

FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

**VALORACIÓN DE LA ACTIVIDAD FÍSICA
COTIDIANA EN LA ENFERMEDAD PULMONAR
OBSTRUCTIVA CRÓNICA MEDIANTE UN
ACELERÓMETRO.
RELACIÓN CON PARÁMETROS CLÍNICOS Y
FUNCIONALES**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN REALIZADO PARA LA OBTENCIÓN DEL

GRADO DE DOCTOR EN MEDICINA POR

MARIA VANESA LORES GUTIÉRREZ

DIRIGIDA POR

LOS PROFESORES J VILLAMOR LEÓN

Y

F GARCÍA RIO

MADRID, 2006

***A mis padres, a los que tanto
quiero y debo. A Andrés y Mateo,
que son lo mejor de mi vida***

AGRADECIMIENTOS

Al Profesor Dr. D. José Villamor León, por sus consejos, por su cálido trato y por su prestigiosa dirección.

Al Profesor Dr. D. Francisco García Río, amigo y maestro, sin su estímulo, conocimientos, dedicación, atención y entusiasmo nunca se habría realizado esta Tesis.

A todos los miembros del Servicio de Neumología del Hospital Universitario La Paz. En especial a Olga Mediano y Blas Rojo por su ayuda y amistad.

A la Dra. Maria Isabel Torres del Servicio de Radiología por su colaboración, y su ejemplo de trabajo y dedicación. Al Dr. Angel Herranz del Servicio de Bioquímica, por su contribución en los resultados analíticos.

A D^a Asunción Álvarez, D^a Pilar Librán, D^a Amparo Pérez y D^a Carmela Suárez del Laboratorio de Exploración Funcional Respiratoria del Hospital Universitario La Paz, por su afectuoso trato y su continua disposición para colaborar.

A la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) por su ayuda en la financiación de este proyecto de investigación.

A la Sociedad Madrileña de Neumología y Cirugía Torácica (NEUMOMADRID)
por su ayuda en la financiación de este proyecto de investigación.

A todos los pacientes y controles sanos, sin cuya colaboración, confianza y
disponibilidad desinteresada no se podría haber realizado este trabajo.

ÍNDICE

I.	JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	1
II.	REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	
	A. El impacto y el origen de la EPOC	13
	B. Manifestaciones clínicas	51
	C. Valoración de la capacidad de esfuerzo	83
	D. La actividad física cotidiana	113
III.	PACIENTES Y MÉTODOS	
	A. Sujetos del estudio	127
	B. Protocolo del estudio	131
	C. Métodos empleados	135
	D. Recogida de variables	155
	E. Análisis estadístico	157
IV.	RESULTADOS	
	A. Descripción de las características generales	161
	B. Comparación de la actividad física cotidiana entre los grupos EPOC y control	171
	C. Actividad física según la gravedad de la EPOC	173
	D. Relación entre la actividad física y parámetros clínicos	175
	E. Relación entre la calidad de vida y la disnea con la actividad física	178

F. Relación entre la actividad física y la función pulmonar	
en reposo	182
G. Relación entre la tolerancia al ejercicio y la actividad física	
en la EPOC	192
H. Relación entre la densidad de atenuación del parénquima	
pulmonar y la actividad física cotidiana	208
I. Relación entre los parámetros inflamatorios y de estrés	
oxidativo y la actividad física cotidiana	214
J. Identificación de los determinantes de la actividad física	
en la EPOC	218
V. DISCUSIÓN	
A. De los métodos	221
B. De los resultados	245
VI. CONCLUSIONES	281
VII. BIBLIOGRAFÍA	287
VIII. CLAVE DE LAS ABREVIATURAS MÁS UTILIZADAS	323
IX. APÉNDICES	
A. Hoja informativa, Consentimiento informado y Aprobación	
del Comité de Ética de la Investigación Clínica	333
B. Base de datos	337

I

**JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y
OBJETIVOS**

A. JUSTIFICACIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), definida como un estado clínico caracterizado por limitación al flujo aéreo no reversible en su totalidad, habitualmente progresiva y asociada a una respuesta inflamatoria anormal del pulmón a gases y partículas nocivas (1), es un problema sanitario de primera magnitud. Alcanza una elevada frecuencia (2) y es la enfermedad crónica para la que se estima un mayor número de muertes atribuibles en las próximas décadas (3).

El valor del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV_1) en porcentaje del valor teórico, refleja el grado de esta limitación, y se considera que la reversibilidad y cronicidad del FEV_1 son características definitorias y diferenciadoras de la EPOC, con respecto a otras entidades obstructivas (1). El FEV_1 sigue siendo el parámetro funcional que mejor se relaciona con la mortalidad de la EPOC (4). Sin embargo, su relación con la capacidad para realizar actividades de la vida diaria, la calidad de vida relacionada con la salud y la utilización de recursos sanitarios, es débil o inexistente (5,6). El papel de otros parámetros de la función pulmonar convencional para la valoración del paciente con EPOC, resulta controvertido. Únicamente, la hipoxemia progresiva y la asociación a la hipercapnia son indicativos de un deterioro funcional avanzado de la enfermedad, pero ello sólo sucede en etapas finales de la EPOC.

Desde el punto de vista del paciente, la gravedad de la EPOC viene dada por el sufrimiento, el aislamiento social, el deterioro de las funciones físicas y cognitivas y, en definitiva, la morbilidad asociada. La disnea es el síntoma cardinal de la EPOC y el principal determinante del deterioro en la calidad de vida y la

limitación al ejercicio de estos pacientes. Sin embargo, su relación con la gravedad de la obstrucción es débil. Representa una sensación cognitiva de complejas relaciones entre las alteraciones de la mecánica respiratoria y el sistema nervioso central. Diversos instrumentos de medida de la disnea, como la escala modificada del *Medical Research Council* o el índice de disnea basal, han demostrado ser muy útiles por su sencillez y reproducibilidad (7). En estudios preliminares, la disnea resultó ser un predictor independiente de mortalidad y de consumo de recursos sanitarios (8).

Junto con la disnea, el otro fenómeno que repercute de modo primordial en la vida de los pacientes con EPOC es la pérdida progresiva de capacidad para realizar trabajo físico, de forma que las actividades de la vida diaria se efectúan cada vez con más dificultad (9). Existen diversas pruebas que pueden aportar información sobre el grado de limitación al ejercicio de estos enfermos. La caminata de seis minutos refleja la hipoteca funcional del enfermo para realizar actividades de la vida diaria. Se relaciona con la mortalidad y es más sensible a intervenciones terapéuticas que el FEV₁ (10, 11). El procedimiento más desarrollado para valorar la incapacidad funcional de los pacientes con EPOC es la prueba de ejercicio cardiopulmonar progresivo. El consumo de oxígeno máximo constituye el mejor indicador de capacidad funcional global en estos enfermos (12). Además, la prueba de ejercicio, permite diferenciar los mecanismos que limitan al ejercicio y verificar el grado de afectación del sistema respiratorio, cardiocirculatorio y metabólico (12). En los últimos años, ha surgido el concepto de hiperinsuflación dinámica, es decir el incremento del volumen pulmonar tele-espiratorio durante el ejercicio (13), que parece desempeñar un importante papel en el desarrollo de disnea y en la limitación al ejercicio de estos pacientes (13,14). Sin embargo, la prueba de

ejercicio cardiopulmonar es un procedimiento complejo, cruento y que requiere equipos caros y poco accesibles. Por tanto, su aplicación generalizada en la valoración de la EPOC no es posible, al menos en la actualidad (15).

El análisis automatizado de la densidad de atenuación del parénquima pulmonar, mediante tomografía computerizada de alta resolución (TCAR), proporciona una excelente correlación con la afectación patológica de la enfermedad (16). Además, constituye una medida muy sensible a la progresión de la enfermedad, se relaciona con los volúmenes pulmonares, la retracción elástica y la capacidad de difusión y permite diferenciar formas graves de leves-moderadas de enfermedad (16, 17).

Además de los componentes morfológico y funcional, una aproximación integrada a la EPOC debe tener en cuenta la reacción inflamatoria que origina la enfermedad y sus consecuencias. De hecho, el desequilibrio entre el estrés oxidativo y la capacidad antioxidante es un factor importante en el desarrollo y progresión de la EPOC. Hasta hace algunos años, la valoración de este componente era difícil, puesto que se basaba en procedimientos agresivos, difíciles de realizar de modo consecutivo. En las últimas décadas, el aire exhalado ha demostrado ser una muestra sencilla y no cruenta del tracto respiratorio inferior. Aunque los estudios iniciales se centraron en la identificación de sustancias volátiles, especialmente del óxido nítrico, en los últimos años se está tratando de identificar macromoléculas no volátiles en el aire exhalado, incluyendo proteínas, lípidos, oxidantes y nucleótidos. El análisis de estas sustancias no volátiles requiere enfriar el aire exhalado, lo que permite su condensación (18).

En la EPOC se ha descrito un incremento de algunas citoquinas relacionadas con la reacción inflamatoria (18). También se han referido algunos

marcadores de estrés oxidativo, que parecen estar elevados en estos enfermos (19-21). Sin embargo, no se ha encontrado una relación consistente entre los niveles de dichas sustancias y el FEV₁, tanto en la enfermedad clínicamente estable como en la exacerbación aguda (19). Su relación con la disnea y la capacidad de ejercicio tampoco ha sido descrita hasta el momento.

Como ya se ha comentado, un aspecto de particular relevancia clínica consiste en determinar el impacto de la enfermedad sobre las actividades de la vida cotidiana. De hecho, la determinación de la actividad física resulta de especial importancia en la medición del impacto de intervenciones en sujetos débiles y sedentarios, tales como son los pacientes con EPOC. Pequeñas mejorías en su capacidad física se pueden traducir en una significativa mejoría en su calidad de vida. En la actualidad, se utilizan diferentes métodos para valorar la actividad diaria, incluyendo observación directa, cuestionarios y diarios auto-administrados, técnicas de radioisótopos y monitorización de la frecuencia cardíaca. Los acelerómetros, sensores de movimiento que utilizan un transductor piezoeléctrico, constituyen una alternativa práctica a estos métodos. Proporcionan un alto grado de precisión a través de un amplio rango de niveles de actividad a costes relativamente bajos. Los acelerómetros monoaxiales han sido utilizados para estudiar la actividad física y el consumo de energía en ancianos y pacientes con EPOC (22). Una generación más reciente de acelerómetros multiaxiales ha sido desarrollada para mejorar su sensibilidad (23). Un reciente estudio demuestra que los acelerómetros triaxiales son reproducibles, válidos y estables en la medición de la actividad física durante una prueba de marcha de seis minutos y durante las tareas de la vida cotidiana en pacientes con EPOC (24).

B. HIPÓTESIS

1. Hipótesis conceptual

La actividad física durante las actividades de la vida cotidiana de los pacientes con EPOC se relaciona con su tolerancia al ejercicio y depende de parámetros clínicos y funcionales.

2. Hipótesis operativa

La actividad física durante las actividades de la vida cotidiana, evaluada mediante el vector magnitud (VM) de un acelerómetro triaxial, se relaciona con el consumo de oxígeno pico y con el tiempo de resistencia a un ejercicio submáximo de carga constante (t_{LIM}) y depende de la magnitud de la disnea, del deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud y de la limitación al flujo aéreo.

3. Hipótesis estadísticas

- Hipótesis nula: No existe una relación significativa entre el vector magnitud del acelerómetro y el consumo de oxígeno pico o la resistencia al ejercicio.
- Hipótesis alternativa: El vector magnitud del acelerómetro mantiene una relación significativa con el consumo de oxígeno pico y con el tiempo de resistencia al ejercicio.

C. OBJETIVOS

1. Objetivo principal

Establecer una relación entre la actividad física diaria registrada mediante un acelerómetro y el consumo de oxígeno pico y el tiempo de resistencia al ejercicio en pacientes con EPOC

2. Objetivos secundarios

- Comparar la actividad física diaria medida por un acelerómetro de pacientes con EPOC con la de sujetos sanos.
- Evaluar la intensidad de la actividad física cotidiana en función de la gravedad de la EPOC.
- Analizar la relación de la actividad física diaria de pacientes con EPOC con la disnea, calidad de vida relacionada con la salud, función pulmonar, marcadores de estrés oxidativo e inflamación de la vía aérea y grado de atenuación del parénquima pulmonar.
- Relacionar la actividad física diaria con el desarrollo de hiperinsuflación dinámica.
- Determinar los factores independientes que contribuyen a la actividad física que realizan los pacientes con EPOC durante su vida cotidiana.

Consideramos que nuestro trabajo puede ser útil para mejorar el conocimiento de la repercusión clínica y funcional que produce la enfermedad

pulmonar obstructiva crónica. Los resultados que hemos obtenido quedan expuestos en esta Tesis, que desde su inicio fue pensada para optar al Grado de Doctor en Medicina.

II

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

A. EL IMPACTO Y EL ORIGEN DE LA EPOC

1. Definición y su evolución histórica

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una de las enfermedades respiratorias crónicas más frecuentes y, desde luego, más graves. En la consulta jerarquizada del neumólogo, representa alrededor del 35% de los enfermos, falleciendo más de la mitad de los mismos en los diez años siguientes al diagnóstico (1, 2).

La terminología ha constituido un obstáculo persistente para comprender y evaluar las enfermedades que afectan de forma crónica al flujo aéreo, esencialmente porque en un mismo enfermo pueden coexistir procesos diversos y porque se han utilizado términos diferentes para referirse al mismo tipo de trastorno, lo cual ha llevado a una gran confusión en las últimas décadas (25-33).

En la actualidad, buena parte de la práctica clínica se basa en las recomendaciones elaboradas por las sociedades científicas o por paneles de expertos, que se establecen a partir de un análisis crítico de la bibliografía y de acuerdo con la evidencia científica disponible. En el caso de la EPOC, han aparecido en la última década numerosas recomendaciones y guías clínicas, como las de la “*American Thoracic Society*” (ATS), la “*European Respiratory Society*” (ERS), la “*British Thoracic Society*”, la “*Canadian Respiratory Society*” (1, 33-38) o el consenso “*Global Initiative for Obstructive Lung Disease*” (39) cuyo primer documento se publicó en el 2001. En nuestro país, se ha publicado la

recomendación de la “*Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica*” (40).

En el consenso alcanzado en 2004 por la ATS y la ERS (1), se define la enfermedad pulmonar obstructiva crónica como un estado de enfermedad prevenible y tratable, que se caracteriza por una limitación al flujo aéreo que no es totalmente reversible. La limitación al flujo aéreo es normalmente progresiva y está asociada a una respuesta inflamatoria anómala de los pulmones a partículas o gases nocivos, siendo la principal causa el humo del tabaco. Aunque en la EPOC se afecta principalmente el pulmón, también se producen significativas consecuencias sistémicas (1).

En todas las normativas comentadas, el diagnóstico de la EPOC debe ser considerado en cualquier paciente que presenta síntomas como tos, aumento de la producción de esputo o disnea, o antecedentes de exposición a los factores de riesgo de la enfermedad. El diagnóstico de certeza sólo resulta posible establecerlo mediante la confirmación espirométrica de un cociente volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV_1) / capacidad vital forzada (FVC) postbroncodilatador menor del 70% (41-43).

2. Epidemiología

La mayoría de la información disponible sobre la prevalencia, la morbilidad y la mortalidad de la EPOC proviene de los países desarrollados. Sin embargo, incluso en estos países, es difícil y muy costoso obtener datos epidemiológicos precisos.

En general, los datos de prevalencia y morbilidad infravaloran el impacto total de la enfermedad debido a que no se suele diagnosticar hasta que es muy evidente y moderadamente avanzada. La definición imprecisa y variable de la EPOC ha hecho difícil cuantificar la morbilidad y la mortalidad de esta enfermedad tanto en países desarrollados (44), como en aquellos en vías de desarrollo. Los datos de mortalidad también la infravaloran como causa desencadenante del fallecimiento, debido a que esta enfermedad es frecuentemente citada como un factor contribuyente, y no como la causa subyacente de muerte. Incluso puede no ser mencionada en absoluto.

La EPOC es un trastorno muy frecuente, que en España afecta al 9,1% de la población entre 40 y 69 años, y que presenta importantes variaciones entre países y también dentro del mismo país, como sucede en España (3). La enfermedad está ligada estrechamente al consumo de tabaco, lo que explica las diferencias entre géneros en los países, como el nuestro, donde la incorporación de la mujer al hábito de fumar ha sido más tardía. Las previsiones de la prevalencia de la EPOC son de incremento muy importante en los próximos 30 años con un aumento muy significativo de su morbilidad y mortalidad en la mujer (45). Los estudios epidemiológicos muestran que la EPOC está insuficientemente diagnosticada y tratada. En este hecho concurre una falta de interés del paciente

por acudir al médico y la falta de utilización de espirometrías en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad. Los costes de la enfermedad son elevados especialmente en las formas graves.

En nuestro entorno, el estudio IBERPOC (3) ha permitido conocer la epidemiología de la EPOC y sentar las bases para que el diagnóstico y tratamiento se realice sobre unos datos reales.

El proyecto IBERPOC consistió en un estudio epidemiológico transversal, multicéntrico, de base poblacional, con selección probabilística de los participantes a partir de las poblaciones correspondientes a siete zonas geográficas diferentes, que comprendían poblaciones rurales y urbanas con climas variables. De una población diana de 236.412 sujetos entre 40 y 69 años, se extrajo de forma aleatoria una muestra estratificada por género y edad. En cada área se escogió a 729 personas, asumiendo una prevalencia mínima esperada del 6% y un error absoluto admitido no superior al 2%, con un índice de respuesta del 70%. El control de calidad del estudio fue muy cuidadoso. En cada área, el trabajo de campo fue realizado por siete neumólogos con el mismo equipo de espirometría. Previamente al estudio, se realizó una prueba de concordancia en la realización de la espirometría cuyos resultados fueron muy satisfactorios. La revisión del 11,9% de las espirometrías realizadas mostró una variabilidad del FVC y del FEV₁ superior al 5% sólo en el 4,1% de las mismas (46). Para evitar sesgos ligados a la participación, se realizó una encuesta telefónica y se revisaron las historias clínicas, si existían, de los que rehusaron participar en el estudio. No se encontraron diferencias significativas en el consumo de tabaco ni en la prevalencia de la EPOC entre los que participaron y los que rehusaron participar en el estudio. El diagnóstico de EPOC se basó en la

ausencia de un diagnóstico de asma y en la presencia en la espirometría de una obstrucción no reversible con broncodilatadores, definida de acuerdo a los criterios internacionales.

Los resultados del estudio IBERPOC mostraron una prevalencia global del 9,1%. Estas cifras extrapoladas a la población española suponen que 1.232.000 ciudadanos entre 40 y 69 años padecen la enfermedad (47).

Las diferencias en la prevalencia de la EPOC resultaron muy marcadas, oscilando del 4,4% (Cáceres) al 18% (Manlleu, Barcelona). La EPOC es tres veces y media más frecuente en varones que en mujeres. El consumo de tabaco entre los enfermos también es muy variable en función del género, con un 76% de mujeres no fumadoras frente a un 23% de hombres (3, 47).

La prevalencia más elevada, teniendo en cuenta el género, la edad y el consumo de tabaco corresponde a varones, mayores de 60 años y fumadores de más de 30 paquetes x año. En hombres, se demuestra una relación dosis-efecto en función de la edad y del consumo de tabaco. En las mujeres, en cambio, no se encuentre esta relación, probablemente porque el número de mujeres que fuman más de 15 paquetes x año es muy bajo (8% del grupo estudiado) (47).

De los pacientes identificados como EPOC en el estudio IBERPOC, un 22% tenía enfermedad grave, un 40% moderada y el 38% restante leve. En la gravedad, también existieron diferencias entre las zonas estudiadas. Las áreas con una prevalencia más elevada, Manlleu y Burgos, tenían un mayor número de casos leves (52% y 48%, respectivamente) (47). Las diferencias encontradas entre las áreas españolas son difíciles de justificar. El consumo de tabaco no es una explicación suficiente ya que las diferencias regionales en el consumo son modestas y, además, el área con más prevalencia de EPOC tenía el mayor

porcentaje de casos en no fumadores. Es muy probable que factores ambientales o genéticos puedan explicar estas diferencias. A este respecto, en España también existen marcadas diferencias en la prevalencia del déficit de alfa-1-antitripsina, resultando más frecuente en el norte que en el centro y sur, y en la prevalencia de asma bronquial (45).

