

**EVALUACIÓN CLÍNICA DE LA CAPACIDAD DE EJERCICIO EN
LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA**

Doctorando

Jordi Vilaró i Casamitjana

Directores

Josep Roca i Torrent

Joaquim Gea i Guiral

INDICE

AGRADECIMIENTOS	4
PRESENTACIÓN	6
INTRODUCCIÓN	9
1. La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)	9
2. Limitación de la tolerancia al ejercicio en la EPOC	10
<i>Bases fisiológicas</i>	
- Factores pulmonares, cardiovasculares y periféricos en la limitación al ejercicio	
- Elementos básicos en la interpretación de la tolerancia al ejercicio: VO_{2max} , VO_{2pico} , Carga crítica, umbral láctico	
<i>Protocolos de medición de la capacidad de ejercicio</i>	
- Pruebas de laboratorio	
- Pruebas simples	
3. La disfunción muscular periférica desde una perspectiva clínica	23
- <i>Carácter multifactorial e impacto del sedentarismo</i>	
- <i>Función y masa muscular</i>	
4. Actividades de la vida diaria y tolerancia al ejercicio	30
- <i>Evaluación de las actividades de la vida diaria</i>	
OBJETIVOS	37
<i>Objetivo I - Respuestas fisiológicas al ejercicio durante la prueba de marcha de seis minutos</i>	
<i>Objetivo II – Función muscular en la EPOC en situación estable</i>	
<i>Objetivo III - Validez y fiabilidad de los cuestionarios de evaluación de las actividades de la vida diaria</i>	

TRABAJOS ORIGINALES	42
RESUMEN DE RESULTADOS	43
DISCUSIÓN	47
▪ Respuestas fisiológicas al ejercicio durante la prueba de marcha de seis minutos	
▪ Función muscular en la EPOC en situación estable	
▪ Validez y fiabilidad de los cuestionarios de evaluación de las actividades de la vida diaria	
RESUMEN	63
CONCLUSIONES	65
APLICABILIDAD DE LOS RESULTADOS	67
PERSPECTIVAS DE FUTURO	69
ACRÓNIMOS	70
BIBLIOGRAFIA	72

AGRADECIMIENTOS

A mis directores de tesis, el Dr. Roca y el Dr. Gea por haberme brindado la oportunidad de introducirme en el mundo de la investigación en ciencias de la salud. Por los conocimientos aportados directa o indirectamente y por su inestimable ayuda y comprensión.

Al Dr. Màrius Duran, director de la Escola Universitària de Fisioteràpia Blanquerna por facilitarme el camino para desarrollarme profesionalmente en el tortuoso y desconocido mundo de la investigación en fisioterapia.

Al Dr. Mauricio Orozco-Levi por los consejos prestados, las interminables reuniones, charlas y discusiones sobre la importancia y el futuro de la investigación en fisioterapia y, en especial, a la Dra. Alba Lucía Ramírez-Sarmiento por ser la fisioterapeuta pionera en obtener un doctorado en ciencias de la salud.

Al Dr. José Manuel González de Suso, quien me abrió las puertas del vasto mundo de la fuerza y que me enseñó como medirla y controlarla.

A todo el equipo del Laboratori de Funció Pulmonar del Hospital Clínic en especial al Dr. Joan Albert Barberà, Felip Burgos, Carmen Hernández, José Luís Valera, Conchi Gistau y Mirjam Hillenius.

A todos los compañeros que durante mi periodo trabajo en el Laboratori de Funció Pulmonar han pasado y aportado su grano de arena: Ana Mayer, Diego Cellis, Federico Gómez, Nicolás Roux, Gabriel Wakita y Pau Vilella.

Al equipo “tele-medico” formado por el Dr. Albert Alonso y Bárbara Vallespín. Por haberme introducido en el mundo de la telemedicina y por enseñarme que con tenacidad, todo es posible.

Al profesor Lluís Costa, sabio estadista que en los momentos de máxima desesperación ha sabido orientarme y dar luz a mis incertidumbres estadísticas.

A la Dra. Montse Ferrer y al Dr. Jordi Alonso, quienes de forma desinteresada han dedicado sus valiosos conocimientos y tiempo en acercarme al mundo del análisis y evaluación de los cuestionarios clínicos.

A la Dra. Anna Capitán por iniciar el camino conmigo. Por creer en mi y por haberme presentado al Dr. Roca.

Al equipo de fisioterapeutas noveles y entusiastas que han apostado por mi proyecto y que han colaborado desinteresada y arduamente en buena parte de las investigaciones: Elena Gimeno, Ana Balañá, Néstor Sánchez, Carlos Hernando, Isaac Díaz, Eduard Vilar y Cristina González.

Al equipo del Laboratori de Biomecànica de la EUIFN Blanquerna por ser compañeros investigadores y andar por caminos paralelos. Especialmente a Dr. Dani Romero por sus consejos sobre metodología de entrenamiento en sujetos sanos.

A Dr. Alejandro Casas, incansable compañero de fatigas durante las interminables marchas que tuvimos que realizar para elaborar la primera parte de esta tesis. Especialmente al Dr. Thierry Troosters por haberme brindado sus extensos conocimientos y por ser un referente en mi profesión. La fisioterapia.

Al Dr. Roberto Rabinovich, por ser como es o mejor dicho, por que sos como sos. Por compartir los momentos buenos y malos, por haber crecido juntos y habernos desarrollado conjunta y complementariamente como investigadores.

A mi familia más próxima, Ester, Ton y Jana. Por estar siempre presentes y por no fallar nunca, incluso en los momentos más difíciles. A ellos les debo el tiempo y el cariño que les prive para poder seguir adelante con mis proyectos.

A Carolina por haber abierto mi corazón y mi mente, por traer al mundo a Ivo y ampliar la familia, por el amor que me da, por sus ganas de hacer las cosas bien y no parar nunca.

PRESENTACIÓN

La siguiente tesis doctoral es el compendio de más de seis años de trabajo en el Laboratori de Funció Pulmonar de l'Hospital Clínic de Barcelona donde me formé como fisioterapeuta en el campo de la investigación clínica aplicada.

La incorporación en el equipo del Dr. Roca supuso un salto cualitativo en mi carrera profesional, tanto en mi formación como investigador, como en el paradigma del trabajo multidisciplinar real. En su equipo formado por un amplio abanico de profesionales de las más diversas nacionalidades se cuajó la idea que ha acabado configurando esta tesis doctoral. La búsqueda permanente del conocimiento de la enfermedad, más allá de la fisiopatología convencional y la incorporación de la metodología científica, en el trabajo clínico diario, fueron el caldo de cultivo que me estimuló a responder las preguntas definidas en cada uno de los trabajos presentados. Con afán e inquietud intenté que cada una de estas preguntas tuviera un sentido clínico, para que los resultados que se derivan de las mismas puedan, de forma fácil, ser aplicados en la práctica clínica diaria.

La tesis analiza tres tipos diferentes de pruebas de tolerancia al ejercicio. Primero se exploran las pruebas de marcha; en segundo lugar, las pruebas de fuerza muscular y su relación con la disfunción muscular; y por último, los cuestionarios de evaluación de las actividades de la vida diaria. El motivo de esta selección se debe a dos factores: por un lado, la frecuencia de uso de las pruebas de marcha y por otro, la relación entre la disfunción muscular en función de la gravedad de la enfermedad y la influencia en el sedentarismo. El conocimiento profundo de estas pruebas clínicas de tolerancia al ejercicio es de

suma importancia para poder entender las respuestas fisiológicas que estas producen sobre el organismo, en los pacientes respiratorios crónicos.

El trabajo presentado es novedoso ya que explora por primera vez el comportamiento fisiológico durante las pruebas clínicas de ejercicio y permite explicar la importancia de las mismas, en la evaluación de los pacientes con EPOC. Hasta la fecha de publicación de los artículos que configuran la tesis, prácticamente no existían estudios que permitieran conocer con exactitud lo que representaban dichas pruebas. Como tal, el trabajo pretende dar luz sobre este tema y explorar futuros sistemas de control, evaluación y monitorización de la enfermedad.

Esta tesis doctoral se presenta conforme a la normativa de la Universitat Pompeu Fabra, en forma de compendio de artículos publicados en revistas científicas especializadas nacionales e internacionales. El doctorando, en función del contenido específico de cada uno de los artículos presentados, es el primer o segundo autor.

INTRODUCCIÓN

1. La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una patología tratable y prevenible que se caracteriza por una limitación progresiva y parcialmente reversible al flujo aéreo. Esta limitación está asociada a una respuesta inflamatoria anormal de las vías aéreas causada por la inhalación de partículas o gases nocivos, y originada de forma primaria por el tabaquismo.¹ Aunque la EPOC afecta principalmente a los pulmones, puede producir consecuencias sistémicas significativas^{1;2}.

La EPOC constituye una de las principales causas de morbi-mortalidad a nivel mundial, con un impacto sanitario y social que probablemente seguirá creciendo en los próximos años. En el Estado Español, la prevalencia de la EPOC en la población de más de 40 años es del 9% y en el año 2001 representó la cuarta causa de mortalidad en hombres.³ En nuestro entorno, la inhalación de humo de tabaco es el principal factor de riesgo de la EPOC,⁴ y el hecho de abandonar este hábito, se ha demostrado como el tratamiento más eficiente para evitar la progresión de la enfermedad y por tanto, el deterioro del funcionalismo pulmonar.

Esta progresión viene determinada esencialmente por el nivel de afectación del flujo espiratorio (volumen espiratorio forzado en el primer segundo, FEV₁).¹ Sin embargo, en la actualidad se acepta que el pronóstico y la gravedad de la enfermedad no se pueden determinar exclusivamente a partir del grado de alteración de la función pulmonar en reposo^{5;6} y que la tolerancia al ejercicio es un marcador de la gravedad independiente del FEV₁.⁷

La afectación sistémica que presentan los enfermos con EPOC parece jugar un rol crucial en la capacidad de tolerancia al ejercicio de los enfermos^{5;6} y tiene una gran trascendencia en la calidad de vida, en la utilización de recursos sanitarios, en los resultados clínicos y en el pronóstico de la enfermedad.^{6;8} Aunque, la alteración de la capacidad de tolerancia al esfuerzo tiene una relación con la alteración de la función pulmonar,^{9;10} se insiste en la importancia de una evaluación multidimensional de la EPOC con el objetivo de personalizar y optimizar la acción terapéutica y por tanto, modular la evolución de la enfermedad.⁵

Estos factores justifican la necesidad de incorporar la evaluación de la capacidad de ejercicio en la caracterización de los enfermos con EPOC y probablemente también, en su monitorización. En la actualidad, la tolerancia al ejercicio se valora fundamentalmente mediante protocolos de laboratorio por lo que resulta difícil de aplicar de forma amplia en la clínica diaria. El presente trabajo trata de analizar desde diferentes perspectivas, posibles herramientas para evaluar la capacidad de ejercicio y de actividad física de los pacientes EPOC en el entorno clínico.

2. Limitación de la tolerancia al ejercicio en la EPOC

a. Bases fisiológicas

i. Factores pulmonares, cardiovasculares y periféricos en la limitación al ejercicio

La limitación a la tolerancia al ejercicio es la dificultad para mantener un determinado nivel de actividad física. En la EPOC, esta limitación puede

ser debida a la aparición de síntomas respiratorios y/o musculares que motivan la interrupción de la actividad sin que el paciente haya agotado su reserva cardiaca. La detención del ejercicio se produce esencialmente por el agotamiento de la reserva funcional respiratoria que impide mantener un nivel de ventilación adecuado a la carga impuesta. Esta respuesta se puede detectar mediante el nivel de consumo de oxígeno (VO_2) al finalizar el ejercicio, ya que este no alcanza los valores máximos o de predicción. Por tanto, se trata de un ejercicio submáximo limitado por síntomas, donde el consumo de O_2 correspondería al valor pico.

En la EPOC, los factores ventilatorios son el principal elemento de limitación del ejercicio, pero la incapacidad de incrementar de forma adecuada el débito cardíaco durante el ejercicio y la disfunción muscular periférica, también pueden llegar a jugar un papel relevante. En resumen, estos pacientes presentan una limitación de la tolerancia al esfuerzo de carácter multifactorial, en la que tanto las funciones relacionadas con el transporte central y periférico de oxígeno, como la capacidad de utilización de O_2 a nivel mitocondrial, son factores limitantes de la capacidad de ejercicio.

Durante el ejercicio, la ventilación y la función cardiaca aumentan con el objetivo de incrementar la captación y el transporte de O_2 y con ello, cubrir los requerimientos del sistema muscular.¹¹ Los requerimientos bioenergéticos durante el esfuerzo se modifican por igual en sanos que en enfermos, pero los niveles alcanzados por los sujetos con patología son menores y están alterados, en función de la severidad de la

enfermedad. En la EPOC, la respuesta al ejercicio a un nivel pico se caracteriza por tener unos límites inferiores tanto de consumo de oxígeno (VO_2), como de trabajo (W), producidos por una respuesta anormal de las funciones del corazón, pulmones y músculos. Originariamente se consideraba que esta intolerancia al esfuerzo en la EPOC estaba limitada solamente por la función pulmonar, la cual, dificultaba la captación y el transporte de O_2 . Actualmente sabemos que una parte importante de la intolerancia se debe al desequilibrio en la utilización del oxígeno por parte de la musculatura esquelética. Es importante considerar que los conceptos de transporte y utilización de O_2 , a pesar de estar asociados, pueden condicionar de forma separada la tolerancia al ejercicio. Por ejemplo, podemos encontrarnos con una situación en la que un sujeto debe parar el ejercicio por haber alcanzado su máxima capacidad de transporte de oxígeno (VO_{2max}). Pero también, se puede dar el caso en que un individuo necesite detener el ejercicio por la aparición de síntomas desagradables desencadenados por la incorrecta utilización del O_2 , antes de que se alcance la máxima capacidad de transporte¹²(VO_{2pico}). Además, se ha observado que los pacientes con EPOC presentan un incremento anormalmente elevado de la demanda de oxígeno durante el ejercicio submáximo.^{13;14} Este fenómeno representa una sobrecarga adicional al sistema siendo más importante cuanto más sedentario es el paciente.

Diversos estudios han observado que el declive en la capacidad de ejercicio es progresivo pero puede ser independiente de la función pulmonar evaluada mediante el FEV_1 . Así, sujetos con FEV_1 similares

tienen una amplia variabilidad de afectación de su capacidad de tolerancia al ejercicio.¹⁵ Este hecho obliga a pensar en que esta limitación está determinada por otros factores concomitantes con la alteración del funcionalismo pulmonar. Por ejemplo, la fatiga muscular comúnmente percibida por los enfermos durante el ejercicio pico,¹⁶ está relacionada con la disfunción de la musculatura periférica y aparece, por tanto, más rápidamente durante los trabajos aeróbicos de larga duración. Estas alteraciones se deben a una baja capacidad oxidativa, atrofia y debilidad muscular.¹⁷⁻¹⁹ Recientemente, Saey y colaboradores han demostrado en pacientes con EPOC, que la fatiga muscular aparecida durante el ejercicio se caracteriza por una reducida capilarización muscular y mayor elevación del lactato arterial durante el ejercicio.²⁰ Además, la fatiga muscular es independiente del efecto producido por los broncodilatadores.²¹ Por lo tanto, el efecto positivo de estos fármacos a nivel de mejora de la función pulmonar, no se traduce automáticamente en una mejora de la capacidad de ejercicio. Estos resultados confirman el origen multifactorial de la intolerancia al ejercicio en la EPOC.

ii. Elemento básicos en la interpretación de la tolerancia al ejercicio: VO_{2max} , VO_{2pico} , Carga crítica, umbral láctico

Durante el ejercicio, los elementos de mayor interés son aquellos que suceden en torno al consumo de oxígeno máximo y pico, debiendo determinarse las razones por las cuales estos están alterados. En este sentido, es necesario recordar que el valor máximo de VO_2 alcanzado

por un paciente durante un ejercicio intenso no se debe solamente a las características intrínsecas del sistema, sino que depende también de: 1) los factores ambientales (altura respecto al nivel del mar, FiO_2 , etc.); 2) los requerimientos celulares de O_2 determinados por la masa muscular implicada y, 3) el tipo de ejercicio. Por lo tanto, el conocimiento exhaustivo del comportamiento del VO_2 nos aportará una información de gran valor para poder establecer cuales son los mecanismos que limitan la capacidad de ejercicio en los enfermos.

A nivel práctico, consideraremos dos situaciones:

VO_2 máximo: durante el ejercicio intenso, el VO_2 máximo se alcanza y se identifica cuando al producirse repetidos incrementos de la carga, el valor de VO_2 se mantiene en una fase estable o “*plateau*”, que no refleja el aumento de la carga impuesta. Esta estabilización nos indica que el sujeto ha alcanzado el consumo máximo de O_2 (VO_{2max}) del sistema y por lo tanto, la capacidad máxima de ejercicio. Este resultado puede deberse a: 1) haber obtenido los niveles máximos de aporte de O_2 al sistema. En estos casos, el corazón, los pulmones, los vasos sanguíneos o los músculos no pueden aumentar el transporte de O_2 ; o 2) haber alcanzado la máxima capacidad oxidativa mitocondrial. Es decir, los incrementos en el aporte de O_2 a la mitocondria no se ven reflejados en los aumentos del VO_{2max} .²²

VO_2 pico: es el valor de VO_2 obtenido sin evidencia de *plateau* en un ejercicio incremental que persigue conocer el límite de tolerancia al esfuerzo. Es decir, el sujeto no alcanza la fase estable porque el ejercicio se para antes de alcanzar el nivel máximo que podría realizar en

condiciones normales. Este resultado es comúnmente observado en los pacientes EPOC y pone en evidencia que existe una limitación al esfuerzo. Posiblemente el motivo es que la limitación por síntomas es tan importante que ninguno de los elementos ha alcanzado su máxima capacidad. Para poder extraer información válida de estos resultados será conveniente fijarse en el momento en que se ha producido la transición de ejercicio moderado a intenso, denominado umbral láctico (LT), y en evaluar la respuesta sistémica durante el ejercicio submáximo a cargas constantes. De esta manera, será posible observar, entre otros factores, el comportamiento de la cinética de oxígeno y el tiempo que el paciente es capaz de mantener el ejercicio.

Umbral láctico: durante el ejercicio intenso, la concentración sanguínea aumenta de forma considerable y presenta una inflexión que se denomina umbral de lactato. El nivel de VO_2 en el que aparece el umbral láctico o *lactate treshold* (LT) nos aporta información sobre el índice de integración de las funciones respiratoria, circulatoria, metabólica y muscular, la capacidad aeróbica para mantener una determinada tarea.¹¹

Carga crítica: el nivel de carga por encima del umbral láctico que puede ser mantenido indefinidamente, se llama carga crítica o *critical power* (CP),²³ aportando información de la capacidad anaeróbica de trabajo del sujeto.²⁴ En 1965, Monod y Scherer determinaron la relación hiperbólica que existe entre la potencia y el tiempo transcurrido hasta alcanzar el agotamiento. {Monod, 1965 4269 /id} Observaron que hay un nivel de carga submáxima que si no se cruza, permite mantener el ejercicio a lo largo del tiempo. Teóricamente, se podría sostener este nivel de carga

de forma indefinida pero se ha observado que en el momento en que el sujeto sobrepasa la CP, el tiempo que podrá mantener el ejercicio disminuye de forma exponencial. La sostenibilidad estará sujeta entre otros factores al tipo de ejercicio, el estado físico (sujeto entrenado o sedentario), el umbral anaeróbico relativo (% de aparición del LT respecto al VO_{2max}) y a la distribución y composición de fibras musculares.²⁴

b. Protocolos de medición de la capacidad de ejercicio

Para poder determinar la tolerancia al ejercicio en los sujetos con EPOC, es necesario establecer protocolos de evaluación que permitan llevar a los pacientes hasta el límite de su capacidad. Para ello, es imprescindible hacerlo de forma controlada con el fin de evitar riesgos y poder extraer la mayor información posible, lo que permitirá establecer las limitaciones fisiológicas del ejercicio.¹¹ Por esta razón, las pruebas de evaluación de tolerancia al esfuerzo se ejecutan en el laboratorio. Para poder alcanzar el límite de forma rápida se realizan ejercicios con grandes grupos musculares que requieren una gran demanda de O_2 y que implican en gran medida a los sistemas ventilatorio, cardiovascular y muscular.

i. Pruebas de laboratorio

Las pruebas de ejercicio de laboratorio se han convertido en el sistema estandarizado más fiable para establecer la tolerancia al esfuerzo en los enfermos con EPOC.²⁶ En función del perfil de respuesta fisiológica que se quiera obtener, se escoge la modalidad de carga que se aplica al

sujeto. Existen pruebas a cargas incrementales, que consiguen llevar al paciente hasta el límite de su capacidad y por lo tanto, no pueden ser mantenidas; y pruebas a cargas submáximas, que pueden ser sostenidas en el tiempo. Mantener o no el ejercicio dependerá de la intensidad de carga impuesta.

Carga incremental: es la prueba más comúnmente utilizada en los laboratorios ya que permite integrar la valoración de las funciones ventilatoria, cardiovascular y muscular. Se trata de una prueba altamente dependiente de la colaboración y habilidad del sujeto para poder soportar el discomfort desencadenado por la intensidad del ejercicio. Esta prueba consiste en realizar un ejercicio de tipo rampa, donde en periodos preestablecidos se producen incrementos progresivos de la carga. Estos aumentos suaves, pero continuos, facilitan la adaptación de los tres sistemas al esfuerzo y permiten realizar un seguimiento preciso de su evolución. Al aumentar el trabajo (W) se produce un incremento de la demanda de O_2 por parte de la musculatura activa. Este aumento obliga a los sistemas cardiovascular y respiratorio a incrementar progresivamente y de forma paralela el VO_2 , la ventilación minuto (V_E) y la frecuencia cardiaca (FC), entre otras variables. Además, como resultado de la contracción muscular realizada, se incrementa el lactato (La) en sangre y en consecuencia, la VCO_2 . La prueba incremental se basa en el principio de relación que se establece entre el trabajo y el VO_2 . Pero a diferencia del ejercicio a carga constante, las modificaciones de VO_2 se representan gráficamente en forma de pendiente, alcanzando un valor máximo o pico en función de si el sujeto alcanza la fase estable

de consumo máximo o, si por motivos diversos, los síntomas desencadenados obligan a parar en un nivel por debajo de éste. Esto permite determinar el VO_{2max} o el VO_{2pico} según el caso.

Las pruebas incrementales tienen como inconveniente que si el enfermo no es capaz de lograr una carga de trabajo suficientemente elevada, resulta complejo entender la respuesta fisiológica durante el momento de transición entre un esfuerzo moderado y uno intenso. Este fenómeno se produce sobre todo en pacientes respiratorios muy graves, en los cuales la limitación ventilatoria es muy importante y desencadena de forma muy rápida una sintomatología que obliga a detener el ejercicio. En estos enfermos, después de una intervención terapéutica (como por ejemplo un programa de rehabilitación pulmonar), la prueba incremental difícilmente reflejará mejoras fisiológicas y por lo tanto, será poco sensible para detectar cambios.

Carga constante: consiste en aplicar de forma súbita una carga submáxima, que se mantiene invariable durante la prueba. En la clínica es común la utilización de cargas entre el 40 y el 70% del pico de carga (W_{max}) obtenido en la prueba incremental. Las pruebas a carga constante permiten evaluar la resistencia global al ejercicio. Durante su realización habitualmente se analizan las variables siguientes: 1) el tiempo que el sujeto es capaz de mantener la carga aplicada;¹¹ 2) el comportamiento del perfil de VO_2 al inicio de la prueba (O_2 on-kinetics) o a la finalización de la misma (O_2 off-kinetics),^{27;28} y 3) la respuesta de las variables fisiológicas a isocarga, antes y después de una intervención.^{29;30}

El tiempo que el sujeto puede mantener la carga depende directamente de la capacidad de resistencia, estando ésta estrechamente vinculada con la fatiga muscular. En la EPOC, al disminuir la tolerancia al ejercicio, se produce una pérdida de la capacidad de resistencia y una rápida aparición de la fatiga. En estos pacientes se observa que el tiempo que necesitan para alcanzar el plató de consumo de O₂ es mayor al habitual y que la demanda ventilatoria a isocarga es superior respecto a los sujetos sanos. La prueba a carga constante resulta de gran interés por la reproducibilidad de la respuesta fisiológica a este tipo de ejercicio. Por este motivo, es la prueba de elección para la evaluación de determinadas intervenciones, como la administración de fármacos broncodilatadores o vasodilatadores. Por el contrario, es una prueba que no nos permite evaluar la magnitud de la limitación en la tolerancia al ejercicio.

