4):400–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15130905>
8. Kwak HJ, Moon J-Y, Choi YW, Kim TH, Sohn JW, Yoon HJ, et al. High prevalence of bronchiectasis in adults: analysis of CT findings in a health screening program. Tohoku J Exp Med [Internet]. 2010 Dec [cited 2015 Feb 16];222(4):237–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21127394>
9. Loebinger MR, Wells AU, 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 [Internet]. 2009 Oct [cited 2015 Feb 16];34(4):843–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19357155>
10. Seitz AE, Olivier KN, Steiner CA, Montes de Oca R, Holland SM, Prevots DR. Trends and burden of bronchiectasis-associated hospitalizations in the United States, 1993-2006. Chest [Internet]. 2010 Oct [cited 2015 Feb 16];138(4):944–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2951757&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
11. Roberts HJ, Hubbard R. Trends in bronchiectasis mortality in England and Wales. Respir Med [Internet]. 2010 Jul [cited 2015 Feb 16];104(7):981–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20303725>
12. Weycker D, Edelsberg J, Oster G TG. Prevalence and economic burden of bronchiectasis. clin pulm med. 2005;12:205–9.

13. Goeminne P, Dupont L. Non-cystic fibrosis bronchiectasis: diagnosis and management in 21st century. *Postgrad Med J* [Internet]. 2010 Aug [cited 2014 Dec 19];86(1018):493–501. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20709772>
14. Shoemark A, Ozerovitch L, Wilson R. Aetiology in adult patients with bronchiectasis. *Respir Med* [Internet]. 2007 Jun [cited 2015 Feb 16];101(6):1163–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17223027>
15. García MAM, Cataluña JJS. [Chronic obstructive pulmonary disease and bronchiectasias]. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2010 Jan [cited 2015 Feb 16];46 Suppl 3:11–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20620687>
16. Martínez-García M-A, de la Rosa Carrillo D, Soler-Cataluña J-J, Donat-Sanz Y, Serra PC, Lerma MA, et al. Prognostic value of bronchiectasis in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2013 Apr 15 [cited 2015 Mar 5];187(8):823–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23392438>
17. Goeminne PC, Scheers H, Decraene A, Seys S, Dupont LJ. Risk factors for morbidity and death in non-cystic fibrosis bronchiectasis: a retrospective cross-sectional analysis of CT diagnosed bronchiectatic patients. *Respir Res* [Internet]. 2012 Jan [cited 2015 Feb 16];13:21. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3379934&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
18. Edwards EA, Asher MI, Byrnes CA. Paediatric bronchiectasis in the twenty-first century: experience of a tertiary children’s hospital in New Zealand. *J Paediatr Child Health* [Internet]. 2003 Mar [cited 2015 Feb 16];39(2):111–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12603799>
19. Twiss J, Metcalfe R, Edwards E, Byrnes C. New Zealand national incidence of bronchiectasis “too high” for a developed country. *Arch Dis Child* [Internet]. 2005 Jul [cited 2015 Mar 5];90(7):737–40. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1720490&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
20. King PT, Holdsworth SR, Freezer NJ, Villanueva E, Holmes PW. Characterisation of the onset and presenting clinical features of adult bronchiectasis. *Respir Med* [Internet]. 2006 Dec [cited 2015 Feb 16];100(12):2183–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16650970>
21. Bilton D. Update on non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Curr Opin Pulm Med* [Internet]. 2008 Nov [cited 2015 Mar 5];14(6):595–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18812838>
22. Quast TM, Self AR, Browning RF. Diagnostic evaluation of bronchiectasis. *Dis Mon* [Internet]. 2008 Aug [cited 2015 Mar 5];54(8):527–39. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18638621>
23. Pasteur MC, Bilton D, Hill AT. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax*. 2010;65 Suppl 1:i1–58.
24. Agusti A, Calverley PMA, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas DA, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* [Internet]. 2010 Jan [cited 2015 Feb 2];11:122. Available from:

- <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2944278&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
25. Grenier P, Cordeau MP, Beigelman C. High-resolution computed tomography of the airways. *J Thorac Imaging* [Internet]. 1993 Jan [cited 2015 Mar 5];8(3):213–29. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8320764>
 26. Naidich DP, McCauley DI, Khouri NF, Stitik FP, Siegelman SS. Computed tomography of bronchiectasis. *J Comput Assist Tomogr* [Internet]. 1982 Jun [cited 2015 Feb 16];6(3):437–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7096687>
 27. Bhalla M, Turcios N, Aponte V, Jenkins M, Leitman BS, McCauley DI, et al. Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. *Radiology* [Internet]. 1991 Jun [cited 2015 Feb 19];179(3):783–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2027992>
 28. Vivancos J, Rubio P MP. Enfermedades de las vías aéreas. In: Fernández J MI, editor. *Diagnóstico por imagen del tórax: Tomografía computarizada y Resonancia magnética*. Caduceo mu. Barcelona; 2006. p. 199–246.
 29. King PT. The pathophysiology of bronchiectasis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* [Internet]. 2009 Jan [cited 2015 Feb 19];4:411–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2793069&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 30. Griffith DE, Aksamit TR. Bronchiectasis and nontuberculous mycobacterial disease. *Clin Chest Med* [Internet]. 2012 Jun [cited 2015 Mar 4];33(2):283–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22640846>
 31. McShane PJ, Naureckas ET, Strek ME. Bronchiectasis in a diverse US population: effects of ethnicity on etiology and sputum culture. *Chest* [Internet]. 2012 Jul [cited 2015 Mar 9];142(1):159–67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22267679>
 32. O'Donnell AE. Bronchiectasis. *Chest*. 2008. p. 815–23.
 33. Li AM, Sonnappa S, Lex C, Wong E, Zacharasiewicz A, Bush A, et al. Non-CF bronchiectasis: does knowing the aetiology lead to changes in management? *Eur Respir J* [Internet]. 2005 Jul [cited 2015 Mar 9];26(1):8–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15994383>
 34. Pasteur MC, Helliwell SM, Houghton SJ, Webb SC, Foweraker JE, Coulden RA, et al. An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2000 Oct [cited 2015 Feb 23];162(4 Pt 1):1277–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11029331>
 35. Boon M, Jorissen M, Proesmans M, De Boeck K. Primary ciliary dyskinesia, an orphan disease. *Eur J Pediatr* [Internet]. 2013 Feb [cited 2015 Feb 13];172(2):151–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22777640>
 36. Walker WT, Jackson CL, Lackie PM, Hogg C, Lucas JS. Nitric oxide in primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J* [Internet]. 2012 Oct [cited 2015 Mar 9];40(4):1024–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22408195>
 37. Oliveira G, Oliveira C, Gaspar I, Cruz I, Dorado A, Pérez-Ruiz E, et al. Validation of the Spanish version of the Revised Cystic Fibrosis Quality of Life Questionnaire in adolescents and adults (CFQR 14+ Spain). *Arch Bronconeumol*. 2010;46(4):165–75.

38. Welsh MJ. Electrolyte transport by airway epithelia. *Physiol Rev* [Internet]. 1987 Oct [cited 2015 Mar 9];67(4):1143–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3317457>
39. Halliwell B. Free radicals, reactive oxygen species and human disease: a critical evaluation with special reference to atherosclerosis. *Br J Exp Pathol* [Internet]. 1989 Dec [cited 2015 Mar 9];70(6):737–57. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2040729&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
40. Cole PJ. Inflammation: a two-edged sword--the model of bronchiectasis. *Eur J Respir Dis Suppl* [Internet]. 1986 Jan [cited 2015 Mar 9];147:6–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3533593>
41. Morrissey BM. Pathogenesis of bronchiectasis. *Clin Chest Med* [Internet]. 2007 Jun [cited 2015 Mar 9];28(2):289–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17467548>
42. Moulton BC, Barker AF. Pathogenesis of bronchiectasis. *Clin Chest Med* [Internet]. 2012 Jun [cited 2015 Mar 4];33(2):211–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22640841>
43. El-Benna J, Dang PM-C, Gougerot-Pocidallo M-A, Elbim C. Phagocyte NADPH oxidase: a multicomponent enzyme essential for host defenses. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* [Internet]. 2005 Jan [cited 2015 Mar 9];53(3):199–206. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15995580>
44. Goeminne PC, Vandooren J, Moelants E a., Decraene A, Rabaey E, Pauwels A, et al. The Sputum Colour Chart as a predictor of lung inflammation, proteolysis and damage in non-cystic fibrosis bronchiectasis: A case-control analysis. *Respiology*. 2014;19:203–10.
45. Stockley RA, Bayley D, Hill SL, Hill AT, Crooks S, Campbell EJ. Assessment of airway neutrophils by sputum colour: correlation with airways inflammation. *Thorax* [Internet]. 2001 May [cited 2015 Mar 9];56(5):366–72. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1746057&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
46. Elizur A, Cannon CL, Ferkol TW. Airway inflammation in cystic fibrosis. *Chest* [Internet]. 2008 Feb [cited 2015 Mar 9];133(2):489–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18252915>
47. 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* [Internet]. 2007 Nov [cited 2015 Feb 22];132(5):1565–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17998359>
48. Oliveira C, Espíldora F, Padilla A D la CRJ. Valoración y tratamiento del paciente con bronquiectasias no FQ. In: JG SC, editor. *Manual de diagnóstico y terapéutica en Neumología*. 2ª Edición. 2010. p. 495–509.
49. MA. M-G. Bronquiectasias no debidas a Fibrosis Quistica. *Monografias en Neumología*. Zaragoza: Neumología y Salud; 2008.
50. Ilowite J, Spiegler P, Chawla S. Bronchiectasis: new findings in the pathogenesis and treatment of this disease. *Curr Opin Infect Dis* [Internet]. 2008 Apr [cited 2015

- Mar 9];21(2):163–7. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18317040>
51. Chang AB, Bilton D. Exacerbations in cystic fibrosis: 4--Non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Thorax* [Internet]. 2008 Mar [cited 2015 Mar 9];63(3):269–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18308962>
 52. Alzeer AH, Masood M, Basha SJ, Shaik SA. Survival of bronchiectatic patients with respiratory failure in ICU. *BMC Pulm Med* [Internet]. 2007 Jan [cited 2015 Mar 9];7:17. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2222020&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 53. Ten Hacken NHT, Wijkstra PJ, Kerstjens HAM. Treatment of bronchiectasis in adults. *BMJ* [Internet]. 2007 Nov 24 [cited 2015 Mar 9];335(7629):1089–93. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2094191&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 54. Martínez-García M a., De Gracia J, Relat MV, Girón RM, Carro LM, De La Rosa Carrillo D, et al. Multidimensional approach to non-cystic fibrosis bronchiectasis: The FACED score. *Eur Respir J*. 2014;43:1357–67.
 55. Onen ZP, Eris Gulbay B, Sen E, Akkoca Yildiz O, Saryal S, Acican T, et al. Analysis of the factors related to mortality in patients with bronchiectasis. *Respir Med* [Internet]. 2007;101(7):1390–7.
 56. Nicolson CHH, Stirling RG, Borg BM, Button BM, Wilson JW, Holland AE. The long term effect of inhaled hypertonic saline 6% in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respir Med* [Internet]. 2012 May [cited 2015 Mar 9];106(5):661–7. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22349069>
 57. Wills P, Greenstone M. Inhaled hyperosmolar agents for bronchiectasis. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2006 Jan [cited 2015 Mar 9];(2):CD002996. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16625566>
 58. Elborn JS, Prescott RJ, Stack BH, Goodchild MC, Bates J, Pantin C, et al. Elective versus symptomatic antibiotic treatment in cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas* infection of the lungs. *Thorax* [Internet]. 2000 May [cited 2015 Mar 9];55(5):355–8. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1745744&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 59. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2003 Oct 15 [cited 2015 Mar 9];168(8):918–51. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14555458>
 60. Ratjen F, Döring G, Nikolaizik WH. Effect of inhaled tobramycin on early *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in patients with cystic fibrosis. *Lancet* [Internet]. 2001 Sep 22 [cited 2015 Mar 9];358(9286):983–4. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11583754>
 61. White L, Mirrani G, Grover M, Rollason J, Malin A, Suntharalingam J. Outcomes of *Pseudomonas* eradication therapy in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respir Med* [Internet]. 2012 Mar [cited 2015 Mar 9];106(3):356–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22204744>