En Estados Unidos de América, se ha encontrado una prevalencia de la EPOC, valorada como historia de enfisema diagnosticada por el médico o alteraciones de la función respiratoria, del 4 al 6% en los hombres y del 1 al 3% en las mujeres (44). La mayoría de estos estudios están basados en población general. En Canadá, las cifras son similares con un incremento marcado en los últimos años, especialmente entre las mujeres, en las que la mortalidad por EPOC se ha duplicado en quince años (48). En cualquier caso, la EPOC representa un problema de primera magnitud en América, con un incremento de la mortalidad ajustada por edad del 71% entre 1966 y 1986. Este incremento contrasta con la evolución de la mortalidad originada por las enfermedades cardiovasculares, que disminuyó un 45% (44). Es llamativo que este incremento de la mortalidad de la EPOC corresponde especialmente a una mayor mortalidad en mujeres. Las muertes en varones entre 65 y 74 años no aumentaron de forma significativa entre 1979 y 1989, mientras que la mortalidad en mujeres se elevó desde 56 éxitus por 100.000 habitantes en 1979 a 95 por 100.000 en 1985 (49).

Los datos de prevalencia aportados por el Estudio del Impacto Global de las Enfermedades, auspiciado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Banco Mundial, dan unas cifras de prevalencia mundial de la EPOC en 1990 de 9,34/1000 en hombres y 7,33/1000 en mujeres. Sin embargo, estas estimaciones incluyen todas las edades e infravaloran la verdadera prevalencia

de la EPOC en adultos de mayor edad (46). Su prevalencia es más alta en países donde el hábito de fumar ha sido o todavía es más común, mientras que resulta más baja en aquellos donde el consumo de tabaco está menos difundido.

La EPOC es responsable de una parte significativa de consultas médicas, visitas a los servicios de urgencias y hospitalizaciones (49). Supone la cuarta causa de muerte a nivel mundial y puede estimarse un aumento de la prevalencia y la mortalidad por esta enfermedad en las próximas décadas (50). En Estados Unidos, la mortalidad por EPOC es muy baja entre las personas menores de 45 años, pero asciende a la cuarta o quinta posición como causa de muerte entre los individuos mayores de 45 años (50).

El impacto socioeconómico que esta enfermedad supone únicamente está descrito en países con estilo occidental de práctica médica e infraestructuras públicas o privadas de seguro médico. No se disponen de datos similares de países en vías de desarrollo. El Estudio del Impacto Global de las Enfermedades ha estimado la repercusión de la mortalidad e invalidez atribuibles a las principales enfermedades y lesiones, utilizando una medida compuesta por el impacto de cada problema de salud, conocido como “año de vida ajustado por invalidez” (*Disability-Adjusted Life Year, DALY*), equivalente a la suma de los años perdidos por mortalidad prematura y aquellos otros vividos con incapacidad, ajustados por la gravedad de la propia incapacidad. Según estas proyecciones, la EPOC pasará de ser la décimosegunda causa mundial de pérdidas DALY en 1990, a convertirse en la quinta causa en 2020, por detrás de la cardiopatía isquémica, la depresión mayor, los accidentes de tráfico y la enfermedad cerebrovascular (50) (Tabla 1).

Tabla 1. Proyecciones de mortalidad 1990-2020. Tomado de US department of Health and Human Services (50)

Alteración	Ranking		Cambio
	1990	2020	
Cardiopatía isquémica	1	1	0
Enfermedad cerebrovascular	2	2	0
Infección tracto respiratorio	3	4	↓ 1
Diarreas	4	11	↓ 7
Alteraciones perinatales	5	16	↓ 11
EPOC	6	5	1 ↑
Tuberculosis	7	7	0
Sarampión	8	27	↓ 19
Accidentes de tráfico	9	3	6 ↑
Cáncer de pulmón	10	6	4 ↑

3. Factores etiológicos

Los factores de riesgo de la EPOC incluyen los propios del huésped y otros relacionados con la exposición al medio ambiente. Si bien, uno de los factores del huésped mejor documentados es el déficit hereditario de la enzima alfa-1-antitripsina, todavía no se han identificado otros genes implicados en la patogénesis de EPOC (51). Los factores medioambientales de mayor importancia son el humo del tabaco, la exposición a polvos y sustancias químicas industriales (vapores, irritantes, humos) y la contaminación ambiental, ya sea en espacios abiertos (atmosférica) o cerrados.

El papel del género como factor de riesgo de EPOC es aún incierto. En el pasado, la mayoría de los estudios demostraba que los hombres tenían una mayor prevalencia y mortalidad a causa de la EPOC (52). Estudios más recientes, procedentes de países desarrollados, demuestran que la prevalencia de EPOC es casi igual en hombres que en mujeres, lo que probablemente refleje cambios en los hábitos tabáquicos. Además, algunos estudios han sugerido que las mujeres son más susceptibles a los efectos del humo del tabaco (52).

a. Factores de riesgo ligados al huésped

Se cree que muchos factores genéticos pueden modificar el riesgo personal de desarrollar EPOC. El factor de riesgo genético mejor documentado es el déficit de alfa-1-antitripsina. Se ha asociado al desarrollo precoz y acelerado de enfisema panlobulillar y descenso de la función pulmonar, tanto en fumadores como en no fumadores (53,54). No obstante, en presencia de tabaquismo el riesgo de enfisema aumenta considerablemente.

La hiperrespuesta bronquial (HRB) también se ha asociado con un mayor riesgo de desarrollar EPOC. Los pacientes con más HRB suelen presentar mayor obstrucción bronquial. Los estudios longitudinales (54) relacionan la HRB al inicio del estudio con una mayor pérdida del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) más rápido. Esta relación es independiente del FEV₁ inicial, encontrándose tanto en fumadores como en no fumadores.

La reducción en la función pulmonar máxima que se produce como consecuencia de un desarrollo pulmonar incompleto también parece identificar a pacientes con riesgo de desarrollar EPOC (53).

b. Factores de riesgo ambientales

1. *Tabaco*

El consumo de tabaco es el factor de riesgo más poderoso para el desarrollo de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (53). Aproximadamente, entre el 75 y el 85% de los pacientes diagnosticados de EPOC son o han sido fumadores (44), si bien sólo un 15-20% de los fumadores son susceptibles de desarrollar EPOC a lo largo de su vida. Un reciente estudio poblacional realizado en nuestro país ha conformado que el 15% de los fumadores de 40 a 65 años tenían una EPOC (3). Los fumadores con EPOC fueron más frecuentemente varones de 46 ó más años de edad, con bajo nivel educacional y que habían consumido más de 30 paquetes x año. En ellos, se encontró un mayor grado de dependencia de la nicotina y más altas concentraciones de monóxido de carbono exhalado.

El tabaquismo es una enfermedad adictiva, recidivante y crónica que afecta al 36% de la población general española y que causará muerte prematura en el 50% de los que lo padecen a través de enfermedades cardiovasculares, pulmonares y tumorales. Más del 80% de los fumadores se han iniciado en el consumo de tabaco antes de cumplir los 18 años de edad. En España, la edad de inicio se sitúa en torno a los 13-14 años, detectándose una mayor precocidad en los últimos 10 años. Diversos factores contribuyen decisivamente a que el joven se inicie en el consumo de esta droga; factores sociales y de mercado, fundamentalmente. La nicotina presente en el humo del tabaco es absorbida en el pulmón a través de la barrera alveolocapilar, y en sólo 7-10 segundos está presente en el sistema nervioso central. Una vez allí, se liga a receptores colinérgicos presentes en el sistema dopaminérgico mesolímbico (55). La activación de estos receptores facilita la liberación de varios neurotransmisores (dopamina, noradrenalina, acetilcolina, serotonina, beta-endorfinas y ácido gamma aminobutírico). La exposición crónica y repetida a la nicotina produce un aumento del número de receptores para la misma en estos centros nerviosos, lo que conduce a la tolerancia. Como consecuencia de los efectos de la droga sobre el sistema dopaminérgico mesolímbico, los fumadores experimentan efectos relajantes. El humo del tabaco puede producir estrés oxidativo, alterar el equilibrio proteinasas-antiapoptinasas y activar la respuesta inflamatoria, principalmente de polimorfonucleares y macrófagos (56). Todos estos fenómenos, tradicionalmente implicados en la patogenia de la EPOC, están presentes tanto en el fumador con obstrucción al flujo aéreo, como en los que no la desarrollan, por lo que parece necesaria la coexistencia de otros factores de susceptibilidad individual (57, 58).

2. Exposición laboral y contaminación atmosférica

La dificultad para controlar el papel del tabaco como variable de confusión sobre la EPOC ha limitado la asociación directa de la exposición a humos o polvo ambiental con dicha enfermedad. Estudios longitudinales han demostrado una mayor caída del FEV₁ en trabajadores expuestos a polvos minerales, en mineros de carbón y de oro, en trabajadores de fundiciones y también en trabajadores expuestos a polvos vegetales, granos y algodón (55). El papel de la contaminación atmosférica como causa de EPOC es incierto, aunque parece existir un cierto riesgo cuando se compara con el del humo del tabaco. Por el contrario, existen suficientes evidencias que demuestran una asociación entre contaminación atmosférica y la existencia de agudizaciones y hospitalizaciones (2).

3. Infecciones respiratorias

La presencia de infecciones respiratorias graves durante la infancia se ha asociado a una disminución de la función pulmonar y a un aumento de los síntomas respiratorios en adultos. No obstante, la relación causal no está claramente establecida. Algunas series realizadas en niños sugieren que la reducción de la función pulmonar preexistente es la que favorecería las infecciones respiratorias, siendo por tanto este deterioro de la función pulmonar la causa y no la consecuencia de las infecciones durante la infancia (59). Durante las exacerbaciones infecciosas de los pacientes con EPOC, se ha observado una caída transitoria de la función pulmonar (60). Sin embargo, estudios

longitudinales no han demostrado una pérdida acelerada de la misma a lo largo del tiempo (61).

4. Nutrición y nivel socioeconómico

En la actualidad, existen evidencias crecientes que algunos factores dietéticos, particularmente antioxidantes como las vitaminas C y E, los aceites de pescado y el magnesio pueden proteger frente al desarrollo de la EPOC. Los efectos del nivel socioeconómico en la EPOC son difíciles de analizar en estudios epidemiológicos debido fundamentalmente a la estrecha correlación con otros factores de riesgo, particularmente el tabaco, la nutrición y la ocupación laboral (1). No obstante, después de realizar ajustes para estas variables de confusión, se ha observado una independencia del nivel socioeconómico como factor de riesgo para la EPOC, de tal forma que a peor nivel socioeconómico peor función pulmonar (62).

4. Mecanismos patogénicos

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica está causada fundamentalmente por una reacción inflamatoria frente al humo del tabaco, si bien es posible que tenga un componente multifactorial que incluya tanto elementos ambientales como de susceptibilidad individual (1,2). Origina una afectación del parénquima pulmonar y de las vías aéreas centrales y periféricas, con participación desde su inicio de trastornos asociados en las arterias pulmonares. Sin embargo, son las vías aéreas periféricas las que presentan mayor trascendencia patológica y funcional, con un estrechamiento de su luz como consecuencia de cambios inflamatorios crónicos, impactaciones mucosas, metaplasia de células caliciformes, fibrosis e hipertrofia del músculo liso (63).

En el desarrollo y progresión de la EPOC intervienen toda una serie de procesos interrelacionados, de entre los que cabe destacar fenómenos de estrés oxidativo, de inflamación y reparación, de acción de las proteasas y de la apoptosis (64). Todo ello dentro de un sistema en movimiento activado por las fuerzas mecánicas que expanden el pulmón durante el ciclo respiratorio y que podrían colaborar en la destrucción del parénquima pulmonar.

a. Estrés oxidativo

Cada inhalación de humo de cigarrillo genera 1.015-1.017 radicales libres. Además, el metabolismo oxidativo de otros compuestos en el epitelio bronquiolar y alveolar generaría incluso más radicales libres (65). El estrés oxidativo empeoraría la EPOC mediante numerosos mecanismos, entre ellos modificaciones de las moléculas de la matriz extracelular que las harían más

sensibles a las proteasas, causarían infiltración neutrofílica, inactivarían los inhibidores de proteasas como la α_1 -antitripsina (66), alterarían la proliferación celular o la reparación alveolar y modularían la respuesta inmunitaria e inflamatoria a través, sobre todo, de dos factores de transcripción: el factor de transcripción kB (NF- κ B) y la proteína activadora 1, mediadores intracelulares críticos en la cascada inflamatoria. La activación del NF- κ B se ha implicado en la patogenia de la EPOC, aunque su papel exacto no está claramente demostrado. Su activación está fuertemente asociada con el humo de tabaco, principal factor de riesgo en la EPOC (66). Tras una exposición aguda al humo de cigarro, se inicia un mecanismo dependiente de especies reactivas de oxígeno mediante la activación del NF- κ B que origina una infiltración de neutrófilos en la vía aérea. De igual modo, se ha observado que el NF- κ B está activado en los macrófagos del esputo durante las exacerbaciones de pacientes con EPOC (67,68). Además, se ha demostrado que la gravedad de la EPOC está asociada con un incremento de la expresión epitelial del NF- κ B (69).

El otro factor de transcripción, la proteína activadora 1, es un homodímero de un grupo de proteínas, Jun y Fos, que, al igual que el NF- κ B, puede autorregularse positiva y negativamente a través de los genes que estimulan y aumentan su actividad tras la exposición a tabaco. Además, la administración de antioxidantes antes de la exposición a los agentes nocivos atenúan la activación de proteína activadora 1 (66) (Figura 1).

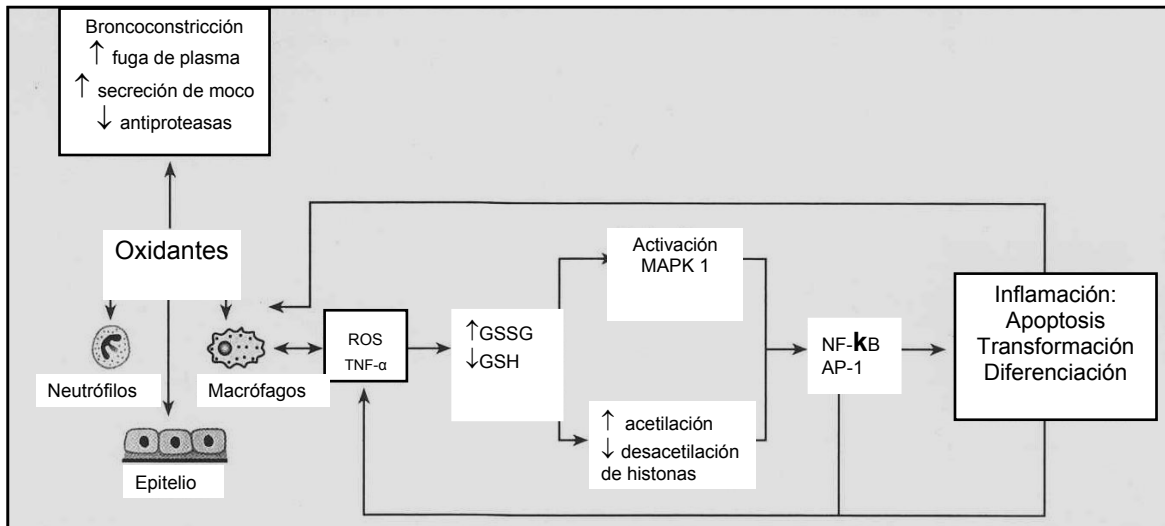


Figura 1. Efecto de los oxidantes en el parénquima pulmonar. AP-1: proteína activadora 1; GSH: glutatión reducido; GSSG: glutatión oxidativo; MAPK: proteincinasa activadora de mitógeno; NF-κB: factor nuclear kappa; ROS: especies reactivas de oxígeno; TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa. Modificado de Blundell et al (66).

b. Mecanismos inflamatorios

Hogg et al (70) fueron los primeros en establecer, en 1968, que la limitación al flujo en la EPOC es debida a un proceso inflamatorio de las vías aéreas periféricas. La inflamación *per se* podría ser responsable de la limitación al flujo aéreo, bien liberando mediadores que actuarían directamente sobre el músculo liso bronquial, o mediante la producción de fibrosis peribronquiolar, aunque también podría desempeñar un papel importante la destrucción de las ataduras alveolares que constituyen los septos alveolares conectados con las vías aéreas periféricas y que representan verdaderos tirantes que ayudan a mantener patente la luz de estas vías aéreas (71). En el proceso inflamatorio de la EPOC, las células más implicadas son los neutrófilos, eosinófilos, linfocitos y macrófagos. El contenido y el tipo celular varían en función de que el tipo de muestra obtenida provenga del esputo, del lavado bronquial o broncoalveolar o de biopsia pulmonar, de modo que se encuentran más macrófagos en el lavado,

más neutrófilos en el esputo y más linfocitos en las biopsias (72). Los neutrófilos y los macrófagos fueron las primeras células que se implicaron en la patogenia del enfisema. Ambos tipos celulares contienen enzimas proteolíticas capaces de degradar el parénquima y producir enfisema (Figura 2).

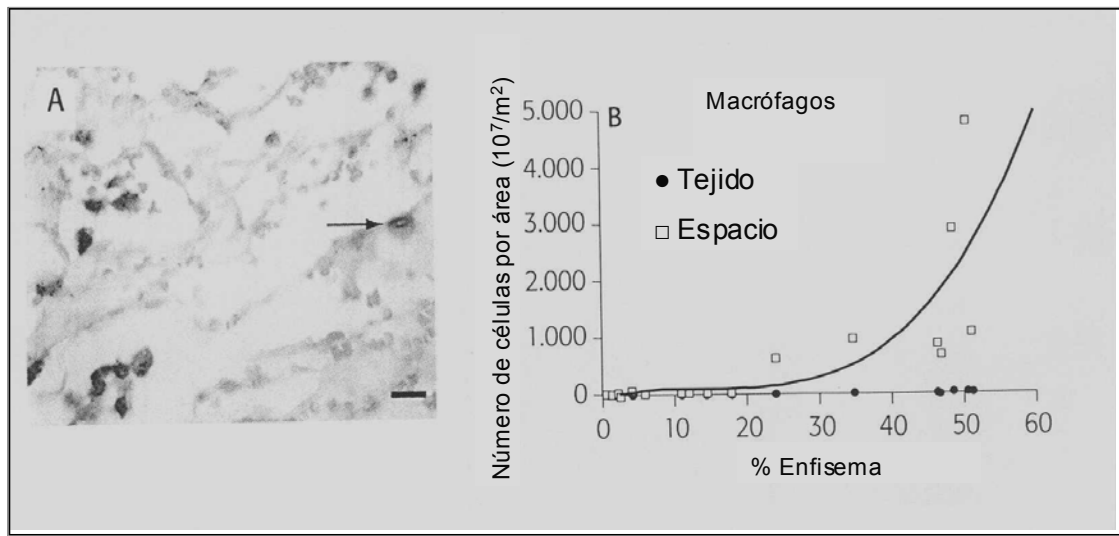


Figura 2. Infiltración celular inflamatoria en relación al grado de enfisema. La proporción de células inflamatorias en los espacios alveolares aumenta en función de la gravedad del enfisema. Modificado de Cosio y Guerassimov (72).

Las primeras células que responderían a la agresión del tabaco serían los neutrófilos, reclutados por componentes del tabaco como la nicotina, que tiene capacidad quimiotáctica de los neutrófilos humanos (73), aunque se desconoce el mecanismo final por el que se produce este reclutamiento de neutrófilos en el pulmón. Es posible que otros componentes del tabaco provoquen una irritación inflamatoria precoz con reclutamiento de más neutrófilos y macrófagos. Esto, que se iniciaría en los estadios más tempranos, se puede perpetuar a lo largo de la vida del fumador. Este daño a largo plazo provocaría la aparición de los linfocitos

T, que secretarían citocinas capaces de atraer más macrófagos y neutrófilos, con lo que se potencia la proteólisis y el estrés oxidativo.

Varios autores han encontrado una relación entre el tipo de células inflamatorias y la gravedad de la EPOC (73), lo que indica que la persistencia de la agresión por el tabaco diario va provocando no sólo la continuidad de la respuesta inflamatoria, sino también un incremento de su intensidad. Se ha descrito una clara relación entre el grado de EPOC y el contenido de polimorfonucleares, macrófagos, linfocitos T y células B (74), hallazgo consistente con el aumento de células CD8 y células B a medida que progresa la EPOC referido por otros autores (75). Esta respuesta inflamatoria parece ser más intensa en el pulmón con predominio de enfisema centroacinar, donde existen más datos de inflamación y de reparación que en el enfisema de predominio panacinar (76). Una posible explicación a la existencia de esta continuidad del proceso inflamatorio podría ser el hallazgo de un comportamiento anómalo de los macrófagos en los pacientes con EPOC, que muestran una deficiencia en su capacidad de fagocitar las células epiteliales apoptóticas de las vías aéreas (77). En el modelo de enfisema pulmonar inducido con elastasa, también existe un aumento de células en el lavado broncoalveolar que se acompaña de lesión epitelial e infiltración de neutrófilos y macrófagos de la mucosa bronquial (78).