En resumen, las pruebas de laboratorio, por su estandarización y metodología de análisis son las que aportan una información más fiable sobre la respuesta fisiológica al ejercicio de los pacientes con EPOC. Tienen como inconveniente que el uso masivo en la evaluación de los enfermos se hace prácticamente imposible por su complejidad, por los requisitos tecnológicos y sobretodo, por su coste económico. La alternativa, en función de los objetivos y el entorno de evaluación, son las pruebas simples o de campo. Estas no tiene que ser un sustituto de las anteriores pero si que puede tratarse de un complemento para la monitorización de la enfermedad en el entorno clínico.

ii. Pruebas simples

Consisten generalmente en caminar en terreno llano o bien, en subir escaleras imponiendo una carga constante o incremental en función del tipo de prueba escogido. Las más habituales son la prueba de marcha de seis minutos (6MWT), la prueba de marcha de lanzadera o *Shuttle test* (ST) y la prueba de escaleras (PE). Estas pruebas son ampliamente utilizadas en la clínica como elemento complementario en el diagnóstico de la capacidad de ejercicio y en la evaluación pre y post cirugía y en la monitorización de los programas de rehabilitación pulmonar y de otras intervenciones terapéuticas. Actualmente, estas pruebas han adquirido un papel relevante en el diagnóstico y evaluación de la EPOC, debido a que distintos estudios las consideran parte esencial en la evaluación clínica de los pacientes respiratorios.⁵

Prueba de marcha de seis minutos: la prueba de marcha de seis minutos (6MWT) consiste en caminar en terreno llano entre dos conos separados un mínimo de 20 metros a una velocidad auto impuesta por el propio paciente. La 6MWT se puede considerada una prueba a carga constante, ya que la carga impuesta no varía a lo largo de la prueba. Al tratarse de una carga constante, es fácilmente tolerada por los pacientes respiratorios. Sobre todo por los más graves y posiblemente por este motivo, es una de las pruebas de marcha más utilizadas en la clínica. En una revisión publicada recientemente,³¹ concluye que la 6MWT es fácil de realizar, bien tolerada por los pacientes y la que mejor refleja las actividades de la vida diaria. Por lo tanto, se trata de una prueba muy sencilla que evalúa una actividad realizada a diario, caminar, y que además requiere pocos elementos técnicos para su aplicación.

Algunos estudios han demostrado que la 6MWT presenta una buena correlación con el $VO_{2\text{pico}}$ ³² y con la calidad de vida relacionada con la salud.³³ Además, es un buen predictor de mortalidad tanto en la EPOC³² como de pacientes que se someten a cirugía de reducción de volumen pulmonar.³⁴ Se trata de una prueba muy sensible en detectar cambios producidos por intervenciones terapéuticas como la rehabilitación,³⁵ es utilizada en aproximadamente el 80% de programas,³⁶ dispone de ecuaciones de predicción o referencia,³⁷⁻³⁹ y se conoce la diferencia mínima clínicamente significativa (establecida en 54m).⁴⁰ Es decir, esta es la mínima diferencia que un paciente es capaz de percibir como mejora entre una y otra prueba. Además, un aspecto a considerar en su elección es que actualmente se dispone de una estandarización que asegura la calidad de las mediciones realizadas y que ha sido establecida por la American Thoracic Society (ATS).⁴¹

Shuttle test. el *Shuttle test* o prueba de lanzadera,⁴² consiste en caminar en terreno llano alrededor de dos conos separados 9 metros. Mediante una señal acústica se indica el tiempo que el sujeto dispone para recorrer la distancia entre los conos. A cada minuto, el tiempo entre las señales auditivas disminuye de tal manera que el paciente debe aumentar su velocidad de marcha para poder alcanzar el cono en el momento indicado. La prueba finaliza cuando el individuo no es capaz de llegar por dos veces consecutivas al cono o, por los síntomas desencadenados al incrementar la intensidad de la caminata, y alcanzar los límites de tolerancia al esfuerzo. Se trata por lo tanto, de una prueba

incremental que produce una carga fisiológica similar a la prueba incremental con cicloergómetro. Posiblemente es por esta razón que aunque su realización sea más simple, no es muy utilizada en la clínica⁴³ ya que no aporta ningún valor añadido si ya se dispone de la prueba incremental de laboratorio. Es utilizada cuando la posibilidad de disponer de un laboratorio es escasa o cuando se quieren obtener resultados rápidos. En su momento, fue promovida como prueba que presentaba menor variabilidad que el 6MWT.

Prueba de escaleras: la prueba consiste en subir el mayor número de escalones posible en un tiempo determinado, o bien hasta que el sujeto llegue al límite de su capacidad. Existen dos tipos diferentes de pruebas de escaleras: 1) pruebas de escaleras de un escalón simple y 2) pruebas de escalones múltiples. En el primer caso, el individuo tiene que subir y bajar tantas veces como le sea posible un peldaño de una altura preestablecida y en un tiempo determinado. En el segundo, se trata de subir el máximo de escalones o pisos posibles en una escalera normal de un edificio, no existiendo limitación de tiempo y se detiene por síntomas o por agotamiento. Ambas modalidades representan un ejercicio de tipo constante, donde la carga impuesta es el peso del sujeto, la velocidad y la suma de los peldaños subidos. Aunque la carga no es variable en el tiempo, el análisis del comportamiento responde al perfil de prueba incremental, alcanzando de forma extremadamente rápida los límites fisiológicos. Desde el punto de vista fisiológico, la carga impuesta por la prueba no se puede considerar constante. Con el inconveniente además, de que el individuo se sitúa de forma muy rápida,

(alrededor de dos minutos) a su nivel máximo de su capacidad de ejercicio. Este hecho dificulta la interpretación de las respuestas al ejercicio por el incremento excesivamente brusco y al mismo tiempo, pone en riesgo al paciente.⁴⁴

3. La disfunción muscular periférica desde la perspectiva clínica

a. Carácter multifactorial e impacto del sedentarismo

Uno de los sistemas más afectados en la EPOC, es el muscular periférico.⁹ La disfunción muscular esquelética que presentan estos pacientes está ampliamente aceptada y ha sido motivo de excelentes revisiones en la literatura científica.^{18;45} {Whittom, 1998 4224 /id} La atrofia o debilidad muscular, es un factor pronóstico negativo^{46;47} y está altamente relacionado con la pérdida de tolerancia al esfuerzo,⁹ con los ingresos hospitalarios,^{48;49} con la mortalidad-supervivencia⁵⁰ y con el uso de recursos sanitarios.⁴⁷

La disfunción muscular periférica se caracteriza por una pérdida de la fuerza muscular, por la alteración de la capacidad oxidativa del músculo y por una disminución y modificación en la distribución de las fibras.^{12;51-}

⁵⁴ Estos cambios se traducen en una alteración de la resistencia muscular,⁴⁵ con aumento de la fatigabilidad,^{12;21} una disminución del umbral de lactato⁵¹ y un aumento de la demanda ventilatoria durante el ejercicio.¹³ Se debe considerar además, que existe una alteración muscular periférica probablemente ligada a la afectación sistémica de la enfermedad, concretamente a la inflamación sistémica⁵⁵ que constituiría

uno de los mecanismos fisiopatológicos más relevantes en la disfunción muscular de la EPOC. Diversos estudios han demostrado la alteración a nivel de las células inflamatorias circulantes, fundamentalmente neutrófilos y linfocitos en esta enfermedad.⁵⁶

La disminución de la capacidad de ejercicio tiene un fuerte impacto en el nivel de actividad que realizan habitualmente estos pacientes, aumentando el grado de sedentarismo.⁵⁷ Este, es responsable de una pérdida de calidad de vida y de la capacidad de realizar las actividades de la vida diaria (AVD).²¹ Este es el inicio de un círculo vicioso en el que habitualmente desembocan los enfermos con EPOC. Disnea, inactividad, descondicionamiento físico y disminución de la capacidad de ejercicio.

b. Función y masa muscular

Se identifican dos propiedades fisiológicas básicas y un estado funcional de los músculos esqueléticos: 1) la fuerza (*strength*); 2) la resistencia (*endurance*) y 3) la fatiga (*fatigue*). Cada una de ellas, por separado o en conjunto, definirá la capacidad de un sujeto para poder realizar un tipo de actividad muscular determinada.

Fuerza muscular: es la capacidad de un músculo para generar tensión en función de la carga, del estímulo aplicado y de la duración del mismo. La intensidad de la contracción depende del número de unidades motoras reclutadas. De aquí se deriva el concepto de fuerza máxima que consiste en la máxima tensión que puede desarrollar un músculo frente a una acción determinada. Existen tres formas diferentes de evaluar la

fuerza: 1) fuerza isométrica o resultante al aplicar una contracción contra una carga inamovible y en ausencia de desplazamiento articular; 2) fuerza isocinética, es la máxima contracción obtenida al desplazar un segmento articular a velocidad constante a lo largo de su recorrido y 3) la fuerza isoinercial o isotónica: es la máxima contracción muscular obtenida contra una carga externa constante durante un desplazamiento angular determinado.

En los enfermos con EPOC, habitualmente la fuerza se encuentra disminuida respecto a los sujetos sanos.¹⁹ La fuerza, está altamente relacionada con la composición de las fibras y con la masa muscular. Por ejemplo, un aumento del número de fibras tipo II puede incrementar la fuerza máxima⁵⁸ pero, una pérdida de la masa, la disminuye.⁵⁹ Sin embargo, Debigaré y colaboradores han demostrado que en la EPOC, la disminución de la fuerza del cuádriceps no puede ser explicada por una alteración del aparato contráctil⁶⁰ y que cuando se normaliza la fuerza por la masa, no se observan diferencias significativas de la fuerza respecto a los sanos sujetos.⁶¹

Resistencia muscular: es la capacidad de mantener una actividad contráctil no máxima contra una determinada carga y sostenerla en el tiempo. La resistencia es una capacidad muscular altamente relacionada con la composición de las fibras y sobre todo, con la capacidad de transporte de O_2 ⁴⁵ y su utilización por parte de las células musculares.^{62;63} Algunos autores, han demostrado una disminución de la resistencia muscular incluso en pacientes con EPOC moderada o leve y con una actividad física normal.⁶⁴ Este hecho indica que la pérdida de

resistencia se produce incluso en fases muy iniciales de la enfermedad debido a que esta propiedad está íntimamente ligada a la producción de energía y muy poco a la masa muscular. La aparición precoz de estrés oxidativo muscular durante el ejercicio en la EPOC, está asociado a una disminución de la resistencia.⁶⁵ Por otra parte, la pérdida de resistencia se acompaña de la aparición precoz de fatiga muscular.^{21;64}

Fatiga muscular: se define como una disminución progresiva del pico de tensión y en consecuencia, de la potencia desarrollada durante la contracción, produciéndose una reducción progresiva en la capacidad contráctil muscular. Se trata, al contrario de la debilidad, de un fenómeno reversible con el reposo¹². La aparición de fatiga muscular tiene un carácter multifactorial. Depende de la composición de fibras musculares,⁶⁶ del nivel de entrenamiento⁶⁷⁻⁶⁹, del perfil enzimático, de la capilarización muscular²⁰ y de los niveles de estrés oxidativo generados durante el ejercicio.⁷⁰ En este sentido, consiste en un fenómeno relacionado tanto con el grado de oxigenación celular como con la respuesta metabólica al ejercicio. Como inconveniente, la medición de la fatiga muscular resulta compleja desde el punto de vista metodológico y por consiguiente, su aplicación clínica es muy limitada. No debe confundirse el concepto fisiológico de fatiga con la percepción subjetiva de fatigabilidad o discomfort muscular referido por el paciente.

Pruebas para medir la función muscular: tienen como objetivo evaluar alguna de las diferentes capacidades físicas del músculo: fuerza, resistencia o fatiga. La evaluación de la función muscular ha sido utilizada en el estudio de la EPOC desde mediados de los años 80.⁷¹ La

finalidad de este tipo de evaluación es determinar el grado de pérdida de fuerza o de resistencia producida por el impacto de la enfermedad y también, valorar la mejoría experimentada después de un programa de intervención (p.e. la rehabilitación pulmonar). En la EPOC, se mide habitualmente la fuerza de la musculatura esquelética o periférica y la musculatura respiratoria.¹⁸ Para medir la fuerza de la musculatura periférica se han utilizado tres sistemas diferentes: 1) dinamómetros de cable, 2) dinamómetros motorizados y 3) pruebas de repetición máxima (RM).

Para medir la fuerza isométrica se utilizan dinamómetros de cable, ya que estos son fijos y no permiten el desplazamiento articular.⁷² Este sistema de medición permite medir la mayor fuerza que un músculo puede desarrollar y es especialmente interesante, en sujetos con dificultades en el desplazamiento articular, con problemas osteoarticulares o pacientes encamados. Sin embargo, es necesario disponer de una estructura estable y suficientemente rígida para poder fijar el dinamómetro. Los más utilizados por su facilidad de manejo y por no tener que ser fijados son los dinamómetros de mano o *Hand Grip*. Como inconveniente encontramos que sólo permiten medir la fuerza de los flexores de los dedos de la mano y aunque se dispone de ecuaciones de referencia, es sabido que en la EPOC la fuerza está relativamente más preservada en las extremidades superiores que en las inferiores.⁷³

Los dinamómetros motorizados son los sistemas utilizados para medir la fuerza isocinética, esencialmente de las extremidades inferiores. Estos

dinamómetros se han convertido en el patrón oro (*gold Standard*) en investigación. Es el sistema más objetivo y fiable gracias al control del movimiento y de la velocidad durante el desplazamiento angular del segmento, evitando el efecto ruido producido por los movimientos anormales.⁷⁴ Un aspecto a considerar en esta medición son los artefactos producidos por la mala adaptación del sujeto al desplazamiento angular y el hecho de que se trata de un movimiento no reproducible en la naturaleza. Ambos factores, pueden producir desviaciones en la interpretación de los resultados.⁷⁵ Se ha demostrado, además, que la fuerza isocinética tiene una baja correlación con las tareas habituales de la vida diaria.⁷⁶

La fuerza isotónica o repetición máxima (RM), se mide utilizando pesas libres, poleas u otros instrumentos que permitan controlar e incrementar las cargas mediante pesos. La RM es utilizada habitualmente en la clínica por su fácil disponibilidad, simplicidad y bajo coste. Es muy frecuente que los centros de rehabilitación dispongan de los aparatos adecuados y que los fisioterapeutas utilicen esta modalidad de medición en su práctica diaria. Se trata pues, de una medición que tiene una estrecha relación con los movimientos que se producen durante las AVD.⁷⁷ Por lo tanto, la transición de la información obtenida es fácilmente aplicable de forma bidireccional tanto en la evaluación como en el entrenamiento de los pacientes.⁷⁴ Un aspecto a considerar, es que es muy dependiente de la voluntad del sujeto y por este motivo, precisa de un aprendizaje ligeramente mayor respecto a los otros sistemas. En este sentido, es preciso matizar que todos los métodos de evaluación de

la fuerza y resistencia descritos anteriormente, están sujetos al efecto de la voluntariedad, al efecto aprendizaje y a factores no musculares.^{74;78}

Para poder disminuir los posibles errores producidos por estos efectos, algunos estudios han utilizado la estimulación magnética de los nervios musculares para producir la contracción anulando la acción voluntaria del paciente.^{21;69;79} Con este método se obtienen resultados más fiables pero tiene el inconveniente de la complejidad del manejo y su elevado coste. Por lo tanto, difícilmente puede ser aplicado en la clínica.

La medición de la fuerza de los músculos respiratorios, se ha demostrado como un elemento que aporta información complementaria en la evaluación de los enfermos con EPOC. Las mediciones convencionales de la fuerza se obtienen habitualmente a partir de una contracción máxima isométrica a volumen residual (RV), para los músculos inspiratorios, o a capacidad pulmonar total (TLC), para los espiratorios. Sin embargo, algunos autores propugnan su medición a otros volúmenes pulmonares o en circunstancias dinámicas. El resultado es un valor de presión inspiratoria máxima (PImax) o espiratoria máxima (PEmax) estáticas, que permite evaluar la fuerza máxima de los músculos inspiratorios y espiratorios, respectivamente. El inconveniente es que de esta modalidad de medición no se puede extrapolar la resistencia y no existen sistemas suficientemente validados para la evaluación de esta última en los músculos respiratorios. Esto es especialmente importante ya que la resistencia es la propiedad más susceptible de experimentar cambios después de un programa específico de entrenamiento.⁸⁰

Determinar qué tipo de medición de fuerza y/o resistencia muscular es el más idóneo, es un elemento importante a definir y estandarizar en la evaluación clínica multidimensional de la EPOC.

4. Actividades de la vida diaria y tolerancia al ejercicio

Una de las manifestaciones más evidentes del impacto en la reducción de la capacidad de ejercicio en la EPOC, es la disminución del número y la intensidad de las actividades de la vida diaria (AVD). El motivo de esta disminución se debe a que durante su realización, por ejemplo al hacer la compra, subir escaleras, vestirse, ducharse, etc., los pacientes experimentan una sensación de disnea intensa o muy intensa, que remite con el reposo.⁸¹ Se ha observado que este aumento de la disnea durante las AVD está relacionado con un incremento de la ventilación, de los volúmenes pulmonares y del VO_2 .⁸² Probablemente debido a este efecto, los enfermos asocian la realización de la actividad con la sensación de discomfort y dejan de realizarla o bien disminuyen su intensidad. Al medir el consumo diario de energía los pacientes tienen valores aparentemente similares a los sujetos sanos, pero cuando se comparan ambos grupos se observa que el nivel de actividades es menor en los pacientes con EPOC.⁸³ De alguna manera, es como si los pacientes ahorraran energía disminuyendo de forma espontánea el nivel de actividad física que realizan diariamente para compensar el incremento de consumo que suponen sus actividades de la vida diaria por la patología. Además, se suman las sensaciones negativas que

experimentan los pacientes al no poder realizar las tareas habituales. La inactividad asociada con la sensación de ahogo conduce a la disminución de la capacidad de ejercicio y a partir de este punto, al descondicionamiento físico que desencadena la atrofia muscular. La percepción personal de incapacidad para la realización de las AVD, se refleja en los cuestionarios de calidad de vida como una valoración negativa de la enfermedad.^{84;85} Existen evidencias científicas que demuestran que una baja satisfacción en el nivel de actividad física está asociada con un mayor impacto en las funciones físicas, mayor discapacidad en la realización de las actividades diarias y con síntomas de depresión.⁸⁶ La evaluación del nivel de realización de las AVD y su relación con el sedentarismo, nos aporta información de gran valor para determinar el impacto de la enfermedad en la vida cotidiana de los EPOC.

a. *Evaluación de las actividades de la vida diaria*

Los instrumentos que actualmente disponemos para evaluar la cantidad y la intensidad de las AVD en los pacientes con EPOC son: a) los cuestionarios de actividades de la vida diaria y b) los sistemas de análisis del movimiento: acelerómetros espaciales y podómetros. Ambos tipos de instrumentos tienen una implementación irregular en la evaluación clínica debido a que las AVD no han sido un elemento habitual de estudio ni tampoco un tema de interés para la investigación. Hoy en día, sin embargo, la evaluación multidimensional de la enfermedad permite cuestionarse la repercusión de la intolerancia al

ejercicio en las actividades físicas habituales de estos pacientes. Por consiguiente, es un buen momento para analizar las herramientas disponibles que permiten de forma más o menos sencilla determinar objetivamente qué nivel de AVD realizan los pacientes con EPOC, así como el impacto de la enfermedad sobre el nivel de sedentarismo respecto a la población sana.

Cuestionarios de Actividades de la Vida Diaria: los cuestionarios de AVD empezaron a utilizarse en poblaciones sanas a inicios de los años ochenta, para evaluar el nivel de actividad física - sedentarismo en deportistas.⁸⁷ Estos cuestionarios fueron adaptados e incorporados en la evaluación de personas mayores⁸⁸ por su bajo coste, el poco tiempo necesario para aplicarlos y la facilidad de ser utilizados en estudios epidemiológicos.⁸⁹ Actualmente, existen diversos cuestionarios adaptados o específicamente diseñados para la evaluación de las AVD en pacientes con EPOC.^{90;91} En estos, se determina el nivel de actividad física realizada y su relación con la disnea percibida. Estos cuestionarios han demostrado ser un instrumento válido para evaluar las AVD, ya que tienen una elevada relación con las pruebas de marcha y con la calidad de vida⁹² y son buenos predictores de mortalidad independientemente de la función pulmonar y del índice de masa corporal.⁹³ Además, los cuestionarios son una herramienta que por sus características permiten una amplia implementación en el contexto clínico. Otros aspectos a considerar son su bajo coste, la facilidad de aplicación y el hecho de no necesitar un aprendizaje complejo, lo cual permite que puedan ser aplicados por cualquier profesional sanitario. La posibilidad de disponer

de pruebas fácilmente realizables en la clínica diaria proporciona una mejora sustancial en la evaluación multidimensional de la EPOC.^{21;63;65}

Acelerómetros espaciales: los acelerómetros son pequeños sensores que se acoplan al cuerpo del sujeto registrando los movimientos de los segmentos corporales en los tres ejes espaciales; X (mediolateral), Y (anteroposterior) y Z (vertical). A su vez, evalúan la velocidad de desplazamiento en cada uno de estos ejes, el tiempo del desplazamiento y los periodos de estabilidad o no desplazamiento. Estos dispositivos empezaron a implementarse en el mundo de la actividad física a mediados de los años 90.⁹⁴ Su finalidad es disponer de una herramienta de precisión que permita medir el tipo, la intensidad y la duración de las actividades físicas realizadas por los deportistas.⁹⁵ Los buenos resultados de los estudios realizados y las correlaciones obtenidas con el VO₂, demuestran su eficacia para medir el nivel de actividad física en sujetos sanos. Estas relaciones sin embargo, son muy sensibles al tipo e intensidad del ejercicio.⁹⁶ Se ha observado que para poder obtener una medición fiable de la actividad analizada durante ejercicios moderados o intensos, son necesarios al menos tres o cuatro días de monitorización, obteniendo valores óptimos en torno al 80%.⁹⁷ El uso de acelerómetros en pacientes con EPOC ha demostrado su fiabilidad y validez en las AVD y en la marcha,⁹⁸ postulándose como un sistema de evaluación, precisa y objetiva de las AVD.⁵⁷

Podómetros: consisten en un pequeño sensor que se coloca en un lugar determinado del cuerpo, habitualmente la cintura y es utilizado para registrar las oscilaciones verticales del cuerpo producidas durante la

marcha. Estas oscilaciones se contabilizan sumando el número total de movimientos acumulados y determinan el total de pasos y la distancia caminada. Se trata de un sistema de bajo coste, muy asequible y fácil de utilizar que es representativo de la actividad física realizada.⁹⁹ Un aspecto a considerar es que es frecuente observar errores en las mediciones realizadas si se hacen pocos desplazamientos de marcha, incluso cuando se utiliza más de un aparato simultáneamente en distintos segmentos corporales.⁹⁵ En un análisis multivariado se observó que la sensibilidad de los podómetros aumentaba al combinar los resultados obtenidos con la FC.⁹⁵ Este hecho ofrece un potencial interesante para objetivar el nivel de actividad física, concretamente de marcha, en los estudios epidemiológicos o con poblaciones muy numerosas. En función de las actividades a evaluar (sobre todo si están relacionadas con la marcha) y de la muestra a estudiar, debe ser considerado como un método óptimo de predicción de la actividad física - sedentarismo.