62. Chalmers JD, Smith MP, McHugh BJ, Doherty C, Govan JR, Hill AT. Short- and long-term antibiotic treatment reduces airway and systemic inflammation in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2012 Oct 1 [cited 2015 Mar 9];186(7):657–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22744718>
63. Retsch-Bogart GZ, Quittner AL, Gibson RL, Oermann CM, McCoy KS, Montgomery AB, et al. Efficacy and safety of inhaled aztreonam lysine for airway pseudomonas in cystic fibrosis. *Chest* [Internet]. 2009 May [cited 2015 Feb 22];135(5):1223–32. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2818415&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
64. Murray MP, Govan JRW, Doherty CJ, Simpson AJ, Wilkinson TS, Chalmers JD, et al. A randomized controlled trial of nebulized gentamicin in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2011 Feb 15 [cited 2015 Mar 9];183(4):491–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20870753>
65. Serisier DJ, Bilton D, De Soyza A, Thompson PJ, Kolbe J, Greville HW, et al. Inhaled, dual release liposomal ciprofloxacin in non-cystic fibrosis bronchiectasis (ORBIT-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Thorax* [Internet]. 2013 Sep [cited 2015 Mar 9];68(9):812–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23681906>
66. Cabello H, Torres A, Celis R, El-Ebiary M, Puig de la Bellacasa J, Xaubet A, et al. Bacterial colonization of distal airways in healthy subjects and chronic lung disease: a bronchoscopic study. *Eur Respir J* [Internet]. 1997 May [cited 2015 Mar 9];10(5):1137–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9163659>
67. Hester KLM, Powell T, Downey DG, Elborn JS, Jarad NA. Glucocorticoids as an adjuvant treatment to intravenous antibiotics for cystic fibrosis pulmonary exacerbations: a UK Survey. *J Cyst Fibros* [Internet]. 2007 Jul [cited 2015 Mar 9];6(4):311–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17291836>
68. Cheng K, Ashby D, Smyth R. Oral steroids for cystic fibrosis. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2000 Jan [cited 2015 Mar 9];(2):CD000407. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10796717>
69. Martínez-García MÁ, Soler-Cataluña JJ, Catalán-Serra P, Román-Sánchez P, Tordera MP. Clinical efficacy and safety of budesonide-formoterol in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chest* [Internet]. 2012 Feb [cited 2015 Mar 9];141(2):461–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21778259>
70. Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, Burns JL, Quittner AL, Cibene DA, et al. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA* [Internet]. 2003 Oct 1 [cited 2015 Jan 13];290(13):1749–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14519709>
71. Wong C, Jayaram L, Karalus N, Eaton T, Tong C, Hockey H, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in non-cystic fibrosis bronchiectasis (EMBRACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2012 Aug 18 [cited 2015 Mar 9];380(9842):660–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22901887>
72. Altenburg J, de Graaff CS, Stienstra Y, Sloos JH, van Haren EHJ, Koppers RJH, et al. Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among

- patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BAT randomized controlled trial. *JAMA* [Internet]. 2013 Mar 27 [cited 2015 Feb 13];309(12):1251–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23532241>
73. Kercksmar CM, Davis PB. Resistance of human tracheal epithelial cells to killing by neutrophils, neutrophil elastase, and *Pseudomonas* elastase. *Am J Respir Cell Mol Biol* [Internet]. 1993 Jan [cited 2015 Mar 9];8(1):56–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8417757>
 74. Equi A, Balfour-Lynn IM, Bush A, Rosenthal M. Long term azithromycin in children with cystic fibrosis: a randomised, placebo-controlled crossover trial. *Lancet* [Internet]. 2002 Sep 28 [cited 2015 Mar 9];360(9338):978–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12383667>
 75. Wolter J, Seeney S, Bell S, Bowler S, Masel P, McCormack J. Effect of long term treatment with azithromycin on disease parameters in cystic fibrosis: a randomised trial. *Thorax* [Internet]. 2002 Mar [cited 2015 Mar 9];57(3):212–6. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1746273&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 76. Garcia G, Martinez M, Prada C ML. Tratamiento antiinflamatorio en fibrosis quística. *Rev Patol Respir*. 2000;5:5–8.
 77. Cigana C, Assael BM, Melotti P. Azithromycin selectively reduces tumor necrosis factor alpha levels in cystic fibrosis airway epithelial cells. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2007 Mar [cited 2015 Mar 9];51(3):975–81. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1803122&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 78. Southern KW, Barker PM. Azithromycin for cystic fibrosis. *Eur Respir J* [Internet]. 2004 Nov [cited 2015 Mar 9];24(5):834–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15516680>
 79. Altenburg J, de Graaff CS, van der Werf TS, Boersma WG. Immunomodulatory effects of macrolide antibiotics - part 2: advantages and disadvantages of long-term, low-dose macrolide therapy. *Respiration* [Internet]. 2011 Jan [cited 2015 Mar 9];81(1):75–87. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20733282>
 80. Feldman C. The use of antiinflammatory therapy and macrolides in bronchiectasis. *Clin Chest Med* [Internet]. 2012 Jun [cited 2015 Mar 4];33(2):371–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22640852>
 81. De Vizia B, Raia V, Spano C, Pavlidis C, Coruzzo A, Alessio M. Effect of an 8-month treatment with omega-3 fatty acids (eicosapentaenoic and docosahexaenoic) in patients with cystic fibrosis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* [Internet]. Jan [cited 2015 Mar 9];27(1):52–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12549599>
 82. Lawrence R, Sorrell T. Eicosapentaenoic acid in cystic fibrosis: evidence of a pathogenetic role for leukotriene B4. *Lancet* [Internet]. 1993 Aug 21 [cited 2015 Mar 9];342(8869):465–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8102430>
 83. Oliveira G, Oliveira C, Acosta E, Espíldora F, Garrido-Sánchez L, García-Escobar E, et al. Fatty Acid Supplementation Improves Respiratory, Inflammatory and Nutritional

- Parameters in Adults with Cystic Fibrosis. *Archivos de Bronconeumología* ((English Edition)). 2010. p. 70–7.
84. Katz DP, Manner T, Furst P, Askanazi J. The use of an intravenous fish oil emulsion enriched with omega-3 fatty acids in patients with cystic fibrosis. *Nutrition* [Internet]. 1996 May [cited 2015 Mar 9];12(5):334–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8875517>
 85. Van Biervliet S, Devos M, Delhaye T, Van Biervliet JP, Robberecht E, Christophe A. Oral DHA supplementation in DeltaF508 homozygous cystic fibrosis patients. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* [Internet]. 2008 Feb [cited 2015 Mar 9];78(2):109–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18276127>
 86. Mitchell JD, Yu JA, Bishop A, Weyant MJ, Pomerantz M. Thoracoscopic lobectomy and segmentectomy for infectious lung disease. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2012 Apr [cited 2015 Mar 9];93(4):1033–9; discussion 1039–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22386091>
 87. Aniwidyarningsih W, Varraso R, Cano N, Pison C. Impact of nutritional status on body functioning in chronic obstructive pulmonary disease and how to intervene. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008;11(4):435–42.
 88. 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(1).
 89. Oliveira G, Oliveira C, Gaspar I, Porras N, Martín-Núñez G, Rubio E, et al. Fat-Free Mass Depletion and Inflammation in Patients with Bronchiectasis. *J Acad Nutr Diet*. 2012;112(12):1999–2006.
 90. Oliveira C, Domenech A OG. Rehabilitación respiratoria y nutricional. *Manual de bronquiectasias no fibrosis quística*. Madrid: Adalalia farma, SL; 2009. p. 87–100.
 91. Oliveira C, Oliveira G, Espildora F, Girón R-M, Vendrell M, Dorado A, et al. Mediterranean diet is associated on symptoms of depression and anxiety in patients with bronchiectasis. *Gen Hosp Psychiatry* [Internet]. Elsevier Inc.; 2014;1–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24602964>
 92. McCool FD, Rosen MJ. Nonpharmacologic airway clearance therapies: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* [Internet]. 2006 Jan [cited 2015 Mar 9];129(1 Suppl):250S – 259S. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16428718>
 93. Gurgun A, Deniz S, Argin M, Karapolat H. Effects of nutritional supplementation combined with conventional pulmonary rehabilitation in muscle-wasted chronic obstructive pulmonary disease: A prospective, randomized and controlled study. *Respirology* [Internet]. 2013;18:495–500. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23167516>
 94. Sugawara K, Takahashi H, Kasai C, Kiyokawa N, Watanabe T, Fujii S, et al. Effects of nutritional supplementation combined with low-intensity exercise in malnourished patients with COPD. *Respir Med*. 2010;104(12):1883–9.
 95. Sugawara K, Takahashi H, Kashiwagura T, Yamada K, Yanagida S, Homma M, et al. Effect of anti-inflammatory supplementation with whey peptide and exercise therapy in patients with COPD. *Respir Med* [Internet]. Elsevier Ltd; 2012;106(11):1526–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2012.07.001>

96. Malafarina V, Uriz-Otano F, Iniesta R, Gil-Guerrero L. Effectiveness of nutritional supplementation on muscle mass in treatment of sarcopenia in old age: a systematic review. *J Am Med Dir Assoc* [Internet]. 2013 Jan [cited 2015 Feb 13];14(1):10–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22980996>
97. Wilson JM, Fitschen PJ, Campbell B, Wilson GJ, Zanchi N, Taylor L, et al. International Society of Sports Nutrition Position Stand: beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB). *J Int Soc Sports Nutr* [Internet]. 2013 Jan [cited 2014 Dec 20];10(1):6. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3568064&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
98. Hsieh L-C, Chien S-L, Huang M-S, Tseng H-F, Chang C-K. Anti-inflammatory and anticatabolic effects of short-term beta-hydroxy-beta-methylbutyrate supplementation on chronic obstructive pulmonary disease patients in intensive care unit. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2006;15(December 2005):544–50.
99. Watt AP, Brown V, Courtney J, Kelly M, Garske L, Elborn JS, et al. Neutrophil apoptosis, proinflammatory mediators and cell counts in bronchiectasis. *Thorax* [Internet]. 2004 Mar [cited 2015 Apr 10];59(3):231–6. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1746966&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
100. Gaga M, Bentley AM, Humbert M, Barkans J, O'Brien F, Wathen CG, et al. Increases in CD4+ T lymphocytes, macrophages, neutrophils and interleukin 8 positive cells in the airways of patients with bronchiectasis. *Thorax* [Internet]. 1998 Aug [cited 2015 Apr 10];53(8):685–91. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1745299&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
101. Cheung DO, Halsey K, Speert DP. Role of pulmonary alveolar macrophages in defense of the lung against *Pseudomonas aeruginosa*. *Infect Immun* [Internet]. 2000 Aug [cited 2015 Apr 10];68(8):4585–92. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=98382&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
102. Lu W, Hisatsune A, Koga T, Kato K, Kuwahara I, Lillehoj EP, et al. Cutting edge: enhanced pulmonary clearance of *Pseudomonas aeruginosa* by Muc1 knockout mice. *J Immunol* [Internet]. 2006 Apr 1 [cited 2015 Apr 10];176(7):3890–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16547220>
103. Wouters EFM. Local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* [Internet]. 2005 Jan [cited 2015 Apr 10];2(1):26–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16113466>
104. Kikuchi T, Hagiwara K, Honda Y, Gomi K, Kobayashi T, Takahashi H, et al. Clarithromycin suppresses lipopolysaccharide-induced interleukin-8 production by human monocytes through AP-1 and NF-kappa B transcription factors. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2002 May [cited 2015 Apr 10];49(5):745–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12003967>
105. Salva PS, Doyle NA, Graham L, Eigen H, Doerschuk CM. TNF-alpha, IL-8, soluble ICAM-1, and neutrophils in sputum of cystic fibrosis patients. *Pediatr Pulmonol* [Internet]. 1996 Jan [cited 2015 Apr 10];21(1):11–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8776260>

106. Liu Y, Shaw SK, Ma S, Yang L, Luscinskas FW, Parkos CA. Regulation of leukocyte transmigration: cell surface interactions and signaling events. *J Immunol* [Internet]. 2004 Jan 1 [cited 2015 Apr 10];172(1):7–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14688302>
107. Ben-Baruch A, Michiel DF, Oppenheim JJ. Signals and receptors involved in recruitment of inflammatory cells. *J Biol Chem* [Internet]. 1995 May 19 [cited 2015 Apr 10];270(20):11703–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7744810>
108. Shak S, Capon DJ, Hellmiss R, Marsters SA, Baker CL. Recombinant human DNase I reduces the viscosity of cystic fibrosis sputum. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 1990 Dec [cited 2015 Apr 10];87(23):9188–92. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=55129&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
109. Fuschillo S, De Felice A, Balzano G. Mucosal inflammation in idiopathic bronchiectasis: Cellular and molecular mechanisms. *European Respiratory Journal*. 2008. p. 396–406.
110. Wilson R, Dowling RB, Jackson AD. The biology of bacterial colonization and invasion of the respiratory mucosa. *Eur Respir J* [Internet]. 1996 Jul [cited 2015 Apr 10];9(7):1523–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8836669>
111. Chmiel JF, Konstan MW, Saadane A, Krenicky JE, Lester Kirchner H, Berger M. Prolonged Inflammatory Response to Acute Pseudomonas Challenge in Interleukin-10 Knockout Mice. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2002 Apr 15 [cited 2015 Apr 10];165(8):1176–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11956064>
112. Bonfield TL, Panuska JR, Konstan MW, Hilliard KA, Hilliard JB, Ghnaim H, et al. Inflammatory cytokines in cystic fibrosis lungs. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 1995 Dec [cited 2015 Apr 10];152(6 Pt 1):2111–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8520783>
113. Angrill J, Agustí C, De Celis R, Filella X, Rañó A, Elena M, et al. Bronchial inflammation and colonization in patients with clinically stable bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2001 Nov 1 [cited 2015 Apr 10];164(9):1628–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11719301>
114. Martinez-Garcia MA, Perpina-Tordera M, Roman-Sanchez P, Soler-Cataluna JJ, Carratala A, Yago M, et al. [The association between bronchiectasis, systemic inflammation, and tumor necrosis factor alpha]. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2008;44(1):8–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18221721>
115. Wilson CB, Jones PW, O’Leary CJ, Hansell DM, Dowling RB, Cole PJ, et al. Systemic markers of inflammation in stable bronchiectasis. *Eur Respir J* [Internet]. 1998 Oct [cited 2015 Apr 10];12(4):820–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9817152>
116. Ionescu AA, Nixon LS, Luzio S, Lewis-Jenkins V, Evans WD, Stone MD, et al. Pulmonary function, body composition, and protein catabolism in adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2002;165(4):495–500. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11850342>
117. Cano NJ, Pichard C, Roth H, Court-Fortune I, Cynober L, Gerard-Boncompain M, et al. C-reactive protein and body mass index predict outcome in end-stage