Estos datos indican que todo proceso destructivo pulmonar asociado a la EPOC se ve acompañado de un proceso inflamatorio de varios tipos celulares, donde los polimorfonucleares y los macrófagos serían los encargados de liberar las proteasas, oxidantes y mediadores como citocinas y quimocinas, mientras que a los linfocitos les correspondería mantener activa esta inflamación.

La diversidad de células inflamatorias encontradas en pacientes con EPOC puede ser mejor entendida si se analiza globalmente. Siguiendo la idea de Cosio y Guerassimov (72), la reacción inflamatoria más temprana implicaría a los neutrófilos, seguidos de los macrófagos pulmonares en todas las superficies epiteliales del pulmón. Estas células dañarían las células epiteliales y la estructura intersticial subyacente (elastina, colágeno, proteoglucano, etc.). Estas proteínas pueden ser procesadas en péptidos con potencial antigénico que podrían ser reconocidos por linfocitos T, con lo que se iniciaría su activación y proliferación. Las células T activadas pueden a su vez reclutar macrófagos, neutrófilos e incluso eosinófilos hasta el lugar de la inflamación. Visto así, todas las células inflamatorias trabajarían juntas para producir alteraciones de las vías aéreas, destrucción pulmonar y finalmente la EPOC. Estos datos han permitido elaborar una nueva hipótesis patogénica de la EPOC basada en la existencia de un posible mecanismo autoinmune (79).

c. Mediadores de la inflamación

Cuando las células inflamatorias llegan al pulmón, desarrollan allí su capacidad de liberar proteasas, oxidantes y mediadores de la inflamación como las citocinas. Estas son moléculas de señalización que inducen, mediante la interacción con receptores que se encuentran en la superficie celular, movimiento, diferenciación, crecimiento y muerte de muchos tipos celulares. Pueden producir diversos efectos: 1) iniciación y amplificación de la inflamación; 2) activación de las células T independientemente de macrófagos; 3) regulación de la maduración y diferenciación de las células dendríticas; 4) regulación de la activación y diferenciación de las células T; 5) modificación de las estructuras del

tejido conectivo, y 6) regulación del crecimiento de los vasos sanguíneos (tabla 2).

Tabla 2. Función de las principales citocinas en las vías aéreas. Tomado de Agustí et al (79)

Proinflamatorias	IL-1 β , TNF- β , IL-6
Derivadas de células T	IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13
Quimioattractantes (quimocinas)	<p><i>De eosinófilos:</i> quimoquinas CC o β-quimocinas (RANTES, MPC-4), GM-CSF</p> <p><i>De neutrófilos:</i> quimocinas CSC o α-quimocinas (IL-8, GRO-α, ENA-78), IL-1, TNF, IL-17</p> <p><i>De monocitos y macrófagos:</i> MPC-1, MIP-1α, RANTES</p> <p><i>De células T:</i> IL-16, (CD4+), MIP-1α (CD8+), STCP-1 (T helper 2), RANTES, MPC-1</p>
Antiinflamatorias	IL-10, IL-1RA, IFN- γ
Factores de crecimiento	TGF- β , PDGF, EGF, IGF

Abreviaturas: IL: interleucina; TNF: factor de necrosis tumoral; MPC: proteína quimiotáctica de monocitos; GM-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos; GRO: oncogén relacionado con el crecimiento; ENA-78: proteína activadora del neutrófilo epitelial de 78 kDa; MIP: proteína inhibidora de macrófagos; IFN: interferón; TGF: factor transformador del crecimiento; PDGF: factor de crecimiento derivado de plaquetas; EGF: factor de crecimiento epidérmico; IGF: factor de crecimiento insulinoide.

En la EPOC, se ha demostrado que tienen especial importancia las siguientes citocinas: factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina (IL) 1 β y factor transformador de crecimiento (TGF- β). El TNF- α es una citocina proinflamatoria producida por muchos tipos celulares como macrófagos, células T y células epiteliales. Contribuye a la leucocitosis mediante la liberación de neutrófilos de la médula del hueso e induce la producción de otras citocinas,

como la IL-8 o RANTES, en las células epiteliales respiratorias. También induce la proliferación de fibroblastos, que provoca la transcripción de IL-8 a través de NF- κ B y aumenta la liberación de IL-8 del epitelio de las vías aéreas y de neutrófilos, además de poder activar a los macrófagos para producir metaloproteasas.

La IL-1 β , junto con el TNF- α , participan en la respuesta inflamatoria como sustancias quimiotácticas de células polimorfonucleares y estimulantes de la respuesta de los linfocitos T. La sobreexpresión de IL-1 β está además relacionada con el incremento de la deposición de colágeno asociado al proceso de reparación (80).

El TGF- β es un factor de crecimiento que influye en la proliferación de fibroblastos, de las células del músculo liso de las vías aéreas y de las proteínas de matriz. Este factor de crecimiento está involucrado en la reparación de la vía aérea y en el proceso de remodelado. Además, es quimiotáctico para neutrófilos, células T, monocitos y fibroblastos, y regula otros factores como el TNF- α . También modula la citotoxicidad de los macrófagos mediante la supresión de la producción del superóxido y del óxido nítrico (81). Además, bloquea la degradación de la matriz reduciendo la síntesis de proteasas e incrementando la síntesis de inhibidores de las proteasas. En pacientes con EPOC, se ha observado un aumento de la concentración de TGF- β en el epitelio bronquiolar, además de estar muy expresado en los macrófagos de las pequeñas vías aéreas (82), de modo que se ha encontrado una relación entre el número de macrófagos intraepiteliales y el incremento del TGF- β . En definitiva, el TGF- β es importante en la transición que hay desde la respuesta inflamatoria inmunitaria hasta el proceso de remodelación tisular (83) (Figura 3).

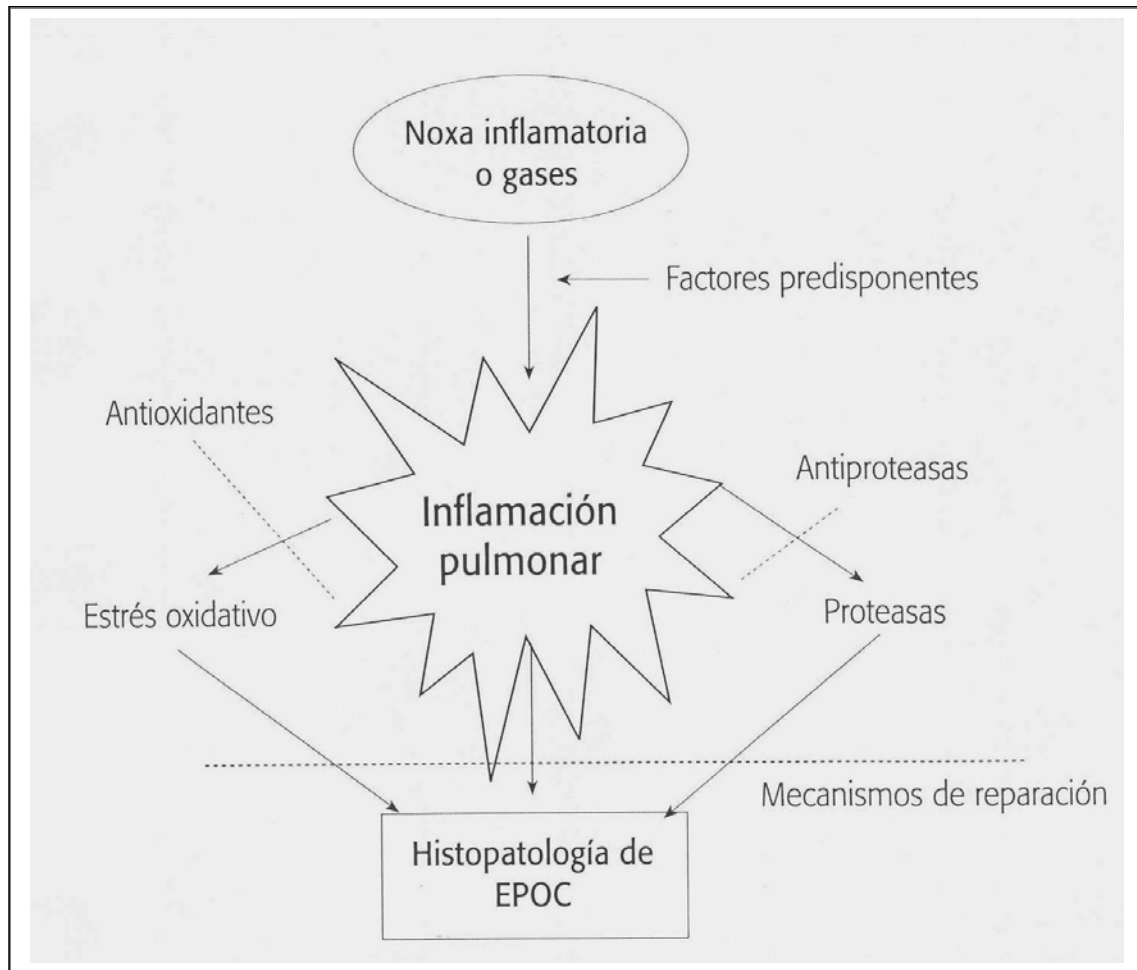


Figura 3. Etiopatogenia de la EPOC. Los fumadores desarrollan una reacción inflamatoria desencadenada por el humo del tabaco. Factores genéticos predisponentes hacen que los individuos susceptibles desarrollen los cambios histopatológicos característicos de la EPOC. El balance entre el estrés oxidativo y la capacidad antioxidante, actividad de las proteasas celulares y las enzimas anti-elastolíticas y la capacidad reparadora del parénquima pulmonar, determinarán la magnitud de estos cambios. Modificado de Blode et al (83).

d. Proteasas

La idea del equilibrio proteasa-antiproteasa se basa en varias observaciones clínicas y experimentales, como la presencia de enfisema en el déficit de α_1 -antitripsina, el hecho de que el suero de pacientes con deficiencia de α_1 -antitripsina pierda la capacidad para degradar la elastasa, la presencia de la proteasa que podría actuar degradando el pulmón, el aumento de neutrófilos detectado en pacientes con deficiencia de α_1 -antitripsina y, por último, la

observación experimental de inducción de modelos de enfisema por administración de papaína o elastasa. El aumento de proteasas o la disminución de antiproteasas darían lugar a la digestión del esqueleto conectivo del parénquima pulmonar. Estudios experimentales han mostrado que no solamente la elastasa neutrofílica es la responsable del proceso, sino que también son muy importantes las proteasas secretadas por macrófagos y la falta de síntesis de ciertos proteoglicanos que puede provocar la aparición de enfisema (84), así como un importante grupo de metaloproteasas de matriz y sus correspondientes inhibidores titulares. Sin embargo, muchos fumadores y pacientes con enfermedades pulmonares caracterizadas por una reacción inflamatoria, como la neumonía o el síndrome de distrés respiratorio del adulto, no desarrollan enfisema y, por tanto, la hipótesis de la alteración del equilibrio de proteasa/antiproteasa no puede explicar por sí sola la patogenia y la progresión de la EPOC.

e. Apoptosis

La muerte celular programada o apoptosis (del griego *apo* y *ptosis*, indicativo de la caída de las hojas de un árbol o de los pétalos de una flor) se define como una forma de descenso celular caracterizado por la ejecución de un programa de muerte que tienen todas las células. Está codificado genéticamente y es esencial para el desarrollo y mantenimiento de la homeostasis de los tejidos adultos. La apoptosis es un proceso innato y evolutivamente conservado en el cual las células se inactivan, se desensamblan y degradan, de manera coordinada y característica, su propia estructura y componentes, que son

fagocitados por macrófagos o incluso por células vecinas para evitar el proceso inflamatorio.

La apoptosis se ha asociado con el enfisema gracias a la instilación de un agente proapoptótico como la caspasa 3, la interrupción de la señal del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) o la activación del factor de crecimiento plaquetario. La inyección intratraqueal de la caspasa 3 en ratones causa la apoptosis de las células de la pared alveolar (principalmente células epiteliales), lo que lleva a la destrucción de la pared alveolar y al aumento de los espacios aéreos (Figura 4) (85).

El VEGF es un factor de supervivencia de las células endoteliales y su retirada da lugar a la apoptosis de éstas. En pacientes con enfisema se han observado una reducción del VEGF y un aumento de la apoptosis de las células endoteliales (86). Se podría establecer un círculo vicioso entre la apoptosis y el estrés oxidativo porque las células que entran en apoptosis provocan a su vez un aumento del estrés oxidativo que podría contribuir de nuevo a más apoptosis. En este sentido, se ha descrito que la enzima antioxidante superóxido dismutasa protege frente al desarrollo de apoptosis y del enfisema inducido por el bloqueo de los receptores del VEGF (87). De igual modo, la inhibición de las caspasas reduce la expresión de marcadores de estrés oxidativo en el pulmón. Estos datos permiten plantear la posibilidad de que varios factores, como la proteólisis excesiva, la apoptosis y el estrés oxidativo, interactúan para destruir el parénquima y provocar enfisema. La desaparición del tejido pulmonar existente en el enfisema podría deberse a la pérdida progresiva de las células epiteliales y endoteliales mediante apoptosis.

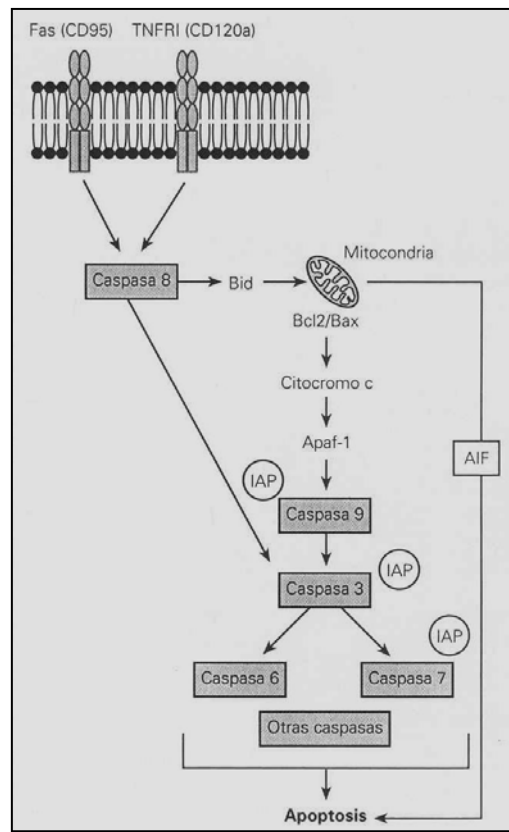


Figura 4. Vías de señalización de la apoptosis. AIF: factor inductor de la apoptosis; Apaf-1: factor activador de proteasas apoptóticas; Bid: proteína que activa la apoptosis; IAP: proteína inhibidora de la apoptosis. Modificado de Aoshiba et al (85).

f. Papel de las infecciones

El papel exacto de las infecciones sobre la evolución natural de la enfermedad se desconoce, pero algunos datos sugieren su posible influencia en el mantenimiento tanto de la actividad destructiva pulmonar como de la actividad inflamatoria-reparadora, y previsiblemente influyen en la evolución funcional de la EPOC. Las infecciones crónicas estimulan un círculo vicioso del proceso inflamatorio con aumento del número de neutrófilos por inducción de citocinas. Se sabe que los pacientes con EPOC y colonización bacteriana presentan frecuentes episodios de exacerbaciones por infecciones. Por ello, parece

razonable pensar que haya pacientes en los que la inflamación que produce las infecciones recurrentes contribuya al progreso de la enfermedad. En este sentido se ha mostrado que pacientes con EPOC y con presencia de microorganismos patógenos en las vías aéreas tienen aumentadas las concentraciones de neutrófilos, TNF- α e IL-8 y presentan valores menores de FEV₁.

g. Fuerzas mecánicas

Aunque poco conocida, una de las primeras teorías sobre la patogenia del enfisema se basó en la acción de las fuerzas mecánicas existentes en el pulmón. La idea de que las fuerzas mecánicas estaban involucradas en la progresión de algunas enfermedades pulmonares ya fue descrita por West en 1971 (88). La sucesión de los ciclos respiratorios estables que configuran la respiración normal está intermitentemente interrumpida por inspiraciones profundas en las que las fuerzas se incrementan de forma significativa en el tejido (66). Por este motivo, esta teoría plantea que las fuerzas mecánicas que se producen durante la respiración podrían dañar las paredes alveolares si éstas han sufrido una lesión previa, como la que puede haber en el proceso de remodelación tisular de la EPOC o la existente en los modelos químicos de enfisema pulmonar por administración de elastasa o cloruro de cadmio. Actualmente, experimentos llevados a cabo en pacientes sometidos a cirugía de reducción de volumen pulmonar han revelado que las fuerzas mecánicas pueden ayudar a la progresión del enfisema. Estos resultados se han corroborado con los obtenidos en modelos animales de enfisema, donde pudo observarse que las fibras nuevas de colágeno y elastina generadas en la remodelación existente tras la instilación de elastasa presentaban distorsiones debidas a las fuerzas mecánicas que se

producen durante la respiración (89). Más aún, estos autores llegaron a observar que incluso las propias fuerzas mecánicas por sí solas podrían contribuir a la destrucción del tejido y a la progresión del enfisema.

h. Remodelación tisular

En la EPOC, la obstrucción está principalmente situada en la periferia pulmonar, donde se sitúan las vías aéreas pequeñas, que abarcan desde la cuarta hasta la decimocuarta generación bronquial y tienen menos de 2 mm de diámetro. Esta zona contribuye en menos del 25% a las resistencias totales al flujo aéreo, por lo que se ha denominado “gran zona silente”, puesto que incluso estando muy afectada apenas llega a presentar alteración funcional (64). Además de la alteración en la vía aérea, la pérdida de retracción elástica que se asocia a la remodelación del tejido conectivo peribronquiolar provoca una rotura de las ataduras alveolares constituidas por los septos alveolares conectados con los bronquiolos, que ejercen una acción de tirante para impedir el colapso de la vía aérea (Figura 5) (89). La importancia de la pérdida de estas ataduras se puso de manifiesto al demostrarse una correlación entre el número de ataduras y el valor del FEV₁ (60). Las alteraciones vasculares también forman parte de los cambios histológicos de la EPOC, como muestra el hecho de la presencia de linfocitos T (CD8+) en las arterias pulmonares (90).

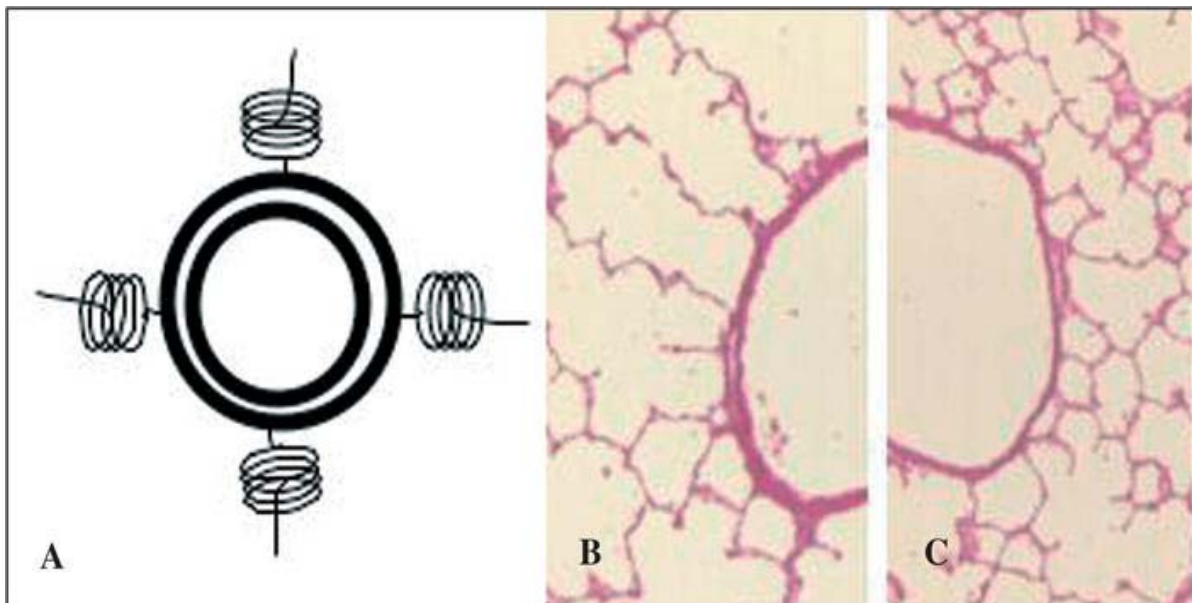


Figura 5. Ataduras alveolares. Representación esquemática del efecto funcional de las ataduras alveolares como elementos sostenedores de la luz de las vías aéreas (A). Bronquiolo con reducción del número de ataduras alveolares en un pulmón con enfisema panacinar inducido con elastasa en rata (B). Bronquiolo normal de un pulmón sano de rata con sus ataduras alveolares conservadas (C). Tomado de Kononov et al (89).