Estudios recientes sugieren que los sistemas técnicos, acelerómetros y podómetros, utilizados para medir las actividades de la vida diaria, son útiles para detectar movimientos corporales durante la marcha de baja velocidad, pero disminuyen su eficacia si se pretende estimar el coste energético asociado a la marcha de alta velocidad.¹⁰⁰ Por esta razón, para tener mediciones fiables se recomienda su utilización durante periodos de tiempo superiores a 3 días. Estos factores asociados con el coste elevado de los acelerómetros, añaden un inconveniente

considerable a la hora de escogerlos como sistema de evaluación de las AVD en los pacientes con EPOC.

En el momento que se diseñaron los estudios que se presentan en esta tesis, la opción de utilizar acelerómetros en la evaluación de las AVD fue descartada por su bajo desarrollo técnico, coste y fiabilidad. Consideramos que en el futuro, después de que se hayan realizado mejoras técnicas para incrementar su fiabilidad y se reduzca su coste, pueden ser una herramienta muy interesante para incorporarlos en la evaluación clínica de la EPOC.

Para concluir, es necesario recordar que recientemente se ha producido un cambio de paradigma en el modelo de evaluación de los enfermos con EPOC. Se ha observado que factores como la hipoxemia o la hipercapnia, la disnea funcional, la masa corporal o la capacidad de marcha juegan un rol muy importante en el impacto y la evolución de la EPOC,⁵ lo que implica la necesidad de incorporar nuevos métodos para su seguimiento y evaluación. Como consecuencia, el nivel de tolerancia al esfuerzo toma una dimensión esencial en la evaluación de la EPOC. Sin embargo, existe un problema esencial, ¿cómo medirla?. Las pruebas de evaluación de la capacidad de ejercicio de laboratorio no están al alcance de los clínicos y posiblemente tampoco son determinantes en el diagnóstico final en la mayoría de los pacientes con EPOC. La alternativa accesible a todos los profesionales de la salud son las pruebas simples de ejercicio. Por ejemplo, el índice BODE (*body mass, obstruction, dispnea and endurance*) ya incorpora la medición de la capacidad de ejercicio utilizando la 6MWT.⁵ Este hecho, pone en evidencia que

este tipo de pruebas, por su simplicidad, accesibilidad y validez acabarán siendo habituales en la evaluación clínica. Sin embargo, todavía quedan algunos aspectos por definir, que intentaran ser esclarecidos en esta tesis doctoral.

Por otro lado, hay que considerar que la evaluación fuera del laboratorio ha sido cuestionada por las limitaciones que presentan estas pruebas. El desconocimiento sobre la carga fisiológica que suponen para los pacientes y su baja estandarización y validez han sido elementos que han frenado la incorporación a la práctica clínica habitual. El interés por su utilización radica en la facilidad de realización por parte de cualquier profesional mínimamente entrenado, en los escasos requisitos técnicos y en el bajo coste. En este sentido, las pruebas simples tienen una alta probabilidad de imponerse como un método generalizable de evaluación de la capacidad de ejercicio en el entorno clínico.

En resumen, la revisión realizada en esta tesis doctoral a modo de introducción, ilustra sobre cómo la afectación pulmonar y sistémica de la EPOC influyen en la limitación a la tolerancia al ejercicio y en el impacto de ambos factores en la evolución de la enfermedad. Además, pone énfasis en la necesidad de efectuar una evaluación clínica multidimensional de los pacientes con EPOC que considere la tolerancia al ejercicio como uno de sus ejes fundamentales. El estudio del potencial y limitaciones de las diferentes pruebas analizadas en este apartado resultó determinante para la selección y diseño de los trabajos experimentales incluidos en la presente tesis doctoral.

OBJETIVOS

OBJETIVO I - RESPUESTAS FISIOLÓGICAS AL EJERCICIO DURANTE LA PRUEBA DE MARCHA DE SEIS MINUTOS

El objetivo principal de la tesis es analizar la respuesta fisiológica al ejercicio producida durante la prueba de marcha de seis minutos en pacientes con EPOC y su relación con la prueba de esfuerzo incremental y la velocidad crítica.

El uso masivo de la 6MWT en la evaluación de los pacientes respiratorios³⁶, la buena tolerancia, la facilidad de realización por parte de los enfermos³¹ y la elevada capacidad predictora de la misma,^{32;35} contrasta con el poco conocimiento fisiológico disponible de la prueba hasta el momento.

El análisis de las respuestas fisiológicas aportará más fundamentos científicos para justificar la utilización de la 6MWT como prueba a utilizar en el ámbito clínico durante la evaluación multidimensional y la monitorización de la enfermedad.

Manuscrito I

Physiological Responses to Six Minutes Walking Test in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)

Eur Respir J 2002; 20 (3):564-9

Hipótesis

En los pacientes con EPOC, la prueba de marcha de seis minutos produce un elevado pero sostenible consumo de oxígeno, comparable al comportamiento de las pruebas de laboratorio a carga constante.

Objetivo específico

Evaluar la respuesta fisiológica de la prueba de marcha de seis minutos en sujetos con EPOC y compararla con la prueba incremental en cicloergómetro. Determinar, de esta manera, la intensidad del esfuerzo al que se someten los pacientes durante la realización de la primera.

Manuscrito II

Encouraged Six Minute Walking Test Indicates Maximum Sustainable Exercise in COPD Patients

Chest 2005; 125:55-61

Hipótesis

La velocidad de marcha autoimpuesta por los enfermos y las respuestas fisiológicas producidas durante la 6MWT son similares a las obtenidas durante la marcha a velocidad crítica.

Objetivo específico

Analizar las relaciones entre la respuesta fisiológica y la velocidad de caminata durante la 6MWT y las observables en la marcha a velocidad crítica calculada.

Manuscrito III

Submaximal Exercise Testing in the Evaluation of Training Effects in COPD Patients

Respir Med (submitted maig 2007)

Hipótesis

Las pruebas a carga constante submáxima son más sensibles en detectar las adaptaciones fisiológicas producidas por el entrenamiento en los enfermos con EPOC.

Objetivo específico

Explorar el comportamiento fisiológico durante la realización de pruebas submáximas a carga constante y comparar la sensibilidad para determinar el efecto entrenamiento respecto de la prueba incremental convencional, en pacientes EPOC con diferentes limitaciones ventilatorias.

OBJETIVO II - FUNCIÓN MUSCULAR EN LA EPOC EN SITUACIÓN ESTABLE

Los enfermos con EPOC tienen una disminución de la fuerza muscular relacionada con la pérdida de masa muscular corporal. La pérdida de tolerancia al esfuerzo⁹ y el uso de recursos sanitarios⁴⁷ se ha vinculado entre otros factores, a la presencia de disfunción muscular. La intolerancia al ejercicio viene determinada por la interacción entre la alteración de la función pulmonar y la disfunción de los músculos periféricos.

La fuerza muscular se asocia fundamentalmente a la magnitud de la masa muscular. La medición de estas dos variables es redundante y poco explicativa de la capacidad de resistencia corporal y muscular. La relevancia de la fuerza en todos sus componentes, máxima o resistida y la repercusión de este fenómeno en las actividades cotidianas han sido poco estudiados.

Manuscrito IV

Peripheral Muscle Function in the Clinical Assessment of COPD Patients

J Cardiopulm Rehab (submitted maig 2007)

Hipótesis

La disminución de la resistencia muscular no es necesariamente consecuencia de la pérdida de masa, sino de la capacidad de los músculos para captar y utilizar el oxígeno durante el ejercicio de larga duración.

Objetivo específico

Analizar las relaciones que se establecen entre la masa muscular, la fuerza y la resistencia en sujetos con EPOC con masa muscular preservada y disfunción muscular.

OBJETIVO III - VALIDEZ Y FIABILIDAD DE LOS CUESTIONARIOS DE EVALUACIÓN DE LAS ACTIVIDADES DE LA VIDA DIARIA

Diversos estudios muestran una clara relación entre la pérdida de la capacidad de ejercicio y la disminución de las actividades de la vida diaria.⁸³ Los sistemas

habitualmente utilizados para determinar el nivel de las actividades diarias, son complejos y económicamente poco asequibles.

La existencia de cuestionarios para evaluar la intensidad y el número de actividades de la vida diaria puede ser un método complementario a considerar. La validación de estos cuestionarios al castellano puede constituir, por su simplicidad y bajo coste, un elemento que facilite la implementación en la evaluación clínica del sedentarismo en la EPOC.

Manuscrito V

Actividades de la Vida Diaria en Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC): Validación de la Traducción Española y Análisis Comparativo de Dos Cuestionarios

Med Clínica 2007 (en prensa)

Hipótesis

La determinación del nivel de actividades de la vida diaria ha de permitir establecer relaciones con la tolerancia al ejercicio y con la disnea percibida por los pacientes con EPOC, durante estas actividades. Los cuestionarios supondrán una herramienta útil en la determinación del nivel de actividad.

Objetivo específico

Determinar la validez y fiabilidad de los cuestionarios de actividad física como herramienta simple de medición de las actividades de la vida diaria y del sedentarismo en sujetos con EPOC.

TRABAJOS ORIGINALES

**PHYSIOLOGICAL RESPONSES TO THE 6-MIN WALK TEST IN PATIENTS
WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE**

Troosters T, Vilaro J, Rabinovich R, Casas A, Barberà JA, Rodriguez-Roisin R, Roca J.

Physiological responses to the 6-min walk test in patients with chronic obstructive pulmonary disease.

Eur Respir J. 2002 Sep;20(3):564-9.

**ENCOURAGED 6-MIN WALKING TEST INDICATES MAXIMUM
SUSTAINABLE EXERCISE IN COPD PATIENTS**

Casas A, Vilaro J, Rabinovich R, Mayer A, Barberà JA,
Rodriguez-Roisin R, Roca J.

[Encouraged 6-min walking test indicates maximum sustainable
exercise in COPD patients.](#)

Chest. 2005 Jul;128(1):55-61.

**SUBMAXIMAL EXERCISE TESTING IN THE EVALUATION OF TRAINING
EFFECTS IN COPD PATIENTS**

**SUBMAXIMAL EXERCISE TESTING IN THE EVALUATION OF TRAINING
EFFECTS IN COPD PATIENTS**

Thierry Troosters, Jordi Vilaró, Roberto Rabinovich,
Ernest Sala, Diego Rodriguez, José M^a Gonzalez de Suso
Joan Albert Barberà, and Josep Roca

- (1) Servei de Pneumologia i Al·lèrgia Respiratòria. Departament de Medicina. IDIBAPS (Institut d'Investigacions Biomèdiques Pi i Sunyer). Hospital Clínic; EUIF Blanquerna. Universitat Ramon Llull; Centre Diagnòstic Pedralbes, Barcelona; and Centre d'Alt Rendiment, Sant Cugat del Vallès
- (2) Supported by Grants FIS PI061510 from the Fondo de Investigaciones Sanitarias; Better Breathing (e-TEN 46225) from the European Union (DG XIII); and, Comissionat per a Universitats i Recerca de la Generalitat de Catalunya (SGR-00386)
- (3) Address for reprint requests: Josep Roca, MD, Servei de Pneumologia, Hospital Clínic, Villarroel 170, Barcelona 08036, Spain. (Phone 34-93-227-5540; FAX 34-93-227-5455; Email jroca@clinic.ub.es)

RUNNING TITLE: Constant-work rate exercise response to training in COPD patients.

ABSTRACT

Study Objective: We hypothesized that, in patients with COPD in whom post-training peak ventilation can not increase because of impairment in respiratory mechanics, submaximal exercise testing is sensitive to assess training-induced changes in limb skeletal muscles.

Design and measurements: Twenty patients with moderate to severe disease (FEV₁ 44±13%pred; PaO₂ 73±10 mmHg and PaCO₂ 38±5 mmHg) were studied. Before and after eight-week endurance bicycle training, we assessed: 1) incremental cycling exercise to exhaustion; 2) constant-work rate exercise at 40% of pre-training peak work rate (VO₂-on kinetics); 3) half-time of phosphocreatine ([PCr]) recovery with 31-phosphorus nuclear magnetic resonance spectroscopy (³¹P-NMRS); and, 4) six minute walking distance (6MWD).

Results: After training, patients (n= 20) showed: a) increased VO₂ peak (16±15%); b) faster VO₂-on kinetics (-9±10 s); and, c) faster half-time [PCr] recovery (-14±12 s) (all p< 0.01). In nine of these patients in whom ΔV_Epeak (-2.3±3.6 L/min) did not improve after training, no changes in post-training VO₂peak (0.04±0.15 L/min) were observed. This subgroup (n= 9), however, showed similar improvement in submaximal tests (ΔVO₂-on kinetics -9±12 s; and, Δhalf-time [PCr] recovery -13±14 s) (all p< 0.05) than the whole study group.

Conclusions: The inability to increase peak ventilation after training observed in a portion of patients with COPD may restrict VO₂peak to adequately reflect training-induced effects in skeletal muscles. Submaximal exercise testing may be helpful to assess training outcomes.

Key words: COPD; Endurance training; Exercise testing; VO₂-on kinetics; ³¹P-NMRS.

INTRODUCTION

Healthy subjects (1, 2) substantially increase both O₂ transport and utilization at peak exercise after physical training, directly related to the frequency, intensity and duration of the endurance program (3-5). Hence, maximum or peak O₂ uptake is the most commonly used variable to evaluate the overall response to endurance training (6). Patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) show enhancement of health related quality of life (HRLQ) (7) and functional exercise performance after physical rehabilitation (2, 8). These improvements, however, are not always accompanied by a concomitant rise in aerobic capacity assessed by peak O₂ uptake (VO₂ peak) (7, 9), likely due to inability to further increase peak ventilation with exercise training.

In the present study, we hypothesize that training-induced physiologic changes in skeletal muscles in COPD can be evident using submaximal testing, even in those patients, usually called non-responders, unable to increase both peak ventilation and peak O₂ uptake after training. We examined 20 patients before and after an eight-week endurance training program by measuring pulmonary oxygen uptake during incremental exercise to exhaustion. Training-induced changes in limb skeletal muscles was assessed with: 1) O₂ uptake on-kinetics during moderate intensity constant-work rate cycling exercise (at 40% of pre-training peak work rate); and, 2) ³¹P-nuclear magnetic resonance spectroscopy (³¹P-NMRS) of the vastus lateralis muscle during recovery from low intensity constant-work rate exercise. The six minute walking distance was also measured.

MATERIAL AND METHODS

Twenty clinically stable COPD patients, free of oral steroid therapy and with no recent history (6 months) of an acute episode of exacerbation, were studied. Their characteristics are displayed in **Table 1**. All patients were on bronchodilators, 75% of them were on inhaled corticosteroids. They were informed of any risks and discomfort associated with the study, and written informed consent was obtained in accordance with the Committee on Investigations Involving Human Subjects at the Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, which approved the study.

Study design

Each subject performed, on different days, four different exercise protocols: 1) incremental exercise test to exhaustion; 2) submaximal constant-work rate protocol at 40% of the pre-training peak exercise; 3) ^{31}P -NMRS of the quadriceps during low intensity constant-work rate exercise; and, 4) six minute walking test. These tests were repeated after eight weeks exercise training.

Incremental exercise protocol. After placing an arterial catheter (Seldicath, Plastimed, Saint-Leu-La-Forêt, France) patients were installed on a cycle ergometer with a mouth piece in place. On-line calculations of whole-body O_2 uptake (VO_2), CO_2 output (VCO_2), minute ventilation (V_E), respiratory exchange ratio (RER), heart rate (HR) were obtained. Arterial blood samples were taken each three minutes throughout the test and at maximal exercise for analysis of blood gases and lactate. Blood samples were put on ice until analysis (Ciba Corning 800, Medfield, MA, USA). After three minutes of unloaded pedaling work rate was increased by 5 or 10 Watts per minute with the intention to reach peak exercise performance within 7-12 min (10). All studies were done using an electro-magnetically-braked cyclo ergometer (CardiO₂ cycle Medical Graphics Corporation, St. Paul, MN) with a mechanical assist to overcome the internal frictional resistance. In the post training study the same increments were used. Reproducibility of incremental exercise testing in inexperienced COPD patients have been reported previously (11).

Constant work rate testing. After two to three minutes of quiet breathing at rest, the target constant-work rate was set using a simple square wave. Patients cycled eleven minutes at this load, set at 40% of the initial peak work. During this test, VO_2 , VCO_2 , and ventilation were measured breath-by-breath, along with HR. The VO_2 curve as a function of time in low intensity constant-work rate protocols is usually described by a mono-exponential function (12). The response consists out of an initial fast period (Phase I) lasting 15-20 s and a second slower period (Phase II) lasting until steady-state VO_2 value is reached (12). From the constant-work rate, the O_2 uptake time constant (MRT, time to achieve 63.2% of the steady-state VO_2) (13) was calculated by fitting a mono-exponential curve through the breath by breath data points (Graphpad software Inc, San Diego, CA, USA). In all patients the presence of a slow-phase III was investigated by comparing the VO_2 in the sixth minute of the test and the final (11th) minute of the test. In all cases the difference was less than 5%.

³¹P-Phosphorus nuclear magnetic resonance spectroscopy. In all patients, pre- and post-training ³¹P-NMRS studies of the left quadriceps were done one-week before the cyclo ergometer exercise tests described above. Characteristics of the ergometer (14) and details of the exercise protocols within the magnet have been reported (2, 15). Subjects performed constant work-rate exercise for 1.8 ± 0.4 min to evaluate half-time [PCr] recovery. The intensity of the exercise in each subject was chosen to produce a rise in inorganic phosphate ([Pi]) to [PCr] ratio ([Pi]/[PCr] ratio) of approximately 1 ± 0.5 while keeping pHi higher than 6.90 units, as measured in the first spectrum of the recovery period. The purpose was to prevent the known deleterious effects of low intracellular pH on the rate of oxidative phosphorylation (16). In both, pre and post training studies identical [Pi]/[PCr] (0.76 ± 0.26 vs 0.71 ± 0.20) and pHi (6.84 ± 0.09 vs 6.84 ± 0.08) were reproduced. The load of this test was derived from an incremental test performed previously on the ergometer on the same day. The individual half-time of phosphocreatine (half-time [PCr]) recovery was calculated by fitting the time domain amplitudes to a monoexponential function (Biosoft, Cambridge, UK) (15). The coefficient of variation of half-time [PCr] recovery ([PCr]rec) measurements was reported to be 8% (17).

Six minute walking distance (6MWD): In the twelve last patients studied, two 6MWD tests were performed both before and after training using standard encouragement from an experienced physiotherapist. The patients in whom the 6MWD was measured, did not differ from the other patients. The best of the two tests was used. Patients were given standard instructions to cover as much distance in six minutes as possible (18).

Training program. Patients exercised on a cycle ergometer (Monark model 810, city, Sweden) five days per week for 8 weeks. During the cycling sessions, HR (*SportTester PE 3000 System, Polar Electro, Kempe, Finland*) and oxygen saturation by pulse oxymetry (*Pulsox-3i, Minolta, Osaka, Japan*) were continuously monitored. In some patients, additional oxygen was given in order to maintain saturation above 90%. Patients were trained during one hour sessions with at least 30 effective minutes of training. Incremental training program were followed by the patients using intensities exceeded 60% of the initial peak work rate and being progressively increased (as tolerated) on individual basis, up to $\approx 90\%$ of the initial peak work rate at the end of the training period. The physiotherapist involved in the program used Borg ratings to adjust the training load to the highest tolerable level.

Statistical analysis

Results are presented as mean \pm standard deviation. Training effects were analyzed using paired Student t-tests. In case of non gaussian distribution the appropriate a non parametric test was used (Wilcoxon rank test). Differences between the group of patients that improved peak ventilation and the group without significantly increased peak ventilation were assessed using non-paired Student t-test.

RESULTS

Patients had moderate to severe COPD (range of FEV₁, 19-67% pred; range of PaO₂, 58-94mmHg) (**Table 1**). At peak exercise patients reached high ventilation (94±25% maximal voluntary ventilation), whereas a significant heart rate reserve was present (86±12% pred max). At peak exercise, PaO₂ did not change (0.1±15mmHg) while PaCO₂ increased (6±6mmHg) (p< 0.01).

Training effects are presented in **Table 2**. On the average, patients showed a significant increase of peak exercise capacity as well as enhancement of submaximal exercise tests. Post-training increase in VO_{2peak} was related to changes in peak ventilation (r= 0.76, p=0.0001) (**Figure 1**). The regression line showed an intercept of 98 ml (95% CI, 25 to 170 ml) (p< 0.01). No relationships, however, were observed between changes in submaximal tests (Δ [PCr]rec) and Δ V_{Epeak} (or Δ VO_{2peak}) after training.

Eleven patients increased V_E peak after training (9.9±5.4 L/min), whereas no change in this variable was observed in the remaining 9 patients (-2.3±3.6 L/min), 45% the study group. Arterial blood gases at peak exercise did not show differences between patients that increased peak V_E and those in whom peak V_E did not change after training (at pre-training peak exercise, PaCO₂ increased by 6.3±5.7 and by 5.8±5.9 mmHg, respectively; identical changes were seen after training in both groups). Training effects in the two subgroups are displayed in **Table 3**. The nine patients in whom peak V_E did not change with training did not increase post-training VO_{2peak} (5.5±13% of initial). They showed, however, significant improvements in all submaximal tests similar to those seen in the remaining eleven patients.

DISCUSSION

The most important finding of the present study was that submaximal testing can adequately reflect training-induced enhancement of limb skeletal muscle function and improvement of exercise performance in patients with COPD in absence of a post-training increase in aerobic capacity assessed at peak exercise. Post-training changes in peak VO_2 in individual patients have shown to be largely dependent on enhancement in peak ventilation. Because of constraints imposed by the mechanics of the respiratory system in severe disease, post-training increase in peak V_E (and consequently in peak VO_2) is not seen in a significant portion of COPD patients (9). Results of submaximal exercise testing are independent of changes in peak ventilatory capacity, and hence may enable clinicians to evaluate benefits of training without running into the ventilatory limitation of a patient.

Improvement in VO_2 peak in the present study was comparable to the values reported by several other groups after carefully designed, high intensity training (19-22). The relationship between ΔV_E peak and ΔVO_2 peak ($r= 0.75$) ($p= 0.001$) was confirmed by pooling data of nineteen studies (2, 8, 19, 23-28) ($r= 0.85$) ($p=0.001$), as indicated in **Figure 1**. It is of note that mean results from these nineteen studies and our current data fell in the same regression line. Maltais and et al (8) found no statistically significant increase in VO_2 peak after training in the absence of an increase in peak ventilation. These authors (8), however, clearly showed a benefit of training in terms of skeletal muscle oxidative capacity, as measured by enhancement in aerobic enzyme concentrations. Post-training changes suggest that skeletal muscle adaptations together with improvement of central factors determining convective oxygen transport explain, in an integrative manner, the increase in VO_2 peak after training in COPD patients. It is of note that both peak work rate and 6MWD improved similarly in the two subgroups of patients, as indicated in **Table 3**.

Interventions aiming at enhancing ventilatory capacity with no effects on skeletal muscle function such as: 1) bronchodilator therapy (29); 2) lung volume reduction surgery (LVRS) (27, 30); and, 3) low density gas breathing (79% helium and 21% oxygen) (31)) showed modest increases in VO_2 peak which, for

a given ΔV_{Epeak} , are clearly below the improvement in VO_{2peak} observed after exercise training further supporting the interplay between central and peripheral factors determining maximal O_2 uptake.

Hence, our results suggest that assessment of ΔVO_{2peak} may not be sufficient if taken as the only outcome variable to measure training effects in the clinical evaluation of individual patients with severe ventilatory impairment. In contrast, submaximal exercise testing (pulmonary VO_{2-on} kinetics or half-time [PCr] recovery) may put assessment of training effects in these patients in a different perspective since they seem to reflect predominantly the peripheral adaptations to exercise training.