- respiratory failure. *Chest* [Internet]. 2004;126(2):540–6. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15302742
118. Fantuzzi G. Adiponectin and inflammation: consensus and controversy. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2008 Feb [cited 2015 Apr 13];121(2):326–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18061654>
 119. Liu M, Liu F. Transcriptional and post-translational regulation of adiponectin. *Biochem J* [Internet]. 2010 Jan 1 [cited 2015 Apr 13];425(1):41–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20001961>
 120. Moriconi N, Kraenzlin M, Müller B, Keller U, Nusbaumer CPG, Stöhr S, et al. Body composition and adiponectin serum concentrations in adult patients with cystic fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2006 Apr [cited 2015 Apr 13];91(4):1586–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16464949>
 121. Panagopoulou P, Fotoulaki M, Manolitsas A, Pavlitou-Tsiontsi E, Tsitouridis I, Nousia-Arvanitakis S. Adiponectin and body composition in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* [Internet]. 2008 May [cited 2015 Mar 12];7(3):244–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18068553>
 122. Ziai S, Elisha B, Hammana I, Tardif A, Berthiaume Y, Coderre L, et al. Normal total and high molecular weight adiponectin levels in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* [Internet]. 2011 Dec [cited 2015 Apr 23];10(6):483–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21852205>
 123. Hammana I, Malet A, Costa M, Brochiero E, Berthiaume Y, Potvin S, et al. Normal adiponectin levels despite abnormal glucose tolerance (or diabetes) and inflammation in adult patients with cystic fibrosis. *Diabetes Metab* [Internet]. 2007 Jun [cited 2015 Apr 23];33(3):213–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17418606>
 124. Giustarini D, Dalle-Donne I, Tsikas D, Rossi R. Oxidative stress and human diseases: Origin, link, measurement, mechanisms, and biomarkers. *Crit Rev Clin Lab Sci* [Internet]. 2009 Dec [cited 2015 Mar 17];46(5-6):241–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19958214>
 125. Abramson JL, Hooper WC, Jones DP, Ashfaq S, Rhodes SD, Weintraub WS, et al. Association between novel oxidative stress markers and C-reactive protein among adults without clinical coronary heart disease. *Atherosclerosis* [Internet]. 2005 Jan [cited 2015 Apr 16];178(1):115–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15585208>
 126. Murray P. La oxidación biológica. In: Mayes PA E, editor. *Bioquímica de Harpers*. 1997. p. 143–9.
 127. Ogino K, Wang D-H. Biomarkers of oxidative/nitrosative stress: an approach to disease prevention. *Acta Med Okayama* [Internet]. 2007 Aug [cited 2015 Apr 16];61(4):181–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17726507>
 128. De la Cruz JP, Oliveira C, Gonzalez-Correa JA, Benítez A, Sánchez de la Cuesta F. Inhibition of ferrous-induced lipid peroxidation by dipyridamole, RA-642 and mopidamol in human lung tissue. *Gen Pharmacol* [Internet]. 1996 Jul [cited 2015 Apr 16];27(5):855–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8842690>

129. Cantin AM, White TB, Cross CE, Forman HJ, Sokol RJ, Borowitz D. Antioxidants in cystic fibrosis. Conclusions from the CF antioxidant workshop, Bethesda, Maryland, November 11-12, 2003. *Free Radic Biol Med* [Internet]. 2007 Jan 1 [cited 2015 Apr 16];42(1):15–31. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2696206&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
130. Oliveira G, Oliveira C, Dorado A, García-Fuentes E, Rubio E, Tinahones F, et al. Cellular and plasma oxidative stress biomarkers are raised in adults with bronchiectasis. *Clin Nutr*. 2013;32(1):112–7.
131. Loukides S, Bouros D, Papatheodorou G, Lachanis S, Panagou P, Siafakas NM. Exhaled H(2)O(2) in steady-state bronchiectasis: relationship with cellular composition in induced sputum, spirometry, and extent and severity of disease. *Chest* [Internet]. 2002 Jan [cited 2015 Apr 16];121(1):81–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11796435>
132. Wood LC, Garg ML, Simpson JL, Mori TA, Croft KD, Wark PAB, et al. Induced sputum 8-isoprostane concentrations in inflammatory airway diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(5):426–30.
133. Bowler RP, Crapo JD. Oxidative stress in allergic respiratory diseases. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2002 Sep [cited 2015 Mar 18];110(3):349–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12209079>
134. Lagrange-Puget M, Durieu I, Ecochard R, Abbas-Chorfa F, Draï J, Steghens J-P, et al. Longitudinal study of oxidative status in 312 cystic fibrosis patients in stable state and during bronchial exacerbation. *Pediatr Pulmonol* [Internet]. 2004 Jul [cited 2015 Apr 16];38(1):43–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15170872>
135. Lucidi V, Ciabattoni G, Bella S, Barnes PJ, Montuschi P. Exhaled 8-isoprostane and prostaglandin E(2) in patients with stable and unstable cystic fibrosis. *Free Radic Biol Med* [Internet]. 2008 Sep 15 [cited 2015 May 7];45(6):913–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18634869>
136. Ciabattoni G, Davì G, Collura M, Iapichino L, Pardo F, Ganci A, et al. In vivo lipid peroxidation and platelet activation in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2000 Oct [cited 2015 May 7];162(4 Pt 1):1195–201. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11029317>
137. Livnat G, Bentur L, Kuzmisky E, Nagler RM. Salivary profile and oxidative stress in children and adolescents with cystic fibrosis. *J Oral Pathol Med* [Internet]. 2010 Jan [cited 2015 May 7];39(1):16–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19656266>
138. Reid DW, Misso N, Aggarwal S, Thompson PJ, Walters EH. Oxidative stress and lipid-derived inflammatory mediators during acute exacerbations of cystic fibrosis. *Respirology* [Internet]. 2007 Jan [cited 2015 May 7];12(1):63–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17207027>
139. Wood LG, Garg ML, Simpson JL, Mori TA, Croft KD, Wark PAB, et al. Induced Sputum 8-Isoprostane Concentrations in Inflammatory Airway Diseases. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2005 Mar 1 [cited 2015 Apr 16];171(5):426–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15579724>

140. Dauletbaev N, Viel K, Buhl R, Wagner TOF, Bargon J. Glutathione and glutathione peroxidase in sputum samples of adult patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* [Internet]. 2004 Jun [cited 2015 May 7];3(2):119–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15463894>
141. Hull J, Vervaart P, Grimwood K, Phelan P. Pulmonary oxidative stress response in young children with cystic fibrosis. *Thorax* [Internet]. 1997 Jun [cited 2015 May 7];52(6):557–60. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1758593&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
142. Keen C, Olin A-C, Edentoft A, Gronowitz E, Strandvik B. Airway nitric oxide in patients with cystic fibrosis is associated with pancreatic function, *Pseudomonas* infection, and polyunsaturated fatty acids. *Chest* [Internet]. 2007 Jun [cited 2015 May 7];131(6):1857–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17400678>
143. Kostikas K, Papatheodorou G, Ganas K, Psathakis K, Panagou P, Loukides S. pH in expired breath condensate of patients with inflammatory airway diseases. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2002 May 15 [cited 2015 May 7];165(10):1364–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12016097>
144. Lands LC, Grey V, Smountas AA, Kramer VG, McKenna D. Lymphocyte glutathione levels in children with cystic fibrosis. *Chest* [Internet]. 1999 Jul [cited 2015 Apr 16];116(1):201–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10424526>
145. Tirouvanziam R, Conrad CK, Bottiglieri T, Herzenberg LA, Moss RB, Herzenberg LA. High-dose oral N-acetylcysteine, a glutathione prodrug, modulates inflammation in cystic fibrosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2006 Mar 21 [cited 2015 Apr 16];103(12):4628–33. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1450222&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
146. Benabdeslam H, Abidi H, Garcia I, Bellon G, Gilly R, Revol A. Lipid peroxidation and antioxidant defenses in cystic fibrosis patients. *Clin Chem Lab Med* [Internet]. 1999 May [cited 2015 Apr 16];37(5):511–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10418740>
147. Back EI, Frindt C, Nohr D, Frank J, Ziebach R, Stern M, et al. Antioxidant deficiency in cystic fibrosis: when is the right time to take action? *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2004 Aug [cited 2015 Apr 16];80(2):374–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15277158>
148. Rai RR, Phadke MS. Plasma oxidant-antioxidant status in different respiratory disorders. *Indian J Clin Biochem* [Internet]. 2006 Sep [cited 2015 Apr 16];21(2):161–4. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3453974&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
149. Collins CE, Quaggiotto P, Wood L, O’Loughlin E V, Henry RL, Garg ML. Elevated plasma levels of F2 alpha isoprostane in cystic fibrosis. *Lipids* [Internet]. 1999 Jun [cited 2015 Apr 16];34(6):551–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10405967>
150. Montuschi P, Kharitonov SA, Ciabattoni G, Corradi M, van Rensen L, Geddes DM, et al. Exhaled 8-isoprostane as a new non-invasive biomarker of oxidative stress in

- cystic fibrosis. *Thorax* [Internet]. 2000 Mar [cited 2015 Apr 16];55(3):205–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1745696&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
151. Wood LG, Fitzgerald DA, Gibson PG, Cooper DM, Collins CE, Garg ML. Oxidative stress in cystic fibrosis: dietary and metabolic factors. *J Am Coll Nutr* [Internet]. 2001 Apr [cited 2015 Apr 16];20(2 Suppl):157–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11349939>
 152. Nikolaidis MG, Kyparos A, Vrabas IS. F₂-isoprostane formation, measurement and interpretation: the role of exercise. *Prog Lipid Res* [Internet]. 2011 Jan [cited 2015 Jul 14];50(1):89–103. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20951733>
 153. Madarasi A, Lugassi A, Greiner E et al. Antioxidant status in patients with cystic fibrosis. *Ann Nutr Metab* [Internet]. 2000 Jan [cited 2015 Apr 17];44(5-6):207–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11146325>
 154. Martínez-García MA, Perpiñá-Tordera M, Román-Sánchez P, Soler-Cataluña JJ. Inhaled steroids improve quality of life in patients with steady-state bronchiectasis. *Respir Med* [Internet]. 2006 Sep [cited 2015 Apr 17];100(9):1623–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16434174>
 155. Sadowska-Woda I, Rachel M, Pazdan J, Bieszczad-Bedrejczuk E, Pawliszak K. Nutritional supplement attenuates selected oxidative stress markers in pediatric patients with cystic fibrosis. *Nutr Res* [Internet]. 2011 Jul [cited 2015 Apr 17];31(7):509–18. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21840467>
 156. Rottner M, Tual-Chalot S, Mostefai HA, Andriantsitohaina R, Freyssinet J-M, Martínez MC. Increased oxidative stress induces apoptosis in human cystic fibrosis cells. *PLoS One* [Internet]. 2011 Jan [cited 2015 Apr 17];6(9):e24880. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3171475&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 157. Matkovics B, Gyurkovits K, László A, Szabó L. Altered peroxide metabolism in erythrocytes from children with cystic fibrosis. *Clin Chim Acta* [Internet]. 1982 Oct 13 [cited 2015 Apr 18];125(1):59–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7139949>
 158. Slobodianik NH, Feliu MS, Perris P, Barbeito S, Strasnoy I, Franchello A, et al. Inflammatory biomarker profile in children with cystic fibrosis: preliminary study. *Proc Nutr Soc* [Internet]. 2010 Jun 14 [cited 2015 Apr 18];69(03):354–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20540824>
 159. Couillard A, Maltais F, Saey D, Debigaré R, Michaud A, Koechlin C, et al. Exercise-induced quadriceps oxidative stress and peripheral muscle dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(12):1664–9.
 160. Koechlin C, Couillard A, Simar D, Cristol JP, Bellet H, Hayot M, et al. Does oxidative stress alter quadriceps endurance in chronic obstructive pulmonary disease? *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2004 May 1 [cited 2015 Jul 14];169(9):1022–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15001462>