El componente de enfisema de la EPOC se puede clasificar, según la forma en que el acino esté destruido, en enfisema centroacinar, que se desarrolla en la porción central de acino, cerca de los bronquiolos respiratorios y predomina en los lóbulos superiores, y en enfisema panacinar, que implica el agrandamiento de los espacios aéreos distribuido de una manera más uniforme a lo largo de todo el acino. Se observa con mayor frecuencia en las regiones pulmonares inferiores y está especialmente relacionado con el déficit de la enzima α_1 -antitripsina. Actualmente se sabe que ambos tipos de enfisema pueden coexistir en el mismo pulmón y, exceptuando los casos puros de déficit de la enzima α_1 -antitripsina, no tienen una diferenciación patogénica reconocida en el desarrollo de la EPOC. Se reconoce al tabaco como principal agente causante de esta

enfermedad, aunque no se sabe por qué en su desarrollo predomina un tipo u otro de enfisema. Por ello, las nuevas normativas prefieren utilizar el término de EPOC en lugar del de enfisema o bronquitis crónica por separado (91). Existe otra variedad anatómica de enfisema, el enfisema distal o paraseptal, que se localiza en regiones subpleurales del pulmón y en los adyacentes a los septos pulmonares. Puede evolucionar hacia la formación de bullas y neumotórax.

Además de las diferencias en la situación del acino afectado, las dos formas morfológicas mayores (centroacinar y panacinar) tienen también distintas características funcionales y de afectación tanto de las pequeñas vías aéreas como del tejido conectivo (92). Respecto a las diferencias funcionales, se han observado una mayor distensibilidad y pérdida de retracción elástica en las formas de predominio panacinar, que tienden a estar conservadas, e incluso disminuidas, en las formas de predominio centroacinar por la presencia de un componente asociado de fibrosis peribronquiolar. Este último tipo de enfisema tiene además un mayor componente de inflamación de las vías aéreas que producen una disminución de los flujos pulmonares más acentuada que la que se observa en el enfisema de predominio panacinar.

Estudiando el tamaño de los espacios aéreos mediante el análisis de la intersección lineal media (93), que determina la distancia entre paredes alveolares y, por tanto, el grado de agrandamiento de los espacios aéreos, se observa un aumento en los pacientes con enfisema en relación con los individuos sanos. A su vez, se han identificado diferencias en el contenido de colágeno y elastina, con un aumento de colágeno en el enfisema de tipo centroacinar y una disminución significativa de elastina en los enfisemas de tipo panacinar y centroacinar graves (40, 92).

Aunque el enfisema se ha relacionado con la degradación de elastina, sería obvio suponer que el resto de los componentes del tejido conectivo de la matriz extracelular estarían igualmente afectados. De hecho, existe un grupo de enzimas de la matriz, las metaloproteasas, que destruyen las fibras de colágeno (Figura 6) (75).

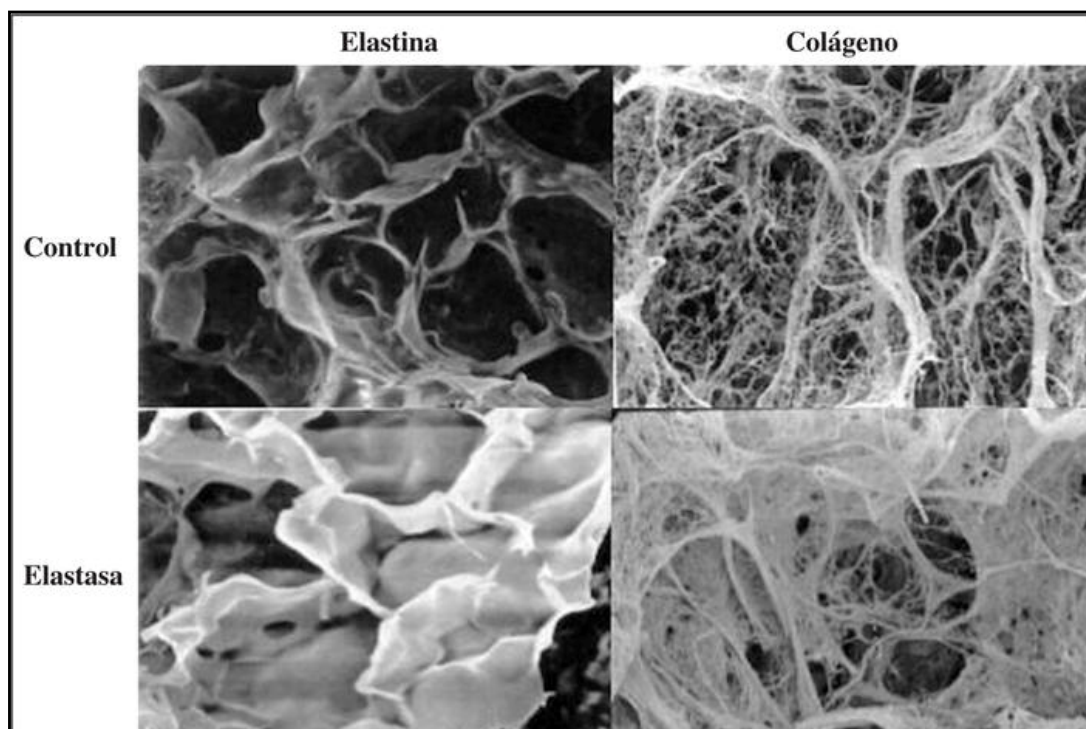


Figura 6. Remodelación de la arquitectura de las fibras de elastina y de colágeno en el enfisema inducido por elastasa en ratas. Las fibras de elastina, que forman una lámina continua, se engrosan y apolillan. Las fibras de colágeno, que forman haces alrededor de los espacios aéreos, también se hipertrofian de manera significativa. Tomado de Di Stefano et al (75).

Diversos autores han encontrado una relación entre la inflamación y el grosor de todos los compartimientos de la pared (73). Este aumento de grosor de la pared también se observó en fumadores con síntomas de obstrucción crónica de las vías aéreas en comparación con fumadores asintomáticos y función

pulmonar normal, lo que indica la presencia de una reparación eficaz cuya función sería preservar la estructura básica encargada del proceso del intercambio gaseoso en el parénquima pulmonar (94). Cuando la reparación no es eficaz, se desencadena el proceso de remodelado, que provoca un cambio en las propiedades elásticas titulares.

El principal componente de la matriz extracelular es el colágeno, vital para mantener la estructura pulmonar. Las fibras de colágeno tipo I y III están presentes en la capa adventicia de las arterias pulmonares, en el intersticio del árbol bronquial, en el septo interlobular, en la lámina propia bronquial y en el intersticio alveolar, lugares donde ocurren todos los cambios en el enfisema. Varios autores han encontrado una asociación entre el enfisema y evidencias morfométricas de rotura y reparación de colágeno (95). Los diversos resultados respecto al contenido de colágeno en el enfisema reflejan que el remodelado de la matriz es un proceso dinámico con degradación de colágeno, seguido de la deposición del mismo. La heterogeneidad de la lesión enfisematosa y su distribución parcheada en el pulmón, así como los diferentes métodos utilizados, hacen difícil la determinación del contenido proteico. Se han realizado estudios del contenido de colágeno tanto en pacientes con enfisema (40) como en modelos animales de enfisema (96). Estudios llevados a cabo con microscopía electrónica también han demostrado la existencia de procesos de destrucción y reparación de las fibras de colágeno (96). Este incremento de colágeno no significa que la enfermedad se acompañe de fibrosis, pero su presencia, aparentemente paradójica en un trastorno que se define por la pérdida de tejido, reflejaría un fracaso de los sistemas de reparación que siguen a la lesión y podría justificar que se planteasen medidas de tratamiento antifibrótico experimental

como paso previo a una posible nueva línea terapéutica dirigida a la regeneración pulmonar (97).

El principal componente de las fibras elásticas es la elastina, material proteico muy insoluble que contiene 2 aminoácidos exclusivos, la desmosina y la isodesmosina. Las fibras elásticas son estructuras muy estables responsables de la capacidad de la retracción elástica del pulmón. Existen muchas evidencias que indican que la elastina está involucrada en el enfisema, y también entre la expresión de ARN mensajero de elastina y el tamaño medio de los espacios aéreos distales, lo que indicaría la existencia de un proceso de reparación (98).

En pacientes con EPOC, se ha encontrado que el contenido de elastina puede estar disminuido en todos los tipos de enfisema (85), aunque existen algunas discrepancias al respecto (95). En modelos experimentales de enfisema, el contenido de elastina se ha encontrado aumentado, en un modelo de hámsters tratados con cloruro de cadmio, o en valores normales, como en el caso del enfisema pulmonar inducido con elastasas (96).

Estos procesos de reparación pueden ser bioquímicamente efectivos, pero morfológicamente defectuosos. No logran producir una distribución arquitectónica regular, sino que existe una pérdida de la alineación natural de la elastina, lo que provocaría que la acción de enzimas elastolíticas pueda ser mayor en estas fibras defectuosas y que las fuerzas mecánicas del pulmón puedan romperlas con mayor facilidad.

i Cambios mecánicos

Durante la respiración tranquila a volumen corriente, los alvéolos permanecen en todo momento comunicados con el exterior gracias a una vía

aérea que se mantiene abierta por su soporte cartilaginoso en las primeras generaciones o por los haces de fibras conectivas y soporte de tracción del parénquima en las últimas generaciones. Sin embargo, durante una maniobra de espiración forzada puede producirse un cierre temprano de estas vías, dejando aire alveolar atrapado. El colapso de las vías periféricas se desencadena porque las fuerzas de tracción y de los haces del tejido conectivo que tienden a mantenerlas abiertas van disminuyendo a medida que el pulmón se deflaciona y se ven sobrepasadas por la elevada presión intrapleurales que provoca la espiración forzada. En personas sanas, este fenómeno sucede próximo al volumen residual, pero en pacientes con EPOC el cierre se anticipa y también puede aparecer durante la respiración a volumen corriente. Los cambios descritos en las vías aéreas y el parénquima favorecen este cierre temprano, que no es homogéneo en el árbol bronquial, ya que presenta un elevado grado de heterogeneidad a lo largo de las ramificaciones de la vía aérea. Los mecanismos fisiológicos o fisiopatológicos de esta heterogeneidad se desconocen, pero pueden producir descensos de flujo en unas partes e incrementos en otras; irregularidades que deben de tener impacto en la función pulmonar, pero que no pueden detectarse por las pruebas habituales de función pulmonar (99). Aparte de los estudios fisiológicos de ventilación base-vértice, dependientes de las fuerzas de la gravedad, las primeras evidencias de la existencia de heterogeneidades de expansión del parénquima se obtuvieron mediante aplicación de cápsulas pleurales para medir las presiones alveolares (100) o de marcadores radioopacos para examen fluoroscópico (101). Ambas técnicas mostraron la existencia de expansión y deflación pulmonares heterogéneas, más allá de las debidas al efecto gravitacional. Las técnicas de imagen han permitido

profundizar en esta heterogeneidad de las vías aéreas en sus movimientos de expansión-deflación y en la aparición del atrapamiento aéreo. Mediante la tomografía computerizada de alta resolución (TCAR), en perros anestesiados, se ha podido demostrar que incluso en condiciones normales existe una variabilidad en el diámetro de las vías aéreas de unos días a otros. Si estos perros eran expuestos a histamina, intravenosa o en aerosol, la respuesta era muy irregular. Lo mismo sucedía en pacientes tras ser expuestos a metacolina (99). La utilización de la TCAR con cortes en inspiración y espiración también permite observar las zonas de atrapamiento aéreo del pulmón (101). La resonancia magnética con gases nobles hiperpolarizados puede aportar mayor definición que la TCAR, aunque por ahora de una manera muy experimental. Mediante la inhalación de helio-3 hiperpolarizado pueden realizarse adquisiciones dinámicas muy rápidas que permiten construir un mapa completo de tamaños alveolares (103) y de las velocidades de acceso del gas a cada unidad, tiempos de llenados y tasas de insuflación durante una inspiración, con una definición aproximada de 1 mm^2 .

Las pruebas mecánicas de función pulmonar (espirometría o pletismografía) promedian necesariamente la existencia de estas heterogeneidades, por lo que pueden arrojar una función falsamente normal. Si existe atrapamiento aéreo regional o heterogéneo, unas pruebas funcionales normales tendrán un valor muy limitado y sólo cuando estas lesiones se agravan o se diseminan podrán detectarse funcionalmente. En estos casos, las alteraciones encontradas posiblemente no tendrán importancia clínica, pero pueden ser la única evidencia de que se está desarrollando una enfermedad de las vías aéreas.

El atrapamiento aéreo se produce siempre que exista un cierre temprano de estas vías y siempre que el tiempo espiratorio sea insuficiente para alcanzar el punto de reposo previo al siguiente ciclo respiratorio (Figura 7) (103).

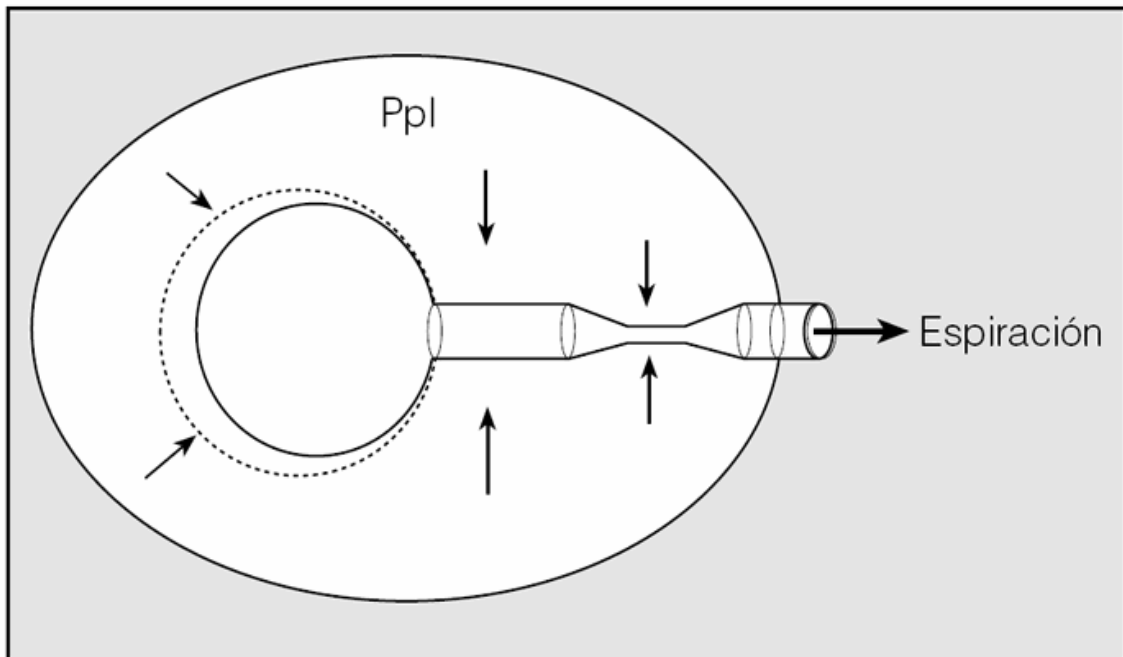


Figura 7. Esquema de funcionamiento mecánico del sistema respiratorio. Durante la inspiración, la presión pleural (Ppl) negativa se transmite a todas las estructuras intratorácicas y se facilita la expansión de las vías aéreas y alveolos. Durante la espiración, la Ppl positiva, igualmente transmitida a todas las estructuras intratorácicas, puede provocar el colapso de la vía aérea cuando la presión de su interior se iguala a la pleural. En las enfermedades obstructivas, al acortar el tiempo espiratorio este colapso se acentúa y se anticipa el atrapamiento aéreo. Tomado de Peces-Barba et al (103).

En las situaciones que se acompañan de un incremento de la demanda ventilatoria, como el ejercicio o las exacerbaciones, este fenómeno se agrava, se rompe el equilibrio antes alcanzado, y se produce hiperinsuflación dinámica y autopresión positiva al final de la espiración (PEEP), con el consiguiente empeoramiento funcional añadido.

También puede suceder que se produzca auto-PEEP e hiperinsuflación dinámica en unas unidades pulmonares y no en otras, con un resultado global que no altere las medidas pulmonares totales. Estos fenómenos de cierre irregular de unas unidades respecto a otras tienen una tendencia a la distribución interregional, con aparición más intensa y temprana en las zonas pulmonares dependientes y con intensificación si se realizan espiraciones forzadas. También es posible lo contrario, que se desarrolle auto-PEEP sin atrapamiento acompañante cuando la activación de los músculos espiratorios desplaza el volumen de reposo, como sucede en sujetos sanos durante el ejercicio o en respuesta a una PEEP extrínseca y en pacientes con EPOC, por incremento de la presión abdominal producido por la acción de los músculos abdominales durante la espiración. Aunque la obstrucción al flujo aéreo es la principal causa de atrapamiento aéreo, su presencia no predice el grado real de hiperinsuflación. De hecho, si los flujos espiratorios disponibles en un sujeto son suficientes para mantener una adecuada ventilación en reposo, el volumen pulmonar teleespiratorio no tiene porque aumentar, aunque exista limitación al flujo aéreo (104). En todos los casos de EPOC, el concepto de obstrucción al flujo aéreo queda implícito por la presencia de una espirometría obstructiva. Sin embargo, este hecho no implica que durante la respiración a volumen corriente exista también una limitación al flujo aéreo (Figura 8) (14). Para distinguir estos dos conceptos, algunos autores utilizan el término de “limitación al flujo espiratorio” cuando ésta también se presenta en la respiración a volumen corriente (105). Cuando la limitación al flujo espiratorio llega a presentarse durante la respiración a volumen corriente, aparecen los fenómenos de hiperinsuflación dinámica y de auto-PEEP, con el consiguiente incremento en el trabajo de la respiración,

desventaja mecánica de los músculos inspiratorios, consecuencias hemodinámicas y aparición de disnea.

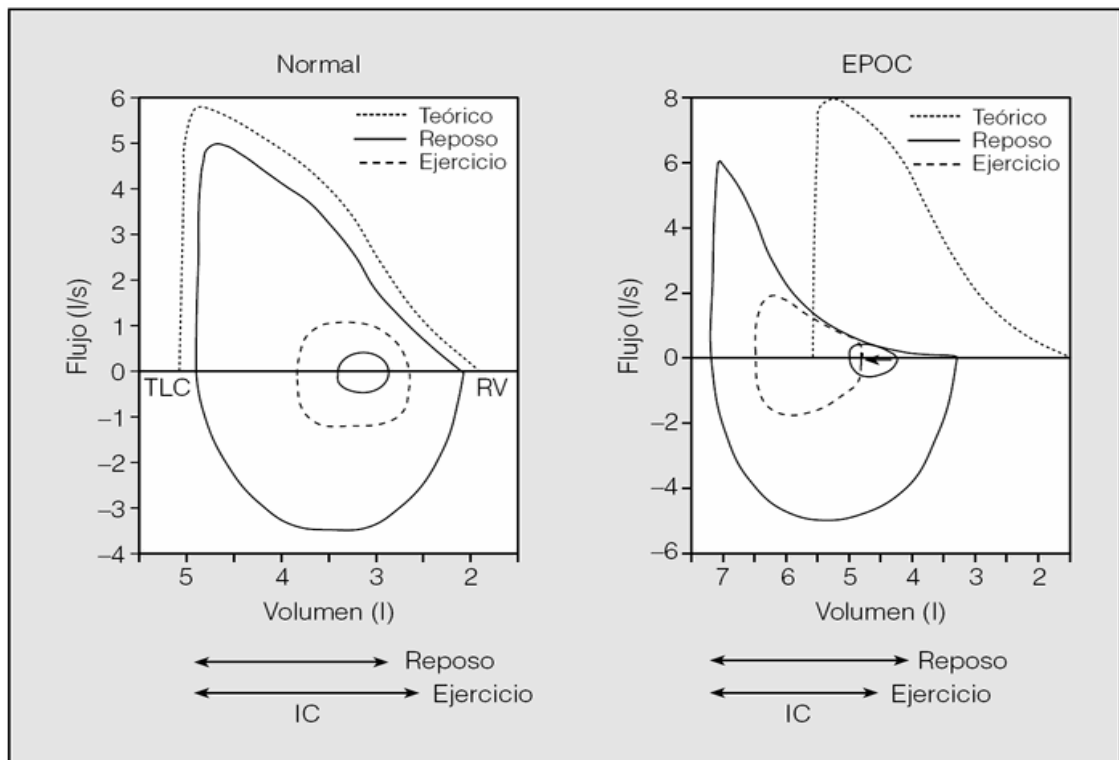


Figura 8. Comparación de las curvas flujo-volumen máximas y a volumen corriente en una persona sana y en un paciente con EPOC, en reposo y durante el ejercicio. IC: capacidad inspiratoria; TLC: capacidad pulmonar total; RV: volumen residual. Tomado de O'Donnell (14).

B. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aunque el diagnóstico de confirmación de la EPOC se lleva a cabo mediante la realización de una espirometría, se puede sospechar por medio de la anamnesis y la exploración física (106).

La triada de síntomas principales de la EPOC consiste en disnea, tos y expectoración mucoide. Suelen manifestarse a partir de la quinta década de la vida, comenzando con tos crónica y expectoración matutina en el 80% de los casos. Son frecuentes las infecciones respiratorias de repetición durante los inviernos, sobre todo en los pacientes con mayor hipersecreción bronquial, que van a agravar el pronóstico por la liberación de mediadores de la inflamación y proteasas que aumentan el daño pulmonar. La disnea de esfuerzo, generalmente progresiva, no suele aparecer hasta la sexta década de la vida, cuando la mayoría de los pacientes llevan fumando durante años (107).

La tos crónica y productiva es habitualmente el primer síntoma. Al principio resulta intermitente, y más tarde persiste durante todo el día, aunque suele predominar por la mañana. La tos supone la segunda causa de todos los motivos de consulta en atención primaria. No obstante, los fumadores ignoran durante años su tos y expectoración. Estos síntomas son considerados por la mayoría de los pacientes como normales en fumadores, relegando su importancia.

La expectoración es debida a la hipersecreción mucosa, con aumento de la cantidad y con modificaciones en los componentes habituales del moco. La expectoración habitual consiste en esputos mucoides, más abundantes por las mañanas, y que no excede de 60 mL/día. Cuando el esputo es hemoptoico puede que la causa sean las alteraciones morfológicas propias de la EPOC, pero

será obligado establecer un diagnóstico diferencial con el carcinoma broncopulmonar o con infecciones respiratorias.

La disnea es el síntoma que más incomoda y angustia al paciente, y el principal motivo de consulta médica (107). Se trata de un síntoma frecuente producido por múltiples causas, difícil de definir y cuantificar de una manera objetiva por lo que a veces es un problema clínico complejo de evaluar.

En la EPOC, la disnea se desarrolla de una manera lenta y solapada. La respiración se hace cada vez más dificultosa, al principio durante los grandes esfuerzos y al final con pequeños esfuerzos, creando problemas en las actividades diarias del enfermo. En casos de EPOC leve o moderada, la disnea aparecerá solo con esfuerzos importantes, pero a medida que avance la enfermedad se producirá también durante el ejercicio leve o incluso en reposo. Esto dará lugar a que el paciente reduzca las actividades que le desencadenan disnea, y origina un desentrenamiento muscular y cardiovascular, que limita aún más su capacidad física. Así, esfuerzos cada vez menores generarán disnea con la subsiguiente reducción de la actividad del paciente, cerrando un círculo vicioso. Todo esto, va a determinar que sea incapaz de realizar sus actividades laborales, y también que su actividad social se restrinja progresivamente (108).

Al menos en la EPOC grave, la disnea de esfuerzo no se explica solamente por la presencia de una sobrecarga muscular o mecánica, sino también por el desarrollo de atrapamiento aéreo (104). La disnea de esfuerzo es el parámetro que mejor se relaciona de forma individual con la percepción de la calidad de vida relacionada con la salud (Figura 9) (6).

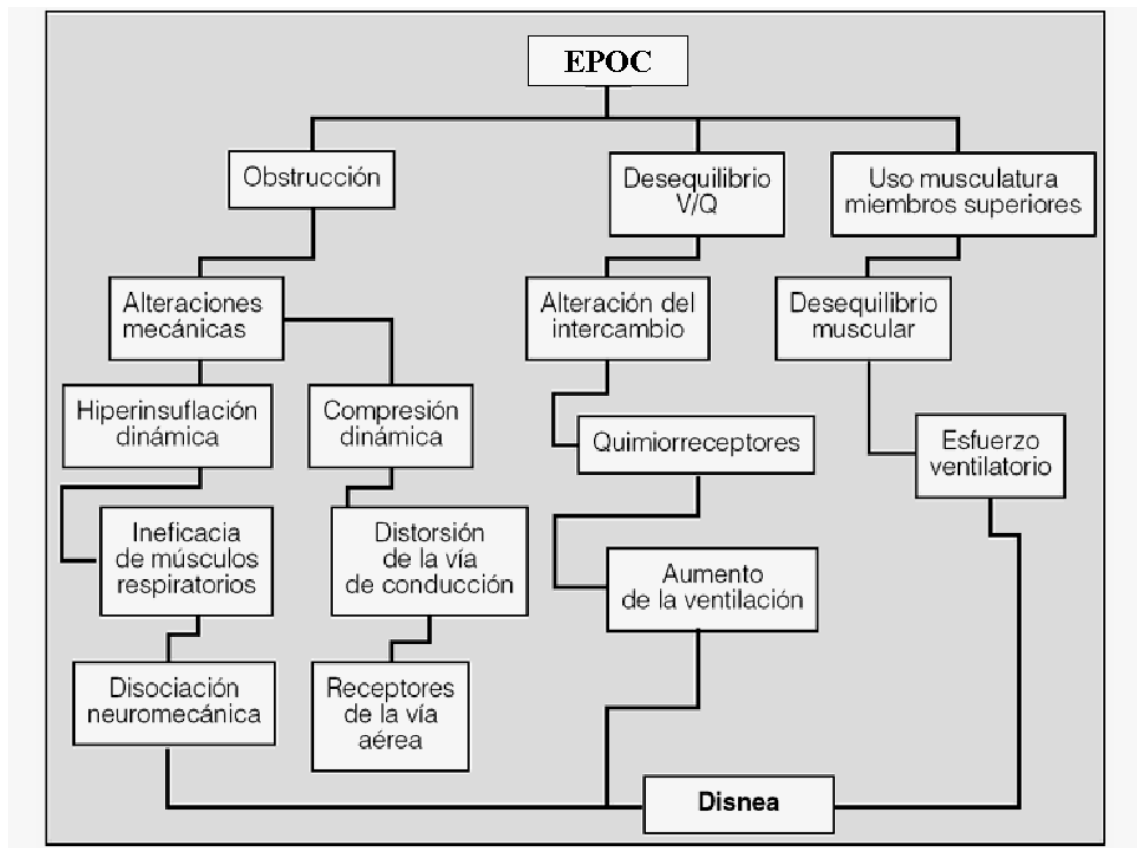


Figura 9. Esquema de los posibles mecanismos fisiopatológicos involucrados en el desarrollo de la disnea en la EPOC. Modificado de Katelaars (6).

Con frecuencia, en el curso de la EPOC pueden producirse exacerbaciones, que cursan con un aumento de toda la sintomatología habitual. En tal circunstancia, se intensifica la disnea, la tos y la expectoración, que se hace purulenta y aumenta su consistencia. En la mayoría de las ocasiones, las exacerbaciones son causadas por infecciones víricas o bacterianas, suponiendo hasta el 75% de las mismas (1,2). Los restantes casos son debidos a otros procesos como inhalación de irritantes, neumotórax o cardiopatías (1,2).

Los últimos estudios ponen en evidencia que la EPOC se caracteriza también por la presencia de diversas alteraciones sistémicas, destacando el

desarrollo de inflamación sistémica, alteraciones nutricionales y disfunción muscular esquelética (Figura 10) (14).

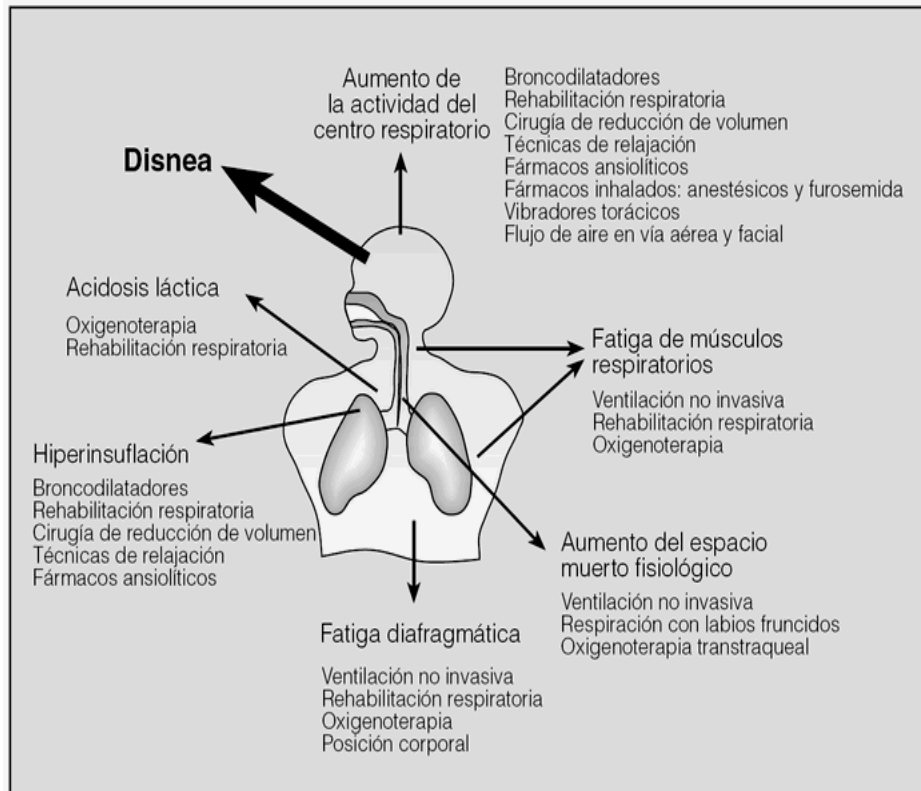


Figura 10. Mecanismo terapéutico de la disnea en relación con sus posibles mecanismos fisiológicos. Modificado de O'Donnell (14).

La incidencia de la pérdida de peso es particularmente elevada entre pacientes con EPOC grave e insuficiencia respiratoria crónica, en los que puede alcanzar prácticamente el 50% (Tabla 3) (9).

Tabla 3. Marcadores utilizados para estimar el estado nutricional. Tomado de Cote et al (9)

• Medida del peso corporal ideal
• Índice de masa corporal
• Medida de los pliegues cutáneos
• Impedancia bioeléctrica
• Eliminación de creatinina en 24 horas
• Concentración plasmática de ciertas proteínas (albúmina, etc.)
• Índices de función muscular
• Alteraciones inmunológicas

Se desconoce el origen de estas alteraciones nutricionales. La pérdida de peso puede ser consecuencia del mayor gasto energético basal, debido a un incremento en el consumo de oxígeno de los músculos respiratorios por un aumento del trabajo respiratorio secundario a la obstrucción crónica al flujo aéreo (10). Si este incremento del consumo energético, no está compensado por una ingesta calórica superior se produciría un balance energético negativo y la pérdida de peso (12). Otras posibilidades etiológicas serían, una mal absorción intestinal de nutrientes o los efectos de la inflamación sistémica sobre la masa muscular.

La pérdida de peso en los pacientes con EPOC es un fenómeno con relevancia clínica. La supervivencia del enfermo con bajo peso es significativamente menor que la del paciente que no pierde peso durante el curso de la enfermedad, siendo un valor pronóstico independiente (5).

1. La disnea

La disnea es un síntoma frecuente producido por múltiples causas, difícil de definir y cuantificar de una manera objetiva por lo que a veces es un problema clínico complejo de diagnosticar (108).

De forma consensuada, se acepta como definición de este síntoma la sensación subjetiva de dificultad en la respiración, que engloba sensaciones cualitativamente distintas y de intensidad variable. Su origen es multifactorial, pudiendo estar influida por factores fisiológicos, psíquicos, sociales y medioambientales (108,109).

Aunque la disnea generalmente se incrementa de forma proporcional a la gravedad del proceso causal, existen discrepancias importantes entre la intensidad del síntoma referido por el paciente y las medidas objetivas de la función respiratoria.

a. Fisiopatología de la disnea

No parece existir una única causa que pueda explicar la patogenia de la disnea. Al contrario, parece probable que los mecanismos causantes sean múltiples y que participen en diferentes grados (tabla 4) (109).

- Sensación de esfuerzo respiratorio

La sensación de esfuerzo respiratorio va unida a un estímulo consciente de activación voluntaria de los músculos respiratorios. Su activación proviene del córtex cerebral, que envía la orden motora a los músculos respiratorios. La sensación de esfuerzo de los músculos respiratorios depende de la presión

generada por éstos y de su máxima capacidad para generar presión (110). Se incrementará en situaciones de debilidad muscular o de mayor carga muscular, secundaria por ejemplo a hiperventilación. En todas estas situaciones, se produce un aumento de la orden ventilatoria, que se traduce en una sensación de mayor esfuerzo respiratorio (110).

Tabla 4. Principales mecanismos implicados en el desarrollo de disnea en la EPOC y en otras enfermedades. Tomado de Manning y Schwartzstein (109)

	EPOC	Asma	Insuficiencia cardiaca	EPID	Enfermedades neuromusculares
Esfuerzo respiratorio	X	X	X	X	X
Hipoxia	+/-	+/-		+/-	
Hipercapnia	+/-	+/-			
Receptores irritación		X			
Disociación neuromecánica	X	X	X	X	X
Fibras C			¿?	¿?	

Abreviaturas: EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica, EPID = enfermedad pulmonar intersticial difusa.

- Desequilibrio entre el trabajo respiratorio y el volumen ventilatorio

La teoría del desacoplamiento eferente-aferente o de la disociación neuromecánica (111), explica el desacoplamiento entre la orden motora para respirar y la información procedente de los receptores pulmonares y de la pared torácica, durante situaciones como el habla o la ingesta, tanto en sujetos sanos como enfermos (112). Así, se ha visto que para un mismo nivel de hipercapnia, la disnea aumenta al disminuir el volumen minuto (110).

- Receptores

La estimulación de los quimiorreceptores centrales y periféricos aumenta la ventilación. La hipoxia estimula los quimiorreceptores periféricos, contribuyendo a la aparición de disnea en pacientes con enfermedad pulmonar (113). Sin embargo, no todos los pacientes disnéicos están hipóxicos y aquellos que lo están, sólo mejoran su disnea levemente tras la corrección de la misma (112).

La hipercapnia produce disnea tanto en sujetos sanos como en enfermos, probablemente por cambios en el pH del líquido cefalorraquídeo. Los mecanorreceptores localizados en las vías aéreas superiores, pared torácica y pulmones, también pueden influir en la producción de disnea (113).

b. Valoración de la disnea

Con la cuantificación de la disnea, se pretende valorar su gravedad, conocer sus limitaciones funcionales y definir la eficacia de las medidas terapéuticas instauradas (107).

Los instrumentos de los que se dispone en la actualidad son las escalas de valoración de la disnea durante el ejercicio y los índices de cuantificación en actividades de la vida diaria.

- Escalas de disnea durante el ejercicio

Se incluyen dentro de los métodos directos de cuantificación, siendo las más usadas la escala visual analógica y la escala de Borg (114). La primera consiste en una línea horizontal o vertical de 10 cm de longitud acotada en cada extremo por una definición de disnea, que va desde “no disnea” hasta “máxima

disnea”. Ante la realización de un determinado esfuerzo, se le pide al paciente que marque un punto a lo largo de esa línea que refleje la intensidad de su dificultad respiratoria. Por otra parte, la escala de Borg cuantifica desde 0 a 10 la intensidad de la disnea en categorías numéricas (Tabla 5). Ambas escalas son reproducibles y de fácil realización, tanto para el médico como para el paciente, aunque en la práctica clínica suele usarse más la escala de Borg (114).

Tabla 5. Escala categórica de Borg modificada (CR60) (114)

0	Nada de nada (0,5 = muy, muy ligera, casi no apreciable)
1	Muy ligera
2	Ligera
3	Moderada
4	Algo intensa
5	Intensa
6	–
7	Muy Intensa
8	–
9	Muy, muy intensa, casi máxima

- Índices de cuantificación de disnea en actividades de la vida diaria

La escala de disnea modificada del “*British Medical Research Council*” (MRC) (115) gradúa en cinco niveles la disnea desde su aparición al correr o realizar un ejercicio de alta intensidad hasta la disnea que condiciona actividades cotidianas del paciente (lavarse, vestirse o peinarse) (Tabla 6).

Tabla 6. Escala de disnea del “British Medical Research Council” (MRC) (115)

- | |
|---|
| <p>Grado 1: Disnea esperada dadas las características de la actividad, como un esfuerzo extremo.</p> <p>Grado 2: Incapacidad para mantener el paso con otras personas cuando suben escaleras o cuestas ligeras.</p> <p>Grado 3: Incapacidad de mantener el paso caminando en llano con otras personas de la misma edad y constitución.</p> <p>Grado 4: Aparición de disnea durante la realización de actividades como subir un piso o caminar 100 metros en llano.</p> <p>Grado 5: Disnea de reposo o durante la realización de las actividades de la vida diaria.</p> |
|---|

El índice de disnea basal (BDI) es una escala multidimensional que consta de tres magnitudes: dificultad de la tarea, intensidad del esfuerzo y deterioro funcional, puntuándose éstas desde 0 (disnea intensa) hasta 4 (nula).

El diagrama de coste de oxígeno consta de una línea de 100 mm, con una lista de actividades cotidianas a los lados, ordenadas según coste de oxígeno. El paciente señalará justo el punto por encima de la actividad que le produce disnea. El valor final sería la distancia desde el 0 hasta el punto señalado por el paciente.

Todos estos métodos clínicos se correlacionan entre sí, son sencillos y rápidos, aunque, en ocasiones, no son suficientemente sensibles a cambios funcionales, por lo que resultan de utilidad limitada para medir el efecto de intervenciones terapéuticas. El BDI es el más sensible, mientras que el MRC es el índice más fiable y consistente (108).

2. Calidad de vida relacionada con la salud

La calidad de vida es un concepto totalmente subjetivo y multifactorial definido por las influencias fisiopatológicas, psicoemocionales, sociales, económicas, culturales e incluso espirituales que recibe el individuo a lo largo de su vida. De este modo, lo que para unos pudiera ser una buena calidad de vida, para otros no lo sería. Por esta razón, en el ambiente sanitario se prefiere hablar de calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), como un concepto más ceñido a la salud o a la enfermedad (116, 117).

La definición de calidad de vida relacionada con la salud sigue siendo controvertida. De hecho, existen tres conceptos que, aunque distintos, son intercambiables y a menudo están íntimamente relacionados: estado funcional, estado de salud y calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) (116).

El estado funcional se refiere fundamentalmente a la capacidad de movilización y de autocuidado. Explora, por tanto, la limitación física que produce la enfermedad sobre el individuo. Está muy limitado a la función física y no considera aspectos del individuo más ligados a sus emociones o experiencias.

El estado de salud está focalizado en el análisis de los síntomas y de la limitación y disfunción que se derivan de la enfermedad primaria. También evalúa los efectos secundarios y la relación coste-eficacia de un tratamiento (118).

Por último, la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), podría definirse como la evaluación del impacto que produce la enfermedad en la vida del individuo, analizándose desde su propia perspectiva (118). Esta definición contempla, no tan solo el aspecto físico ligado a la enfermedad, sino también los

aspectos psicosociales que de ella se derivan. De hecho, explora cómo se siente el paciente en relación con su enfermedad y a la limitación que le produce.