Measurements of pulmonary VO_{2-on} kinetics in the present study were carried out during constant-work rate submaximal cycling exercise at 40% of pre-training peak work rate. Steady-state ventilation during the test was only $64 \pm 12\%$ of V_{Epeak} , which further indicates that this level of exercise was not dramatically demanding. Slow pulmonary VO_{2-on} kinetics in COPD patients compared to healthy sedentary subjects reflects both impairment of skeletal muscle function and slow time constant of the whole system (hemodynamics and pulmonary compartments)(32). It is well accepted, however, that post-training improvement in pulmonary VO_{2-on} kinetics reflects enhancement of skeletal muscle O_2 transport and utilization (19).

The half-time [PCr] recovery reflects both cellular oxygenation (33, 34) and mitochondrial oxidative capacity (16, 17) of the vastus lateralis in the present study. Since training is not likely to alter submaximal convective muscle O_2 delivery (2), faster half-time [PCr] recovery, after mild constant-work rate exercise, can be considered a clean reflect of recognized skeletal muscular adaptations to endurance training in COPD (i.e. increase in number of capillaries per muscle fiber (35) and enhancement of mitochondrial oxidative capacity (8)). The coefficient of correlation between half-time [PCr] recovery and O_{2-on} kinetics ($r = 0.53$, $p = 0.02$) in our patients was modest as indicated by other authors (36), but higher than that seen between the training effects in these two variables ($r = 0.41$, $p = 0.10$). Whether these rather poor correlation coefficients reflect either: a) different physiological phenomena; b) heterogeneity in exercise testing (different ergometers and exercise protocols)

in the present study; or, c) the need for further improvement in the standardization of these techniques (particularly VO_2 -on kinetics), requires further studies to be elucidated. Phosphocreatine depletion and O_2 uptake on-kinetics during moderate intensity constant-work rate exercise showed an acceptable correlation in healthy subjects (37) in whom both measurements were simultaneously obtained. It is of note, however, that the comparison of these two submaximal exercise tests was beyond the scope of the present study.

In summary, in the subgroup of COPD patients in whom post-training V_E peak did not increase, significant training-induced effects were shown in the submaximal exercise tests. In other words, even those patients called non-responders showed a clear training-induced response at muscle level which was quantitatively similar to that seen in the patients that showed a clear increase in VO_2 peak after training. These results prompt the interest for the analysis of the clinical applicability of VO_2 -on kinetics in patients with COPD which may be constrained by its variability between observers. Our study suggests that while incremental exercise protocols are fundamental to set the intensity of endurance training, moderate intensity constant-work rate exercise can be useful to reflect training effects in peripheral muscles. Submaximal exercise testing provides different information and, if combined with peak exercise testing, these tests may cover various effects of training in the heterogeneous COPD population. It is of note, however, that additional work on standardization and proper information on reproducibility of these submaximal tests is required before an extended clinical use of VO_2 -on kinetics could be recommended.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors are grateful to R.M. Marrades, Juli Alonso and Anna Capitan for their help in the study. We acknowledge Felip Burgos, José Luis Valera, and all the technical staff of the lung function laboratory for their technical skills. Furthermore, Prof. Dr. Peter Wagner and Prof. Dr. Roberto Rodriguez-Roisin are acknowledged for their useful comments. We would also to thank Erich Jaeger for the support provided.

REFERENCES

1. Roca J, Agusti ACN, Alonso A, et al. Effects of training on muscle O₂ transport at VO₂max. *J Appl Physiol* 1992; 73:1067-76.
2. Sala E, Roca J, Marrades R, et al. Effects of endurance training on skeletal muscle bioenergetics in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1726-34.
3. Hickson R, Hagberg A, Ehsani A, et al. Time course of the adaptive responses of aerobic power and heart rate to training. *Med Sci Sports Exerc* 1981; 13:17-20.
4. Pollock M, Cureton T, Greninger L. Effects of frequency of training on working capacity, cardiovascular function, and body composition of adult men. *Med Sci Sports* 1969; 1:70-4.
5. Wenger HA, Bell GJ. The interactions of intensity, frequency, and duration of exercise training in altering cardio-respiratory fitness. *Sports Med* 1986; 3:346-56.
6. Patessio A, Casaburi R, Prefaut C, et al. Exercise training in chronic lung disease: Exercise prescription. In: Roca J, Whipp B, eds. *Clinical exercise testing*. Sheffield, UK: European Respiratory Society Journals Ltd, 1997;p. 129-46.
7. Lacasse Y, Wong E, Guyatt GH, et al. Meta-analysis of respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996; 348:1115-9.

8. Maltais F, Leblanc P, Simard C, et al. Skeletal muscle adaptation to endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:442-7.
9. Casaburi R, Petty TL. ; Casaburi R and Petty TL, editors. Principles and practice of pulmonary rehabilitation. Philadelphia: WB Saunders Company; 1993.
10. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, et al. Principles of exercise testing and interpretation. 2nd ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1994;
11. Cox N, Hendriks JC, Binkhorst RA, et al. Reproducibility of incremental maximal cycle ergometer tests in patients with mild to moderate obstructive lung diseases. *Lung* 1989; 167:129-33.
12. Sietsema KE, Daly JA, Wasserman K. Early dynamics of O₂ uptake and heart rate as affected by exercise work rate. *J Appl Physiol* 1989; 67:2535-41.
13. Nery LE, Wasserman K, Andrews JD, et al. Ventilatory and gas exchange kinetics during exercise in chronic airways obstruction. *J Appl Physiol* 1982; 53:1594-602.
14. Gonzalez de Suzo JM, Bernús G, Alonso J, et al. Development and characterization of an ergometer to study bioenergetics of the human quadriceps muscle by ³¹P-NMR spectroscopy inside a standart NMR scanner. *Magn Reson Med* 1993; 29:575-81.
15. Marrades R, Alonso J, Gonzalez de Suso J, et al. Cellular bioenergetics after erythropoietin therapy in chronic renal failure. *J Clin Invest* 1996; 97:2101-10.

16. Thompson CH, Kemp GJ, Sanderson AL, et al. Skeletal muscle mitochondrial function studied by kinetic analysis of post-exercise phosphocreatine resynthesis. *J Appl Physiol* 1995; 78:2131-9.
17. Walter G, Vandeborne K, McCully KK, et al. Noninvasive measurement of phosphocreatine recovery kinetics in single human muscles. *Am J Physiol* 1997; 272:C525-34.
18. Troosters T, Gosselink R, Decramer M. Six minute walking distance in healthy elderly subjects. *Eur Resp J* 1999; 14:270-4.
19. Casaburi R, Porszasz J, Burns MR, et al. Physiologic benefits of exercise training in rehabilitation of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1541-51.
20. Ries AL, Kaplan RM, Limberg TM, et al. Effects of pulmonary rehabilitation on physiologic and psychosocial outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1995; 122:823-32.
21. Maltais F, Leblanc P, Jobin J, et al. Intensity of training and physiologic adaptation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:555-61.
22. Troosters T, Gosselink R, Decramer M. Short and long term effects of outpatient rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 2000; 109:207-12.
23. Coppoolse R, Schols AM, Baarends EM, et al. Interval versus continuous training in patients with severe COPD: a randomized clinical trial. *Eur Resp J* 1999; 14:258-63.

24. Bernard S, Whittom F, Leblanc P, et al. Aerobic and strength training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:896-901.
25. Larson JL, Covey MK, Wirtz SE, et al. Cycle ergometer and inspiratory muscle training in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:500-7.
26. Babb TG, Long KA, Rodarte JR. The relationship between maximal expiratory flow and increases of maximal exercise capacity with exercise training. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:116-21.
27. Criner GJ, Cordova FC, Furukawa S, et al. Prospective randomized trial comparing bilateral lung volume reduction surgery to pulmonary rehabilitation in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:2018-27.
28. Reardon J, Awad E, Normandin E, et al. The effect of comprehensive outpatient pulmonary rehabilitation on dyspnea. *Chest* 1994; 105:1046-52.
29. Tsukino M, Nishimura K, Ikeda A, et al. Effects of theophylline and ipratropium bromide on exercise performance in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1998; 53:269-73.
30. Furguson GT, Fernandez E, Zamora MR, et al. Improved exercise performance following lung volume reduction surgery for emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1195-203.
31. Oelberg DA, Kacmarek RM, Pappagianopoulos P, et al. Ventilatory and cardiovascular responses to inspired He-O₂ during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1876-82.

32. Chilibeck PD, Paterson DH, Cunningham DA, et al. Muscle capillarization, O₂ diffusion distance and VO₂ kinetics in old and young individuals. *J Appl Physiol* 1997; 82:63-9.
33. Haseler LJ, Hogan MC, Richardson RS. Skeletal muscle phosphocreatine recovery in exercise trained humans is dependent on O₂ availability. *J Appl Physiol* 1999; 86:2013-8.
34. Haseler LJ, Richardson RS, Videen JS, et al. Phosphocreatine hydrolysis during submaximal exercise: Effect of FIO₂. *J Appl Physiol* 1998; 85:1457-63.
35. Whittom F, Jobin J, Simard PM, et al. Histochemical and morphological characteristics of the vastus lateralis muscle in patients with chronic obstructive disease. *Med Sci Sports Exerc* 1998; 30:1467-74.
36. Chilibeck PD, Paterson DH, McCreary CR, et al. The effect of age on kinetics of oxygen uptake and phosphocreatine in humans during exercise. *Experimental Physiology* 1998; 83:107-17.
37. Rossiter HB, Ward SA, Doyle VL, et al. Influences from pulmonary O₂ uptake with respect to intramuscular [phosphocreatine] kinetics during moderate exercise in humans. *J Physiol* 1999; 518:921-32.

Table 1. Characteristics of the study group (n= 20).

		Mean \pm SD
Age	Years	66 \pm 5
Weight	Kg	73 \pm 10
BMI	Kg/m ²	26 \pm 4
FEV ₁	% pred	44 \pm 13
FVC	% pred	71 \pm 15
TLC	% pred	102 \pm 13
FRC	% pred	132 \pm 20
PaO ₂	MmHg	73 \pm 10
PaCO ₂	MmHg	38 \pm 5
W _{peak}	Watts	73 \pm 30
VO ₂ peak	ml/min/Kg	18 \pm 4
V _E peak	% MVV	94 \pm 26
HR	% max pred	87 \pm 13
[La] peak	mmol/L	5.9 \pm 2.2

Age in years; Height in cm; Weight in Kg; Body mass index (BMI) in Kg/m², Forced expiratory volume during the first second (FEV₁); Forced vital capacity (FVC); Total lung capacity (TLC); and, functional residual capacity (FRC), in percent of the predicted value. Resting arterial oxygen (PaO₂) and carbon dioxide (PaCO₂) partial pressures, in mmHg. Peak work load (W_{peak}) in watts; Peak oxygen uptake (VO₂ peak) in L/min and in ml/min/Kg. Peak ventilation (V_Epeak) and peak heart rate (HR_{peak}) in percent of the maximum predicted values (% MVV and % max pred, respectively), and peak arterial lactate level ([La] peak) in mmol/L.

Table 2. Pre- and post-training results for the whole study group (n=20).

		Pre- Training	Post- Training	Post-pre Difference	P-value
W _{peak}	(Watts)	72 ± 30	92 ± 31	19 ± 13	0.001
VO ₂ peak	(L/min)	1.28 ± 0.29	1.47 ± 0.29	0.18 ± 0.20	0.001
V _E peak	(L/min)	43 ± 10	47 ± 11	4.4 ± 7.8	0.02
Hr _{peak}	(/min)	133 ± 20	132 ± 20	-2 ± 12	0.81
[La] _{80%}	mmol	3.36 ± 1.08	2.90 ± 1.18	-0.45 ± 0.87	0.03
O ₂ -on kinetics	(s)	57 ± 11	48 ± 10	-9 ± 10	0.003
[PCr] _{rec}	(s)	56 ± 12	41 ± 10	-14 ± 12	0.001
6MWD	(m)	529 ± 71	585 ± 71	56 ± 45	0.001

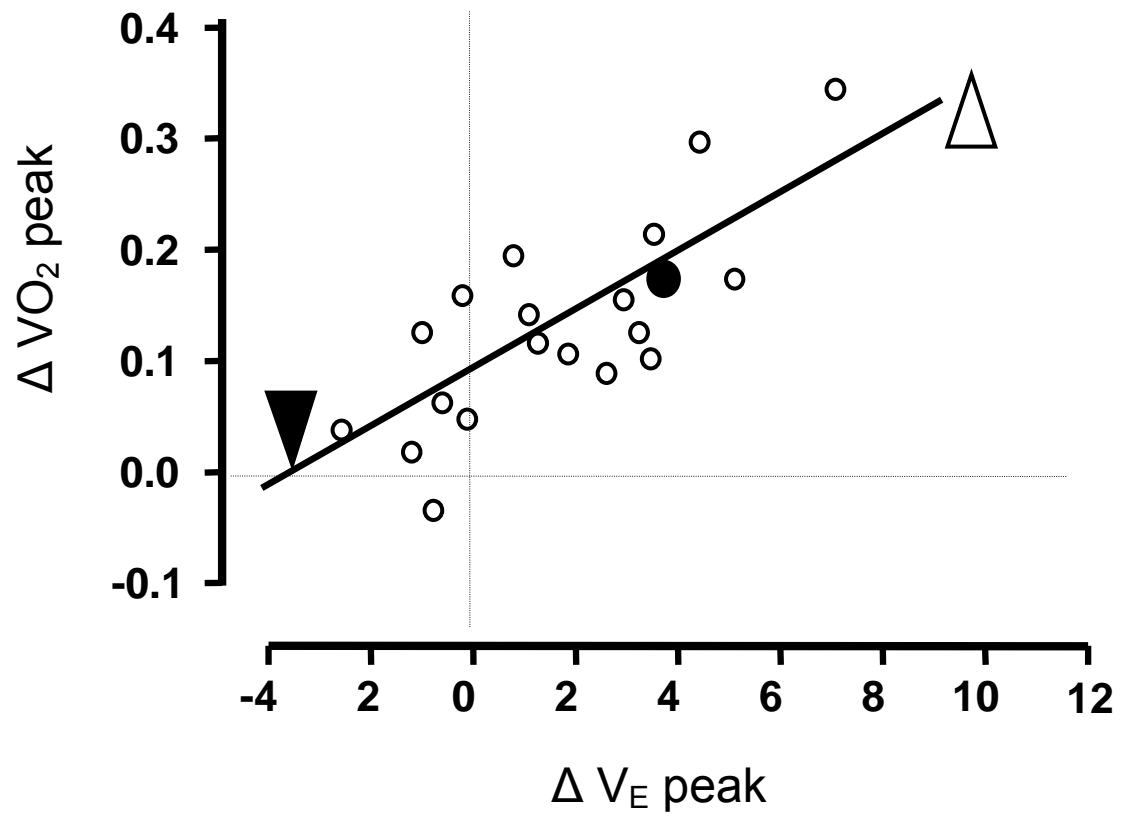
Peak work rate (W_{peak}), oxygen consumption (VO₂ peak), ventilation (V_Epeak), heart rate (HR_{peak}), lactate at 80% of the initial peak VO₂ ([La]_{80%}). (VO₂-on kinetics, expressed as mean response time in seconds, half-time phosphocreatine recovery ([PCr]_{rec}); and, six minute walking distance (6MWD) in twelve patients.

Table 3. Post-training effects in the two subgroups of patients.

		V _E peak Improved n=11		V _E peak not Improved N=9	
Δ VO ₂ peak	L/min	0.29 ± 0.16	*	0.04 ± 0.15	†
Δ HR peak	Beat/min	1.4 ± 12.7		-6.1 ± 9.7	#
ΔW peak	Watts	19 ± 13	*	20 ± 13	*
ΔO ₂ -on kinetics	S	-8 ± 9	*	-9 ± 12	*
Δ[PCr]rec	S	-15 ± 11	*	-13 ± 14	*
Δ6MWD	M	57 ± 52	*	55 ± 39	*

Results are expressed as mean±SD of the differences post- minus pre- training. For abbreviations see Table 2. †p< 0.05 between groups, * p< 0.05 vs baseline, # p= 0.08 vs baseline.

FIGURE 1



LEGEND

Figure 1. Relationships between training-induced changes in peak V_E (abscissa) and in peak VO_2 (ordinate). Data are expressed as post- minus pre-training difference. Open circles indicate summary data from nineteen training studies (491 patients) in COPD patients (see text). The closed circle (●) indicates mean data in the current study. The open triangle (Δ) corresponds to the subset of subjects improving VE peak and VO_2 peak and the closed triangle (\blacktriangledown) to those patients without changes in ventilation.

**CLINICAL ASSESSMENT OF PERIPHERAL MUSCLE FUNCTION IN COPD
PATIENTS**

CLINICAL ASSESSMENT OF PERIPHERAL MUSCLE FUNCTION IN COPD PATIENTS

Jordi Vilaro, PT⁽²⁾, Roberto Rabinovich, MD⁽¹⁾, Diego Rodriguez MD⁽¹⁾, Jose Manuel Gonzalez-deSuso MD⁽³⁾, Thierry Troosters PT⁽⁴⁾, Joan Albert Barberà, MD⁽¹⁾, and Josep Roca, MD⁽¹⁾

(1) Servei de Pneumologia (ICT), Hospital Clínic, IDIBAPS, Universitat de Barcelona; ⁽²⁾ EUIF Blanquerna. Universitat Ramon Llull, Barcelona, Spain; ⁽³⁾ Centre d'Alt Rendiment Esportiu, Sant Cugat, Spain; and, ⁽⁴⁾ Gasthuisberg Hospital, Leuven Belgium

(2) Supported by Grants FIS PI061510 from the Fondo de Investigaciones Sanitarias; Better Breathing (e-TEN 46225) from the European Union (DG XIII); and, Comissionat per a Universitats i Recerca de la Generalitat de Catalunya (SGR-00386)

Correspondence: Josep Roca, MD. Servei de Pneumologia. Hospital Clínic. Villarroel 170. 08036 Barcelona. Spain. Ph 34-93-2275540. Fax 34-93-2275455. E-mail: jroca@clinic.ub.es

RUNNING TITLE: Muscle mass and muscle endurance in COPD patients

ABSTRACT

Skeletal muscle dysfunction is a common feature in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The aim of the current study was to evaluate the relationships between muscle function, muscle mass and exercise tolerance in 16 COPD patients (FEV_1 1.16 ± 0.6 l, $38 \pm 15\%$ predicted) and in 6 healthy sedentary controls. On the basis of the amount of skeletal muscle mass assessed by magnetic resonance imaging, we considered three different groups: 1) 6 COPD patients with low quadriceps mass (COPD_{LQ}) (16 ± 2.8 kg.m⁻²) ($p < 0.05$), 2) 10 COPD with normal quadriceps mass (COPD_{NQ}) (22 ± 2.4 kg.m⁻²) and 3) 6 controls (22 ± 2.4 kg.m⁻²). We measured quadriceps strength, muscle endurance and exercise tolerance. Patients with muscle wasting (COPD_{LQ}) presented lower quadriceps function (strength and endurance) and lower exercise tolerance (VO_2 peak and 6 min-walking) than both COPD_{NQ} and controls ($p < 0.05$ each). But muscle strength corrected by muscle mass was not different among the three groups. In contrast, endurance corrected by muscle mass was significantly lower in COPD patients (COPD_{LQ} and COPD_{NQ} 0.91 and 0.89 J.Kg⁻¹.m², respectively) than in controls (1.07 J.Kg⁻¹.m²) ($p < 0.003$) with no differences between COPD_{LQ} and COPD_{NQ}. Quadriceps endurance showed a significant association with six-minute walking ($r = 0.77$). We conclude that impaired strength was fully explained by reduced muscle mass, but this phenomenon did not account for the abnormal muscle endurance seen in COPD patients which seems associated with altered muscle O_2 transport/ O_2 utilization. Impaired muscle endurance had a moderate but significant contribution to limitation of exercise tolerance in these patients.

Word count: 245

Key Words: COPD, body mass, muscle mass, exercise test, strength, endurance.

INTRODUCTION

Patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) may show systemic consequences affecting peripheral muscle mass and muscle function^{12;3} which are explained by the interplay of several factors, namely: systemic inflammation, cell hypoxia, nitroso-redox disequilibrium of the cardiovascular system⁴ and/or muscle disuse.

Peripheral muscle abnormalities⁵ and limited exercise tolerance⁶ are important factors modulating activities of daily living (ADL), health related quality of life and disease prognosis^{7;8} in COPD patients. The main goal of the current study is to explore the relationships between muscle strength, muscle endurance and exercise tolerance in order to revisit the rationale for clinical assessment of peripheral muscle dysfunction in these patients.

We hypothesized that impaired muscle strength seen in COPD patients is mostly explained by reduction of muscle mass. In contrast, abnormal muscle respiration seems to account for impaired muscle endurance¹, independently of the amount of muscle mass. Altered muscle respiration in COPD patients seems related to limitations in O₂ transport, both at central and peripheral levels^{9;10}, and to impaired muscle O₂ utilization in the mitochondria¹¹. Early muscle fatigue has been also reported in COPD patients¹², but this phenomenon is not addressed in the current study because its underlying mechanisms show commonalities with impaired muscle endurance. Moreover, complexities in the assessment of muscle fatigue are beyond its clinical applicability.

METHODS

We studied 16 COPD patients and 6 healthy sedentary controls, matched by age and sex, whose characteristics are displayed in **Table 1**. All COPD patients were free of exacerbations in the preceding 3 months and none of them were under treatment with oral steroids. All subjects accepted to participate in the study signing the informed consent approved by the Ethical Committee for Human Studies of the Hospital Clinic.

Pulmonary function test

Standard pulmonary function test including spirometry, lung volumen measurements and single-breath diffusion capacity were conducted at baseline according the guidelines^{13;14} using a pneumotacograph (Jaeager, Master Screen; Wüzeburg, Germany).

Magnetic resonance imaging

A magnetic resonance imaging (MRI) of the left leg from the isquio-femoral joint to the inferior condyle of the femur, was done with a scanner (Signa Advantage, General Electric Medical System; Milwaukee, WI, USA), to quantificate the quadriceps muscle mass and to measure their length and thickness.

Strength measurements

Measurements of maximal voluntary contractions (MVC) of the left quadriceps were made during dynamic and static contractions against an isokinetic system (Cybex 6000, Cybex; Medway, MA, USA). Isokinetic strength test consist in a set of five repetitions at the following angular speeds (60 and 240 degrees s⁻¹

¹).¹⁵ Isometric strength was measured in a set of three quadriceps contractions without movement at a 60 degrees static knee flexion. The best peak torque and peak power of both measurements were taken for the analysis. Also an endurance test was carried out with the patients. This test consists in a set of 30 knee extensions at speed of 90 deg s⁻¹. The total work done during the repetitions was used to analyse the quadriceps endurance. Before the tests, subjects did a set of 15 unloaded dynamic movements to warm-up lower extremity muscles.

Exercise testing

After a placement of arterial catheter in a radial artery, patients followed an incremental exercise test with a cycloergometer (Ergoline 500, Jeager; Wüzburg, Germany). Patients were asked to pedal as much as possible against an incremental load, until the exhaustion.¹⁶ During the test, a gas analyser (Medical Graphics; St. Paul, MN, USA) was used to measure continuously, breath by breath, oxygen consumption (VO₂), carbon dioxide production (VCO₂), minute ventilation (V_E) and heart rate (HR). On the other hand, arterial blood samples with arterial lactate concentration ([La]), oxygen saturation (SaO₂) were taken every three minutes and dyspnea (Dys) and leg discomfort (Leg) were scored at the beginning and the end of the test. In separate days, two six minutes walking test (6MWD) were done by patients in a corridor of 90 m length. They were asked to walk as far as possible during six minutes with standardized encouragement.^{16;17} The best results of the two trials were used for data analysis.