161. Güell Rous MR, Díaz Lobato S, Rodríguez Trigo G, Morante Vélez F, San Miguel M, Cejudo P, et al. Pulmonary rehabilitation. Arch Bronconeumol [Internet]. Elsevier; 2014 Aug 1 [cited 2015 Jan 11];50(8):332–44. Available from: <http://www.archbronconeumol.org/es/rehabilitacion-respiratoria/articulo/90337422/>
162. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, ZuWallack R, Nici L, Rochester C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2013 Oct 15 [cited 2014 Jul 9];188(8):e13–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24127811>
163. Dyer F, Callaghan J, Cheema K, Bott J. Ambulatory oxygen improves the effectiveness of pulmonary rehabilitation in selected patients with chronic obstructive pulmonary disease. Chronic Respiratory Disease. 2012. p. 83–91.
164. Alison J CP. the pulmonary Rehabilitation. Toolkit. toolkit; 2009.
165. Therapy O. Types of Physical Exercise Training for COPD Patients. Kian-Chung Ong, editor. Chronic Obstr Pulm Dis - Curr Concepts Pract Croacia. Intechweb.org; 2009;351–74.
166. Osadnik CR, McDonald CFCF, Jones APAP, Holland AEAE. Airway clearance techniques for chronic obstructive pulmonary disease (Review). Cochrane Libr [Internet]. 2012;3(3):CD008328. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22419331>
167. Flude LJ, Agent P, Bilton D. Chest Physiotherapy Techniques in Bronchiectasis. Clin Chest Med [Internet]. Elsevier Inc; 2012;33(2):351–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2012.02.009>
168. Lacasse Y, Wong E, Guyatt GH, King D, Cook DJ, Goldstein RS. Meta-analysis of respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. Lancet [Internet]. 1996;348(9035):1115–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8888163>
169. Vale F, Reardon JZ, ZuWallack RL. The long-term benefits of outpatient pulmonary rehabilitation on exercise endurance and quality of life. Chest. 1993;103(1):42–5.
170. Ketelaars CA, Abu-Saad HH, Schlosser MA, Mostert R, Wouters EF. Long-term outcome of pulmonary rehabilitation in patients with COPD. Chest [Internet]. 1997;112(2):363–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9266870>
171. Foglio K, Bianchi L, Bruletti G, Battista L, Pagani M, Ambrosino N. Long-term effectiveness of pulmonary rehabilitation in patients with chronic airway obstruction. The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology. 1999.
172. Troosters T, Gosselink R, Decramer M. Short- and long-term effects of outpatient rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. The American journal of medicine. 2000.
173. Grosbois JM, Lamblin C, Lemaire B, Chekroud H, Dernis JM, Douay B, et al. Long-term benefits of exercise maintenance after outpatient rehabilitation program in patients with chronic obstructive pulmonary disease. J Cardiopulm Rehabil [Internet]. 1999;19(4):216–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10453428>

174. Güell R, Casan P, Belda J, Sangenis M, Morante F, Guyatt GH, et al. Long-term effects of outpatient rehabilitation of COPD: A randomized trial. *Chest*. 2000;117(4):976–83.
175. Güell R, Díez JL SJ. Rehabilitación respiratoria y fisioterapia respiratoria: un buen momento para su impulso. *Arch Bronconeumol*. 2008;44:35–40.
176. Lee AL, Cecins N, Hill CJ, Holland AE, Rautela L, Stirling RG, et al. The effects of pulmonary rehabilitation in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: protocol for a randomised controlled trial. *BMC Pulm Med*. 2010;10:5.
177. Oliveira Fuster C OFG. Manual de bronquiectasias. In: L. Maíz Carro y J de Miguel Díez, editor. *Rehabilitación respiratoria y nutricional*. Las Matas. Madrid: Adalia farma S.L; 2012. p. 85–96.
178. Murray MP, Pentland JL, Hill a. T. A randomised crossover trial of chest physiotherapy in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2009;34(5):1086–92.
179. Mandal P, Sidhu MK, Kope L, Pollock W, Stevenson LM, Pentland JL, et al. A pilot study of pulmonary rehabilitation and chest physiotherapy versus chest physiotherapy alone in bronchiectasis. *Respir Med [Internet]*. Elsevier Ltd; 2012;106(12):1647–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2012.08.004>
180. Bradley J, Moran F, Greenstone M. Physical training for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(3):CD002166.
181. Van Zeller M, Mota PC, Amorim A, Viana P, Martins P, Gaspar L, et al. Pulmonary rehabilitation in patients with bronchiectasis: pulmonary function, arterial blood gases, and the 6-minute walk test. *J Cardiopulm Rehabil Prev [Internet]*. 2012;32:278–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22885612>
182. Ong HK, Lee AL, Hill CJ, Holland AE, Denehy L. Effects of pulmonary rehabilitation in bronchiectasis: A retrospective study. *Chron Respir Dis [Internet]*. 2011 Jan [cited 2015 Feb 19];8(1):21–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21339371>
183. Newall C, Stockley R a, Hill SL. Exercise training and inspiratory muscle training in patients with bronchiectasis. *Thorax*. 2005;60:943–8.
184. Lee AL, Hill CJ, Cecins N, Jenkins S, McDonald CF, Burge AT, et al. The short and long term effects of exercise training in non-cystic fibrosis bronchiectasis--a randomised controlled trial. *Respir Res [Internet]*. 2014;15:44. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3996132&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
185. Bolton CE, Bevan-Smith EF, Blakey JD, Crowe P, al et. British Thoracic Society guideline on pulmonary rehabilitation in adults: accredited by NICE. *Thorax [Internet]*. 2013; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23880483\papers2://publication/uuid/B7B8840B-6AE1-4116-8572-570FC9009F47>
186. Salman GF, Mosier MC, Beasley BW, Calkins DR. Rehabilitation for patients with chronic obstructive pulmonary disease: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of General Internal Medicine*. 2003. p. 213–21.

187. Strijbos JH, Postma DS, Van Altena R, Gimeno F, Koëter GH. A comparison between an outpatient hospital-based pulmonary rehabilitation program and a home-care pulmonary rehabilitation program in patients with COPD: A follow-up of 18 months. *Chest*. 1996;109(2):366–72.
188. Puente-Maestu L, Sanz ML, Sanz P, Cubillo JM, Mayol J, Casaburi R. Comparison of effects of supervised versus self-monitored training programmes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2000;15(3):517–25.
189. Maltais F, Bourbeau J, Shapiro S, Lacasse Y, Perrault H, Baltzan M, et al. Effects of home-based pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *AnnInternMed* [Internet]. 2008;149(1539-3704 (Electronic)):869–78. Available from: file://c:/Documents and Settings/jgarcia/Mis documentos/JUDITH/BIBLIOGRAFIA/Maltais 2008 Ann Intern Med.pdf
190. Guell MR, de Lucas P, Galdiz JB, Montemayor T, Rodriguez Gonzalez-Moro JM, Gorostiza A, et al. [Home vs hospital-based pulmonary rehabilitation for patients with chronic obstructive pulmonary disease: a Spanish multicenter trial]. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2008;44(10):512–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19006630
191. Mendes De Oliveira JC, Studart Leitão Filho FS, Malosa Sampaio LM, Negrinho De Oliveira AC, Hirata RP, Costa D, et al. Outpatient vs. home-based pulmonary rehabilitation in COPD: A randomized controlled trial. *Multidiscip Respir Med*. 2010;5(6):401–8.
192. De Lucas P, López S S g. Rehabilitación respiratoria: organización, componentes terapéuticos y modelos de programas. In: Güell R DLP, editor. *Tratado de rehabilitación respiratoria*. SEPAR. Grupo Ars XXI de Comunicación, SL.; 2005. p. 137–48.
193. Máiz L, Baranda F, Coll R, Prados C, Vendrell M, Escribano A, et al. [SEPAR (Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery) Guidelines. Guideline for diagnosis and treatment of respiratory involvements in cystic fibrosis]. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2001 Sep [cited 2015 Mar 9];37(8):316–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11562317>
194. Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW, Casaburi R, Emery CF, Mahler DA, et al. Pulmonary Rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* [Internet]. 2007 May [cited 2015 Mar 13];131(5 Suppl):4S – 42S. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17494825>
195. Güell MR, Cejudo P, Rodríguez-Trigo G, Gàldiz JB, Casolive V, Regueiro M, et al. Standards for quality care in respiratory rehabilitation in patients with chronic pulmonary disease. Quality Healthcare Committee. Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (SEPAR). *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2012 Nov [cited 2015 Feb 17];48(11):396–404. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22835266>
196. Gosselink R, De Vos J, van den Heuvel SP, Segers J, Decramer M, Kwakkel G. Impact of inspiratory muscle training in patients with COPD: what is the evidence? *Eur Respir J* [Internet]. 2011 Feb [cited 2015 Jan 7];37(2):416–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21282809>

197. González-Montesinos JL, Vaz Pardal C, Fernández Santos JR, Arnedillo Muñoz A, Costa Sepúlveda JL, Gómez Espinosa de los Monteros R. Efectos del entrenamiento de la musculatura respiratoria sobre el rendimiento. Revisión bibliográfica. *Rev Andaluza Med del Deport* [Internet]. Elsevier; 2012 Dec 1 [cited 2015 Apr 1];05(04):163–70. Available from: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-andaluza-medicina-del-deporte-284-articulo-efectos-del-entrenamiento-musculatura-respiratoria-90185026>
198. Martín-Valero, M.C. Rodríguez-Martínez, R. Cantero-Tellez EV-C and FF-M. Advances in Comprehensive Pulmonary Rehabilitation for COPD Patients. In: RJ P, editor. *COPD Clinical Perspectives*. InTech; 2014. p. 179–97.
199. Pisi G, Chetta A. Airway clearance therapy in cystic fibrosis patients. *Acta Biomed* [Internet]. 2009 Aug [cited 2015 Mar 10];80(2):102–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19848046>
200. Bott J, Blumenthal S, Buxton M, Ellum S, Falconer C, Garrod R, et al. Guidelines for the physiotherapy management of the adult, medical, spontaneously breathing patient. *Thorax* [Internet]. 2009 Apr 30 [cited 2015 Mar 13];64(Suppl 1):i1–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19406863>
201. Gosselink R. Controlled breathing and dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *J Rehabil Res Dev* [Internet]. 2003 Jan [cited 2015 Mar 13];40(5 Suppl 2):25–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15074451>
202. Zwerink M, Brusse-Keizer M, van der Valk PDLPM, Zielhuis GA, Monninkhof EM, van der Palen J, et al. Self management for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2014 Jan [cited 2015 Feb 21];3:CD002990. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24665053>
203. Gibson PG, Powell H, Coughlan J, Wilson AJ, Abramson M, Haywood P, et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(1):CD001117.
204. G RT. Evaluación general de los resultados de la rehabilitación respiratoria. In: Güell Rous Maria Rosa de LRP, editor. *Tratado de rehabilitación respiratoria*. SEPAR. Grupo Ars XXI de Comunicación, SL.; 2005. p. 243–51.
205. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. [Internet]. *American journal of respiratory and critical care medicine* Jul 1, 2002 p. 111–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12091180>
206. Singh SJ, Jones PW, Evans R, Morgan MDL. Minimum clinically important improvement for the incremental shuttle walking test. *Thorax* [Internet]. 2008 Sep [cited 2015 Apr 1];63(9):775–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18390634>
207. Mahler DA. Pulmonary rehabilitation. *Chest* [Internet]. 1998 Apr [cited 2015 Apr 6];113(4 Suppl):263S – 268S. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9552016>
208. Lan C-C, Yang M-C, Lee C-H, Huang Y-C, Huang C-Y, Huang K-L, et al. Pulmonary rehabilitation improves exercise capacity and quality of life in underweight patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*. 2011;16(May 2010):276–83.