En el tratamiento de las enfermedades crónicas, existen dos objetivos bien diferenciados: alargar la vida y mejorar la calidad de vida. En muchas ocasiones, el segundo objetivo es más factible y deseable que el primero. Con las variables que tradicionalmente se utilizan en la práctica clínica, es difícil determinar si se está consiguiendo este objetivo. Medir la CVRS es importante fundamentalmente porque permite analizar lo que siente el paciente y cómo vive sus limitaciones (118).

No existe una relación directa entre el grado de enfermedad y la sensación subjetiva del paciente o viceversa. Como tampoco existe una estrecha relación entre la respuesta objetiva a un tratamiento y la percepción de beneficios por parte del individuo. Estas discrepancias entre las medidas tradicionales y la realidad del día a día del paciente son razones suficientes para justificar el análisis de la CVRS.

Una dificultad que presenta la CVRS es su subjetividad. Esta característica es intrínseca en la definición. Sin embargo, también es cierto que la medida de la CVRS es reproducible en un mismo individuo, cuando se usan los cuestionarios adecuados.

Hasta el momento actual, la aplicación de los cuestionarios de CVRS se ve reducida a determinadas situaciones (119):

- En el seguimiento de una población desde la perspectiva epidemiológica.
- En el análisis de la respuesta individual a un tratamiento.

- En la toma de decisiones sobre tratamientos que son poco eficaces desde el punto de vista de las medidas tradicionales, o a la inversa, tratamientos eficaces pero con poca respuesta subjetiva por parte del paciente.

- En el análisis global del paciente, abarcando sus áreas psicosociales.

- En el análisis de las aspiraciones del paciente y su familia frente a una enfermedad o un tratamiento.

Diversos estudios han analizado la CVRS en la EPOC. Parece claro que los pacientes con EPOC tienen peor calidad de vida que los individuos sanos, y que algunos con enfermedades crónicas (120).

Los resultados al correlacionar medidas fisiológicas con la CVRS son muy diversos, aunque la mayor parte muestran una débil relación con el FEV₁ y la PaO₂. La relación entre la magnitud de pérdida de CVRS y la gravedad de la enfermedad no está totalmente clara. Según algunos autores, no existe correlación, sobre todo si son utilizados cuestionarios genéricos (120). Sin embargo, al utilizar cuestionarios específicos para la EPOC, como el St. George, sí parece existir una relación directa (8). Demostrándose de esta forma, que la afectación de la calidad de vida aumenta de forma paralela a la gravedad de la obstrucción de la vía aérea. También se ha mostrado una relación lineal entre la CVRS medida por el cuestionario específico de St. George y el grado de hipoxemia, sin modificarse esta relación tras el tratamiento con oxígeno (8). Sin embargo, la tolerancia al ejercicio en los pacientes con EPOC tiene una mejor correlación con la CVRS que con el FEV₁ o la PO₂ (121)

La disnea se asocia más con la CVRS que cualquier otro parámetro fisiológico y, además, es el mejor predictor de la CVRS en los pacientes con EPOC (119). De hecho, es el principal síntoma en la EPOC y, por tanto, es el

determinante fundamental en la percepción de bienestar del paciente. Los aspectos psicoemocionales relacionados con la enfermedad, fundamentalmente la ansiedad y la depresión, también son factores que determinan la CVRS. Por último, la comorbilidad, tan frecuente en pacientes con EPOC, es otro factor determinante en la CVRS (9)

El estudio de la CVRS en la EPOC se ha utilizado desde una perspectiva epidemiológica, pero fundamentalmente se ha empleado en la evaluación de tratamientos farmacológicos, rehabilitación respiratoria, oxigenoterapia domiciliaria y ventilación no invasiva.

Para poder medir la CVRS se precisa de una simple, pero fundamental pregunta “¿cómo es su calidad de vida?”. Sin embargo, limitarse a esta pregunta podría dar una información muy escasa e incluso errónea. En general, se utilizan unos cuestionarios que llevan implícita esta pregunta y que pretenden analizar todos los aspectos que determinaran su respuesta de la forma más objetiva posible.

Los cuestionarios están constituidos por una serie de preguntas, o ítems, agrupadas en áreas, dominios o dimensiones. Cada dominio o dimensión analiza determinadas conductas, sentimientos o experiencias que se pretenden medir. En general, un cuestionario de CVRS debe contemplar al menos cuatro áreas distintas: la física (movilidad, autocuidado o trabajo), la emocional (depresión, ansiedad o bienestar), la social (relación con el entorno, actividades lúdicas o manejo de la enfermedad) y la de síntomas (disnea, fatiga o dolor) (122). Además, pueden añadirse otras funciones que se consideren adecuadas para la población a estudiar.

Dependiendo de cada cuestionario, las preguntas tendrán un peso más o menos importante dentro de cada área. En algunos cuestionarios, todas las preguntas se consideran con la misma magnitud o peso en la evaluación global.

Existen dos tipos de cuestionarios: los genéricos, que incluyen los instrumentos simples, los perfiles de salud y las medidas de utilidad, y los específicos (123).

a. Cuestionarios genéricos de CVRS (120)

- *Instrumentos simples.* Son muy sencillos y evalúan escasamente la CVRS. Constan de una simple pregunta. Un ejemplo de ellos sería la medida de Karnovsky (124).

- *Perfiles de salud.* Son instrumentos que analizan todas las áreas relacionadas con la CVRS, de tal forma que en su estructura contienen diferentes dimensiones que cubren todos los aspectos relacionados con la calidad de vida del individuo. El perfil de salud de Sickness, el perfil de salud de Nottingham y el SF36 son buenos ejemplos (125). La mayor ventaja de estos instrumentos es que analizan una amplia gama de dimensiones en la vida del individuo, lo que permite aplicarlos a una gran variedad de poblaciones, e incluso permite compararlas entre ellas. Además, dada su gran amplitud de información, detectan en muchas ocasiones aspectos insospechados, por no estar relacionados directamente con la enfermedad. Sus inconvenientes son una escasa sensibilidad a los cambios y su amplitud de información e inespecificidad,

lo que puede favorecer el cansancio o incluso la confusión de los pacientes.

- *Medidas de utilidad.* Son instrumentos que se basan en el análisis de la relación coste-utilidad de un tratamiento o de un proceso (124). Reflejan las preferencias del paciente en el proceso de un tratamiento. La clave de esta medida es que confronta el estado de salud con la muerte. El más utilizado es el “*Quality of well-being*” (122). La ventaja de estos cuestionarios es su sensibilidad en el análisis de coste-utilidad, permitiendo, además, su comparación en distintas enfermedades o situaciones. Sin embargo, tienen varias limitaciones como son la dificultad en diferenciar qué aspecto de la CVRS determina mayormente el resultado y su falta de sensibilidad a los cambios (123).

2. Cuestionarios específicos de CVRS

Son instrumentos enfocados a un área de salud concreta, de tal forma que pueden ser específicos para una enfermedad (por ejemplo, asma o EPOC), para una población (por ejemplo, geriátrica), para una función (sueño, sexualidad, etc.) o para un problema (dolor, disnea, etc.). En general, estos cuestionarios están diseñados para explorar una enfermedad concreta. Se centran en uno o más síntomas (disnea, tos, expectoración) o en los componentes de la vida que pueden estar directamente relacionados con la enfermedad (por ejemplo, la tolerancia al ejercicio) (126).

Existen varios cuestionarios que pueden ser considerados específicos para el análisis del estado de salud en pacientes con EPOC (Tabla 7),

incluyendo, el Cuestionario de las Enfermedades Respiratorias Crónicas (CRQ), el cuestionario respiratorio St. George (SGRQ) (8), el cuestionario de problemas respiratorios (BPQ), y el QoL-RIQ (127).

Tabla 7. Cuestionarios de calidad de vida relacionada con la salud específicos para pacientes con EPOC. Tomado de Jones (125)

Nombre	Acrónimo	Nº ítems	Autor y año de publicación	Objetivo de diseño
<i>Chronic Respiratory Questionnaire</i> Versión autoadministrada	CRQ CRQ-SR	20	Guyatt y col., 1997	Enfermedades respiratorias crónicas
<i>St George Respiratory Questionnaire</i>	SRGQ	50	Jones y col., 1991	EPOC o asma
Breathing Problems Questionnaire Versión reducida	BPQ BPQ-10	33 10	Hyland y col., 1994, 1998	EPOC en rehabilitación
<i>Questionnaire of Breathing-Related Limitations in Activity of Daily Life</i>	Q-ADL	15	Kennedy y cols., 1994	Enfermedades respiratorias ocupacionales
<i>Quality of Life for Respiratory Illness Questionary</i> <i>Respiratory Illness Questionnaire-monitoring</i>	QoL-RIQ RIQMON10	55 10	Maille y cols., 1997	EPOC o asma leve-moderada
<i>Seattle Obstructive Lung Disease Questionnaire</i>	SOLQ	29	Tu y cols., 1997	EPOC
<i>Airways Questionnaire 20</i>	AQ20	20	Quirk y Jones, 1997	EPOC o asma
<i>Pulmonary Functional Status and Dyspnoea Questionnaire</i>	PFSDQ PFSDQ-M	164 40	Laureau y cols., 1994	Frecuencia e intensidad de disnea en EPOC
<i>Pulmonary Functional Status Scale</i>	PFSS	35	Weaver y cols., 1998	Enfermedades respiratorias crónicas
<i>Respiratory Quality of Life Questionnaire</i>	RQLQ	20	Stavem y cols., 1999	Enfermedades respiratorias crónicas
<i>Manchester Respiratory ADL Questionnaire</i>	MRADL	21	Yohaness y cols., 2000	Actividades de la vida diaria en ancianos con EPOC
<i>London Chest Activity of Daily Living Scale</i>	LCADL	15	Garrod y cols., 2000	Actividades de la vida diaria en EPOC grave
<i>COPD Activity Rating Scale</i>	CARS	12	Morimoto y cols., 2003	Actividades para EPOC de leve a grave
<i>Clinical COPD Questionnaire</i>	CCQ	10	Van der Molen y cols., 2003	EPOC en la práctica clínica

Las ventajas de estos instrumentos son su fácil interpretación por parte del clínico, al ser más parecidos a las medidas tradicionales, la fácil comprensión por parte del paciente, al estar directamente relacionados con el problema que presenta, y finalmente, su elevada sensibilidad a los cambios (128).

- *Cuestionario respiratorio St George*. Contiene 50 preguntas, es autorrealizado por el sujeto y precisa de unos 15 minutos para responderse. Abarca tres escalas: síntomas (tos, expectoración, sibilancias y disnea), actividad (física, tareas domésticas) e impacto (social y emocional). Este cuestionario ha demostrado reproducibilidad, validez y sensibilidad a los cambios en múltiples estudios, tanto en la cultura sajona como en la española. Su puntuación tiene un rango que va de 0 (mejor función) a 100 (peor función) (8).
- *Cuestionario de la enfermedad respiratoria crónica (CRQ)*. Contiene 20 preguntas distribuidas en cuatro áreas: disnea, fatiga, función emocional y control de la enfermedad. El tipo de respuesta es múltiple con una escala de Likert de 7 posibilidades, por lo que precisa de un entrevistador entrenado. Existen dos cuestionarios distintos, uno basal y otro de seguimiento para los controles sucesivos. En el área de disnea se describe un listado de actividades que potencialmente pueden producir disnea, aunque el paciente también puede incluir alguna actividad específica no contenida en dicha lista.

El tiempo requerido para completar el cuestionario por primera vez es de 30 minutos y de 20 minutos en las visitas de seguimiento. Se ha probado

su reproducibilidad, validez y sensibilidad, tanto en la lengua inglesa como en la española. La puntuación se considera por áreas relativizada al número de preguntas de cada área. A mayor puntuación, mejor función (127-131).

3. Las técnicas de imagen

a. Radiografía simple

La radiografía de tórax debe incluirse en la valoración inicial de todo paciente con EPOC. Aunque puede resultar normal en algunos enfermos, los hallazgos más habituales son hiperinsuflación (aumento de la altura del pulmón derecho, aplanamiento diafragmático y ensanchamiento del espacio retroesternal), oligohemia, engrosamiento de las paredes bronquiales e intensificación de tractos lineales en las bases. También es útil para detectar signos de hipertensión pulmonar y *cor pulmonale*, aunque el calibre de las arterias pulmonares tiene una muy débil correlación con la presión arterial pulmonar. En las reagudizaciones, estará indicada repetir la radiografía ante la sospecha de neumotórax, neumonía o carcinoma broncopulmonar (132).

b. Tomografía computerizada

La tomografía computerizada de alta resolución (TACAR) es el procedimiento radiológico más rentable para el diagnóstico de enfisema. Proporciona una mejor imagen anatómica, sin superposición de estructuras, y con una resolución muy superior a la radiografía convencional. Identifica áreas de baja atenuación, opacidades en vidrio deslustrado, bullas, engrosamiento de las paredes bronquiales, hiperinsuflación, atrapamiento aéreo y dilatación arterial central. Tiene una elevada sensibilidad en la detección precoz de enfisema clínicamente relevante (133), aunque también identifica lesiones en sujetos sin evidencia funcional de enfermedad (134).

Mantiene una muy buena correlación con los hallazgos patológicos y permite diferenciar el tipo de enfisema. El enfisema centroacinar presenta áreas focales, predominantes en lóbulos superiores, de atenuación reducida similares a quistes simples, pero sin pared y con una arteriola focal próxima al centro de la lesión (Figura 11). El enfisema panacinar se manifiesta como grandes áreas de atenuación de carácter difuso y con márgenes laterales mal definidos, predominado en lóbulos inferiores. El enfisema acinar distal se caracteriza por áreas focales de densidad atenuada en áreas subpleurales de los pulmones, adyacentes a pared torácica lateral, mediastino y cisura mayor y menor (Figura 12). A diferencia del enfisema centroacinar, las lesiones tienen una pared fina y carecen de vasos interiores.



Figura 11. Enfisema centroacinar localizado en lóbulos superiores.

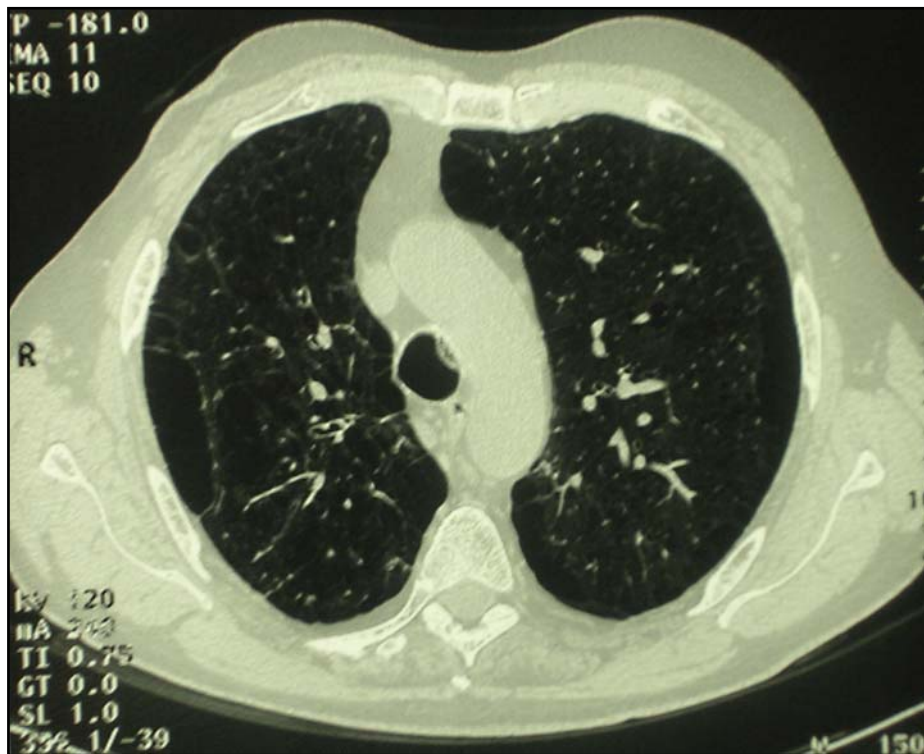


Figura 12. Enfisema acinar distal localizado en lóbulos superiores.

El análisis cuantitativo de la TACAR ofrece importantes aplicaciones en la EPOC. La cuantificación visual alcanza una buena correlación con los índices patológicos (135) y con la función pulmonar (136). Sin embargo, tiene una considerable variabilidad inter- e intra-observador (137). El análisis automatizado de la imagen se basa en el recuento de *pixels* enfisematosos o de baja atenuación por un programa de análisis de densidad (*density-mask*) (138). A partir de este procedimiento, se elaboran diversos índices que muestran una excelente correlación con la afectación patológica (138), son sensibles a la progresión de la enfermedad (139), se relacionan con los volúmenes pulmonares, retracción elástica y capacidad de difusión de monóxido de carbono (17,140-141) y permiten diferenciar enfisema grave de leve-moderado (16). La ausencia de

incremento de la atenuación en espiración demuestra la existencia de atrapamiento aéreo y la relación inspiración/espiración de las diversas lecturas de densidad se relaciona con todas las pruebas funcionales (142,143).

La tomografía computerizada está indicada en el estudio de resección de bullas y en la cirugía de reducción de volumen. Los enfermos más idóneos para cirugía reductora son aquellos que tienen lesiones heterogéneas, de predominio en lóbulos superiores y signos de hiperinsuflación (144). El porcentaje de área con enfisema grave y la relación entre la densidad de atenuación en lóbulos superiores e inferiores tienen capacidad de predicción de la respuesta del FEV₁ y de la máxima capacidad de ejercicio a la reducción de volumen (145,146).

Las medidas morfométricas de la TCAR parecen tener una mayor sensibilidad a las intervenciones terapéuticas que el FEV₁, por lo que se comienzan a utilizar como indicadores de respuesta a la cirugía de reducción de volumen o al tratamiento sustitutivo con alfa-1 antitripsina (145).

4. Valoración funcional

El diagnóstico de la EPOC se sospecha ante cualquier paciente con factores de riesgo (fundamentalmente el consumo de tabaco) que presenta tos, expectoración o disnea, más o menos permanentes. La confirmación requiere una espirometría con un cociente $FEV_1/FVC \leq 70\%$ (1,2).

Dada la importancia de la espirometría en el diagnóstico de la EPOC, hay que exigir que esta prueba sea realizada correctamente, con un equipo adecuado y por personal cualificado (147). Los datos obtenidos de la espirometría también permiten clasificar al paciente en diferentes niveles de gravedad (Tabla 8).

Tabla 8. Clasificación de la EPOC en función de los datos de la espirometría. Tomado de ATS/ERS (1)

Gravedad	FEV_1/FVC	FEV_1 (%)
De riesgo	$> 0,7$	≥ 80
Ligera	$\leq 0,7$	≥ 80
Moderada	$\leq 0,7$	50-80
Grave	$\leq 0,7$	30-50
Muy grave	$\leq 0,7$	< 30

Abreviaturas: FEV_1 : volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada

Al mismo tiempo, el valor de FEV_1 permite predecir el estado de salud (41), la utilización de recursos sanitarios (148), el desarrollo de agudizaciones (149) y la mortalidad (43), aunque en esta última valoración se sugiere añadir el valor del índice de masa corporal (IMC) y una escala funcional de la intensidad de la

disnea del paciente (26). El papel tan destacado del FEV₁ para valorar la situación de la EPOC debe sopesarse con la información que aporta otro tipo de variables (calidad de vida relacionada con la salud, índice de masa corporal, tolerancia al ejercicio, magnitud de la disnea, PaCO₂, PaO₂, entre otras). Del conjunto de esta información y de la interpretación de los valores de estos indicadores resultará una mejor evaluación del paciente con EPOC.

Las pruebas de función pulmonar, que permiten no sólo diagnosticar la EPOC sino además evaluar su repercusión, son muy diversas (Tabla 9).