Statistical analysis

Results are expressed as mean±standard deviations (SD) otherwise stated. Comparisons of the different variables between the groups were done using Student unpaired-t tests. Correlations between strength and endurance test and standardized muscle mass were done using Pearson regression analysis. Multiple regression analyses were carried out to explore determinants of 6MWD. Statistical significance for all tests was considered at a p value less than 0.05.

RESULTS

Study groups

Sixteen COPD patients and six healthy sedentary subjects were matched by sex (all men), age (68 ± 4 vs 63 ± 6 years, respectively), height (1.66 ± 5 vs 1.66 ± 4 m), weight (73 ± 18 vs 76 ± 4 kg) and body mass index (BMI) (26 ± 4.5 vs 27 ± 2.6 $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$). On average, COPD patients showed a severe obstructive ventilatory defect (FEV_1 1.16 ± 0.6 l, 38 ± 15 % predicted) with moderate hypoxemia, whereas the control group presented normal lung function (FEV_1 3.25 ± 0.6 l, 111 ± 21 % predicted) ($p < 0.00005$). Despite the fact that mean body weight was similar between COPD patients and controls, this variable showed a marked heteroscedasticity indicating the presence of a subset of patients with skeletal muscle wasting, as assessed with MRI of the quadriceps which allowed the identification of three groups of subjects (**Table 1**): COPD patients with low quadriceps muscle mass (COPD_{LQ} , $n = 6$), COPD patients with preserved quadriceps muscle mass (COPD_{NQ} , $n = 10$), and healthy sedentary controls (C, $n = 6$). The table clearly indicates that quadriceps muscle mass normalized by femoral length was significantly lower in COPD_{LQ} (16 ± 2.8 $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$) ($p < 0.05$ each) than in both COPD_{NQ} (22 ± 2.4 $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$) and controls (22 ± 2.4 $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$). Despite the clear cut differences in quadriceps muscle mass, COPD_{LQ} showed only a trend to a lower BMI (23 ± 5 $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$) than COPD_{NQ} (27 ± 4 $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$) and controls (27 ± 6 $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$).

Endurance and strength versus mass

Quadriceps endurance was significantly lower in COPD_{LQ} than in COPD_{NQ} (1465 ± 429 vs 1941 ± 387 J) ($p < 0.05$). This variable was also lower in the overall

COPD group than in controls (2349 ± 355 J) ($p < 0.05$). Muscle strength showed a trend to be lower in COPD_{LQ} than in COPD_{NQ}, but despite the clear cut differences in skeletal muscle mass, statistical significance was not reached between the two subsets of patients, nor between the overall group of COPD patients and controls. **Figure 1** shows the plots between isokinetic muscle strength (upper panel) and muscle endurance (bottom panel) against standardized muscle mass for the three subsets of subjects. No differences were observed in the slopes of muscle strength against muscle mass between the two subsets of COPD patients (COPD_{LQ}, mean slope 0.59; and COPD_{NQ} 0.55 $\text{Nm.kg}^{-1}.\text{m}^2$) nor with healthy sedentary subjects (0.62 $\text{Nm.kg}^{-1}.\text{m}^2$) (**Figure 1**, upper panel). These results indicate that for a given amount of muscle mass, the quadriceps strength was similar in the three subsets of subjects. In contrast, the slopes of quadriceps endurance against muscle mass were not different between the two subsets of COPD patients (0.91 $\text{J.kg}^{-1}.\text{m}^2$ and 0.89 $\text{J.kg}^{-1}.\text{m}^2$, COPD_{LQ} and COPD_{NQ}, respectively), but endurance normalized by muscle mass was lower in COPD than in healthy sedentary subjects (1.07 $\text{J.kg}^{-1}.\text{m}^2$) ($p = 0.03$) (**Figure 1**, bottom panel). It is of note that quadriceps isokinetic strength showed significant associations with isometric ($r = 0.70$) and repetition maximum (RM) ($r = 0.77$) ($p < 0.001$ each)

Exercise tolerance and muscle bioenergetics

As expected, COPD patients taken as a whole group, showed lower exercise tolerance than healthy sedentary controls assessed by incremental cycling exercise (49 ± 27 vs 123 ± 26 W) and timed-walking test (480 ± 109 vs 687 ± 65 m) (**Table 1**) ($p < 0.0005$ each). Likewise, COPD_{LQ} presented lower VO_2 peak and 6MWD than COPD_{NQ} ($p = 0.05$ and $p = 0.007$, respectively). Half-time PCr

recovery was markedly higher in COPD patients (65 ± 15 and 57 ± 10 s, COPD_{LQ} and COPD_{NQ}, respectively) than in the control group (43 ± 10 s) ($p < 0.02$ each).

Determinants of six-min walking distance

Figure 2 displays univariate relationships between 6MWD and different covariates indicating pulmonary function (FEV₁) and quadriceps characteristics in COPD patients and controls. Moderate to strong correlations were found between FEV₁ ($r=0.81$) and quadriceps endurance ($r=0.77$) ($p=0.0001$ each). Both quadriceps strength and mass presented slightly weaker correlations with walking distance. In contrast, no associations were observed between any of these variables and 6MWD in healthy sedentary controls (data not shown).

Multivariate regression analyses considering 6MWD as dependent variable showed that FEV₁ or peak ventilation taken separately explained close to 75% of the variance ($r^2=0.72$ and 0.75 , respectively) while the inclusion of co-variables related with muscle bioenergetics (PCr recovery and lactate levels) increased the explained variance by 13% ($r^2=0.88$).

Muscle strength test

Finally, we analyzed the relationships between measurements of muscle strength obtained in the laboratory using sophisticated system, isokinetic strength test (Isokin) and common clinical strength measurements such as repetition maximum (RM) and isometric strength (Isome). Acceptable good correlations were observed between isokin, RM and Isome ($r=0.77$ and $r=0.79$ all $p < 0.05$).

DISCUSSION

Main findings in the current investigation are that muscle strength appears to be strongly associated with muscle mass such that no differences between COPD patients and healthy sedentary controls were observed when the ratio muscle strength to muscle mass was considered in the analysis (**Figure 1** upper panel). Similar results were observed by Bernard and co-workers.³ and demonstrates that loss in muscle strength is only a result of loss of muscle mass.^{18;19} If patients could increase the mass, automatically the strength trends to be normal. In contrast, muscle endurance seems to be clearly abnormal in COPD patients compared to healthy sedentary controls even when we analyzed this variable normalized by muscle mass (**Figure 1** bottom panel). In COPD, endurance is independent of muscle mass²⁰ and has significant correlation with muscle oxidative profile.^{19;21} Abnormal muscle endurance in COPD is likely explained by impaired oxygen transport, both at central and muscle levels^{1;9}, and altered mitochondrial oxygen utilization²². The latter is particularly seen in patients with advanced disease showing muscle wasting and it cannot be explained on the basis of an alteration of the contractile apparatus.¹⁸ For these reasons, endurance is associated to the sustainability exercise capacity and fatigability²³ and COPD patients, have an important ventilatory limitation that affects directly the muscle endurance capacity. Consequently with these results, assessment of muscle strength and muscle endurance should be considered separately in the clinical setting.

On the other hand, the muscle mass depletion presented by a subset of COPD patients is difficult to be measured by using body mass index (BMI). Although this is a good parameter to predict the severity and the evolution of the disease,²⁴ when using the BMI to classify different muscle mass populations, probably we reproduce a systematic error because of its heterogeneity and low

specificity. From our results, we observed that for similar BMI a group of patients presented a significantly lower muscle mass when comparing with the other COPD patients. As seen by other groups,²⁵ these data suggest in one hand the poor sensibility of BMI as a predictor of muscle depletion²⁶ and in the other, the need to measure muscle mass specifically when a clinician suspects multisystemic complications.^{27;28}

As expected, the subset of COPD patients with muscle wasting (COPD_{QL}) showed poorer lung function, higher muscle impairment and lower exercise tolerance than COPD patients with normal quadriceps muscle mass (COPD_{QN}) indicated more advanced disease. It is of note; however, that muscle bioenergetics assessed by ³¹P-NMRS presented similar figures in the two subsets of patients. When analysing the relationships between walking distance and pulmonary function, strength, endurance and muscle mass (**Figure 2**), best correlations are obtained with FEV₁ and endurance. Although muscle endurance has lower correlation with walk distance this could be explained, in part, because the muscle mass involved in the endurance test is lower than during 6MWD.

Exercise tolerance (6MWD or VO₂ peak) in COPD patients was significantly associated with both pulmonary function (FEV₁ or peak ventilation) and muscle performance. The latter was particularly seen with those variables related with muscle respiration (endurance, lactic levels and half-time [PCr] recovery). It is of note, however, that pulmonary function presented a major role limiting exercise tolerance (close to 75% of overall variance) while peripheral factors accounted for a modest but significant additional 13%. The demands done by the muscles remain more trapped locally than to ventilatory capacity.¹⁹ Saey et al observed

that contractile fatigue during exercise is not reduced when using bronchodilators and confirm the multifactorial origin of the exercise intolerance.¹² The moderate correlations observed between walking distance, muscle mass and strength were similar to those related by other groups.^{3;19} These moderate correlations are consistent with the concept of muscle deconditioning and disuse explaining in part, by muscle weakness in these patients. When the correlations involve endurance, 6MWD and the exercise physiologic parameters, they confirm the strong relationship with ventilatory and metabolic response as seen before by Saey et al.²⁹ These results are consistent with the peripheral origin of muscle fatigue.

Usually, when measuring muscle capacity in the clinical setting strength is the common test. Most of the studies with COPD patients in where peripheral muscles are measured reported strength as the test.^{3;20} For physiotherapist, when planning muscle training, it is useful to have a measurement of maximal strength capacity but as we explain above, endurance is more affected in COPD and is directly related to exercise capacity. If we want to analyse muscle exercise sustainability, endurance would be the test. Although, it has strongest relationship with fatigue and training sensibility³⁰. Our results demonstrates the maximal voluntary contraction measured by using RM or isometric strength test, are good enough when comparing with the gold standard, isokinetic strength. These results confirms their usability in clinic because their simplicity, low professional training and costs. Also they have better correlations with normal dynamic functional tasks.¹

One of the limitations of the study is we did not measure directly muscle fatigue when we tested endurance. We can deduce the behaviour from endurance

because fatigue is the incapacity to sustain an exercise and endurance is the opposite³¹. The second limitation was we not use bioelectrical impedanciometry to measure body compartments. Although is a common measure nowadays, we decide to do a MRI of the quadriceps because is a direct measure and aloud us to calculate quadriceps muscle mass specifically.

In summary, in patients with COPD, the loss of muscle mass is in proportion to the reduction of muscle strength and not with endurance. Endurance seems to be related with muscle metabolism and has a strong correlation with walking distance. The consequences of these results can be extrapolated in to the need of measuring endurance in the clinical setting at least in those COPD patients that have to follow a pulmonary rehabilitation program.

BIBLIOGRAPHY

- 1 American Thoracic Society, European Respiratory Society. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:s1-s40.
- 2 Whittom F, Jobin J, Simard PM et al. Histochemical and morphological characteristics of the vastus lateralis muscle in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Sports Exerc* 1998; 30(10):1467-1474.
- 3 Bernard S, Leblanc P, Whittom F et al. Peripheral Muscle Weakness in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:629-634.
- 4 Harre ES, Price PD, Ayrey RB et al. Respiratory effects of air pollution in chronic obstructive pulmonary disease: a three month prospective study. *Thorax* 1997; 52(12):1040-1044.
- 5 Gosselink R, Troosters T, Decramer M. Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:976-980.
- 6 Celli B. The COPD staging system (SCORE) combining 6MWT, FEV1, MRC dyspnea and BMI is a better predictor of mortality than FEV1. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(3):A504.
- 7 Decramer M, Gosselink LE, Troosters T et al. Muscle weakness is related to utilization of health care resources in COPD patients. *Eur Respir J* 1997; 10:417-423.
- 8 Marquis K, Debigare R, Lacasse Y 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* 2002; 166(6):809-813.
- 9 Sala E, Roca J, Marrades RM et al. Effects of endurance training on skeletal muscle bioenergetics in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1726-1734.
- 10 Richardson RS, Leek BT, Gavin TP et al. Reduced mechanical efficiency in chronic obstructive pulmonary disease but normal peak VO₂ with small muscle mass exercise. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169(1):89-96.
- 11 Rabinovich RA, Bastos R, Ardite E et al. Mitochondrial dysfunction in COPD patients with low body mass index. *Eur Respir J* 2007; 29(4):643-650.

- 12 Saey D, Debigare R, Leblanc P et al. Contractile leg fatigue after cycle exercise: a factor limiting exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168(4):425-430.
- 13 Roca J, Burgos F, Sunyer J et al. Reference values for forced spirometry. *Eur Respir J* 1998; 11:1354-1362.
- 14 Roca J, Burgos F, Barberà JA et al. Prediction equations for plethysmographic lung volumes. *Respir Med* 1998; 92:454-460.
- 15 Pincivero DM, Lephart SM, Karunakara RA. Reliability and precision of isokinetic strength and muscular endurance for the quadriceps and hamstrings. *Int J Sports Med* 1997; 18(2):113-117.
- 16 Roca J, Weisman IM, Palange P et al. Clinical Exercise Testing. In: Roca J, Whipp B, editors. 1997: 88-114.
- 17 ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(1):111-117.
- 18 Debigare R, Cote CH, Hould FS et al. In vitro and in vivo contractile properties of the vastus lateralis muscle in males with COPD. *Eur Respir J* 2003; 21(2):273-278.
- 19 Allaire J, Maltais F, Doyon JF et al. Peripheral muscle endurance and the oxidative profile of the quadriceps in patients with COPD. *Thorax* 2004; 59(8):673-678.
- 20 Serres I, Gautier V, Varray A et al. Impaired skeletal muscle endurance related to physical inactivity and altered lung function in COPD patients. *Chest* 1998; 113(4):900-905.
- 21 Couillard A, Maltais F, Saey D et al. Exercise-induced quadriceps oxidative stress and peripheral muscle dysfunction in COPD patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(12):1664-1669.
- 22 Rabinovich RA, Ardite E, Troosters T et al. Reduced muscle redox capacity after endurance training in COPD patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1114-1118.
- 23 Mador MJ, Kufel TJ, Pineda L. Quadriceps fatigue after cycle exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:447-453.
- 24 Celli BR, Cote CG, Marin JM et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350(10):1005-1012.
- 25 Mador MJ. Muscle mass, not body weight, predicts outcome in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(6):787-789.

- 26 Schols AMWJ, Soeters PB, Dingemans AMC et al. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:1151-1156.
- 27 Schols AM, Wouters EF, Soeters PB et al. Body composition by bioelectrical-impedance analysis compared with deuterium dilution and skinfold anthropometry in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* 1991; 53(2):421-424.
- 28 Vestbo J, Prescott E, Almdal 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* 2006; 173(1):79-83.
- 29 Saey D, Michaud A, Couillard A et al. Contractile fatigue, muscle morphometry, and blood lactate in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(10):1109-1115.
- 30 Mador MJ, Kufel TJ, Pineda LA et al. Effect of pulmonary rehabilitation on quadriceps fatiguability during exercise. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(4):930-935.
- 31 Kannus P, Beynnon B. Peak torque occurrence in the range of motion during isokinetic extension and flexion of the knee. *Int J Sports Med* 1993; 14(8):422-426.

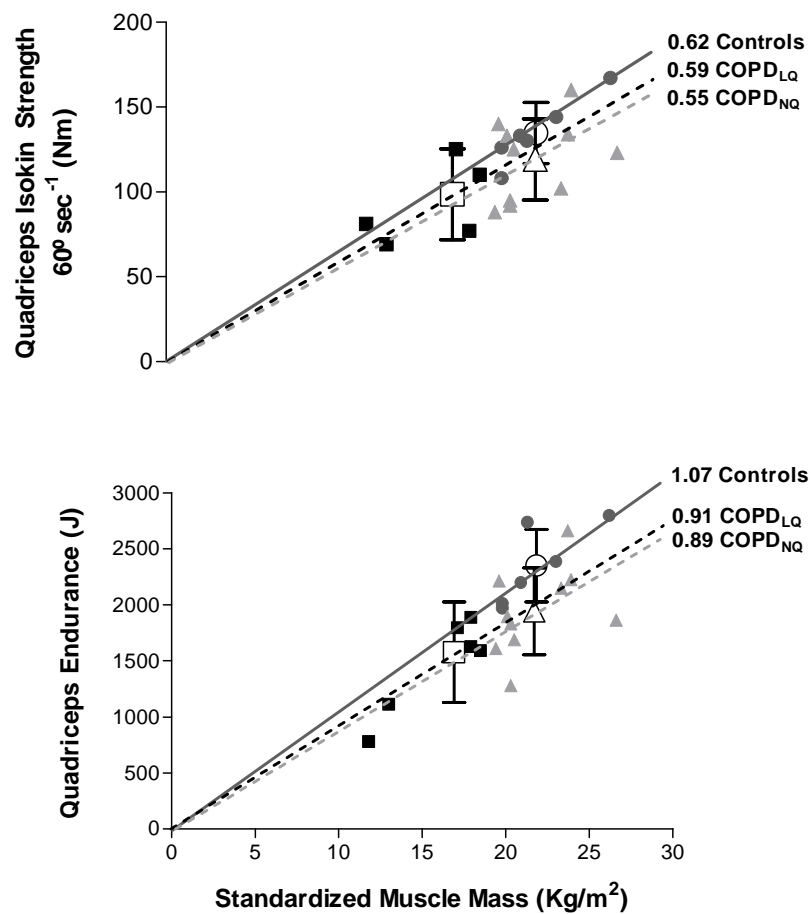


Figure 1: the relationships between the quadriceps isokinetic strength test (upper panel) and the quadriceps endurance test (bottom panel) by quadriceps muscle mass index. *Close squares* represent COPD patients with low quadriceps mass; *Close triangles* represent COPD patients with normal quadriceps muscle mass; *Close circles* represent healthy controls; *Open large square*, *close large triangles* and *close large circles* represent the mean values (\pm SD) for the COPD_{LQ}, COPD_{NQ} and controls respectively. Using the isopleths for the strength, endurance and muscle mass index ratio represented by the *solid line* for controls and *dashed lines* for COPD, it can be appreciate that the range and the mean values of this ratio were comparable fort the three groups in strength ($p=ns$) but not in endurance ($p<0.03$).

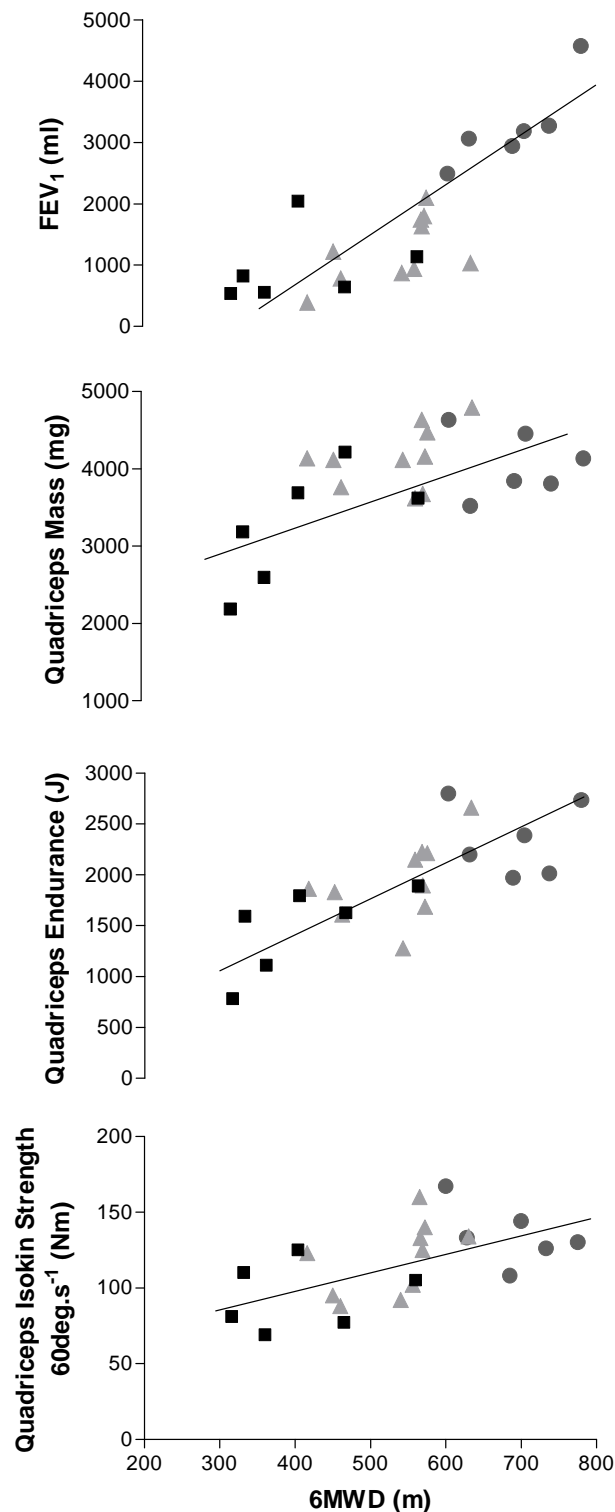


Figure 2: Relationships between FEV₁ percentage of predicted value, quadriceps muscle mass, quadriceps muscle endurance, quadriceps muscle isokinetic strength and six minute walk distance (6MWD). *Close squares* represent COPD patients with low quadriceps mass; *Close triangles* represent COPD patients with normal quadriceps muscle mass; *Close circles* represent healthy controls; A significant positive correlations were found between 6MWD and FEV₁, quadriceps muscle mass, endurance and isokinetic strength ($r= 0.81$, $p<0.0001$; $r=0.62$, $p=0.002$; $r= 0.77$, $p<0.0001$ and $r= 0.63$, $p=0.002$, respectively).

		COPD _{LQ}	COPD _{NQ}	COPD total group	Controls
Subjects	n	6	10	16	6
BMI	Kg/m ²	23 ± 5	27 ± 4	26 ± 5	27 ± 6
Quadriceps muscle mass	Kg	3,246 ± 0,751	4,148 ± 0,397**	3,810 ± 0,697	4,063 ± 0,421 [†]
Standardized muscle mass	Kg/m ²	16 ± 2,8	22 ± 2,4**	19 ± 3,8	22 ± 2,4 ^{††}
FEV ₁	L, (% pred)	0,952 ± 0,58 (31)	1,25 ± 0,54 (42)	1,13 ± 0,55 (38)	3,25 ± 0,7 (106) ^{†††, †††, \$\$\$}
RV	L, (% pred)	4,8 ± 0,7 (174)	3,9 ± 0,9 (154)	4,17 ± 1 (160)	2,1 ± 0,5 (77) ^{††, ††}
PaO ₂	mmHg	71 ± 10	71 ± 11	71 ± 11	100 ± 6 ^{†††, †††, \$\$\$}
PaCO ₂	mmHg	38 ± 6,4	43 ± 6,3	41 ± 6,2	36 ± 4,1 [‡]
Wpeak	Watts	33 ± 16	59 ± 28	50 ± 27	123 ± 26 ^{†††, †††, \$\$\$}
VO ₂ peak	L/min	0,850 ± 0,384	1,294 ± 0,290*	1,128 ± 0,386	1,747 ± 0,107 ^{†††, ††, \$\$\$}
[La]peak	mmol	4,5 ± 2	6,5 ± 2,3	5,8 ± 2,3	10,7 ± 1 ^{†††, †††, \$\$\$}
Half time [PCr] recovery	s	65 ± 15	57 ± 10	60 ± 12	43 ± 10 ^{†, ‡}
6MWD	m	406 ± 92	532 ± 67**	480 ± 109	687 ± 65 ^{†††, †††, \$\$\$}
Isokin 60	Nm	92 ± 24	119 ± 24	110 ± 26	134 ± 20 [†]
Isokin 240	Nm	39 ± 19	60 ± 25	54 ± 25	72 ± 17 [†]
Endur	J	1465 ± 429	1941 ± 387*	1763 ± 457	2349 ± 355 ^{††, \$}
Quadriceps RM	KgF	18 ± 5	23 ± 8	22 ± 7	28 ± 5 [†]
Hand grip	KgF	31 ± 10	35 ± 5	33 ± 7	40 ± 8

Table 1: All values are means \pm SD. Definition of abbreviations: FEV₁, forced expiratory volume during the first second; RV, residual volume; PaO₂, oxygen partial pressure in arterial blood; W_{peak}, peak work load; VO_{2 peak}, peak oxygen uptake; Half time [Pcr] recovery, half time of phosphor-creatine recovery; Isokin60, isokinetic quadriceps strength at 60degrees/s; Isokin240, isokinetic quadriceps strength at 240degrees/s; Endur, isokinetic quadriceps endurance; RM, isotonic quadriceps strength at repetition maximum; Hand grip, isometric hand strength; 6MWD, distance achieved during the six minute walk test.