209. Lan C-C, Chu W-H, Yang M-C, Lee C-H, Wu Y-K, Wu C-P. Benefits of pulmonary rehabilitation in patients with COPD and normal exercise capacity. *Respir Care* [Internet]. 2013;58(C):1482–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23287013>
210. Vonbank K, Strasser B, Mondrzyk J, Marzluf B a., Richter B, Losch S, et al. Strength training increases maximum working capacity in patients with COPD - Randomized clinical trial comparing three training modalities. *Respir Med* [Internet]. Elsevier Ltd; 2012;106(4):557–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2011.11.005>
211. Lacasse Y, Goldstein R, Lasserson TJ, Martin S. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2006 Jan [cited 2015 Apr 6];(4):CD003793. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17054186>
212. Griffiths TL, Burr ML, Campbell IA, Lewis-Jenkins V, Mullins J, Shiels K, et al. Results at 1 year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation: a randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2000 Jan 29 [cited 2015 Apr 6];355(9201):362–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10665556>
213. Lee a. L, Hill CJ, Cecins N, Jenkins S, McDonald CF, Burge a. T, et al. Minimal important difference in field walking tests in non-cystic fibrosis bronchiectasis following exercise training. *Respir Med* [Internet]. Elsevier Ltd; 2014;108(9):1303–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0954611114002443>
214. De Camargo AA, Amaral TS, Rached SZ, Athanazio R a., Lanza FC, Sampaio LM, et al. Incremental shuttle walking test: A reproducible and valid test to evaluate exercise tolerance in adults with noncystic fibrosis bronchiectasis. *Arch Phys Med Rehabil* [Internet]. Elsevier Ltd; 2014;95(5):892–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.apmr.2013.11.019>
215. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* [Internet]. 1999 Jul [cited 2015 Jan 24];54(7):581–6. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1745516&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
216. Guyatt GH, Berman LB, Townsend M, Pugsley SO, Chambers LW. A measure of quality of life for clinical trials in chronic lung disease. *Thorax* [Internet]. 1987 Oct [cited 2015 Apr 9];42(10):773–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=460950&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
217. Güell R, Casan P, Sangenís M, Morante F, Belda J, Guyatt GH. Quality of life in patients with chronic respiratory disease: the Spanish version of the Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ). *Eur Respir J* [Internet]. 1998 Jan [cited 2015 Apr 9];11(1):55–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9543270>
218. Burtin C, Decramer M, Gosselink R, Janssens W, Troosters T. Rehabilitation and acute exacerbations. *Eur Respir J* [Internet]. 2011 Sep [cited 2015 Jan 19];38(3):702–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21719481>
219. Puhan MA, Gimeno-Santos E, Scharplatz M, Troosters T, Walters EH, Steurer J. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary

- disease. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2011 Jan [cited 2015 Mar 3];(10):CD005305. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21975749>
220. World Health Organization Division of Mental Health. Quality of life assessment an annotated bibliography compiled by Louisa Hubanks and Willem Kuy Ken. p. WHO/MNH/PSF 94.1, Geneva World Health Organization.
 221. Quittner AL. Measurement of quality of life in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* [Internet]. 1998 Nov [cited 2015 Apr 9];4(6):326–31. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10813210>
 222. Espinosa de los Monteros MJ, De Miguel J G de trabajo de asma de N. Calidad de vida relacionada con la salud. Aplicación en el asma. *Rev Patol Resp Neumomadrid*. 2001;4:15–8.
 223. Abbott J, Webb K, Dodd M. Quality of life in cystic fibrosis. *J R Soc Med* [Internet]. 1997 Jan [cited 2015 Apr 9];90 Suppl 3:37–42. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1296097&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 224. Guyatt GH, Feeny DH, Patrick DL. Measuring health-related quality of life. *Ann Intern Med* [Internet]. 1993 Apr 15 [cited 2015 Feb 8];118(8):622–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8452328>
 225. Jones PW. Quality of life measurement for patients with diseases of the airways. *Thorax* [Internet]. 1991 Sep [cited 2015 Apr 9];46(9):676–82. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=463372&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 226. Patrick DL, Deyo RA. Generic and disease-specific measures in assessing health status and quality of life. *Med Care* [Internet]. 1989 Mar [cited 2015 Apr 9];27(3 Suppl):S217–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2646490>
 227. Quittner AL, Marciel KK, Salathe MA, O'Donnell AE, Gotfried MH, Ilowite JS, et al. A preliminary quality of life questionnaire-bronchiectasis: a patient-reported outcome measure for bronchiectasis. *Chest* [Internet]. 2014 Aug [cited 2015 Apr 9];146(2):437–48. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24626872>
 228. Oliveira C, Oliveira G, Espildora F, Giron RM, 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*. Kluwer Academic Publishers; 2014;23(4):1279–92.
 229. Redelmeier DA, Guyatt GH, Goldstein RS. Assessing the minimal important difference in symptoms: a comparison of two techniques. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 1996 Nov [cited 2015 Apr 9];49(11):1215–9. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8892486>
 230. Jones PW. Interpreting thresholds for a clinically significant change in health status in asthma and COPD. *Eur Respir J* [Internet]. 2002 Mar [cited 2015 Apr 13];19(3):398–404. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11936514>
 231. Badia X, Salamero M AJ. La medida de la Salud . Guía de escalas de medición en español. 2ª ed. Barcelona: Edimac; 1999.

232. 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* [Internet]. 2002 Sep [cited 2015 Apr 10];96(9):686–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12243314>
233. Oliveira C, Oliveira G, Gaspar I, Dorado A, Cruz I, Soriguer F, et al. Depression and anxiety symptoms in bronchiectasis: associations with health-related quality of life. *Qual Life Res* [Internet]. 2013;22(3):597–605. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22544417>
234. Girón Moreno RM, Fernandes Vasconcelos G, Cisneros C, Gómez-Punter RM, Segrelles Calvo G, Ancochea J. Presence of anxiety and depression in patients with bronchiectasis unrelated to cystic fibrosis. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2013 Oct [cited 2015 Apr 10];49(10):415–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24008154>
235. Riekert KA, Bartlett SJ, Boyle MP, Krishnan JA, Rand CS. The association between depression, lung function, and health-related quality of life among adults with cystic fibrosis. *Chest* [Internet]. 2007 Jul [cited 2015 Apr 10];132(1):231–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17625085>
236. Quittner a. L, Goldbeck L, Abbott J, Duff a., Lambrecht P, Sole a., et al. Prevalence of depression and anxiety in patients with cystic fibrosis and parent caregivers: results of The International Depression Epidemiological Study across nine countries. *Thorax* [Internet]. 2014;69(12):1090–7. Available from: <http://thorax.bmj.com/cgi/doi/10.1136/thoraxjnl-2014-205983>
237. Herrero MJ, Blanch J, Peri JM, De Pablo J, Pintor L, Bulbena A. A validation study of the hospital anxiety and depression scale (HADS) in a Spanish population. *Gen Hosp Psychiatry* [Internet]. 2003 Jan [cited 2015 Jan 20];25(4):277–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12850660>
238. Quittner AL, Barker DH, Snell C, Grimley ME, Marciel K, Cruz I. Prevalence and impact of depression in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* [Internet]. 2008 Nov [cited 2015 Apr 10];14(6):582–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18812836>
239. Coventry PA, Hind D. Comprehensive pulmonary rehabilitation for anxiety and depression in adults with chronic obstructive pulmonary disease: Systematic review and meta-analysis. *J Psychosom Res* [Internet]. 2007 Nov [cited 2015 Mar 21];63(5):551–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17980230>
240. Pencharz PB, Durie PR. Pathogenesis of malnutrition in cystic fibrosis, and its treatment. *Clin Nutr* [Internet]. 2000 Dec [cited 2015 Jun 15];19(6):387–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11104588>
241. King SJ, Nyulasi IB, Strauss BJG, Kotsimpos T, Bailey M, Wilson JW. Fat-free mass depletion in cystic fibrosis: associated with lung disease severity but poorly detected by body mass index. *Nutrition* [Internet]. Jan [cited 2015 Jun 15];26(7-8):753–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19931415>
242. Ionescu AA, Evans WD, Pettit RJ, Nixon LS, Stone MD, Shale DJ. Hidden depletion of fat-free mass and bone mineral density in adults with cystic fibrosis. *Chest* [Internet]. 2003 Dec [cited 2015 Jun 15];124(6):2220–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14665504>

243. Oliveira G, Oliveira C, Gaspar I, Porras N, Martín-Núñez G, Rubio E, et al. Fat-Free Mass Depletion and Inflammation in Patients with Bronchiectasis. *J Acad Nutr Diet*. 2012;112(12):1999–2006.
244. Oliveira G, Oliveira C. [Nutrition, cystic fibrosis and the digestive tract]. *Nutr Hosp* [Internet]. 2008 May [cited 2015 May 13];23 Suppl 2:71–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18714414>
245. Schols AMWJ, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CA, Wouters EF. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2005 Jul [cited 2015 Jun 15];82(1):53–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16002800>
246. Vestbo J, Prescott E, Almdal T, Dahl M, Nordestgaard BG, Andersen T, et al. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: findings from the Copenhagen City Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2006 Jan 1 [cited 2015 Jun 28];173(1):79–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16368793>
247. King S, Wilson J, Kotsimbos T, Bailey M, Nyulasi I. Body composition assessment in adults with cystic fibrosis: Comparison of dual-energy X-ray absorptiometry with skinfolds and bioelectrical impedance analysis. *Nutrition*. 2005;21(11-12):1087–94.
248. Faisy C, Rabbat A, Kouchakji B, Laaban JP. Bioelectrical impedance analysis in estimating nutritional status and outcome of patients with chronic obstructive pulmonary disease and acute respiratory failure. *Intensive Care Med* [Internet]. 2000 May [cited 2015 Jun 15];26(5):518–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10923724>
249. Marquis K, Debigaré R, Lacasse Y, LeBlanc P, Jobin J, Carrier G, et al. Midthigh muscle cross-sectional area is a better predictor of mortality than body mass index in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2002 Sep 15 [cited 2015 Jun 15];166(6):809–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12231489>
250. Soler-Cataluña JJ, Sánchez-Sánchez L, Martínez-García MA, Sánchez PR, Salcedo E, Navarro M. Mid-arm muscle area is a better predictor of mortality than body mass index in COPD. *Chest* [Internet]. 2005 Oct [cited 2015 Jun 15];128(4):2108–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16236862>
251. Cano NJM, Roth H, Court-Ortuné I, Cynober L, Gérard-Boncompain M, Cuvelier A, et al. Nutritional depletion in patients on long-term oxygen therapy and/or home mechanical ventilation. *Eur Respir J* [Internet]. 2002 Jul [cited 2015 Jun 15];20(1):30–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12166577>
252. Prior BM, Cureton KJ, Modlesky CM, Evans EM, Sloniger MA, Saunders M, et al. In vivo validation of whole body composition estimates from dual-energy X-ray absorptiometry. *J Appl Physiol* [Internet]. 1997 Aug [cited 2015 Jun 15];83(2):623–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9262461>
253. Lee SY, Gallagher D. Assessment methods in human body composition. *Measurement*. 2008;
254. Williams J, Wells J, Wilson C, Haroun D, Fewtrell M. Evaluation of Lunar Prodigy dual-energy X-ray absorptiometry for assessing body composition in healthy

- individuals and patients by comparison with the four-component model. 2005;1–8. Available from: <http://discovery.ucl.ac.uk/162932/>
255. Salamone LM, Fuerst T, Visser M, Kern M, Lang T, Dockrell M, et al. Measurement of fat mass using DEXA: a validation study in elderly adults. *J Appl Physiol* [Internet]. 2000 Jul [cited 2015 Jun 15];89(1):345–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10904070>
 256. Nuñez C, Gallagher D, Visser M, Pi-Sunyer FX, Wang Z, Heymsfield SB. Bioimpedance analysis: evaluation of leg-to-leg system based on pressure contact footpad electrodes. *Med Sci Sports Exerc* [Internet]. 1997 Apr [cited 2015 Jun 15];29(4):524–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9107636>
 257. Heymsfield SB, Wang Z, Visser M, Gallagher D, Pierson RN. Techniques used in the measurement of body composition: an overview with emphasis on bioelectrical impedance analysis. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 1996 Sep [cited 2015 Jun 15];64(3 Suppl):478S – 484S. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8780367>
 258. Pietrobelli A, Morini P, Battistini N, Chiumello G, Nuñez C, Heymsfield SB. Appendicular skeletal muscle mass: prediction from multiple frequency segmental bioimpedance analysis. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. 1998 Jul [cited 2015 Jun 10];52(7):507–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9683333>
 259. Andreoli A, Scalzo G, Masala S, Tarantino U, Guglielmi G. Body composition assessment by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). *Radiol Med* [Internet]. 2009 Mar [cited 2015 Jun 15];114(2):286–300. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19266259>
 260. Schols AM, Wouters EF, Soeters PB, Westerterp KR. Body composition by bioelectrical-impedance analysis compared with deuterium dilution and skinfold anthropometry in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 1991 Feb [cited 2015 Jun 28];53(2):421–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1989407>
 261. Ling CHY, de Craen AJM, Slagboom PE, Gunn D a., Stokkel MPM, Westendorp RGJ, et al. Accuracy of direct segmental multi-frequency bioimpedance analysis in the assessment of total body and segmental body composition in middle-aged adult population. *Clin Nutr* [Internet]. Elsevier Ltd; 2011;30(5):610–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2011.04.001>
 262. Erselcan T, Candan F, Saruhan S, Ayca T. Comparison of body composition analysis methods in clinical routine. *Ann Nutr Metab* [Internet]. 2000 Jan [cited 2015 Jun 15];44(5-6):243–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11146331>
 263. Bolanowski M, Nilsson BE. Assessment of human body composition using dual-energy x-ray absorptiometry and bioelectrical impedance analysis. *Med Sci Monit* [Internet]. Jan [cited 2015 Jun 15];7(5):1029–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11535954>
 264. Rush EC, Chandu V, Plank LD. Prediction of fat-free mass by bioimpedance analysis in migrant Asian Indian men and women: a cross validation study. *Int J Obes (Lond)* [Internet]. 2006 Jul [cited 2015 Jun 15];30(7):1125–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16432545>