Tabla 9. Principales pruebas de función pulmonar utilizadas para el diagnóstico y la evaluación de pacientes con EPOC. Tomado de Casan et al (147)

Espirometría Espirometría forzada (FVC, FEV ₁ , FEF _{25-75%} , PEF), espirometría lenta (IC) Prueba de broncodilatadores
Volúmenes pulmonares estáticos RV, FRC, TLC
Capacidad de difusión de monóxido de carbono DLco, Kco
Fuerza y resistencia muscular PImax, PEmax Ventilación voluntaria máxima
Pruebas de esfuerzo Prueba de caminata de 6 minutos Prueba de la lanzadera Prueba de ejercicio cardio-respiratorio progresivo (Wmax, V'O ₂ max, V'CO ₂ max, VEmax, FCmax) Prueba de carga constante (<i>t</i> _{LIM})
Respuesta ventilatoria a la hipercapnia y a la hipoxia $\Delta V_E/P_{ET}CO_2$ ó $\Delta P_{0,1}/P_{ET} CO_2$ $\Delta V_E/SaO_2$ ó $\Delta P_{0,1}/Sa O_2$
Intercambio de gases pH, PaO ₂ , PaCO ₂ , SaO ₂ , Q _S /Q _t , V _D /V _T

Abreviaturas: FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada; FEF_{25-75%}: flujo mesoespiratorio; PEF: flujo espiratorio pico; IC: capacidad inspiratoria; RV: volumen residual; FRC: capacidad residual funcional; TLC: capacidad pulmonar total; DLco: capacidad de difusión de monóxido de carbono; Kco: capacidad de difusión de monóxido de carbono corregido por el volumen alveolar; PImax: presión inspiratoria máxima; PEmax: presión espiratoria máxima; Wmax: potencia máxima; V'O₂max : consumo de oxígeno máximo; V'CO₂max: consumo de dióxido de carbono máximo; VEmax: ventilación máxima; FCmax: frecuencia cardiaca máxima; *t*_{LIM}: tiempo de resistencia límite; $\Delta V_E/P_{ET}CO_2$: respuesta ventilatoria a la hipercapnia; $\Delta P_{0,1}/P_{ET}CO_2$: respuesta del impulso inspiratorio central a la hipercapnia; $\Delta V_E/SaO_2$: respuesta ventilatoria a la hipoxia; $\Delta P_{0,1}/SaO_2$: respuesta del impulso inspiratorio central a la hipoxia; PaO₂: presión arterial de oxígeno; PaCO₂: presión arterial de dióxido de carbono; SaO₂: saturación arterial de oxihemoglobina; Q_S/Q_t: fracción de mezcla venosa; V_D/V_T: relación espacio muerto fisiológico/volumen corriente.

Aunque pueda parecer paradójico, las mediciones realizadas durante una espiración forzada, tan alejadas de la respiración habitual durante las actividades de la vida diaria, resultan muy reproducibles, con un coeficiente de variación muy bajo para una determinación biológica (3-5%) (150,151). Su estabilidad y consistencia son algunas de las razones por las que el FEV₁ se relaciona con otras variables clínicas o funcionales (figura 13). La monitorización del valor absoluto del FEV₁ y el estudio de sus modificaciones con el paso del tiempo aportan información muy valiosa sobre el pronóstico de la enfermedad (152,153).

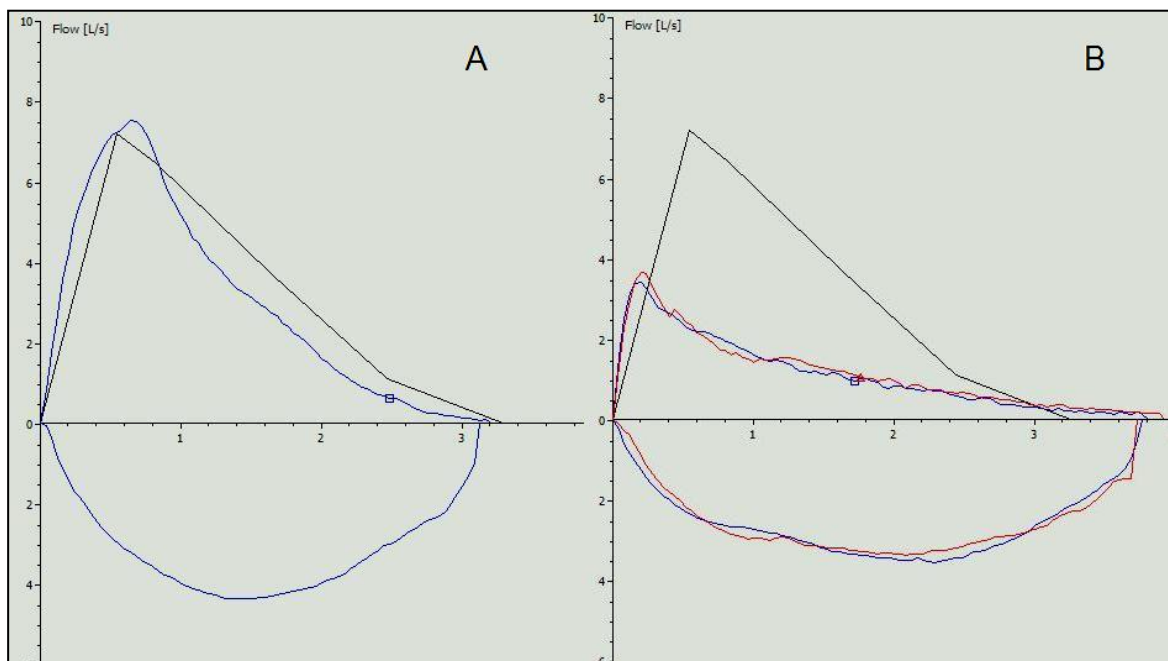


Figura 13. Trazado de la curva de flujo-volumen (espiratoria e inspiratoria) en un individuo normal (A) y en un paciente diagnosticado de EPOC (B).

No obstante, tampoco debe olvidarse otra modalidad de la espirometría, la obtenida mediante maniobras lentas. En las últimas décadas, se ha prestado una creciente atención a la capacidad inspiratoria, puesto que constituye un índice indirecto de la hiperinsuflación (150).

La prueba de broncodilatadores también es útil en la evaluación del paciente con EPOC. Las recomendaciones internacionales más recientes proponen que sea la relación FEV_1/FVC obtenida tras la administración del broncodilatador la que defina la existencia de enfermedad (1,2). Además, proporciona información sobre el posible solapamiento con hiperrespuesta bronquial o atrapamiento aéreo (151).

La determinación de los volúmenes pulmonares estáticos (es decir, el volumen residual [RV], la capacidad residual funcional [FRC] y la capacidad pulmonar total [TLC]), aporta interesante información adicional en muchos pacientes con EPOC. En estos enfermos, es recomendable el método pletismográfico al dilucional, puesto que la subestimación de los volúmenes pulmonares alcanzados por los procedimientos dilucionales es mayor que la sobreestimación de la pletismografía.

Los volúmenes pulmonares permiten evaluar el grado de atrapamiento aéreo o la coexistencia de una alteración ventilatoria de tipo restrictivo asociada. Debe recordarse que uno de los principales mecanismos de disnea en los pacientes con EPOC es el progresivo incremento del RV y de la FRC secundarios a la limitación al flujo aéreo espiratorio (154).

La existencia de un mayor o menor grado de atrapamiento aéreo (incremento en el RV) o de una disminución en la fuerza muscular de estos pacientes (descenso en la capacidad inspiratoria y en la TLC) proporcionan

información de cómo deberán orientarse los programas de rehabilitación respiratoria (155). En el primer caso se concentrarán esfuerzos en la respiración con los labios fruncidos y en el entrenamiento de los músculos espiratorios. En el segundo caso se priorizará el entrenamiento de los músculos periféricos, en general, y de los inspiratorios en particular (156).

La medición de la capacidad de difusión de monóxido de carbono a través de la membrana alveolocapilar (DL_{CO}) y de su relación con el volumen alveolar (DL_{CO}/VA o K_{CO}) proporciona información sobre la verdadera superficie de intercambio gaseoso del pulmón. Una de las entidades más implicadas en la EPOC, el enfisema, cursa con una reducción de esta superficie y ello puede evaluarse de forma adecuada mediante este tipo de pruebas (157). La reducción en la capacidad de difusión no siempre guarda una relación directa con el intercambio de gases en el pulmón (PaO_2 y $PaCO_2$), ya que estas variables dependen más del equilibrio ventilación-perfusión que del área de intercambio en una región más o menos extensa del pulmón (158).

De una manera indirecta, la fuerza muscular respiratoria se puede estimar a partir de las presiones respiratorias máximas estáticas en boca. La presión inspiratoria máxima ($P_{I\max}$) y la presión espiratoria máxima ($P_{E\max}$) son dependientes del volumen pulmonar, por lo que deben estandarizarse adecuadamente (159). Dado que su variabilidad es relativamente alta, se recomienda realizar varias mediciones en un mismo paciente, registrarlas gráficamente y asegurarse de la forma en que han sido obtenidas (160).

La resistencia o *endurance* de los músculos respiratorios puede determinarse indirectamente a partir de una observación clásica, sencilla y reproducible, la máxima ventilación voluntaria (VVM). Se trata de realizar

respiraciones rápidas y forzadas, movilizándolo el máximo de aire durante un periodo de 15 segundos. La VVM es una prueba clásica utilizada desde hace mucho tiempo para evaluar el riesgo quirúrgico y que se ha visto desplazada por el FEV₁. No obstante, su sencillez la hace adecuada para completar un estudio básico de la resistencia muscular en la EPOC (161).

De forma inicial el intercambio de gases y el equilibrio ácido-básico se pueden estimar a partir de la interpretación del pH, la PaO₂ y la PaCO₂. El valor del pH informa objetivamente de la situación metabólica y de las necesidades de una intervención más o menos rápida en cuanto a la oxigenación o a la ventilación. Permite, asimismo, realizar un cronograma de la situación previa del paciente y de su pronóstico. La cantidad de bicarbonato, la posibilidad de compensación metabólica y renal, y la situación del hiato aniónico (*anion gap*) complementan la información y ayudan en la toma de decisiones (162).

La PaO₂ es una de las variables básicas más utilizadas en el ámbito de la neumología, particularmente en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con EPOC. A partir de su valor, se toman un importante número de decisiones clínicas, todas ellas de gran relevancia médica, económica y social. La indicación de oxigenoterapia, durante la estancia hospitalaria o en el domicilio del propio paciente, el alta médica o el ingreso en una unidad especializada se fundamentan en el valor de la PaO₂. No es de extrañar, pues, que se insista en la importancia de asegurar la corrección de su determinación analítica (163). La variabilidad de la determinación de la PaO₂, aún en las mejores condiciones analíticas, no es desdeñable y se sitúa alrededor de los 8 mmHg (164).

La interpretación de la PaO₂ debe hacerse a la luz de la ecuación del gas alveolar ideal (165), y de su análisis cabe deducir las principales causas de

hipoxemia: las alteraciones en la relación ventilación/perfusión (V/Q), ya sean por aumento del espacio muerto funcional (relación ventilación del espacio muerto/volumen corriente [V_D/V_T]) o por cortocircuito funcional; las alteraciones de la difusión, generalmente por reducción del área de intercambio de gases; la hipoventilación o, finalmente, la demostración de la existencia de un cortocircuito anatómico aumentado (a partir de la obtención de una muestra de sangre arterial después de 25-30 min de respirar oxígeno al 100% y cálculo del Q_S/Q_T).

Las alteraciones en la relación V/Q son la principal causa de hipoxemia en la EPOC. Pueden demostrarse y cuantificarse a partir de la técnica de gases inertes (166) y permiten poner de manifiesto un incremento en el espacio muerto (por la presencia de zonas hipoperfundidas) o en el cortocircuito funcional (por territorios mal ventilados aunque aceptablemente irrigados). La reducción del área de intercambio alveolocapilar que se produce fundamentalmente en el pulmón enfisematoso determina una reducción en la DL_{CO} que es, a su vez, causa de hipoxemia en estos pacientes. Si se trata de un paciente con hipocapnia crónica, la hipoventilación produce también un descenso valorable en la PaO_2 .

En muchos casos, generalmente con fines de monitorización, la saturación de oxihemoglobina obtenida mediante un pulsioxímetro proporciona una estimación indirecta de la PaO_2 . Debe recordarse que esta determinación no sustituye a la PaO_2 para la toma de decisiones clínicas importantes, pero es de gran ayuda en el control de los pacientes con EPOC. En los pacientes fumadores, la SaO_2 que se obtiene en el pulsioxímetro no descarta la posibilidad de que existan valores elevados de carboxihemoglobina y puede proporcionar una falsa sensación de seguridad (167).

Finalmente, una determinación de gran importancia clínica y sobre la que también se fundamentan numerosas decisiones es la PaCO₂. Aunque es menos variable que la determinación de PaO₂, debe también obtenerse en condiciones basales estrictas y reproducibles, ya que se producen oscilaciones durante el día o la noche que pueden modificar las decisiones terapéuticas. Las indicaciones de conexión o desconexión de un ventilador, ya sea con tecnología invasiva o no invasiva, se basan a menudo en el valor del pH y de la PaCO₂. No es de extrañar, pues, que deba exigirse siempre su obtención con el máximo rigor y meticulosidad.

Efecto de la EPOC durante el sueño

La pequeña disminución de la PaO₂ y el leve aumento de la PaCO₂ que experimentan durante el sueño los sujetos sanos resulta mucho más acusada en pacientes con EPOC grave que tengan un intercambio respiratorio muy comprometido durante la vigilia. De hecho, los sujetos con mayor hipoxemia en vigilia presentan mayores descensos de la saturación de oxihemoglobina durante el sueño.

Sin embargo, lo importante del sueño en la EPOC es que aproximadamente la cuarta parte de los pacientes con oxigenación conservada en vigilia, presentan desaturaciones importantes durante el sueño (168), superiores incluso a las que aparecen durante el ejercicio. Por lo general, estas desaturaciones, al igual que el aumento de PaCO₂, tienen lugar en la fase de movimientos oculares rápidos (REM) y son debidas a un aumento en el desequilibrio V/Q, puesto que la hipotonía muscular que se produce durante la fase REM disminuye la tracción ejercida por la caja torácica sobre el pulmón y

facilita el descenso de la FRC. El sujeto respira entonces a volúmenes pulmonares más bajos y ello favorece el cierre de sus vías aéreas periféricas, agravando la inhomogeneidad de la ventilación, lo que induce un mayor deterioro del intercambio gaseoso (169).

El síndrome de apneas-hipoapneas del sueño (SAHS) presenta, en los pacientes con EPOC, una prevalencia superior a la encontrada entre la población general de la misma edad y género. Es posible que, en algunos pacientes, el aumento de las presiones intratorácicas pudiera facilitar el colapso de las vías respiratorias altas por la hipotonía muscular de la fase REM, promoviendo así la aparición de apneas obstructivas.

El estudio de las variables respiratorias durante el sueño mediante polisomnografía, poligrafía respiratoria o incluso mediante oximetría puede resultar de gran utilidad. Además de la indicación por sospecha clínica de SAHS, debería contemplarse la realización de estudios nocturnos en aquellos pacientes con EPOC que presenten poliglobulia, signos de hipertensión pulmonar o *cor pulmonale* crónico. También deberían valorarse en situación de hipercapnia o hipoxemia desproporcionada para las alteraciones de la mecánica ventilatoria.

C. VALORACIÓN DE LA CAPACIDAD DE EJERCICIO

1. Respuesta al ejercicio en un sujeto sano

Al comienzo del ejercicio, las señales procedentes del cerebro y de los músculos que comienzan a contraerse activan el control del sistema cardiopulmonar, lo que provoca un aumento del ritmo cardiaco y de la ventilación. La presión sistólica aumenta, mientras que las arteriolas musculares periféricas se dilatan, por lo que la mayor parte del gasto cardiaco se deriva a estas zonas anatómicas.

En general, el incremento de la ventilación se produce a expensas del volumen corriente (V_T) hasta que alcanza el 50% de la capacidad vital (VC) (170). Después, tiene lugar a expensas de la frecuencia respiratoria.

En los seres humanos, la espiración durante la respiración a volumen corriente es un acto pasivo. La espiración se realiza utilizando la energía almacenada en el sistema respiratorio al final de la inspiración. Los músculos inspiratorios se relajan gradualmente reduciendo el flujo en la parte inicial de la espiración haciendo que el volumen pulmonar alcance el nivel de la capacidad residual funcional (FRC) antes de iniciar la próxima respiración (171). En reposo, la FRC representa el equilibrio entre la retracción elástica del pulmón y la de la caja torácica. Durante el ejercicio, los individuos sanos aumentan la ventilación, en parte por reclutamiento de los músculos espiratorios (172). El volumen corriente durante el ejercicio aumenta tanto por reducción de la FRC como por aumento del volumen pulmonar tele-inspiratorio (173). Esta reducción de la FRC puede exceder un 50% el volumen de reserva espiratorio (174).

Como ya se ha mencionado, a niveles altos de ventilación, el volumen corriente alcanza una meseta, y la ventilación aumenta a expensas de la frecuencia respiratoria (175). El sistema respiratorio adopta esta estrategia para mantener una relación tiempo inspiratorio/tiempo total del ciclo respiratorio (t_i/t_{TOT}) normal (176).

En individuos sanos, la presión arterial de oxígeno (PaO_2) y la presión arterial de dióxido de carbono ($PaCO_2$) no experimentan cambios relevantes durante el ejercicio de intensidad media-baja. Con esfuerzos más extenuantes, la PaO_2 puede aumentar y la $PaCO_2$ descender en torno al 5-10%, lo que implica una correcta adaptación de los sistemas de ventilación e intercambio gaseoso durante el ejercicio (177). De hecho, la capacidad de difusión de oxígeno aumenta durante el ejercicio debido a la apertura de capilares y unidades alveolares que permanecen colapsados en reposo, con el consiguiente incremento de la superficie de la membrana alveolocapilar. Por ello, se puede considerar que en las personas sanas la ventilación no es un factor limitante al ejercicio. Asimismo, la utilización del oxígeno por los tejidos y la difusión del oxígeno tampoco se consideran factores limitantes en los sujetos sanos (170,178).

En condiciones normales, la limitación circulatoria, expresada por la imposibilidad para continuar aumentando el gasto cardiaco y el flujo sanguíneo en los músculos periféricos, es lo que habitualmente condiciona la tolerancia al ejercicio de alta intensidad.

Otro factor que puede limitar la capacidad de ejercicio es el desarrollo de fatiga muscular. La contracción del músculo depende del flujo de iones de Na^+ y K^+ , que atraviesan la membrana de los músculos esqueléticos y favorecen la

generación de potenciales de acción. Durante el ejercicio intenso, la célula muscular pierde K^+ y gana Na^+ . La estimulación de la bomba Na^+-K^+ , trata de restaurar el equilibrio iónico, pero puede fallar durante el ejercicio de alta intensidad. La salida de K^+ desde las células musculares hacia el torrente sanguíneo aumenta el K^+ extracelular, lo que también contribuye al desarrollo de fatiga muscular.

Asimismo, la contracción muscular periférica durante periodos prolongados origina un consumo del glucógeno muscular, que es proporcional a la intensidad de la carga impuesta. La alteración en la contracción muscular secundaria a esta pérdida de glucógeno implica un fallo en la transmisión neuromuscular, con depleción de los neurotransmisores en los terminales presinápticos. Esto puede ocurrir en pocos minutos durante un ejercicio intenso.

De todas formas, la fatiga muscular no puede explicarse únicamente por el aumento del K^+ extracelular ni por la depleción de neurotransmisores, sino que es la suma de diferentes señales que alcanzan el sistema nervioso central lo que hace que una persona se sienta fatigada (170).

2. Factores limitantes al ejercicio en la EPOC

Numerosos trabajos confirman que la limitación al ejercicio que presentan los enfermos con EPOC se relaciona a menudo con el esfuerzo de las extremidades inferiores, siendo únicamente el nivel de carga lo que los diferencia de los sujetos sanos (179). La segunda causa de interrupción del ejercicio en los pacientes con EPOC es la disnea, que también se relaciona con el nivel de carga desarrollado (179).

a. Músculos respiratorios

La fuerza generada por los músculos respiratorios sirve para producir un desplazamiento, que se expresa como volumen o flujo, y depende de la velocidad de contracción y del patrón respiratorio.

En sujetos sanos, el flujo espiratorio durante el ejercicio no excede al de la curva flujo-volumen forzada en reposo, siendo ésta la que define los máximos flujos que pueden alcanzarse en el ejercicio (180). En personas entrenadas, los flujos espiratorios máximos pueden alcanzar valores de 170 l/min, observándose incrementos similares en los flujos inspiratorios, pero éstos últimos no suelen alcanzar el 75% del flujo inspiratorio máximo en reposo (181). Este comportamiento es diferente en los pacientes con EPOC, en los que los flujos espiratorios ya alcanzan los flujos espiratorios máximos obtenidos en reposo a niveles de ejercicio no intenso, por lo que estos enfermos deben incrementar sus flujos inspiratorios para aumentar la ventilación, modificando así su patrón respiratorio con un acortamiento del tiempo inspiratorio (182,183).