*COPD_{LQ} vs COPD_{NQ}: *(p<0,05), **(p<0,007)

† COPD_{LQ} vs Controls: †(p<0,05), ††(p<0,005), †††(p<0,0005)

‡ COPD_{NQ} vs Controls: ‡(p<0,05), ‡‡(p<0,005), ‡‡‡(p<0,0005)

§COPD total group vs Controls: §(p<0,05), §§(p<0,005), §§§(p<0,0005)

**ACTIVIDADES DE LA VIDA DIARIA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD
PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA: VALIDACIÓN DE LA TRADUCCIÓN
ESPAÑOLA Y ANÁLISIS COMPARATIVO DE 2 CUESTIONARIOS**

Vilaró J, Gimeno E, Sánchez Férez N, Hernando C, Díaz I, Ferrerc M, Roca J, Alonso J.

[\[Daily living activity in chronic obstructive pulmonary disease: validation of the Spanish version and comparative analysis of 2 questionnaires\].](#)

Med Clin (Barc). 2007 Sep 15;129(9):326-32.

RESUMEN DE RESULTADOS

Manuscrito I

Physiological Responses to the 6-min Walk Test in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Durante la realización de la prueba de marcha de seis minutos (6MWT), las variables fisiológicas como el VO_2 , la V_E y la FC mostraron una fase estable o de incremento lento a partir del tercer minuto y hasta el final de la prueba. Estas variables alcanzaron valores medio submáximos próximos al 90% de los valores obtenidos en la prueba de esfuerzo incremental. La monitorización de la velocidad de marcha, permitió determinar que la carga impuesta fue constante a lo largo de la prueba en todos los pacientes. Se observaron buenas correlaciones entre el VO_2 , el peso corporal y el $\text{VO}_{2\text{pico}}$ obtenido en la prueba con cicloergómetro. Por el contrario, existieron diferencias significativas en VCO_2 , V_E y $[\text{La}]$ entre ambas pruebas, lo que sería un factor indicativo de una respuesta metabólica diferente. Estos resultados demuestran que la 6MWT es una prueba que debe ser considerada submáxima a carga constante en los pacientes con EPOC.

Manuscrito II

Encouraged Six Minute Walking Test Indicates Maximum Sustainable Exercise in COPD Patients

A partir de cuatro pruebas de marcha a diferentes velocidades, se determinó la velocidad crítica de marcha (CWS) observándose una excelente correlación lineal entre la velocidad de caminata de las pruebas y el tiempo de

agotamiento. Posteriormente, al realizar una prueba de marcha a la velocidad crítica calculada por un tiempo igual o superior a 20 min, se demostró la sostenibilidad de la CWS en todos los pacientes. El análisis de las variables fisiológicas registradas durante la CWS y la 6MWT₋₁₀, confirmó su similitud tanto en comportamiento como en valores. En ellas, todos los pacientes alcanzaron una fase estable en VO_2 , V_E y FC a partir del tercer minuto de las pruebas, observándose entre ambas una fuerte correlación en el VO_2 ($r=0.93$, $p<0.001$), sin apreciarse diferencias significativas en la velocidad. Estos resultados aportan una explicación fisiológica a la elevada capacidad de la 6MWT para medir en la tolerancia al ejercicio en función de la severidad.

La comparación entre la prueba incremental con cicloergómetro, la prueba de marcha *Shuttle test*, la prueba de escaleras y la 6MWT mostró el mismo valor pico de VO_2 en las tres primeras, lo que determinó el final del ejercicio (VO_{2max}). En el caso particular de la prueba de escaleras, en el primer minuto se alcanzó de forma brusca el 80% del VO_{2pico} . Respecto al Shuttle y la prueba incremental con cicloergómetro, ambas mostraron pendientes prácticamente superponibles, tanto en valores como en el perfil.

Manuscrito III

Submaximal Exercise Testing in the Evaluation of Training Effects in COPD Patients

El análisis de las respuestas fisiológicas de los pacientes con EPOC después de ocho semanas de entrenamiento, demostró un aumento del VO_{2pico} , de la cinética de oxígeno y de la concentración de fosfocreatina [PCr] en la prueba incremental. Sin embargo, solo un subgrupo de pacientes aumentó la V_E pico.

Al subdividir el grupo en función de los efectos sobre la ventilación minuto, los sujetos que no obtuvieron mejorías en la V_E , no alcanzaron tampoco incrementos significativos en el VO_2 considerándose no respondedores al entrenamiento. Al analizar las pruebas de ejercicio a carga constante se observó que tanto los pacientes respondedores como los no respondedores mejoraron significativamente la cinética de oxígeno (ΔVO_2 -on kinetics) y en el tiempo de recuperación de $\Delta[PCr]$. La sensibilidad demostrada por las pruebas a carga constante en la detección de las modificaciones de la musculatura periférica producidas por el entrenamiento, debe ser considerada como un factor determinante para la incorporación de las mismas en la evaluación habitual de la rehabilitación pulmonar sobretodo, en pacientes que no presenten mejorías en la ventilación.

Manuscrito IV

Peripheral Muscle Function in the Clinical Assessment of COPD Patients

El análisis comparativo de la fuerza muscular periférica, entre enfermos con EPOC y controles sanos, no mostró diferencias significativas en la modalidad isocinética a diferentes velocidades (Isokin-60 y Isokin-240), pero sí en la resistencia (Endur). Al subdividir los pacientes con EPOC en aquellos con masa muscular normal (EPOC-NQ) o baja (EPOC-LQ), estos últimos presentaron diferencias, tanto en la resistencia como en la fuerza, respecto de los controles. En este sentido, al corregir la masa del cuádriceps por la longitud del fémur (índice de masa muscular *Muscle Mass Index*), y homologar con la fuerza y la resistencia, se observó que las diferencias en resistencia se mantenían a pesar de igualar la masa entre sujetos. Esto provocó fuertes correlaciones entre

Endur y la prueba de marcha de seis minutos. En consecuencia, se puede afirmar que la fuerza y la resistencia muscular están disminuidas en la EPOC, confirmando que la fuerza está directamente relacionada con la masa muscular y que la resistencia, depende de factores intrínsecos derivados del metabolismo del músculo.

Manuscrito V

Actividades de la Vida Diaria en Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC): Validación de la Traducción Española y Análisis Comparativo de Dos Cuestionarios

Las versiones españolas de los cuestionarios de actividades de la vida diaria (AVD) London Chest of Activities of Daily Living (LCADL) y Baecke modificado, aplicados a una población de pacientes con EPOC estable, demostraron una muy buena consistencia interna (0.98 y 0.97) ($p < 0.0001$ en ambos). Estos resultados se confirmaron en el análisis de subapartados de los dos cuestionarios, tanto en tareas domésticas, actividades de tiempo libre y actividades físicas. La fiabilidad *test-retest* analizada mediante el coeficiente de correlación intraclassa (ICC), mostró valores (>0.70) para el LCADL y (>0.93) para el Baecke modificado.

En el análisis de la validez de ambos cuestionarios, se observaron correlaciones moderadas pero significativas con la función pulmonar, percepción de disnea (MRC) durante las AVD, calidad de vida y 6MWT. A pesar de ser unas herramientas relativamente subjetivas, este estudio demuestra la validez de los cuestionarios y los capacita como uno de los elementos de evaluación clínica del sedentarismo en la EPOC.

DISCUSIÓN

La discusión de los resultados se estructura siguiendo el esquema de apartados previamente descrito en los objetivos de la tesis:

- Respuestas fisiológicas al ejercicio durante la prueba de 6MWT
- Función muscular en la EPOC en situación estable
- Validez y fiabilidad de los cuestionarios en la evaluación de las AVD

Con ello pretendemos tratar de forma secuencial: la evaluación de la capacidad de resistencia corporal al ejercicio, las características de la disfunción muscular periférica en la enfermedad en fase estable y, finalmente, apuntar la evolución del sedentarismo en el estudio de estos pacientes.

A medida que progresa la enfermedad, los pacientes con EPOC experimentan un deterioro progresivo de la reserva funcional y, por tanto, de la tolerancia al ejercicio. La intensidad de la disnea, fuertemente asociada al atrapamiento aéreo, junto a la ansiedad-depresión que presentan estos pacientes generan un estilo de vida sedentario que explica un círculo vicioso bien descrito en la literatura que tiene un fuerte impacto en el curso de la enfermedad.^{21;101}

Diferentes estudios han demostrado que la reducción en la actividad física tiene un efecto deletéreo sobre la función de los músculos esqueléticos, en especial en los de las extremidades inferiores.¹⁰² Esta disfunción muscular aumenta los niveles sanguíneos de ácido láctico durante el ejercicio que, a su vez, incrementa la demanda ventilatoria de estos pacientes.

En los pacientes en situación clínica estable, la disminución de la resistencia muscular está fuertemente relacionada con la capacidad aeróbica del músculo esquelético y tiene un papel importante en la limitación de la tolerancia al

ejercicio. La disfunción muscular de estos pacientes no siempre se explica por el sedentarismo, sino que puede constituir uno de los efectos sistémicos más característico de la enfermedad, cuyo origen suele ser multifactorial. En los pacientes ingresados por un episodio de exacerbación se ha observado una asociación entre la función muscular periférica y el riesgo de re-hospitalización a corto plazo.

La literatura aporta abundante información sobre el papel de la actividad física, la disfunción muscular y la tolerancia al ejercicio en la utilización de recursos sanitarios y el pronóstico de la EPOC.^{103;104} Ello plantea la necesidad de optimizar la evaluación de la capacidad de ejercicio de estos pacientes y su incorporación en las pruebas clínicas convencionales. En este sentido, la 6MWT parece reunir las características necesarias para su adopción como prueba de uso extensivo en la clínica.

RESPUESTAS FISIOLÓGICAS AL EJERCICIO DURANTE LA PRUEBA DE 6MWT

En los estudios efectuados en esta tesis doctoral se demuestra que la prueba de marcha de seis minutos es un ejercicio de tipo submáximo de carga constante y alta intensidad. El análisis fisiológico realizado durante la prueba demostró por un lado, que a partir del tercer minuto se produce un perfil de meseta o *steady state* en las variables de VO_2 , FC y V_E y por el otro, que la media de VO_2 alcanzado durante la fase estable era equivalente al 90% del consumo de oxígeno pico obtenido en la prueba de esfuerzo incremental con cicloergómetro, observándose resultados similares para la V_E y FC. El perfil de estas variables en forma de meseta, como comprobamos en el estudio sobre la

cinética de O_2 de esta tesis, tiene un comportamiento similar al de las pruebas de laboratorio a carga constante cuando se efectúan a intensidades iguales o inferiores a la carga crítica. En estas condiciones, el organismo es capaz de mantener un estado estable y, por tanto, proporciona un valor sostenido de VO_2 . En lo que respecta a la elevada intensidad de ejercicio, esta es indicativa de que la prueba exige unos requerimientos metabólicos y cardiovasculares muy altos debido a que se recluta una gran masa muscular en relación al ejercicio en cicloergómetro.¹⁰⁵ Durante la 6MWT se produce una distribución de las cargas a mayor número de unidades motoras tanto de miembros inferiores, superiores como del tronco generando una demanda global de O_2 mayor que en el ejercicio localizado pero, produciendo menor concentración de lactato y CO_2 en sangre debido que el trabajo por unidad de masa muscular activa, es menor. En consecuencia, la demanda ventilatoria durante la 6MWT será menor, produciéndose una mayor tolerancia por parte del paciente. La marcha es además un movimiento más eficiente especialmente en personas mayores que no están acostumbradas al ejercicio de pedaleo.¹⁰⁶ Las respuestas fisiológicas a la 6MWT ponen de manifiesto la acción integrada de los sistemas implicados en el transporte y utilización del O_2 , los cuales permiten un elevado pero sostenible nivel de ejercicio corporal y reflejan la alta relevancia de la prueba. Aportando información sobre los cambios a nivel muscular y por tanto más sensibilidad para detectar respuestas al ejercicio. En este sentido, podemos considerar que la 6MWT tiene la capacidad de reflejar la lenta respuesta hemodinámica y pulmonar que se observa también al analizar la cinética de oxígeno durante las pruebas de carga constante en los pacientes con EPOC. Aunque los resultados puedan parecer sorprendentes, otros

autores¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ describieron un comportamiento similar en el mismo tipo de pacientes, cuando la marcha se efectuó sobre un tapiz rodante y se comparó con ejercicios de tipo incremental.

El análisis de los resultados sugiere que aunque la intensidad de esfuerzo es elevada, al poder sostener la velocidad autoescogida por el paciente ésta es equivalente a la máxima capacidad de ejercicio sostenible o carga crítica.¹¹⁰ La carga crítica se define como la potencia que puede ser mantenida por un periodo largo de tiempo sin claudicar.¹¹¹ En uno de los estudios de esta tesis comprobamos que la velocidad autoescogida durante la 6MWT era comparable a la velocidad crítica o velocidad máxima de marcha que puede ser mantenida por un tiempo indefinido. La velocidad crítica determina la carga realizada durante la marcha y la acomodación metabólica de los pacientes a la misma. Cuando se analiza la marcha en sujetos sanos, se observa una relación casi lineal entre el VO_2 y la velocidad. Esta relación es un factor indicativo de la economía del movimiento, donde a velocidades más rápidas, la marcha es menos eficiente y la pendiente tiende a verticalizarse para señalar un aumento desproporcionado del coste energético (VO_2) con respecto a la velocidad.⁷² Se puede especular que la velocidad crítica realizada por los pacientes puede hallarse en el punto de inflexión entre consumo y velocidad, de tal manera que esta última podría ser la más eficiente o económica para el sujeto y, por algún mecanismo desconocido, posiblemente por la adaptación al medio realizada durante años, el paciente es capaz de autoseleccionarla de forma espontánea. Durante la 6MWT la carga impuesta y en consecuencia, el consumo de O_2 , viene determinado por tres variables: el peso corporal, la velocidad de marcha y la economía o eficiencia mecánica de la marcha.⁷² El comportamiento de las

tres a lo largo de la prueba va a determinar la variabilidad o constancia de la carga. En lo que respecta al peso corporal, es invariable durante la prueba, teniendo un comportamiento comparable a una resistencia isotónica o constante por lo que no puede modificar la carga global.¹¹² La velocidad puede variar a lo largo de la prueba ya que es autoimpuesta por el propio sujeto, y no hay ningún medio directo de control o regulación de la misma. Al analizarla, hemos observado al igual que otros autores,¹¹³ que la velocidad es prácticamente constante. Respecto a la eficiencia mecánica, condiciona la respuesta fisiológica puesto que tiene una clara significación en la estimación del coste energético de la misma.¹¹⁴ En sujetos sanos, se ha observado que la longitud óptima de zancada se selecciona de forma espontánea a lo largo de años de caminar. Intentar modificarla para mantener una determinada velocidad, da lugar a efectos contraproducentes para la economía del ejercicio, repercutiendo directamente en el consumo de oxígeno.⁷² Este efecto corrobora la coincidencia entre la velocidad crítica y la autoimpuesta durante la 6MWT. La velocidad crítica es un valor añadido a la respuesta fisiológica de la prueba, aportando mayor solidez a esta última.

Para minimizar al máximo el efecto de distorsión o ruido que de las tres variables pueda derivarse, se ha comprobado que realizar una prueba previa para facilitar el aprendizaje y la sincronización de la marcha,¹¹⁵ o reducir al máximo el número de giros disminuye considerablemente la variabilidad entre pruebas. Por otra parte, el trazado de la prueba, tiene una clara influencia en la distancia total caminada y por tanto, en los resultados.¹¹⁶ En el caso de los estudios presentados en esta tesis doctoral, y para poder comparar las respuestas fisiológicas y la velocidad de marcha en las distintas pruebas

(6MWT, *Shuttle test* y marcha a velocidad crítica) éstas se realizaron en corredores de idénticas características. Las razones expuestas nos han permitido demostrar que la variabilidad de los requerimientos metabólicos entre pacientes se establece esencialmente a partir de la velocidad escogida y de la eficiencia mecánica del paso. Sin embargo, al no producirse modificación significativa de ninguna de las variables durante la marcha, se puede afirmar que se trata de una prueba a carga constante. Esta hipótesis se confirma en otros estudios que encontraron respuestas similares tanto en sujetos sanos,¹¹² como en pacientes cardiovasculares¹¹⁷ y en pacientes con hipertensión pulmonar arterial.¹¹⁸

Diversos estudios han demostrado que la prueba de seis minutos es altamente sensible a la severidad de la enfermedad^{119;120} y a su evolución.¹²¹ La relación entre las respuestas fisiológicas de la 6MWT y la velocidad crítica puede justificar en parte, la relación existente entre la tolerancia al esfuerzo medida con la 6MWT y el estado evolutivo de la enfermedad. La 6MWT evalúa directamente la influencia de la afectación multisistémica en la capacidad de ejercicio submáximo. En este sentido, la relación observada en uno de los estudios presentados, donde el análisis multivariado tomando la prueba de seis minutos como variable independiente y relacionándola con parámetros como la V_E máxima, Lac pico y recuperación de [PCR], permite explicar el papel de los factores periféricos en el ejercicio submáximo y por ende, en la 6MWT. La medición repetida de la prueba, puede ayudar a describir cambios clínicos no detectados mediante la función pulmonar debido a su origen multisistémico. Aporta además una información muy sensible en la evaluación secuencial de la

enfermedad.¹²¹ Estos resultados justifican y consolidan el uso de la prueba de marcha de seis minutos en la clínica diaria.

Al comparar las pruebas de marcha con las de laboratorio, se pone en evidencia que juegan roles diferentes pero complementarios. Existen evidencias suficientes para demostrar que las segundas, por su estandarización y control de parámetros, son mucho más fiables para determinar la capacidad máxima y submáxima de ejercicio, así como para analizar el comportamiento de las distintas variables fisiológicas. El papel que pueden jugar las pruebas de ejercicio de campo en la evaluación de la EPOC, concretamente la 6MWT, está sobre todo relacionado con: a) comparación de efectos pre post-tratamiento; b) detectar el estado funcional y c) predecir la morbilidad y mortalidad.⁴¹ Además recientemente, Casanova i colaboradores han observado que en la evolución de la enfermedad, la 6MWT es más sensible que el FEV₁ para detectar cambios en los pacientes graves.¹²¹ Por otro lado, la 6MWT tiene la ventaja de evaluar una actividad desarrollada diariamente por los pacientes, como es caminar, aportando información complementaria a la prueba de ejercicio incremental convencional sin pretender bajo ningún concepto reemplazarla. La 6MWT es por si misma fácil de administrar, muy bien tolerada y la que mejor refleja las actividades de la vida diaria.¹²² También, se ha demostrado más sensible respecto a la prueba de esfuerzo incremental con cicloergómetro en detectar la hipoxemia inducida por ejercicio y en valorar la necesidad de oxigenoterapia ambulatoria.¹⁰⁹ Así mismo, la distancia caminada en el 6MWT ha presentado una buena correlación con el VO_{2pico}¹²³ y con la calidad de vida relacionada con la salud.³³ Además, por

tratarse de una prueba submáxima es altamente sensible en detectar cambios después de ciertas intervenciones terapéuticas, como la rehabilitación respiratoria³⁵ observándose, que los cambios en la distancia caminada durante la 6MWT tienen una buena correlación con los cambios en la percepción de disnea.¹²⁴ La 6MWT es una prueba ampliamente utilizada en la evaluación de la tolerancia al ejercicio en pacientes con EPOC usándose aproximadamente, en el 80 % de los programas de rehabilitación pulmonar en los EE.UU.³⁶

Quedan todavía aspectos que deben ser considerados en futuras investigaciones para poder mejorar nuestra percepción sobre el papel de la 6MWT en la clínica. Entre otros, sus indicaciones en la monitorización del progreso de la EPOC, evaluación del efecto de diferentes intervenciones y el potencial de predicción de la prueba. Un primer aspecto a considerar es si la distancia caminada debe ser considerada la única variable diana para la evaluación de la capacidad de ejercicio en estos pacientes. En este sentido, Carter y colaboradores¹²⁵ proponen el cálculo de la carga o trabajo producido durante la prueba de seis minutos (6MWORK) estimado a partir del producto entre la distancia caminada (velocidad) y la masa corporal. El 6MWORK permite una fácil conversión con los índices de consumo calórico, y se demuestra mucho más sensible y específico que la distancia caminada. Dicha aproximación sería válida siempre que no se considere el impacto de la eficiencia del paso durante la marcha, ya que como se ha comentado anteriormente, la carga no sólo es el producto de la velocidad por la masa. Otros elementos que ayudan a la interpretación de los resultados son: la pulsioximetría que proporciona una estimación de la oxigenación arterial

durante el ejercicio y la frecuencia cardíaca, que nos aporta información sobre la función cardiovascular. Ambas variables tienen como ventaja que se pueden medir fácilmente, se pueden almacenar, y una vez analizadas permiten realizar un seguimiento de la curva. Sin embargo, en ninguno de los dos casos, obtendremos una medición directa del consumo de O_2 . En consecuencia, solo se trata de aproximaciones a la evaluación de la respuesta fisiológica producida durante la marcha. En los trabajos incluidos en esta tesis, se realizaron mediciones del VO_2 durante la 6MWT, con equipos altamente sofisticados. Esto permitió tener una estimación directa de las diferentes variables y poder trazar el perfil de la respuesta fisiológica de forma precisa. El inconveniente es que el acceso a estos equipos es difícil en la clínica debido al coste actual y sofisticación. Sin embargo, el desarrollo de la tecnológica nos permite vislumbrar a corto plazo, la posibilidad de medir de forma ambulatoria variables fisiológicas, como el VO_2 , la V_E , la FC o la velocidad, entre otras. Si estos sistemas, hoy día ya existentes, mejoran su sensibilidad y disminuyen el coste, pasaran a ser elementos convencionales en la evaluación de las variables de ejercicio durante las pruebas clínicas de tolerancia al ejercicio. De esta manera, será posible objetivar de forma directa la carga impuesta durante la 6MWT y por tanto, obtener una mayor fiabilidad en los resultados y minimizar los elementos que pueden producir variabilidad.