265. Armstrong LE, Kenefick RW, Castellani JW, Riebe D, Kavouras SA, Kuznicki JT, et al. Bioimpedance spectroscopy technique: intra-, extracellular, and total body water. *Med Sci Sports Exerc* [Internet]. 1997 Dec [cited 2015 Jun 15];29(12):1657–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9432101>
266. Moissl UM, Wabel P, Chamney PW, Bosaeus I, Levin NW, Bosy-Westphal A, et al. Body fluid volume determination via body composition spectroscopy in health and disease. *Physiol Meas* [Internet]. 2006 Sep [cited 2015 Apr 21];27(9):921–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16868355>
267. Gibson AL, Holmes JC, Desautels RL, Edmonds LB, Nuudi L. Ability of new octapolar bioimpedance spectroscopy analyzers to predict 4-component-model percentage body fat in Hispanic, black, and white adults. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2008 Feb [cited 2015 Jun 15];87(2):332–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18258622>
268. Ziai S, Coriati a., Chabot K, Mailhot M, Richter M V., Rabasa-Lhoret R. Agreement of bioelectric impedance analysis and dual-energy X-ray absorptiometry for body composition evaluation in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* [Internet]. European Cystic Fibrosis Society.; 2014;4–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2014.01.006>
269. Freitas Júnior IF, Rupp de Paiva SA, de Godoy I, Smaili Santos SM, Campana AO. [Comparative analysis of body composition assessment methods in healthy men and in chronic obstructive pulmonary disease patients: anthropometry, bioelectrical impedance and dual-energy X-ray absorptiometry]. *Arch Latinoam Nutr* [Internet]. 2005 Jun [cited 2015 Jun 18];55(2):124–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16335221>
270. Cano NJM, Pichard C, Roth H, Court-Fortuné I, Cynober L, Gérard-Boncompain M, et al. C-reactive protein and body mass index predict outcome in end-stage respiratory failure. *Chest* [Internet]. 2004 Aug [cited 2015 Apr 13];126(2):540–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15302742>
271. García-Almeida JM. Manual de nutrición clínica y dietética. In: Olveira G, editor. Segunda. Ediciones Diaz de Santos; 2007.
272. Lukaski HC. Methods for the assessment of human body composition: traditional and new. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 1987 Oct [cited 2015 Jun 18];46(4):537–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3310598>
273. Brodie D, Moscrip V, Hutcheon R. Body composition measurement: a review of hydrodensitometry, anthropometry, and impedance methods. *Nutrition* [Internet]. 1998 Mar [cited 2015 Jun 18];14(3):296–310. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9583375>
274. Constantin D, Menon MK, Houchen-Wolloff L, Morgan MD, Singh SJ, Greenhaff P, et al. Skeletal muscle molecular responses to resistance training and dietary supplementation in COPD. *Thorax* [Internet]. 2013;68:625–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23535211>
275. Kongsgaard M, Backer V, Jørgensen K, Kjaer M, Beyer N. Heavy resistance training increases muscle size, strength and physical function in elderly male COPD-patients--a pilot study. *Respir Med* [Internet]. 2004 Oct [cited 2015 Feb 19];98(10):1000–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15481277>

276. Pison CM, Cano NJ, Cherion C, Caron F, Court-Fortune I, Antonini M-T, et al. Multimodal nutritional rehabilitation improves clinical outcomes of malnourished patients with chronic respiratory failure: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2011;66:953–60.
277. Emtner M, Hallin R, Arnardottir RH, Janson C. Effect of physical training on fat-free mass in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). 2014;(October):1–7.
278. Dschietzig TB. Myostatin - From the Mighty Mouse to cardiovascular disease and cachexia. *Clin Chim Acta*. 2014 Jun;433:216–24.
279. Wilson GJ, Wilson JM, Manninen AH. Effects of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB) on exercise performance and body composition across varying levels of age, sex, and training experience: A review. *Nutr Metab (Lond)*. 2008;5:1.
280. Bhandari NJ, Jain T, Marolda C, ZuWallack RL. Comprehensive Pulmonary Rehabilitation Results in Clinically Meaningful Improvements in Anxiety and Depression in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary. *J Cardiopulm Rehabil Prev* [Internet]. 2013;33(2):123–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23399845> \n http://journals.lww.com/jcrjournal/Abstract/2013/03000/Comprehensive_Pulmonary_Rehabilitation_Results_in.9.aspx
281. Roig J, Llorente JL, Ortega FJ OR. Manejo de la hemoptisis. Disponible en: www.separ.es/publicaciones/normativas_y_procedimientos.html.
282. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J Pediatr* [Internet]. 1998 Apr [cited 2015 Feb 16];132(4):589–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9580754>
283. Yarasheski KE. Exercise, aging, and muscle protein metabolism. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* [Internet]. 2003 Oct [cited 2015 Feb 16];58(10):M918–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14570859>
284. Nissen S, Sharp R, Ray M, Rathmacher JA, Rice D, Fuller JC, et al. Effect of leucine metabolite beta-hydroxy-beta-methylbutyrate on muscle metabolism during resistance-exercise training. *J Appl Physiol* [Internet]. 1996 Nov [cited 2015 Feb 19];81(5):2095–104. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8941534>
285. Gallagher PM, Carrithers JA, Godard MP, Schulze KE, Trappe SW. Beta-hydroxy-beta-methylbutyrate ingestion, Part I: effects on strength and fat free mass. *Med Sci Sports Exerc* [Internet]. 2000 Dec [cited 2015 Jan 18];32(12):2109–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11128859>
286. Murray MP, Pentland JL, Turnbull K, MacQuarrie S, Hill AT. Sputum colour: a useful clinical tool in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Eur Respir J* [Internet]. 2009 Aug [cited 2015 Feb 19];34(2):361–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19648517>
287. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* [Internet]. 1987 Jan [cited 2014 Jul 10];40(5):373–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3558716>

288. Feinstein A. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *J Chronic Dis.* 1970;23:455–68.
289. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser* [Internet]. 1995 Jan [cited 2015 Feb 13];854:1–452. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8594834>
290. Alastrué Vidal A, Sitges Serra A, Jaurrieta Más E, Puig Gris P, Abad Ribalta JM, Sitges Creus A. [Anthropometric evaluation of nutritional status: norms and criteria for denutrition and obesity]. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 1983 May 7 [cited 2015 Feb 19];80(16):691–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6876926>
291. Siri WE. Body composition from fluid spaces and density: analysis of methods. 1961. *Nutrition* [Internet]. Jan [cited 2015 Feb 19];9(5):480–91; discussion 480, 492. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8286893>
292. Durnin J V, Womersley J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *Br J Nutr* [Internet]. 1974 Jul [cited 2015 Feb 13];32(1):77–97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4843734>
293. Oliveira G, Oliveira C, Casado-Miranda E, Padilla A, Dorado A, Rojo-Martinez G, et al. Markers for the Validation of Reported Dietary Intake in Adults with Cystic Fibrosis. *J Am Diet Assoc.* 2009;109(10):1704–11.
294. Atkison FS, Foster-Powell K B-MJ. International Tables of Glycemic Index and Glycemic Load Values: 2008. *DIABETES CARE.* 2008;31(12):0–2.
295. Roca J, Sanchis J, Agusti-Vidal A, Segarra F, Navajas D, Rodriguez-Roisin R, et al. Spirometric reference values from a Mediterranean population. *Bull Eur Physiopathol Respir* [Internet]. Jan [cited 2015 Feb 19];22(3):217–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3730638>
296. Mathiowetz V, Kashman N, Volland G, Weber K, Dowe M, Rogers S. Grip and pinch strength: normative data for adults. *Arch Phys Med Rehabil* [Internet]. 1985 Feb [cited 2015 Feb 19];66(2):69–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3970660>
297. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc* [Internet]. 2003 Aug [cited 2014 Jul 9];35(8):1381–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12900694>
298. Kien CL, Bunn JY, Tompkins CL, Dumas JA, Crain KI, Ebenstein DB, et al. Substituting dietary monounsaturated fat for saturated fat is associated with increased daily physical activity and resting energy expenditure and with changes in mood. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2013 Apr [cited 2015 Feb 19];97(4):689–97. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3607650&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
299. Esterbauer H, Cheeseman KH. Determination of aldehydic lipid peroxidation products: malonaldehyde and 4-hydroxynonenal. *Methods Enzymol* [Internet]. 1990 Jan [cited 2015 Apr 29];186:407–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2233308>

300. Oliveira C, Espildora F, Giron. R., Martinez-Garcia MA, Vendrell M, Quittner AL et al. National validation of a patient-reported outcome measure for bronchiectasis: Psychometric results on the QOL-B Spain V3.0. *Revista Española de Patología Torácica*. 2013;
301. Department of Statistics, University of Auckland, Auckland N. R statistical software.
302. Laviolette L, Lands LC, Dauletbaev N, Saey D, Milot J, Provencher S, et al. Combined effect of dietary supplementation with pressurized whey and exercise training in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, controlled, double-blind pilot study. *J Med Food [Internet]*. 2010 Jun [cited 2015 Jun 7];13(3):589–98. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20521985>
303. Russell ST, Tisdale MJ. Mechanism of attenuation by beta-hydroxy-beta-methylbutyrate of muscle protein degradation induced by lipopolysaccharide. *Mol Cell Biochem [Internet]*. 2009 Oct [cited 2015 Jun 11];330(1-2):171–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19404720>
304. Kornasio R, Riederer I, Butler-Browne G, Mouly V, Uni Z, Halevy O. Beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB) stimulates myogenic cell proliferation, differentiation and survival via the MAPK/ERK and PI3K/Akt pathways. *Biochim Biophys Acta [Internet]*. 2009 May [cited 2015 Jun 11];1793(5):755–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19211028>
305. Smith HJ, Wyke SM, Tisdale MJ. Mechanism of the attenuation of proteolysis-inducing factor stimulated protein degradation in muscle by beta-hydroxy-beta-methylbutyrate. *Cancer Res [Internet]*. 2004 Dec 1 [cited 2015 Jun 11];64(23):8731–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15574784>
306. Eley HL, Russell ST, Tisdale MJ. Attenuation of depression of muscle protein synthesis induced by lipopolysaccharide, tumor necrosis factor, and angiotensin II by beta-hydroxy-beta-methylbutyrate. *Am J Physiol Endocrinol Metab [Internet]*. 2008 Dec [cited 2015 Jun 11];295(6):E1409–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18854427>
307. Eley HL, Russell ST, Tisdale MJ. Mechanism of attenuation of muscle protein degradation induced by tumor necrosis factor-alpha and angiotensin II by beta-hydroxy-beta-methylbutyrate. *Am J Physiol Endocrinol Metab [Internet]*. 2008 Dec [cited 2015 Jun 11];295(6):E1417–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18840762>
308. Tisdale MJ. Is there a common mechanism linking muscle wasting in various disease types? *Curr Opin Support Palliat Care [Internet]*. 2007 Dec [cited 2015 Jun 11];1(4):287–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18685377>
309. Nissen S, Sharp RL, Panton L, Vukovich M, Trappe S, Fuller JC. beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB) supplementation in humans is safe and may decrease cardiovascular risk factors. *J Nutr [Internet]*. 2000 Aug [cited 2015 Jun 11];130(8):1937–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10917905>
310. Wilson JM, Kim J-S, Lee S-R, Rathmacher J a, Dalmau B, Kingsley JD, et al. Acute and timing effects of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB) on indirect markers of skeletal muscle damage. *Nutr Metab (Lond)*. 2009;6:6.

311. Tatara MR. Effect of β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) administration on volumetric bone mineral density, and morphometric and mechanical properties of tibia in male turkeys. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)* [Internet]. 2009 Dec [cited 2015 May 22];93(6):669–77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18700848>
312. Tatara MR, Sliwa E, Krupski W, Worzakowska M. 3-Hydroxy-3-methylbutyrate administration diminishes fundectomy-induced osteopenia of the lumbar spine in pigs. *Nutrition* [Internet]. 2008 Jan [cited 2015 May 22];24(7-8):753–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18490141>
313. Hayot M, Rodriguez J, Vernus B, Carnac G, Jean E, Allen D, et al. Myostatin up-regulation is associated with the skeletal muscle response to hypoxic stimuli. *Mol Cell Endocrinol* [Internet]. 2011 Jan 30 [cited 2015 May 25];332(1-2):38–47. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20884321>
314. Lenk K, Erbs S, Höllriegel R, Beck E, Linke A, Gielen S, et al. Exercise training leads to a reduction of elevated myostatin levels in patients with chronic heart failure. *Eur J Prev Cardiol* [Internet]. 2012 Jun [cited 2015 Jun 18];19(3):404–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21450574>
315. Hittel DS, Axelson M, Sarna N, Shearer J, Huffman KM, Kraus WE. Myostatin decreases with aerobic exercise and associates with insulin resistance. *Med Sci Sports Exerc* [Internet]. 2010 Nov [cited 2015 May 25];42(11):2023–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2975387&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
316. Gentile MA, Nantermet P V, Vogel RL, Phillips R, Holder D, Hodor P, et al. Androgen-mediated improvement of body composition and muscle function involves a novel early transcriptional program including IGF1, mechano growth factor, and induction of β -catenin. *J Mol Endocrinol* [Internet]. 2010 Jan [cited 2015 Jun 18];44(1):55–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19726620>
317. Kopple JD, Cohen AH, Wang H, Qing D, Tang Z, Fournier M, et al. Effect of exercise on mRNA levels for growth factors in skeletal muscle of hemodialysis patients. *J Ren Nutr* [Internet]. 2006 Oct [cited 2015 Jun 18];16(4):312–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17046615>
318. Ji M, Zhang Q, Ye J, Wang X, Yang W, Zhu D. Myostatin induces p300 degradation to silence cyclin D1 expression through the PI3K/PTEN/Akt pathway. *Cell Signal* [Internet]. 2008 Aug [cited 2015 Jun 18];20(8):1452–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18472397>
319. Van Holle V, De Bourdeaudhuij I, Deforche B, Van Cauwenberg J, Van Dyck D. Assessment of physical activity in older Belgian adults: validity and reliability of an adapted interview version of the long International Physical Activity Questionnaire (IPAQ-L). *BMC Public Health* [Internet]. 2015 Jan [cited 2015 Jun 12];15(1):433. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4427934&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
320. Nyssen SM, Santos JG dos, Barusso MS, Oliveira Jr AD de, Lorenzo VAP Di, Jamami M. Levels of physical activity and predictors of mortality in COPD. *J Bras Pneumol publicação Of da Soc Bras Pneumol e Tisiologia* [Internet]. Jan [cited 2015

- Jun 18];39(6):659–66. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4075906&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
321. O'Donovan G, Blazeovich AJ, Boreham C, Cooper AR, Crank H, Ekelund U, et al. The ABC of Physical Activity for Health: a consensus statement from the British Association of Sport and Exercise Sciences. *J Sports Sci* [Internet]. 2010 Apr [cited 2015 Jun 24];28(6):573–91. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20401789>
 322. Arne M, Janson C, Janson S, Boman G, Lindqvist U, Berne C, et al. Physical activity and quality of life in subjects with chronic disease: chronic obstructive pulmonary disease compared with rheumatoid arthritis and diabetes mellitus. *Scand J Prim Health Care* [Internet]. 2009 Jan [cited 2015 Apr 24];27(3):141–7. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3413185&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 323. Garcia-Rio F, Rojo B, Casitas R, Lores V, Madero R, Romero D, et al. Prognostic value of the objective measurement of daily physical activity in patients with COPD. *Chest* [Internet]. 2012 Aug [cited 2015 Jun 28];142(2):338–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22281798>
 324. Schneiderman JE, Wilkes DL, Atenafu EG, Nguyen T, Wells GD, Alarie N, et al. Longitudinal relationship between physical activity and lung health in patients with cystic fibrosis. *Eur Respir J* [Internet]. 2014 Mar [cited 2015 Jun 28];43(3):817–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24176992>
 325. Waschki B, Kirsten A, Holz O, Müller K-C, Meyer T, Watz H, et al. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. *Chest* [Internet]. 2011 Aug [cited 2015 May 25];140(2):331–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21273294>
 326. Singh S. Approaches to outcome assessment in pulmonary rehabilitation. *Clin Chest Med* [Internet]. Elsevier; 2014;35(2):353–61. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2014.02.010>
 327. Van Remoortel H, Giavedoni S, Raste Y, Burtin C, Louvaris Z, Gimeno-Santos E, et al. Validity of activity monitors in health and chronic disease: a systematic review. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2012;9:84.
 328. Troosters T, van der Molen T, Polkey M, Rabinovich RA, Vogiatzis I, Weisman I, et al. Improving physical activity in COPD: towards a new paradigm. *Respir Res* [Internet]. 2013 Jan [cited 2015 Jun 28];14:115. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4176094&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 329. Shephard RJ. Limits to the measurement of habitual physical activity by questionnaires. *Br J Sports Med* [Internet]. 2003 Jun [cited 2015 Jun 28];37(3):197–206; discussion 206. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1724653&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 330. Prince SA, Adamo KB, Hamel ME, Hardt J, Connor Gorber S, Tremblay M. A comparison of direct versus self-report measures for assessing physical activity in adults: a systematic review. *Int J Behav Nutr Phys Act* [Internet]. 2008 Jan [cited 2014 Jul 10];5:56. Available from:

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2588639&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

331. Bradley JM, Wilson JJ, Hayes K, Kent L, McDonough S, Tully M a, et al. Sedentary behaviour and physical activity in bronchiectasis: a cross-sectional study. *BMC Pulm Med* [Internet]. *BMC Pulmonary Medicine*; 2015;15(1):61. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2466/15/61>
332. Rabinovich RA, Louvaris Z, Raste Y, Langer D, Van Remoortel H, Giavedoni S, et al. Validity of physical activity monitors during daily life in patients with COPD. *Eur Respir J* [Internet]. 2013 Nov [cited 2015 Jun 28];42(5):1205–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23397303>
333. 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* [Internet]. 2005 May 1 [cited 2015 Feb 24];171(9):972–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15665324>
334. Pitta F, Troosters T, Probst V, Spruit M, Decramer M, Gosselink R. Quantifying physical activity in daily life with questionnaires and motion sensors in COPD. *Eur Respir J* [Internet]. 2006 May 1 [cited 2015 Apr 13];27(5):1040–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16707399>
335. Curry WB, Thompson JL. Comparability of accelerometer- and IPAQ-derived physical activity and sedentary time in South Asian women: A cross-sectional study. *Eur J Sport Sci* [Internet]. 2014 Sep 24 [cited 2015 May 25];1–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25252088>
336. Yates T, Henson J, Edwardson C, Dunstan D, Bodicoat DH, Khunti K, et al. Objectively measured sedentary time and associations with insulin sensitivity: Importance of reallocating sedentary time to physical activity. *Prev Med (Baltim)* [Internet]. Elsevier B.V.; 2015;76:79–83. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091743515001115>
337. Garcia-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Antó JM. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population based cohort study. *Thorax* [Internet]. 2006 Sep [cited 2015 May 25];61(9):772–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2117100&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
338. De Blok BMJ, de Greef MHG, ten Hacken NHT, Sprenger SR, Postema K, Wempe JB. The effects of a lifestyle physical activity counseling program with feedback of a pedometer during pulmonary rehabilitation in patients with COPD: a pilot study. *Patient Educ Couns* [Internet]. 2006 Apr [cited 2015 May 7];61(1):48–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16455222>
339. Sewell L, Singh SJ, Williams JEA, Collier R, Morgan MDL. [Can individualized rehabilitation improve functional independence in elderly patients with COPD?]. *Rev Port Pneumol* [Internet]. 2005 Jan [cited 2015 May 25];11(6):593–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16514719>
340. Egan C, Deering BM, Blake C, Fullen BM, McCormack NM, Spruit M a., et al. Short term and long term effects of pulmonary rehabilitation on physical activity in COPD. *Respir Med* [Internet]. Elsevier Ltd; 2012;106(12):1671–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2012.08.016>

341. 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* [Internet]. 2015 Jan [cited 2015 Jun 28];15:61. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4456779&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
342. Ramires BR, de Oliveira EP, Pimentel GD, Portero-McLellan KC, Nakato DM, Faganello MM, et al. Resting energy expenditure and carbohydrate oxidation are higher in elderly patients with COPD: a case control study. *Nutr J*. 2012;11(1):37.
343. Drobnic F RJ. Variables de respuesta. In: Pino JM GF, editor. *Estudio de la función respiratoria Pruebas de esfuerzo*. Edita Sani. 2007. p. 53–71.
344. Layec G, Haseler LJ, Hoff J, Richardson RS. Evidence that a higher ATP cost of muscular contraction contributes to the lower mechanical efficiency associated with COPD: preliminary findings. *AJP Regul Integr Comp Physiol* [Internet]. 2011 Feb 9 [cited 2015 Jun 28];300(5):R1142–7. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3293514&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
345. Lan C-C, Yang M-C, Lee C-H, Huang Y-C, Huang C-Y, Huang K-L, et al. Pulmonary rehabilitation improves exercise capacity and quality of life in underweight patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* [Internet]. 2011 Feb [cited 2015 Feb 16];16(2):276–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21054672>
346. Zanini A, Aiello M, Adamo D, Cherubino F, Zampogna E, Sotgiu G, et al. Effects of Pulmonary Rehabilitation in Patients with Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis: A Retrospective Analysis of Clinical and Functional Predictors of Efficacy. *Respiration* [Internet]. 2015 Apr 28 [cited 2015 Jun 1]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25924686>
347. Rabinovich RA, Figueras M, Ardite E, Carbó N, Troosters T, Filella X, et al. Increased tumour necrosis factor-alpha plasma levels during moderate-intensity exercise in COPD patients. *Eur Respir J* [Internet]. 2003 May [cited 2015 Jul 14];21(5):789–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12765422>
348. Van Helvoort HAC, van de Pol MHJ, Heijdra YF, Dekhuijzen PNR. Systemic inflammatory response to exhaustive exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* [Internet]. 2005 Dec [cited 2015 Jul 14];99(12):1555–67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15890510>
349. Mercken EM, Calvert LD, Singh SJ, Hageman GJ, Schols AM, Steiner MC. Dichloroacetate modulates the oxidative stress and inflammatory response to exercise in COPD. *Chest* [Internet]. 2009 Sep [cited 2015 Jul 14];136(3):744–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19395583>
350. Van Helvoort HAC, Heijdra YF, de Boer RCC, Swinkels A, Thijs HMM, Dekhuijzen PNR. Six-minute walking-induced systemic inflammation and oxidative stress in muscle-wasted COPD patients. *Chest* [Internet]. 2007 Feb [cited 2015 Jul 14];131(2):439–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296645>
351. Rodríguez D a., Kalko S, Puig-Vilanova E, Perez-Olabarría M, Falciani F, Gea J, et al. Muscle and blood redox status after exercise training in severe COPD patients.

- Free Radic Biol Med [Internet]. Elsevier Inc.; 2012;52(1):88–94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2011.09.022>
352. Yamaguchi M, Yoshida K, Uchida M. Novel functions of bovine milk-derived alpha-lactalbumin: anti-nociceptive and anti-inflammatory activity caused by inhibiting cyclooxygenase-2 and phospholipase A2. *Biol Pharm Bull* [Internet]. 2009 Mar [cited 2015 Jul 14];32(3):366–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19252279>
353. Di Francia M, Barbier D, Mege JL, Orehek J. Tumor necrosis factor-alpha levels and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 1994 Nov [cited 2015 Jul 11];150(5 Pt 1):1453–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7952575>
354. 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* [Internet]. 1996 Feb [cited 2015 Jul 14];153(2):633–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8564110>
355. Broekhuizen R, Wouters EFM, Creutzberg EC, Schols AMWJ. Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD. *Thorax* [Internet]. 2006 Jan [cited 2015 Jun 21];61(1):17–22. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2080712&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
356. Agustí AGN, Sauleda J, Miralles C, Gomez C, Togores B, Sala E, et al. Skeletal muscle apoptosis and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2002 Aug 15 [cited 2015 Jul 14];166(4):485–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12186825>
357. Nunes EA, Lomax AR, Noakes PS, Miles EA, Fernandes LC, Calder PC. β -Hydroxy- β -methylbutyrate modifies human peripheral blood mononuclear cell proliferation and cytokine production in vitro. *Nutrition* [Internet]. 2011 Jan [cited 2015 Jul 14];27(1):92–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20541366>
358. Townsend JR, Fragala MS, Jajtner AR, Gonzalez AM, Wells AJ, Mangine GT, et al. β -Hydroxy- β -methylbutyrate (HMB)-free acid attenuates circulating TNF- α and TNFR1 expression postresistance exercise. *J Appl Physiol* [Internet]. 2013 Oct 15 [cited 2015 Jul 14];115(8):1173–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23908318>
359. Kraemer WJ, Hooper DR, Szivak TK, Kupchak BR, Dunn-Lewis C, Comstock BA, et al. The addition of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate and isomaltulose to whey protein improves recovery from highly demanding resistance exercise. *J Am Coll Nutr* [Internet]. 2015 Jan [cited 2015 Jun 19];34(2):91–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25758255>
360. Portal S, Zadik Z, Rabinowitz J, Pilz-Burstein R, Adler-Portal D, Meckel Y, et al. The effect of HMB supplementation on body composition, fitness, hormonal and inflammatory mediators in elite adolescent volleyball players: a prospective randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Appl Physiol* [Internet]. 2011 Sep [cited 2015 Jul 14];111(9):2261–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21327797>
361. Cantarella G, Scollo M, Lempereur L, Sacconi-Jotti G, Basile F, Bernardini R. Endocannabinoids inhibit release of nerve growth factor by inflammation-activated