FUNCIÓN MUSCULAR EN LA EPOC

En los estudios de esta tesis efectuados con pacientes con EPOC en situación clínica estable, se ha observado una importante disminución de la fuerza muscular periférica. Estos resultados ya descritos por otros

investigadores^{19;45;126} pueden explicarse cuando se relaciona la fuerza con la masa muscular. Un primer aspecto a considerar es que mayoritariamente los pacientes con EPOC, a pesar de mantener una masa corporal normal presentan como característica, una pérdida de la masa muscular periférica¹²⁷ observándose en un subgrupo de sujetos, una disminución de la masa corporal global.¹²⁸ La fuerza que un músculo puede desarrollar es directamente proporcional a la masa del mismo por lo tanto, al disminuir la masa muscular disminuye la fuerza. Un análisis minucioso llevado a cabo por Bernard y colaboradores, demostró que cuando se normaliza la masa de mediante del índice de masa muscular y se comparan pacientes EPOC con sujetos sanos, la fuerza resultante es igual entre ambos grupos.¹⁹ Estos resultados confirman que desde el punto de vista de la fuerza, el aparato contráctil en la EPOC está preservado⁶⁰ y que la pérdida de fuerza, se debe esencialmente a la disminución del tamaño de las fibras derivada de la pérdida de masa muscular. Esta observación es importante porque sugiere que si se pudiera recuperar la masa muscular de los pacientes, se podría recuperar la fuerza. En este sentido, se puede concluir que la preservación de la capacidad de fuerza está relacionada además de la masa con la distribución de fibras. Al comparar la morfología muscular de los pacientes EPOC con los sujetos sanos, aparece una menor proporción de fibras tipo I y mayor de tipo II.⁵⁴ Esta composición favorece el desarrollo de la fuerza máxima a expensas de disminuir la resistencia e incrementar la fatiga.^{129;130} En lo que respecta a la resistencia muscular de los pacientes estudiados y al igual que otros autores, se observó una marcada disminución de la resistencia respecto a los sanos.^{45;63} A diferencia de la fuerza, esta disminución no es explicable por la pérdida de

masa debido a que al igualar la masa mediante el índice de masa muscular, observamos que la resistencia siguió siendo inferior en los pacientes EPOC. Los factores que pueden determinar una pérdida de la capacidad de resistencia son por un lado, la composición y morfología de las fibras musculares,⁵⁴ por otro, la capilarización^{54;131} y por último, su capacidad oxidativa.^{45;65;132} En la EPOC concretamente, se produce un aumento de la proporción de fibras tipo II y disminuye el tamaño, la capilaridad y la capacidad oxidativa de las mismas. A raíz de estas observaciones, se puede establecer una clara relación entre la resistencia, la modificación del aparato contráctil y sobretodo, el metabolismo de contracción muscular. Por tanto en la EPOC, independientemente de la masa, la disfunción muscular intrínseca produce una pérdida evidente de la capacidad de resistencia muscular periférica que se traduce en una disminución de la resistencia corporal global observándose, una disminución de la resistencia muscular incluso en pacientes EPOC moderados o leves y con una actividad física normal.⁶⁴ En este estudio observamos que la resistencia está directamente influenciada por variables vinculadas al metabolismo muscular periférico y que estas a su vez, permiten explicar la respuesta de los pacientes a la prueba de marcha de seis minutos. Estos hallazgos nos permiten reflexionar entorno al papel que pueden jugar elementos como el tiempo de recuperación de la fosfocreatina, la concentración de lactato en sangre y la respuesta de la cinética de oxígeno. La relación hallada entre la 6MWT y estas variables, demuestra que en la EPOC, a parte de la limitación ventilatoria existen elementos periféricos relacionados con el metabolismo de contracción muscular que condicionan la capacidad de tolerancia a ejercicios submáximos o de resistencia. Estos hallazgos se confirmaron en el estudio de evaluación

del entrenamiento mediante pruebas de ejercicio submáximo. En él observamos que el grupo de pacientes que no aumentaban la V_E pico durante el ejercicio incremental, por el contrario si obtenían mejoras significativas en el de ejercicio submáximo a carga constante, mejorando al igual que los otros EPOC, la cinética de oxígeno, la [PCr] y la distancia caminada durante la 6MWT. Si consideramos la prueba de seis minutos como una prueba de resistencia global, la disminución de la distancia total caminada, no era producida solamente por una limitación ventilatoria sino por la incapacidad de los sistemas en distribuir y utilizar el O_2 a nivel periférico, y en la dificultad de eliminar los productos derivados de la contracción muscular. En lo que respecta al tiempo de recuperación de la fosfocreatina, éste refleja la oxigenación celular y la capacidad oxidativa mitocondrial. La mejora de la [Pcr] después de un programa de entrenamiento, puede ser considerada un claro reflejo de las adaptaciones musculares. Por otra parte, una disminución de la resistencia estará vinculada a una rápida aparición de fatiga. Mador y colaboradores confirmaron la aparición de fatiga contráctil durante el ejercicio en pacientes con EPOC.^{12;69} La fatiga, se asocia generalmente a un desbalance metabólico¹⁸ y está relacionada con la proporción de fibras de tipo I y la actividad enzimática en las más oxidativas.^{20;45} Los problemas en el transporte y utilización celular de oxígeno son los que van a determinar una alteración de la bioenergética celular en estos pacientes y en consecuencia, de la capacidad de resistencia. Se ha observado además, que la aparición de la fatiga no se correlaciona con las variables convencionales de la función pulmonar⁴⁵ y cuando se administra un fármaco broncodilatador, a pesar de la mejoría ventilatoria en un subgrupo de pacientes con EPOC no se produce un retraso en el tiempo de aparición de

fatiga.²¹. Este hecho indica que la disminución de la resistencia muscular es independiente tanto de la masa muscular como de la preservación de la función pulmonar.⁶⁴

Una de las limitaciones de los estudios llevados a cabo en esta tesis doctoral es que no se realizó una estimación directa de la fatiga. Sin embargo, como ya se ha comentado anteriormente, la literatura científica sugiere que en la EPOC el ejercicio induce un elevado nivel de fatiga por los cambios en el perfil enzimático y en la capilarización.^{20;21} Por lo tanto, la resistencia y la fatiga dependen de factores relacionados con la bioenergética del músculo y son independientes de la masa del mismo, teniendo un impacto muy importante en la tolerancia al ejercicio. Estos elementos nos permiten extrapolar que las mediciones de la resistencia muscular realizadas en nuestros estudios, evalúan de forma indirecta la aparición de fatiga.

VALIDEZ Y FIABILIDAD DE LOS CUESTIONARIOS EN LA EVALUACIÓN DE LAS ACTIVIDADES DE LA VIDA DIARIA

Partiendo de la base de que el sedentarismo juega un rol fundamental en la evolución de la enfermedad, el último trabajo presentado en esta tesis doctoral analiza la validez de los cuestionarios de actividades de la vida diaria como elemento de evaluación del nivel de actividad física en los enfermos con EPOC. Este estudio demuestra la fiabilidad de las versiones españolas evaluadas y en lo que respecta a su validez, y determina la existencia de correlaciones

estadísticamente significativas entre los cuestionarios y la evaluación clínica de la capacidad de ejercicio y la calidad de vida.

Los cuestionarios de actividades de la vida diaria deben reunir una serie de características que permitan conocer con precisión el comportamiento de un sujeto. Según Shephard, estas deben medir: la frecuencia y duración de las actividades, su temporalización, la cantidad de actividad física realizada, su modalidad (anaeróbico o de resistencia) y los factores ambientales relacionados.¹³³ El conjunto de todos estos factores facilita la interpretación de los datos obtenidos pero sobretodo, proporciona una información exhaustiva del comportamiento y evolución del paciente. Se ha demostrado que estas mediciones tienen valor para indicar las condiciones en las cuales el aumento de actividad física diaria puede ser beneficioso y también, para la monitorización de los cambios de la actividad tanto de una población como de un sujeto concreto.¹³³ En lo que respecta a los cuestionarios evaluados, se observó que el específico de enfermedades respiratorias, al ser cerrado, no permite la evaluación de la temporalización, el tipo de ejercicio ni el entorno en el que se realiza. Este puede ser un elemento determinante en la moderada relación existente con la capacidad de tolerancia al esfuerzo. Otro aspecto a considerar en las correlaciones obtenidas, es que se pone de manifiesto la necesidad de disponer de elementos de evaluación de las AVD más precisos y objetivos, puesto que los resultados denotan la subjetividad de los cuestionarios en la evaluación de la disnea e intensidad de las actividad físicas. Además, existe una limitación metodológica ya que no se hizo un seguimiento de los pacientes mediante los cuestionarios. Por tanto, es difícil poder

extrapolar su eficacia en la detección del aumento del sedentarismo y/o el declive de la función pulmonar.

A raíz de estos resultados, se podrían considerar los cuestionarios, como un elemento adicional de la evaluación, que no aporta una información relevante de la capacidad física de los sujetos con EPOC. Por tanto, incluso cabría la posibilidad de cuestionar su uso teniendo en consideración el tiempo requerido para aplicarlos y la poca información novedosa que pueden aportar. Por tanto, un punto de vista puramente fisiológico, de laboratorio, los cuestionarios no tienen muchos elementos para justificar su uso. Por el contrario, desde la perspectiva clínica, los cuestionarios de actividades de la vida diaria pueden transformarse en una herramienta muy válida para el seguimiento de la evolución de la enfermedad.¹³³ En este sentido, sabemos que los enfermos con EPOC tienen habitualmente disminuida la capacidad de realizar las AVD y ejecutan menor cantidad de actividades que los sujetos sanos.⁸³ Este fenómeno está directamente asociado, además de la limitación al movimiento, a los cambios en la ventilación y a la percepción de salud que experimentan los pacientes con EPOC.⁸¹ Por lo tanto, una evaluación precisa del sedentarismo puede facilitar el pronóstico de la enfermedad, complementando a la función pulmonar y a la capacidad de ejercicio. En algunos estudios^{49;134} se ha observado que la disminución de las actividades habituales, evaluadas por medio de cuestionarios, es un elemento muy importante para detectar el incremento de riesgo de readmisiones hospitalarias.¹⁰⁴ En este sentido, la posible combinación de resultados de los cuestionarios con la 6MWT puede ser un camino a explorar sabiendo que la distancia caminada durante la prueba de

marcha de seis minutos se correlaciona significativamente con las AVD y que las actividades diarias ligeras equivalen aproximadamente al 50% W_{peak} .⁷² Ambas mediciones, exploran la capacidad de resistencia corporal desde diferentes perspectivas.

Para concluir, el estudio demuestra una relación entre los cuestionarios y las pruebas clínicas convencionales de evaluación de la tolerancia al ejercicio, pero sólo explica una fracción pequeña de la varianza y por tanto, cabe considerarlos como una herramienta útil pero insuficiente. El rol de los cuestionarios combinado con otros sistemas cuantitativos de medición de las AVD como podómetros, acelerómetros u otros, ha de tener un papel relevante en la evaluación futura del sedentarismo en la EPOC. La combinación de estas herramientas ha de permitir efectuar una estimación directa del coste energético de las actividades físicas realizadas diariamente por el paciente. Además, puede ser utilizado para modular un cambio conductual en el estímulo, nivel e intensidad de la actividad física que debe llevar a cabo el paciente en cada fase de la enfermedad. El uso de sistemas de análisis de la actividad física diaria tiene que facilitar la monitorización clínica de la enfermedad y puede convertirse en un componente esencial en la autogestión de ésta por parte del paciente.

RESUMEN

La presente tesis doctoral aporta el primer estudio que analizó las respuestas fisiológicas durante la prueba de marcha de seis minutos en pacientes con EPOC. Los resultados indican que se trata de un protocolo de ejercicio submáximo de elevada intensidad que presenta, de forma consistente, una meseta en el consumo de oxígeno, ventilación y frecuencia cardíaca durante los últimos 3 minutos de la prueba. Este comportamiento generó la hipótesis de que la intensidad de ejercicio durante la 6MWT podría corresponder a la carga crítica del individuo. Entendemos como carga crítica, la máxima intensidad de ejercicio submáximo sostenible. Esta está próxima al consumo máximo de oxígeno aunque resulta difícil de estimar en la práctica y a menudo presenta una amplia variabilidad interindividual. En realidad, la carga crítica se corresponde con la situación en que el sistema de transporte/utilización de oxígeno se ajusta a la demanda bioenergética del organismo y, por tanto, presenta una cierta sostenibilidad en el tiempo.

El segundo estudio de la tesis se diseñó para evaluar dicha hipótesis y los resultados obtenidos parecen confirmarla. En consecuencia, aporta elementos de carácter fisiológico que dan soporte a los datos clínico-epidemiológicos indicativos de un alto valor pronóstico de la 6MWT. Estos resultados son altamente estimulantes en lo que respecta a la utilización de la 6MWT como prueba estándar de evaluación de la tolerancia al ejercicio de una forma extensiva en la clínica. En este sentido, se debería entender como una prueba complementaria a la evaluación de la tolerancia al ejercicio efectuada en los

Laboratorios de Función Pulmonar. La relativa buena reproducibilidad y practicabilidad de la 6MWT abonan este planteamiento.

Un problema práctico en los programas de rehabilitación pulmonar es la evaluación de los casos llamados no respondedores. El tercer estudio de la tesis aborda este problema desde una perspectiva fisiológica utilizando pruebas cuya aplicabilidad en la clínica resultado dudosa. Sin embargo, nos aportan datos contundentes confirmando que aún y existir pacientes no respondedores a nivel de pulmonar, todos los enfermos estudiados presentaron una buena respuesta muscular al programa de entrenamiento físico. Esto plantea el reto de identificar pruebas utilizables en el ámbito clínico para evaluar de forma no invasiva y fácil los cambios en la respiración muscular generados por el entrenamiento. Este estudio, se acompaña de un cuarto manuscrito en el que se analizan las relaciones entre la masa y la resistencia musculares. En dicho trabajo también se analiza la contribución relativa de los componentes centrales (pulmonares) y periféricos en la tolerancia al ejercicio.

En el último estudio presentado en esta tesis se evalúa el papel de dos cuestionarios para el análisis de la actividad física. En él, se confirma que los pacientes con EPOC presentaban un importante grado de sedentarismo. Durante estos últimos años, la importancia del factor actividad física diaria en el curso de la enfermedad y la utilización de recursos sanitarios ha sido bien demostrada en la literatura. Nuestro estudio valida los cuestionarios utilizados pero al mismo tiempo pone en evidencia algunas de las limitaciones de este tipo de herramientas para cuantificar la actividad física. Esto plantea su papel complementario con tecnologías actuales que nos permiten una medición directa de la actividad física.

CONCLUSIONES

1. En los pacientes con EPOC, la 6MWT supone una carga de ejercicio constante de elevada intensidad próxima a los valores pico pero sostenible en el tiempo. Llama la atención el comportamiento estable de la mayoría de las principales variables fisiológicas (VO_2 , V_E , FC), a partir de la mitad de la prueba.
2. El comportamiento en meseta de estas variables se explica porque la velocidad autoimpuesta por los pacientes fue equivalente a la velocidad crítica. En los sujetos con EPOC, se puede considerar la 6MWT como una prueba indicativa de la capacidad máxima de ejercicio sostenible.
3. Los pacientes con EPOC clásicamente considerados “no respondedores” al entrenamiento físico no presentan aumento de la $V_{E\text{pico}}$ (o $VO_{2\text{pico}}$) después de un programa de rehabilitación. Sin embargo, los cambios adaptativos a nivel muscular son equivalentes a los observados en los pacientes con una buena respuesta cardiopulmonar al entrenamiento de resistencia.
4. En los pacientes con EPOC en situación estable, la disminución de la resistencia muscular es independiente de la masa muscular y está relacionada con la función respiratoria a nivel del músculo esquelético. La resistencia muscular representa una contribución cuantitativamente menor, pero significativa, a la tolerancia al ejercicio en estos pacientes.

5. El estudio efectuado ha permitido la validación de dos tipos de cuestionarios de actividad física. Sin embargo, los resultados obtenidos ponen de manifiesto la necesidad de incorporar sistemas directos de evaluación clínica del sedentarismo en la EPOC.

APLICABILIDAD DE LOS RESULTADOS

1. A partir de lo expuesto en esta tesis doctoral, existen evidencias suficientes para poder justificar la realización de pruebas de tolerancia al esfuerzo fuera del laboratorio de fisiología del ejercicio. La prueba de marcha de seis minutos, el shuttle test y las pruebas de fuerza o resistencia muscular, ofrecen al clínico la posibilidad de medir la capacidad de ejercicio en situaciones simples, fácilmente asequibles y con un elevado nivel de fiabilidad. En ningún caso tienen que ser un sustituto de las pruebas convencionales de laboratorio pero si que pueden ser un complemento cuando no existe la posibilidad de realizar una medición más sofisticada.
2. La relevancia del análisis del sedentarismo de los pacientes con EPOC y su relación con la evolución de la enfermedad es de extrema importancia. La elevada aplicabilidad de los cuestionarios de actividad física en la evaluación clínica, permite detectar de forma rápida a pacientes susceptibles de desarrollar complicaciones relacionadas con la severidad y el sedentarismo. La combinación con sistemas objetivos de medición ha de permitir un seguimiento clínico eficaz de la evolución de la enfermedad.
3. Los programas de rehabilitación pulmonar son un tratamiento esencial de la EPOC sin embargo, estos programas deben demostrar su aplicabilidad en el sistema sanitario de cada comunidad. En este sentido, es importante la realización de estudios de coste-eficacia que justifiquen su viabilidad dentro del sistema sanitario. Las pruebas

simples para la evaluación de la capacidad de tolerancia al esfuerzo estudiadas en esta tesis, por su fiabilidad y bajo coste pueden ser fácilmente incorporadas en el análisis de los costes y beneficios de la rehabilitación pulmonar.

PERSPECTIVAS DE FUTURO

Los resultados obtenidos en los trabajos presentados en esta tesis doctoral generan nuevos interrogantes que constituyen retos para futuras investigaciones.

1. Determinar con precisión que tipo de pruebas se deben realizar para evaluar la capacidad de ejercicio en función del estadio de la enfermedad. A partir de la incorporación de los nuevos avances tecnológicos, determinar que sistemas de medición del consumo y cinética de oxígeno pueden ser incorporados en la clínica que combinen portabilidad, fiabilidad y bajo coste.
2. Analizar las pruebas clínicas de ejercicio que permiten una evaluación precisa y simple de la capacidad de resistencia corporal y muscular. En este sentido, determinar la relación entre la resistencia y las actividades de la vida diaria. Establecer protocolos de evaluación para su control y seguimiento así como, entrenamientos específicos para que produzcan mejoras en las AVD y por ende, en la calidad de vida.
3. Determinar el papel del sedentarismo en la evolución de la enfermedad, las exacerbaciones y en la respuesta a los programas de rehabilitación pulmonar. Analizar nuevos sistemas de evaluación del sedentarismo en la EPOC.

ACRÓNIMOS

6MWT: prueba de marcha de seis minutos

6MWT₋₁₀: prueba de marcha de seis minutos en corredor de 10 metros

6MWT₋₉₀: prueba de marcha de seis minutos en corredor de 90 metros

6MWORK: trabajo desarrollado durante la prueba de marcha de seis minutos calculando la distancia recorrida por la masa corporal

ATS: American Thoracic Society

AVD: actividades de la vida diaria

BODE: índice de masa corporal, obstrucción, disnea y resistencia o *body mass, obstruction, dispnea and endurance index*

CP: potencia crítica o *critical power*

CO₂: dióxido de carbono

CWS: velocidad de marcha crítica o *critical walking speed*

Endur: resistencia o *endurance*

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

EPOC_{-LQ}: enfermedad pulmonar obstructiva crónica con baja masa muscular del cuádriceps

EPOC_{-NQ}: enfermedad pulmonar obstructiva crónica con masa muscular del cuádriceps normal

FC: frecuencia cardiaca

FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo

ICC: coeficiente de correlación intraclase

Isokin₋₆₀: fuerza muscular isocinética con desplazamiento angular a 60 grados por segundo

Isokin-240: fuerza muscular isocinética con desplazamiento angular a 240 grados por segundo

Lac: lactato en sangre

LCADL: london chest activities of daily living questionnaire

LT: umbral anaeróbico o *lactate treshold*

MVC: contracción voluntaria máxima

O₂: oxígeno

[PCr]: concentración de fosfocreatina

PE: prueba escaleras

RER: coeficiente respiratorio

RM: repetición máxima

RMN: resonancia magnética nuclear

RV: volumen residual

SGRQ: cuestionario de calidad de vida Saint George

ST: prueba de marcha de lanzadera o *shuttle test*

TLC: capacidad pulmonar total

V_E: volumen minuto

VCO₂: producción de dióxido de carbono

VO₂: consumo de oxígeno

VO_{2max}: consumo de oxígeno máximo

VO_{2pico}: consumo de oxígeno pico

Baecke modificado: cuestionario de actividades de la vida diaria Baecke modificado

W: carga

W_{max}: carga maxima

BIBLIOGRAFÍA

1. Pawels, R. and GOLD committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. National Heart, Lung and Blood Institute and World Health Organization. 2001.
2. Celli, B. R. and W. MacNee. 2004. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 23:932-946.
3. Pena, V. S., M. Miravittles, R. Gabriel, C. A. Jimenez-Ruiz, C. Villasante, J. F. Masa, J. L. Viejo, and L. Fernandez-Fau. 2000. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest* 118:981-989.
4. Domingo-Salvany, A., R. Lamarca, M. Ferrer, J. Garcia-Aymerich, J. Alonso, M. Felez, A. Khalaf, R. M. Marrades, E. Monso, J. Serra-Batlles, and J. M. Anto. 2002. Health-related quality of life and mortality in male patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 166:680-685.
5. Celli, B. R., C. G. Cote, J. M. Marin, C. Casanova, d. O. Montes, R. A. Mendez, P. Pinto, V, and H. J. Cabral. 2004. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 350:1005-1012.

6. Oga, T., K. Nishimura, M. Tsukino, S. Sato, and T. Hajiro. 2003. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status. *Am J Respir Crit Care Med* 167:544-549.
7. Bowen, J. B., J. J. Votto, R. S. Thrall, M. C. Haggerty, R. Stockdale-Woolley, T. Bandyopadhyay, and R. L. ZuWallack. 2000. Functional status and survival following pulmonary rehabilitation. *Chest* 118:697-703.
8. Hamilton, A. L., E. Summers, N. L. Jones, and K. J. Killian. 1996. Symptom intensity and subjective limitations to exercise in cardiorespiratory disorders. *Chest* 110:1255-1263.
9. Gosselink, R., T. Troosters, and M. Decramer. 1996. Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 153:976-980.
10. Mahler, D. A. and A. Harver. 1992. A factor analysis of dyspnea ratings, respiratory muscle strength, and lung function in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 145:467-470.
11. Roca, J. and Whipp, B. J. eds. Clinical Exercise Testing. Eur Respir Monograph 2, -164. 1997. European Respiratory society Journals Ltd.
12. Mador, M. J., T. J. Kufel, and L. Pineda. 2000. Quadriceps fatigue after cycle exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 161:447-453.

13. Sala, E., J. Roca, R. M. Marrades, J. Alonso, J. M. Gonzalez de Suso, A. Moreno, J. Barbera, J. Nadal, Ll. Jover, R. Rodriguez-Roisin, and P. D. Wagner. 1999. Effects of endurance training on skeletal muscle bioenergetics in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 159:1726-1734.
14. Engelen, M. P., A. M. Schols, J. D. Does, H. R. Gosker, N. E. Deutz, and E. F. Wouters. 2000. Exercise-induced lactate increase in relation to muscle substrates in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 162:1697-1704.
15. O'Donnell, D. E., M. Lam, and K. A. Webb. 1999. Spirometric correlates of improvement in exercise performance after anticholinergic therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 160:542-549.
16. Killian, K. J., P. Leblanc, D. H. Martin, E. Summers, N. L. Jones, and E. J. M. Campbell. 1992. Exercise capacity and ventilatory, circulatory, and symptom limitation in patients with chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 146:935-940.
17. Gosker, R. H., E. F. Wouters, G. J. Van der Vusse, and A. M. W. J. Schols. 2000. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure: underlying mechanisms and therapy perspectives. *Am J Clin Nutr* 71:1033-1047.

18. American Thoracic Society and European Respiratory Society. 1999. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 159:s1-s40.
19. Bernard, S., P. Leblanc, F. Whittom, G. Carrier, J. Jobin, R. Belleau, and F. Maltais. 1998. Peripheral Muscle Weakness in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 158:629-634.
20. Saey, D., A. Michaud, A. Couillard, C. H. Cote, M. J. Mador, P. Leblanc, J. Jobin, and F. Maltais. 2005. Contractile fatigue, muscle morphometry, and blood lactate in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 171:1109-1115.
21. Saey, D., R. Debigare, P. Leblanc, M. J. Mador, C. H. Cote, J. Jobin, and F. Maltais. 2003. Contractile leg fatigue after cycle exercise: a factor limiting exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 168:425-430.
22. Roca, J., Weisman, I. M., Palange, P., and Whipp, B. Clinical Exercise Testing. Roca, J. and Whipp, B. European Respiratory Monograph [Capitulo 5], 88-114. 1997.
23. Moritani, T., A. Nagata, H. A. deVries, and M. Muro. 1981. Critical power as a measure of physical work capacity and anaerobic threshold. *Ergonomics* 24:339-350.
24. Hill, D. W. 1993. The critical power concept. A review. *Sports Med* 6:237-254.

25. Monod, H. and J. Scherrer. 1965. The work capacity of synergic group. *Ergonomics* 339-350.
26. Wasserman, K., J. E. Hansen, D. Y. Sue, and B. J. Whipp. 1987. Principles of exercise testing and interpretation. Lea and Febiger, Philadelphia. 1-274.
27. Whipp, B. J., S. A. Ward, N. Lamarra, J. A. Davis, and K. Wasserman. 1982. Parameters of ventilatory and gas exchange dynamics during exercise. *J Appl Physiol* 52:1506-1513.
28. Whipp, B. J. and K. Wasserman. 1972. Oxygen uptake kinetics for various intensities of constant-load work. *J Appl Physiol* 33:351-356.
29. O'Donnell, D. E., M. Lam, and K. A. Webb. 1998. Measurement of symptoms, lung hyperinflation, and endurance during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 158:1557-1565.
30. O'Donnell, D. E., C. D'Arsigny, and K. A. Webb. 2001. Effects of hyperoxia on ventilatory limitation during exercise in advanced chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 163:892-898.
31. Solway, S., D. Brooks, Y. Lacasse, and S. Thomas. 2001. A qualitative systematic overview of the measurement properties of functional walk tests used in the cardiorespiratory domain. *Chest* 119:256-270.

32. Gerardi, D. A., L. Lovett, M. L. Benoit-Connors, J. Z. Reardon, and R. L. ZuWallack. 1996. Variables related to increased mortality following outpatient pulmonary rehabilitation. *Eur Respir J* 9:431-435.
33. Guyatt, G. H., M. Townsend, J. Keller, J. Singer, and S. Nogradi. 1991. Measuring functional status in chronic lung disease: conclusions from a randomized control trial. *Respir Med* 85 Suppl B:17-21.
34. Szekely, L. A., D. A. Oelberg, C. Wright, D. C. Johnson, J. Wain, B. Trotman-Dickenson, J. A. Shepard, D. J. Kanarek, D. Systrom, and L. C. Ginns. 1997. Preoperative predictors of operative morbidity and mortality in COPD patients undergoing bilateral lung volume reduction surgery. *Chest* 111:550-558.
35. Lacasse, Y., L. Brosseau, S. Milne, S. Martin, E. Wong, G. H. Guyatt, and R. S. Goldstein. 2002. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* CD003793.
36. Elpern, E. H., D. Stevens, and S. Kesten. 2000. Variability in performance of timed walk tests in pulmonary rehabilitation programs. *Chest* 118:98-105.
37. Enright, P. L. and D. L. Sherril. 1998. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med* 158:1384-1387.
38. Troosters, T., R. Gosselink, and M. Decramer. 1999. Six minute walking distance in healthy elderly subjects. *Eur Respir J* 14:270-274.

39. Gibbons, W. J., N. Fruchter, S. Sloan, and R. D. Levy. 2001. Reference values for a multiple repetition 6-minute walk test in healthy adults older than 20 years. *J Cardiopulm Rehabil* 21:87-93.
40. Redelmeier, D. A., A. M. Bayoumi, R. S. Goldstein, and G. H. Guyatt. 1997. Interpreting small differences in functional status: the Six Minute Walk test in chronic lung disease patients. *Am J Respir Crit Care Med* 155:1278-1282.
41. 2002. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 166:111-117.
42. Singh, S. J., M. D. L. Morgan, S. Scott, D. Walters, and A. E. Hardman. 1992. Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airflow obstruction. *Thorax* 47:1019-1024.
43. Morales, F. J., T. Montemayor, and A. Martinez. 2000. Shuttle versus six-minute walk test in the prediction of outcome in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 76:101-105.
44. Pollock, M., J. Roa, J. Benditt, and B. Celli. 1993. Estimation of ventilatory reserve by stair climbing. A study in patients with chronic airflow obstruction. *Chest* 104:1378-1383.
45. Allaire, J., F. Maltais, J. F. Doyon, M. Noel, P. Leblanc, G. Carrier, C. Simard, and J. Jobin. 2004. Peripheral muscle endurance and the oxidative profile of the quadriceps in patients with COPD. *Thorax* 59:673-678.

46. Decramer, M., R. Gosselink, T. Troosters, and R. Schepers. 1998. Peripheral muscle weakness is associated with reduced survival in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 157:A19.
47. Decramer, M., L. E. Gosselink, T. Troosters, and M. Verschueren. 1997. Muscle weakness is related to utilization of health care resources in COPD patients. *Eur Respir J* 10:417-423.
48. Martinez-Llorens, J. M., M. Orozco-Levi, M. J. Masdeu, C. Coronell, A. Ramirez-Sarmiento, C. Sanjuas, J. M. Broquetas, and J. Gea. 2004. Global muscle dysfunction and exacerbation of COPD: a cohort study. *Med Clin* 122:521-527.
49. Garcia-Aymerich, J., E. Farrero, M. A. Felez, J. Izquierdo, R. M. Marrades, and J. M. Anto. 2003. Risk factors of readmission to hospital for a COPD exacerbation: a prospective study. *Thorax* 58:100-105.
50. Domingo-Salvany, A., R. Lamarca, M. Ferrer, J. Garcia-Aymerich, J. Alonso, M. Felez, A. Khalaf, R. M. Marrades, E. Monso, J. Serra-Batlles, and J. M. Anto. 2002. Health-related quality of life and mortality in male patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 166:680-685.
51. Maltais, F., A. A. Simard, C. Simard, J. Jobin, P. Desgagnes, and P. Leblanc. 1996. Oxidative capacity of the skeletal muscle and lactic acid kinetics during exercise in normal subjects and in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 153:288-293.

52. Gosker, H. R., H. van Mameren, P. J. van Dijk, M. P. Engelen, G. J. Van der Vusse, E. F. Wouters, and A. M. Schols. 2002. Skeletal muscle fibre-type shifting and metabolic profile in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 19:617-625.
53. Gosker, H. R., P. Schrauwen, M. K. Hesselink, G. Schaart, G. J. Van der Vusse, E. F. Wouters, and A. M. Schols. 2003. Uncoupling protein-3 content is decreased in peripheral skeletal muscle of patients with COPD. *Eur Respir J* 22:88-93.
54. Whittom, F., J. Jobin, P. M. Simard, P. Leblanc, C. Simard, S. Bernard, R. Belleau, and F. Maltais. 1998. Histochemical and morphological characteristics of the vastus lateralis muscle in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Sports Exerc* 30:1467-1474.
55. Agusti, A. G., A. Noguera, J. Sauleda, E. Sala, J. Pons, and X. Busquets. 2003. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 21:347-360.
56. Schols, A. M. W. J., W. A. Buurman, and D. M. W. E. Staal van den Brekel AJ. 1996. Evidence for a relation between metabolic derangements and increased levels of inflammatory mediators in a subgroup of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 51:19-24.
57. Pitta, F., T. Troosters, M. A. Spruit, M. Decramer, and R. Gosselink. 2005. Activity monitoring for assessment of physical activities in daily life

- in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Phys Med Rehabil* 86:1979-1985.
58. Ivy, J. L., R. T. Withers, G. Brose, B. D. Maxwell, and D. L. Costill. 1981. Isokinetic contractile properties of the quadriceps with relation to fiber type. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 47:247-255.
59. Man, W. D., M. G. Soliman, D. Nikoietou, M. L. Harris, G. F. Rafferty, N. Mustfa, M. I. Polkey, and J. Moxham. 2003. Non-volitional assessment of skeletal muscle strength in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 58:665-669.
60. Debigaré, R., Cote, C., Hould, S-F, Leblanc, P., and Maltais, F. In vitro contractile properties of vastus lateralis in patients with COPD and control subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 161, A116. 2000.
Ref Type: Abstract
61. Bernard, S., F. Whittom, P. Leblanc, J. Jobin, R. Belleau, C. Berube, G. Carrier, and F. Maltais. 1999. Aerobic and strength training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 159:896-901.
62. Ivy, J. L., D. L. Costill, and B. D. Maxwell. 1980. Skeletal muscle determinants of maximum aerobic power in man. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 44:1-8.
63. Serres, I., V. Gautier, A. Varray, and C. Prefaut. 1998. Impaired skeletal muscle endurance related to physical inactivity and altered lung function in COPD patients. *Chest* 113:900-905.

64. Coronell, C., M. Orozco-Levi, R. Mendez, A. Ramirez-Sarmiento, J. B. Galdiz, and J. Gea. 2004. Relevance of assessing quadriceps endurance in patients with COPD. *Eur Respir J* 24:129-136.
65. Couillard, A., F. Maltais, D. Saey, R. Debigare, A. Michaud, C. Koechlin, P. Leblanc, and C. Prefaut. 2003. Exercise-induced quadriceps oxidative stress and peripheral muscle dysfunction in COPD patients. *Am J Respir Crit Care Med* 167:1664-1669.
66. Larsson, L., L. Edstrom, B. Lindegren, L. Gorza, and S. Schiaffino. 1991. MHC composition and enzyme-histochemical and physiological properties of a novel fast-twitch motor unit type. *Am J Physiol* 261:C93-101.
67. Fitts, R. H. 1996. Muscle fatigue: the cellular aspects. *Am J Sports Med* 24:S9-13.
68. Green, H. J. 1997. Mechanisms of muscle fatigue in intense exercise. *J Sports Sci* 15:247-256.
69. Mador, M. J., T. J. Kufel, L. A. Pineda, A. Steinwald, A. Aggarwal, A. M. Upadhyay, and M. A. Khan. 2001. Effect of pulmonary rehabilitation on quadriceps fatiguability during exercise. *Am J Respir Crit Care Med* 163:930-935.
70. Reid, M. B., K. E. Haack, K. M. Franchek, P. A. Valberg, L. Kobzik, and M. S. West. 1992. Reactive oxygen in skeletal muscle. I. Intracellular oxidant kinetics and fatigue in vitro. *J Appl Physiol* 73:1797-1804.

71. Serres, I., A. Varray, G. Vallet, J. P. Micallef, and C. Prefaut. 1997. Improved skeletal muscle performance after individualized exercise training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil* 17:232-238.
72. McArdle, W. D., F. L. Katch, and V. L. Katch. 1991. Exercise physiology, 3 ed. Lea & Febiger, Philadelphia.
73. Frontera, W. R., V. A. Hughes, K. J. Lutz, and W. J. Evans. 1991. A cross-sectional study of muscle strength and mass in 45- to 78-yr-old men and women. *J Appl Physiol* 71:644-650.
74. Abernethy, P., G. Wilson, and P. Logan. 1995. Strength and power assessment. Issues, controversies and challenges. *Sports Med* 19:401-417.
75. Winter, D. A., R. P. Wells, and G. W. Orr. 1981. Errors in the use of isokinetic dynamometers. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 46:397-408.
76. Greenberger, H. B. and M. V. Paterno. 1995. Relationship of knee extensor strength and hopping test performance in the assessment of lower extremity function. *J Orthop Sports Phys Ther* 22:202-206.
77. Kraemer, W. J., K. Adams, E. Cafarelli, G. A. Dudley, C. Dooly, M. S. Feigenbaum, S. J. Fleck, B. Franklin, A. C. Fry, J. R. Hoffman, R. U. Newton, J. Potteiger, M. H. Stone, N. A. Ratamess, and T. Triplett-McBride. 2002. American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults. *Med Sci Sports Exerc* 34:364-380.

78. Abernethy, P. J. and J. Jurimae. 1996. Cross-sectional and longitudinal uses of isoinertial, isometric, and isokinetic dynamometry. *Med Sci Sports Exerc* 28:1180-1187.
79. Man, W. D., J. Moxham, and M. I. Polkey. 2004. Magnetic stimulation for the measurement of respiratory and skeletal muscle function. *Eur Respir J* 24:846-860.
80. Ramirez-Sarmiento, A., M. Orozco-Levi, R. Guell, E. Barreiro, N. Hernandez, S. Mota, M. Sangenis, J. M. Broquetas, P. Casan, and J. Gea. 2002. Inspiratory muscle training in patients with chronic obstructive pulmonary disease: structural adaptation and physiologic outcomes. *Am J Respir Crit Care Med* 166:1491-1497.
81. Okubadejo, A. A., L. O'Shea, P. W. Jones, and J. A. Wedzicha. 1997. Home assessment of activities of daily living in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease on long-term oxygen therapy. *Eur Respir J* 10:1572-1575.
82. Velloso, M., S. G. Stella, S. Cendon, A. C. Silva, and J. R. Jardim. 2003. Metabolic and ventilatory parameters of four activities of daily living accomplished with arms in COPD patients. *Chest* 123:1047-1053.
83. Hugli, O., Y. Schutz, and J. W. Fitting. 1996. The daily energy expenditure in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 153:294-300.

84. Katula, J. A., W. J. Rejeski, K. L. Wickley, and M. J. Berry. 2004. Perceived difficulty, importance, and satisfaction with physical function in COPD patients. *Health Qual Life Outcomes* 2:18.
85. Jones, P. W. 2001. Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 56:880-887.
86. Neugebauer, A., P. P. Katz, and L. A. Pasch. 2003. Effect of valued activity disability, social comparisons, and satisfaction with ability on depressive symptoms in rheumatoid arthritis. *Health Psychol* 22:253-262.
87. Baecke, J. A., J. Burema, and J. E. Frijters. 1982. A short questionnaire for the measurement of habitual physical activity in epidemiological studies. *Am J Clin Nutr* 36:936-942.
88. Voorrips, L. E., A. C. Ravelli, P. C. Dongelmans, P. Deurenberg, and W. A. Van Staveren. 1991. A physical activity questionnaire for the elderly. *Med Sci Sports Exerc* 23:974-979.
89. Washburn, R. A. and H. J. Montoye. 1986. The assessment of physical activity by questionnaire. *Am J Epidemiol* 123:563-576.
90. Garrod, R., J. C. Bestall, E. A. Paul, J. A. Wedzicha, and P. W. Jones. 2000. Development and validation of a standardized measure of activity of daily living in patients with severe COPD: the London Chest Activity of Daily Living scale (LCADL). *Respir Med* 94:589-596.

91. Yohannes, A. M., Y. A. Greenwood, and M. J. Connolly. 2002. Reliability of the Manchester respiratory activities of daily living questionnaire as a postal questionnaire. *Age Ageing* 31:355-358.
92. Garrod, R., E. A. Paul, and J. A. Wedzicha. 2002. An evaluation of the reliability and sensitivity of the London Chest Activity of Daily Living Scale (LCADL). *Respir Med* 96:725-730.
93. Yohannes, A. M., R. C. Baldwin, and M. Connolly. 2002. Mortality predictors in disabling chronic obstructive pulmonary disease in old age. *Age Ageing* 31:137-140.
94. Matthews, C. E. and P. S. Freedson. 1995. Field trial of a three-dimensional activity monitor: comparison with self report. *Med Sci Sports Exerc* 27:1071-1078.
95. Eston, R. G., A. V. Rowlands, and D. K. Ingledew. 1998. Validity of heart rate, pedometry, and accelerometry for predicting the energy cost of children's activities. *J Appl Physiol* 84:362-371.
96. Fehling, P. C., D. L. Smith, S. E. Warner, and G. P. Dalsky. 1999. Comparison of accelerometers with oxygen consumption in older adults during exercise. *Med Sci Sports Exerc* 31:171-175.
97. Matthews, C. E., B. E. Ainsworth, R. W. Thompson, and D. R. Bassett, Jr. 2002. Sources of variance in daily physical activity levels as measured by an accelerometer. *Med Sci Sports Exerc* 34:1376-1381.

98. Steele, B. G., L. Holt, B. Belza, S. Ferris, S. Lakshminaryan, and D. M. Buchner. 2000. Quantitating physical activity in COPD using a triaxial accelerometer. *Chest* 117:1359-1367.
99. Leenders, N. Y. J. M., W. M. Sherman, and H. N. Nagaraja. 2000. Comparisons of four methods of estimating physical activity in adult women. *Med Sci Sports Exerc* 32:1320-1326.
100. Leenders, N. Y., T. E. Nelson, and W. M. Sherman. 2003. Ability of different physical activity monitors to detect movement during treadmill walking. *Int J Sports Med* 24:43-50.
101. 1999. Pulmonary rehabilitation-1999. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 159:1666-1682.
102. Debigare, R., C. H. Cote, and F. Maltais. 2001. Peripheral Muscle Wasting in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Clinical relevance and mechanisms. *Am J Respir Crit Care Med* 164:1712-1717.
103. Garcia-Aymerich, J., P. Lange, M. Benet, P. Schnohr, and J. M. Anto. 2007. Regular Physical Activity Modifies Smoking-related Lung Function Decline and Reduces Risk of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Population-based Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* 175:458-463.
104. Garcia-Aymerich, J., P. Lange, M. Benet, P. Schnohr, and J. M. Anto. 2006. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population based cohort study. *Thorax* 61:772-778.

105. Miles, D. S., J. B. Critz, and R. G. Knowlton. 1980. Cardiovascular, metabolic, and ventilatory responses of women to equivalent cycle ergometer and treadmill exercise. *Med Sci Sports Exerc* 12:14-19.
106. Chilibeck, P. D., D. H. Paterson, W. D. Smith, and D. A. Cunningham. 1996. Cardiorespiratory kinetics during exercise of different muscle groups and mass in old and young. *J Appl Physiol* 81:1388-1394.
107. Palange, P., S. Forte, P. Onorati, F. Manfredi, P. Serra, and S. Carlone. 2000. Ventilatory and metabolic adaptations to walking and cycling in patients with COPD. *J Appl Physiol* 88:1715-1720.
108. Onorati, P., R. Antonucci, G. Valli, E. Berton, F. De Marco, P. Serra, and P. Palange. 2003. Non-invasive evaluation of gas exchange during a shuttle walking test vs. a 6-min walking test to assess exercise tolerance in COPD patients. *Eur J Appl Physiol* 89:331-336.
109. Turner, S. E., P. R. Eastwood, N. M. Cecins, D. R. Hillman, and S. C. Jenkins. 2004. Physiologic responses to incremental and self-paced exercise in COPD: a comparison of three tests. *Chest* 126:766-773.
110. Neder, J. A., P. W. Jones, L. E. Nery, and B. J. Whipp. 2000. Determinants of the exercise endurance capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. The power-duration relationship. *Am J Respir Crit Care Med* 162:497-504.
111. Hill, D. W. 1993. The critical power concept. A review. *Sports Med* 16:237-254.

112. Sagiv, M., S. Ben Gal, and D. Ben Sira. 2000. Effects of gradient and load carried on human haemodynamic responses during treadmill walking. *Eur J Appl Physiol* 83:47-50.
113. Butland, R. J., J. Pang, E. R. Gross, A. A. Woodcock, and D. M. Geddes. 1982. Two-, six-, and 12-minute walking tests in respiratory disease. *Br Med J (Clin Res.Ed)* 284:1607-1608.
114. Bereket, S. 2005. Effects of anthropometric parameters and stride frequency on estimation of energy cost of walking. *J Sports Med Phys Fitness* 45:152-161.
115. Guyatt, G. H., M. J. Sullivan, P. J. Thompson, E. L. Fallan, S. O. Pugsley, D. W. Taylor, and L. B. Berman. 1985. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can Med Assoc J* 132:919-923.
116. Sciruba, F., G. J. Criner, S. M. Lee, Z. Mohsenifar, D. Shade, W. Slivka, and R. A. Wise. 2003. Six-minute walk distance in chronic obstructive pulmonary disease: reproducibility and effect of walking course layout and length. *Am J Respir Crit Care Med* 167:1522-1527.
117. Kervio, G., N. S. Ville, C. Leclercq, J. C. Daubert, and F. Carre. 2004. Cardiorespiratory adaptations during the six-minute walk test in chronic heart failure patients. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 11:171-177.
118. Deboeck, G., G. Niset, J. L. Vachier, J. J. Moraine, and R. Naeije. 2005. Physiological response to the six-minute walk test in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 26:667-672.

119. Bernstein, M. L., J. A. Despars, N. P. Singh, K. Avalos, D. W. Stansbury, and R. W. Light. 1994. Reanalysis of the 12-minute walk in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 105:163-167.
120. Camarri, B., P. R. Eastwood, N. M. Cecins, P. J. Thompson, and S. Jenkins. 2005. Six minute walk distance in healthy subjects aged 55-75 years. *Respir Med*
121. Casanova, C., C. G. Cote, J. M. Marin, J. P. de Torres, A. guirre-Jaime, R. Mendez, L. Dordelly, and B. R. Celli. 2007. The 6-min walking distance: long-term follow up in patients with COPD. *Eur Respir J* 29:535-540.
122. Solway, S., D. Brooks, Y. Lacasse, and S. Thomas. 2001. A qualitative systematic overview of the measurement properties of functional walk tests used in the cardiorespiratory domain. *Chest* 119:256-270.
123. Cahalin, L., P. Pappagianopoulos, S. Prevost, J. Wain, and L. Ginns. 1995. The relationship of the 6-min walk test to maximal oxygen consumption in transplant candidates with end-stage lung disease. *Chest* 108:452-459.
124. Niederman, M. S., P. H. Clemente, A. M. Fein, S. H. Feinsilver, D. A. Robinson, J. S. Ilowite, and M. G. Bernstein. 1991. Benefits of a multidisciplinary pulmonary rehabilitation program. Improvements are independent of lung function. *Chest* 99:798-804.

125. Carter, R., D. B. Holiday, C. Nwasuruba, J. Stocks, C. Grothues, and B. Tiep. 2003. 6-minute walk work for assessment of functional capacity in patients with COPD. *Chest* 123:1408-1415.
126. Engelen, M. P. K. J., A. M. W. J. Schols, J. D. Does, and E. F. M. Wouters. 2000. Skeletal muscle weakness is associated with wasting of extremity fat-free mass but not with airflow obstruction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* 71:733-738.
127. Engelen, M. P. K. J., A. M. W. J. Schols, W. C. Baken, G. J. Wesseling, and E. F. M. Wouters. 1994. Nutritional depletion in relation to respiratory and peripheral skeletal muscle function in out-patients with COPD. *Eur Respir J* 7:1793-1797.
128. Schols, A. M. W. J., P. B. Soeters, A. M. C. Dingemans, R. Mostert, P. J. Frantzen, and E. F. M. Wouters. 1993. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis* 147:1151-1156.
129. Burke, R. E., D. N. Levine, F. E. I. Zajac, P. Tsairis, and W. K. Engel. 1971. Mammalian Motor Units: physiological-histochemical correlation in three types in cat gastrocnemius. *Science* 174:709-712.
130. Burke, R. E. 1990. Physiology of motor units. In A. G. Engel and B. Q. Banker, editors *Myology. Basic and clinical* McGraw-Hill Book Company, New York. 419-443.
131. Jobin, J., F. Maltais, J. F. Doyon, P. Leblanc, P. M. Simard, and A. A. Simard. 1998. Chronic obstructive pulmonary disease: capillarity and

- fiber characteristics of skeletal muscle. *J Cardiopulm Rehabil* 18:432-437.
132. Maltais, F., A. A. Simard, C. Simard, J. Jobin, P. Desgagnes, and P. Leblanc. 1996. Oxidative capacity of the skeletal muscle and lactic acid kinetics during exercise in normal subjects and in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 153:288-293.
133. Shephard, R. J. 2003. Limits to the measurement of habitual physical activity by questionnaires. *Br J Sports Med* 37:197-206.
134. Garcia-Aymerich, J., M. A. Felez, J. Escarrabill, R. M. Marrades, J. Morera, R. Elosua, and J. M. Anto. 2004. Physical activity and its determinants in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Sports Exerc* 36:1667-1673.