- mast cells. *Biochem Pharmacol* [Internet]. 2011 Aug 15 [cited 2015 Sep 16];82(4):380–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21601562>
362. Oka S, Nakajima K, Yamashita A, Kishimoto S, Sugiura T. Identification of GPR55 as a lysophosphatidylinositol receptor. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 2007 Nov 3 [cited 2015 Sep 16];362(4):928–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17765871>
 363. Nevalainen T, Irving AJ. GPR55, a lysophosphatidylinositol receptor with cannabinoid sensitivity? *Curr Top Med Chem* [Internet]. 2010 Jan [cited 2015 Sep 16];10(8):799–813. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20370712>
 364. Pacher P, Mechoulam R. Is lipid signaling through cannabinoid 2 receptors part of a protective system? *Prog Lipid Res* [Internet]. 2011 Apr [cited 2015 Aug 27];50(2):193–211. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3062638&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 365. Tanasescu R, Constantinescu CS. Cannabinoids and the immune system: an overview. *Immunobiology* [Internet]. 2010 Aug [cited 2015 Sep 16];215(8):588–97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20153077>
 366. Balenga N a B, Aflaki E, Kargl J, Platzer W, Schröder R, Blättermann S, et al. GPR55 regulates cannabinoid 2 receptor-mediated responses in human neutrophils. *Cell Res* [Internet]. Nature Publishing Group; 2011;21(10):1452–69. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/cr.2011.60>
 367. Lee S, Kwak H-B. Effects of interventions on adiponectin and adiponectin receptors. *J Exerc Rehabil* [Internet]. 2014;10(2):60–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4025551&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 368. Punyadeera C, Zorenc AHG, Koopman R, McAinch AJ, Smit E, Manders R, et al. The effects of exercise and adipose tissue lipolysis on plasma adiponectin concentration and adiponectin receptor expression in human skeletal muscle. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2005 Mar [cited 2015 Jul 16];152(3):427–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15757860>
 369. Kondo T, Kobayashi I, Murakami M. Effect of exercise on circulating adipokine levels in obese young women. *Endocr J* [Internet]. 2006 Apr [cited 2015 Jul 16];53(2):189–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16618976>
 370. Blüher S, Petroff D, Wagner A, Warich K, Gausche R, Klemm T, et al. The one year exercise and lifestyle intervention program KLAKS: Effects on anthropometric parameters, cardiometabolic risk factors and glycemic control in childhood obesity. *Metabolism* [Internet]. 2014 Mar [cited 2015 Jun 6];63(3):422–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24405751>
 371. Polak J, Klimcakova E, Moro C, Viguier N, Berlan M, Hejnova J, et al. Effect of aerobic training on plasma levels and subcutaneous abdominal adipose tissue gene expression of adiponectin, leptin, interleukin 6, and tumor necrosis factor alpha in obese women. *Metabolism* [Internet]. 2006 Oct [cited 2015 Jul 16];55(10):1375–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16979409>

372. Boudou P, Sobngwi E, Mauvais-Jarvis F, Vexiau P, Gautier J-F. Absence of exercise-induced variations in adiponectin levels despite decreased abdominal adiposity and improved insulin sensitivity in type 2 diabetic men. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2003 Nov [cited 2015 Jul 16];149(5):421–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14585088>
373. Fatouros IG, Tournis S, Leontsini D, Jamurtas AZ, Sxina M, Thomakos P, et al. Leptin and adiponectin responses in overweight inactive elderly following resistance training and detraining are intensity related. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2005 Nov [cited 2015 Jul 16];90(11):5970–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16091494>
374. Oliveira G, Oliveira C, Dorado A, García-Fuentes E, Rubio E, Tinahones F, et al. Cellular and plasma oxidative stress biomarkers are raised in adults with bronchiectasis. *Clin Nutr* [Internet]. Elsevier Ltd; 2013;32(1):112–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2012.06.002>
375. Jackson R, Ramos C, Gupta C, Gomez-Marin O. Exercise decreases plasma antioxidant capacity and increases urinary isoprostanes of IPF patients. *Respir Med* [Internet]. 2010 Dec [cited 2015 Jul 16];104(12):1919–28. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20739168>
376. Couillard A, Koechlin C, Cristol JP, Varray A, Prefaut C. Evidence of local exercise-induced systemic oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* [Internet]. 2002 Nov [cited 2015 Jul 16];20(5):1123–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12449164>
377. Sauleda J, García-Palmer F, Wiesner RJ, Tarraga S, Harting I, Tomás P, et al. Cytochrome oxidase activity and mitochondrial gene expression in skeletal muscle of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 1998 May [cited 2015 Jul 16];157(5 Pt 1):1413–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9603116>
378. Couillard A, Maltais F, Saey D, Debigaré R, Michaud A, Koechlin C, et al. Exercise-induced quadriceps oxidative stress and peripheral muscle dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2003 Jun 15 [cited 2015 Jul 16];167(12):1664–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12672647>
379. Rabinovich RA, Ardite E, Troosters T, Carbó N, Alonso J, Gonzalez de Suso JM, et al. Reduced muscle redox capacity after endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2001 Oct 1 [cited 2015 Jul 16];164(7):1114–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11673195>
380. Rabinovich RA, Ardite E, Mayer AM, Polo MF, Vilaró J, Argilés JM, et al. Training depletes muscle glutathione in patients with chronic obstructive pulmonary disease and low body mass index. *Respiration* [Internet]. 2006 Jan [cited 2015 Jul 16];73(6):757–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16825756>
381. Van Helvoort HAC, Heijdra YF, Heunks LMA, Meijer PLM, Ruitenbeek W, Thijs HMH, et al. Supplemental oxygen prevents exercise-induced oxidative stress in muscle-wasted patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2006 May 15 [cited 2015 Jul 16];173(10):1122–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16514109>

382. Nemoto K, Oh-ishi S, Itoh M, Saito T, Ichiwata T. Urinary 8-Hydroxydeoxyguanosine Is a Potential Indicator for Estimating Pulmonary Rehabilitation-Induced Oxidative Stress in COPD Patients. 2014;197–204.
383. Palmieri B, Sblendorio V. Oxidative stress tests: overview on reliability and use. Part I. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* [Internet]. Jan [cited 2015 Sep 14];11(5):309–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18074940>
384. Steinbacher P, Eckl P. Impact of oxidative stress on exercising skeletal muscle. *Biomolecules* [Internet]. 2015 Jan [cited 2015 Jul 16];5(2):356–77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25866921>
385. Aniwidyaningsih W, Varraso R, Cano N, Pison C. Impact of nutritional status on body functioning in chronic obstructive pulmonary disease and how to intervene. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* [Internet]. 2008 Jul [cited 2015 Mar 9];11(4):435–42. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2736295&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
386. MA. L. Dual-energy X-ray absorptiometry and body composition. *Nutrition*. 1996;12:45–51.
387. Lohman TG, Harris M, Teixeira PJ, Weiss L. Assessing body composition and changes in body composition. Another look at dual-energy X-ray absorptiometry. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2000 May [cited 2015 Jun 18];904:45–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10865709>
388. Chomtho S, Fewtrell MS, Jaffe A, Williams JE, Wells JCK. Evaluation of arm anthropometry for assessing pediatric body composition: Evidence from healthy and sick children. *Pediatr Res*. 2006;59(6):860–5.
389. Kyle UG, Pichard C, Rochat T, Slosman DO, Fitting JW, Thiebaud D. New bioelectrical impedance formula for patients with respiratory insufficiency: comparison to dual-energy X-ray absorptiometry. *Eur Respir J* [Internet]. 1998 Oct [cited 2015 Jun 28];12(4):960–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9817176>
390. Steiner MC, Barton RL, Singh SJ, Morgan MDL. Bedside methods versus dual energy X-ray absorptiometry for body composition measurement in COPD. *Eur Respir J* [Internet]. 2002 Apr [cited 2015 Jun 28];19(4):626–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11998990>
391. Azcue M, Fried M, Pencharz PB. Use of bioelectrical impedance analysis to measure total body water in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 1993 May [cited 2015 Jun 18];16(4):440–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8315555>
392. Pichard C, Kyle UG, Slosman DO. Fat-free mass in chronic illness: comparison of bioelectrical impedance and dual-energy x-ray absorptiometry in 480 chronically ill and healthy subjects. *Nutrition* [Internet]. 1999 Sep [cited 2015 Jun 18];15(9):668–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10467611>
393. Richards ML, Bell SC, Edmiston KA, Davies PSW. Assessment of bioelectrical impedance analysis for the prediction of total body water in cystic fibrosis. *Asia Pac J Clin Nutr* [Internet]. 2003 Jan [cited 2015 Jun 18];12(2):161–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12810405>

394. De Meer K, Gulmans V a, Westerterp KR, Houwen RH, Berger R. Skinfold measurements in children with cystic fibrosis: monitoring fat-free mass and exercise effects. *Eur J Pediatr*. 1999;158(10):800–6.
395. Stettler N, Kawchak DA, Boyle LL, Propert KJ, Scanlin TF, Stallings VA, et al. Prospective evaluation of growth, nutritional status, and body composition in children with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2000 Aug [cited 2015 Jun 18];72(2):407–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10919935>
396. Tothill P, Hannan WJ, Wilkinson S. Comparisons between a pencil beam and two fan beam dual energy X-ray absorptiometers used for measuring total body bone and soft tissue. *Br J Radiol* [Internet]. 2001 Feb [cited 2015 Jun 18];74(878):166–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11718390>

La presente tesis doctoral ha dado lugar a las siguientes publicaciones y comunicaciones a congresos:

• Publicaciones

- Gabriel Olveira, Casilda Olveira, Esperanza Doña, Francisco Javier Palenque, Nuria Porras Pérez, Antonio Dorado, Ana M. Godoy, Elehazara Rubio-Martínez, Gemma Rojo-Martínez, Rocío Martín-Valero. *Oral supplement combined with pulmonary rehabilitation improves body composition, bone mineral density, muscle strength and health related quality of life in patients with bronchiectasis (Prospective, Randomised Study)*. Clinical Nutrition (2015 en Revisión)

• Comunicaciones a Congresos

- Casilda Olveira Fuster, Esperanza Doña Díaz, Francisco Javier Palenque Lobato, Nuria Porras Pérez, Antonio Dorado Galindo, Rocío Martín Valero, Ana M. Godoy Ramírez, Gemma Rojo Martínez, Gabriel Olveira Fuster. *Efecto de la rehabilitación pulmonar aislada versus asociada a un suplemento proteico específico sobre la calidad de vida de pacientes con bronquiectasias (estudio aleatorizado)*. Comunicación oral. 48 Congreso nacional de la Sociedad Española de Patología del Aparato Respiratorio. Gran Canaria 5-8 Junio 2015. Comunicación oral. Concedido el premio “Selección oro” a la mejor comunicación del área TIR.
- Olveira Fuster Gabriel, Doña Díaz Esperanza, Palenque Lobato

Francisco Javier, Porras Pérez Nuria, Dorado Galindo Antonio, Martín Valero Rocío, Godoy Ramírez Ana María, Rubio Martín Elehazara, Rojo Martínez Gemma, Olveira Fuster Casilda. *Inflamación y oxidación en pacientes con Bronquiectasias: efecto de la rehabilitación pulmonar con o sin suplemento oral (estudio aleatorizado)*. 57 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Madrid 27-29 Mayo 2015. Comunicación oral.

- Olveira Fuster Gabriel, Doña Díaz Esperanza, Palenque Lobato Francisco Javier, Porras Pérez Nuria, Dorado Galindo Antonio, Martín Valero Rocío, Godoy Ramírez Ana María, Rojo Martínez Gemma, Olveira Fuster Casilda. *La adición de un suplemento con HMB a un programa de Rehabilitación pulmonar mejora la masa magra en pacientes con bronquiectasias (estudio aleatorizado)*. III Congreso de la Federación Española de Sociedades de Nutrición, Alimentación y dietética. Sevilla 5-7 Marzo 2015. Poster.
- Esperanza Doña Díaz, Antonio Dorado Galindo, Casilda Olveira Fuster, Francisco Javier Palenque Lobato, Rocío Martín Valero, Ana M. Godoy Ramírez, Rubio Martín Elehazara, Gabriel Olveira Fuster. *Efecto sobre la composición corporal de la rehabilitación pulmonar asociada a un suplemento proteico específico en pacientes con bronquiectasias (estudio aleatorizado)*. 41 Congreso Neumosur. Córdoba 19-21 Marzo 2015. Poster.
- Casilda Olveira Fuster, Luis Fernández de Rota García, Esperanza Doña Díaz, Francisco Javier Palenque Lobato, Nuria Porras Pérez, Antonio Dorado Galindo, Rocío Martín Valero, Ana María Godoy Ramírez, Gabriel Olveira Fuster. *Effect of isolated pulmonary rehabilitation vs associated with a specific protein supplement on exercise test in patients with bronchiectasis: a randomized study*. 25th International Congress of the European Respiratory Society. Amsterdam 26-30 Septiembre 2015. Poster.

- Gabriel Olveira, Casilda Olveira, Esperanza Doña, Francisco Javier Palenque, Nuria Porras Pérez, Antonio Dorado, Ana M. Godoy, Elehazara Rubio-Martínez, Gemma Rojo-Martínez, Rocío Martín-Valero. Oral supplement enriched in HMB combined with pulmonary rehabilitation improves body composition, bone mineral density, muscle strength and health related quality of life in patient with bronchiectasis (prospective randomised study)). 37th ESPEN Congress. Lisboa 5-8 Septiembre 2015. Poster