La potencia de los músculos respiratorios va descendiendo durante el ejercicio a medida que aumenta la resistencia inspiratoria. Además, en los

pacientes con EPOC, a la carga muscular, debe añadirse la resistencia, tanto elástica como de las vías respiratorias, y la desventaja mecánica secundaria a la menor longitud muscular por la hiperinsuflación (184).

Durante el ejercicio intenso, la presión generada por los músculos respiratorios aumenta hasta alcanzar el 60% de la presión inspiratoria máxima, mientras que en el caso de los músculos espiratorios se alcanza sólo el 30% de la presión espiratoria máxima. Esta necesidad de generar altas presiones hace que la máxima ventilación que puede mantenerse por un periodo de cuatro minutos sea inferior al 75% de la máxima ventilación voluntaria (VVM). Se ha demostrado que existe riesgo de fatiga muscular cuando la presión transdiafragmática generada durante la respiración a volumen corriente alcanza el 40% de la presión transdiafragmática máxima (185).

La capacidad de generar fuerza por los músculos está relacionada con su longitud, factor que se encuentra alterado en los pacientes con EPOC por la hiperinsuflación. En individuos sanos, la hiperinsuflación reduce la fuerza diafragmática. No obstante, se ha observado que durante el ejercicio intenso, el diafragma comparte la generación de la presión inspiratoria con otros grupos musculares. Así, a estos grados de esfuerzo, el diafragma no presenta espectro electromiográfico de bajas frecuencias sugestivo de fatiga muscular, sino que continua siendo capaz de generar tensiones (186).

Sin embargo, durante los ejercicios intensos se ha constatado, que los pacientes con EPOC presentaban datos de incapacidad para generar una presión adecuada (187). Existen pruebas de que en los pacientes con EPOC grave el diafragma se adapta morfológicamente con un mayor número de fibras de tipo I resistentes, acortamiento de las sarcómeras y adaptación mitocondrial.

Esta adaptación es similar a la que se observa tras el entrenamiento (188), lo que sugiere que es el resultado de una adaptación de este músculo a situaciones de sobrecarga crónica (177,189-191).

b. Músculos periféricos

La idea de que la capacidad de ejercicio de los pacientes con obstrucción grave depende únicamente de la limitación ventilatoria se ha modificado, al comprobar que dicha limitación se relaciona con el malestar de las piernas, así como con la disnea (192). De hecho, la tolerancia al ejercicio de estos enfermos presenta una peor relación con el FEV₁ que con la masa muscular de las piernas (193). La fuerza de las extremidades inferiores es un buen factor predictivo de la capacidad de ejercicio de estos enfermos (194). Saey y cols (195) sometieron a 18 pacientes con EPOC grave a pruebas de ejercicio progresivo en un cicloergómetro, antes y después de la administración de un broncodilatador, y evaluaron la fatiga del cuádriceps por estimulación magnética. La administración del fármaco consiguió mejorías significativas en el FEV₁, pero no tuvo repercusión sobre la capacidad al ejercicio, ya que estaba condicionada por la fatiga de los músculos periféricos (195).

c. Limitación ventilatoria

Se acepta que una importante causa de limitación al esfuerzo en los pacientes con EPOC es de origen ventilatorio, siendo varios los factores que se encuentran involucrados. La obstrucción bronquial, el desequilibrio ventilación-perfusión y la pérdida de elasticidad pulmonar contribuyen a que la ventilación alveolar sea menos efectiva, con mayor dificultad para mantener un correcto

intercambio gaseoso, por lo que estos pacientes deben incrementar su volumen minuto para compensar esta menor eficacia ventilatoria (13, 196).

Esta estrategia implica que los pacientes con EPOC deben cambiar su patrón respiratorio aumentando su ritmo respiratorio, con un menor tiempo espiratorio y la posibilidad, sobre todo durante el esfuerzo, de desarrollar atrapamiento aéreo e hiperinsuflación, que conlleva un mayor coste energético en el acto respiratorio. La reserva ventilatoria depende del equilibrio entre la demanda y la capacidad del sistema, siendo esta capacidad muy dependiente del volumen pulmonar al que se realiza la respiración.

La hiperinsuflación también es consecuencia de un mecanismo compensador por parte del enfermo para tratar de vencer la sensación de malestar, la disnea que presenta durante el esfuerzo, y que lo lleva a adoptar diferentes patrones respiratorios. Uno consistiría en mantener el tiempo inspiratorio a expensas de respirar a volúmenes elevados y generar una mayor presión en los músculos inspiratorios. La otra opción es reducir el tiempo inspiratorio para compensar su limitación espiratoria alargando el tiempo espiratorio.

La capacidad ventilatoria durante el ejercicio puede variar según el nivel donde se encuentra el volumen corriente (V_T) en relación con la TLC y el volumen residual. Cuanto más cerca se halle del volumen residual, más limitación habrá en los flujos espiratorios alcanzados y habrá, además, una menor distensibilidad de la caja torácica. Por el contrario, si el V_T se encuentra próximo a la TLC, los flujos espiratorios podrán ser mayores pero a expensas de un mayor trabajo respiratorio. La posición del V_T está definida por el volumen pulmonar telespiratorio (EELV), que difiere de la FRC por tratarse de un concepto

dinámico dependiente de la función de los músculos inspiratorios y espiratorios (196) (Figura 14).

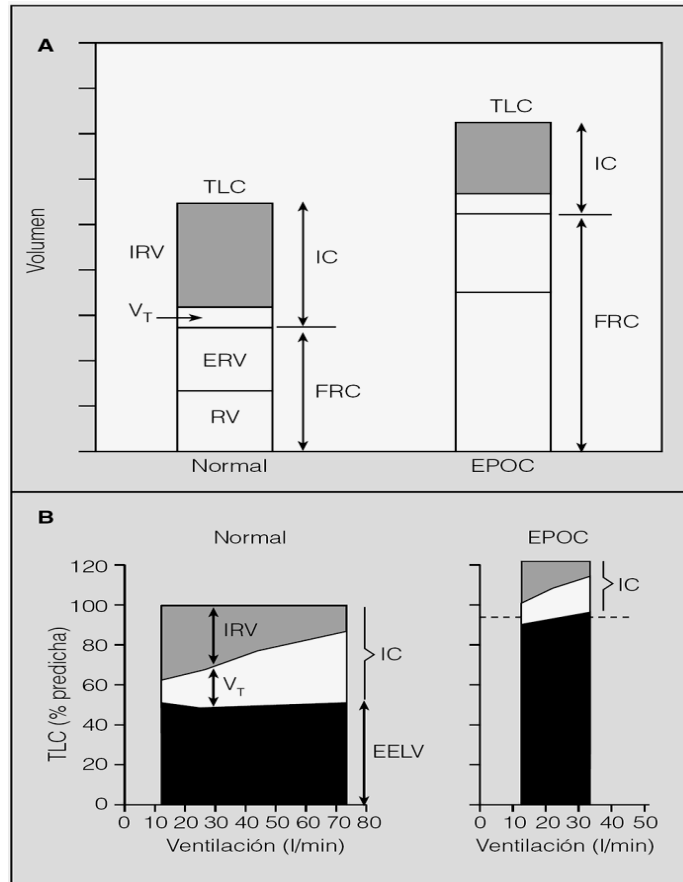


Figura 14. Volúmenes pulmonares en reposo (A) y durante el ejercicio (B) en una persona sana y en un paciente con EPOC e hiperinsuflación. TLC: capacidad pulmonar total; IRV: volumen de reserva inspiratoria; V_T : volumen corriente; IC: capacidad inspiratoria; ERV: volumen de reserva espiratoria; RV: volumen residual; FRC: capacidad residual funcional; EELV: volumen pulmonar teleespiratorio. Tomado de Gáldiz (170).

El grado de limitación en los flujos espiratorios puede expresarse por la relación existente entre la curva flujo-volumen a volumen corriente durante el ejercicio con respecto a la curva flujo-volumen forzada en reposo (Figura 15). En dicho caso, se consideraría limitación en los flujos espiratorios el porcentaje del V_T durante el cual los flujos espiratorios a volumen corriente exceden a los obtenidos mediante una maniobra forzada (170,197). La limitación de los flujos

espiratorios está claramente influida por la estrategia que se utilice para relacionar demanda con capacidad ventilatorias.

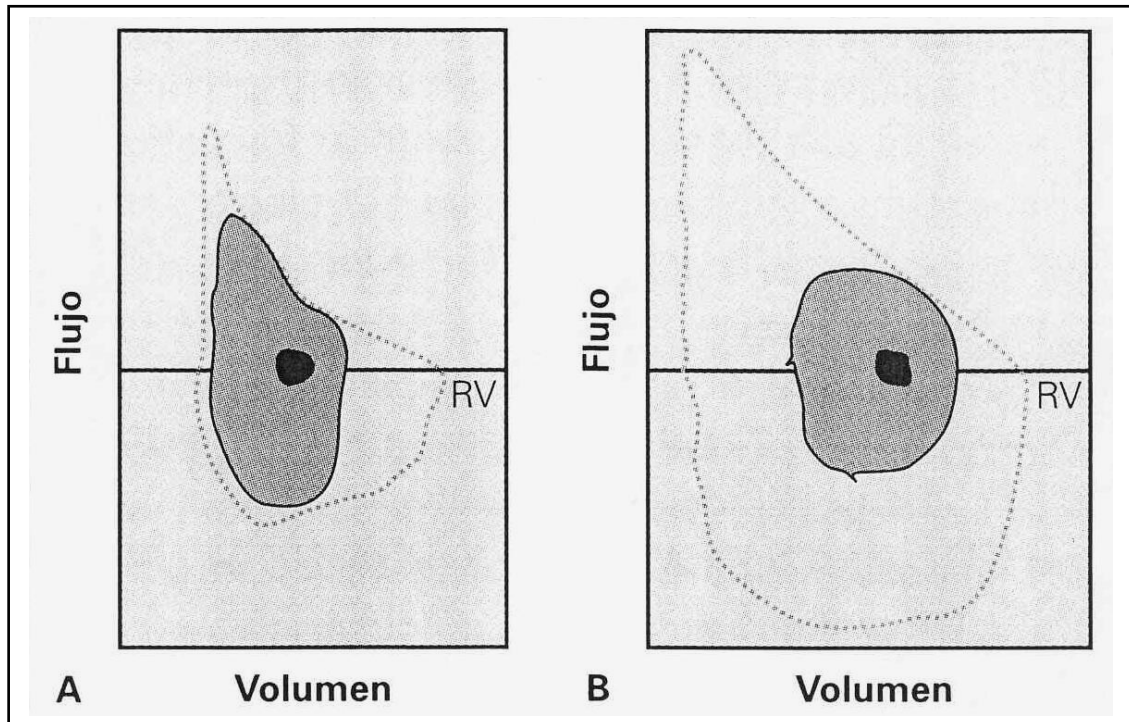


Figura 15. Comparación entre las curvas flujo-volumen a volumen corriente durante el ejercicio de un paciente con EPOC (A) y un individuo normal (B) con respecto a la curva flujo-volumen forzada (línea punteada). Se aprecia que, durante el ejercicio, la curva del paciente con EPOC se superpone prácticamente con la curva forzada, lo que sugiere una limitación espiratoria. Asimismo, la curva del paciente con EPOC se desplaza hacia volúmenes pulmonares altos para intentar compensar esta limitación espiratoria. RV: volumen residual. Tomado de Galdiz (170).

En individuos normales, el volumen pulmonar telespiratorio se reduce durante el ejercicio (198). Los cambios en el volumen pulmonar telespiratorio y, de manera indirecta, en la capacidad inspiratoria, así como la relación de ambos parámetros con la TLC, son buenos indicadores del desarrollo de hiperinsuflación pulmonar durante el ejercicio (199).

Son escasos los estudios que valoran el desarrollo de limitación al ejercicio por incapacidad para generar flujos inspiratorios suficientes. La presión generada por los músculos inspiratorios depende de la longitud a la que se contraen y está condicionada tanto por la existencia de hiperinsuflación como por la velocidad de contracción (200). Además, la posible limitación para generar flujos inspiratorios estará condicionada por el nivel al que se encuentre el V_T . Cuanto más cercano a la TLC, mayor posibilidad de limitación inspiratoria (199).

En definitiva, el desplazamiento del volumen corriente hacia volúmenes pulmonares elevados es un mecanismo compensador ante la limitación al flujo aéreo. Sitúa al paciente en una porción más alta de la curva presión-volumen del sistema respiratorio, con lo que incrementa la retracción elástica pulmonar y se favorece la espiración. No obstante, conlleva de forma asociada un mayor trabajo para la inspiración.

d. Limitación circulatoria

Durante el ejercicio, los pacientes con EPOC normalmente tienen un gasto cardíaco (Q_t) normal en relación con el consumo de oxígeno ($V'O_2$) (201). Gracias al incremento paralelo del Q_t y del $V'O_2$ la diferencia en el contenido de oxígeno entre la sangre arterial y la venosa permanece casi constante. Se acepta, sin embargo, que aunque el comportamiento del gasto cardíaco sea normal, lo es a expensas de un incremento excesivo de la frecuencia cardíaca que compensa la menor respuesta del volumen sistólico (202). En los pacientes con EPOC, el pulso de oxígeno, definido como la relación entre el $V'O_2$ y la frecuencia cardíaca, está ligeramente reducido con respecto a individuos sanos.

Estos enfermos presentan una mayor presión en el circuito pulmonar, que se justifica por la existencia de elevadas resistencia vasculares pulmonares, incluso en reposo, y de un gasto cardiaco normal (203). La consecuencia de la respuesta presora pulmonar al ejercicio es el desarrollo de disfunción ventricular derecha, que resulta más frecuente en los pacientes con EPOC grave (203). Además, justificaría el frecuente hallazgo de hipertrofia y dilatación de las cámaras cardíacas derechas en muchos enfermos con EPOC.

e. Acidosis metabólica

La aparición de acidosis metabólica durante el ejercicio es un hallazgo no excepcional en personas sanas y frecuente en pacientes con patología cardiovascular. En general, los enfermos con EPOC presentan limitación al ejercicio a niveles previos al desarrollo de acidosis metabólica. Sin embargo, algunos autores han demostrado la existencia de acidosis metabólica durante el ejercicio en estos pacientes (204).

Por su capacidad de estimulante respiratorio, el desarrollo de acidosis implica un incremento en la ventilación. Si se considera que la capacidad ventilatoria en la EPOC está limitada, un aumento de la ventilación potenciará el desarrollo de limitación ventilatoria. La acidosis metabólica es más intensa en los pacientes que presentan una mayor limitación al ejercicio, relacionándose con la presencia de limitación en los músculos periféricos (205).

f. Limitación en la utilización periférica de oxígeno

Con independencia de la ventilación, del intercambio gaseoso y del transporte de oxígeno, la utilización del oxígeno depende directamente del

correcto funcionamiento de la circulación periférica, para facilitar un intercambio gaseoso adecuado entre el capilar y la mitocondria. En una proporción importante de pacientes con EPOC se ha demostrado un descenso del número de capilares en los músculos periféricos, lo que podría interferir en los fenómenos de transferencia celular del oxígeno (206).

g. Estado nutricional

Hoy en día, se acepta que la malnutrición es un hallazgo relativamente frecuente en los pacientes con EPOC y algunos trabajos refieren que puede afectar hasta a un 25% de estos enfermos (207). La malnutrición daña de manera general a todos los músculos esqueléticos, tanto respiratorios como periféricos, y se ha demostrado que disminuye la supervivencia de estos enfermos.

La existencia de un mayor catabolismo muscular se postula como uno de los mecanismos más importantes para el desarrollo de la desnutrición, aunque todos los autores coinciden en que las causas son diversas, e incluyen fenómenos inflamatorios y disminución de la ingesta, entre otros. Algunos autores (208) han demostrado una relación entre la capacidad de ejercicio y el estado nutricional del paciente.

3. Pruebas de ejercicio

Para evaluar la capacidad de ejercicio pueden utilizarse diferentes procedimientos, cuya elección dependerá de los objetivos que se pretenda alcanzar. De manera general, las pruebas de ejercicio pueden, dividirse en incrementales y de carga constante (170) (Tabla 10). Estas últimas emplean una carga fija, con el objeto de valorar la capacidad que puede ser mantenida durante un tiempo. El objetivo de las pruebas incrementales es determinar la máxima capacidad de ejercicio.

Tabla 10. Clasificación de las pruebas de ejercicio. Modificado de Galdiz (170)

	Incrementales			Carga constante	
	Cicloergómetro	Tapiz rodante	Lanzadera	Caminta de 6 minutos	Prueba de resistencia
Tipo	Pedaleo	Carrera	Paseo	Paseo	Pedaleo
Duración	Variable	Variable	Variable	Definido	Variable
Carga	Definida	Definida	10 m	Desconocida	Vatios (%)
Parámetros	W, $\dot{V}O_2$, VE, gases, FC	W, $\dot{V}O_2$, VE, gases, FC	Distancia	Distancia	Tiempo

Abreviaturas: W: potencia, $\dot{V}O_2$: consumo de oxígeno; VE: ventilación minuto, FC: frecuencia cardíaca

a. Pruebas incrementales

- *Pruebas de ejercicio cardiorrespiratorio progresivo.* Para su realización se utiliza una bicicleta ergométrica o un tapiz rodante. Permiten estudiar la respuesta del organismo de una manera integrada usando protocolos con incrementos de carga fijos (209). Finaliza cuando los síntomas son limitantes o se considera que se ha alcanzado el esfuerzo máximo

tolerado por parte del paciente. Habitualmente se valoran variables tanto ventilatorias como cardio-circulatorias, siendo las más comunes, el consumo de oxígeno ($V'O_2$), la potencia, la ventilación minuto (V_E), la producción de anhídrido carbónico ($V'CO_2$), la frecuencia cardiaca (FC) y la combinación de estas variables, como los equivalentes ventilatorios de O_2 ($V_E/V'O_2$) y CO_2 ($V_E/V'CO_2$) y el pulso de oxígeno ($V'O_2/FC$). Existen diferentes niveles de pruebas de ejercicio progresivo en función de su carácter invasivo.

- *Prueba de la lanzadera o "shuttle walking test"*. Introducida por Singh y cols. (210), consiste en pedirle a los pacientes que recorran repetidas veces una distancia conocida, habitualmente de 10 metros, entre dos conos, a una velocidad determinada, que incrementa progresivamente cada minuto hasta alcanzar 12 niveles. El parámetro que se evalúa es la máxima distancia recorrida por el paciente durante la prueba, que se interrumpe cuando los síntomas le impiden continuar o cuando se ha alcanzado un esfuerzo máximo, definido por una frecuencia cardiaca superior al 85% de la máxima teórica del paciente. La prueba ha demostrado muy buena correlación con el $V'O_2$ máximo obtenido durante la realización de una prueba de ejercicio progresivo convencional (211). Está bien estandarizada y tiene una buena reproducibilidad por lo que es útil para programas de rehabilitación respiratoria.

b. Pruebas de carga constante

- *Prueba de la caminata de seis minutos.* En 1976, McGravin y cols. (212) introdujeron la prueba de la caminata de 12 minutos para la evaluación de pacientes con EPOC. Más tarde, Buttland y cols. (213) demostraron la posibilidad de acortar la duración de la prueba a seis minutos. Posteriormente, Guyatt y cols. (214) señalaron que los resultados eran muy dependientes de la motivación y del estímulo que recibía el paciente. Asimismo, constataron que la prueba presentaba un efecto aprendizaje, por lo que se recomendó la realización de, al menos, dos caminatas.

Recientemente, en un grupo de pacientes con EPOC, se ha demostrado que el consumo de oxígeno durante la caminata de 6 minutos era similar al alcanzarlo durante una prueba de ejercicio progresivo con bicicleta ergométrica, que en las caminatas de alta intensidad se alcanzaba una meseta y que la carga autoimpuesta por los pacientes era similar a su carga crítica (215).

También se ha descrito una modificación de la prueba incremental, el *shuttle endurance test*, para evaluar programas de rehabilitación utilizando un protocolo no incremental. Se emplea una carga constante, que corresponde al 85% de la máxima intensidad alcanzada en un *shuttle walking test* previo. Parece ser una prueba reproducible, capaz de diferenciar los efectos de programas de entrenamiento (216).

- *Pruebas de resistencia.* Mediante el pedaleo en una bicicleta ergométrica a una carga fija, se trata de establecer la resistencia para realizar actividades de diferente intensidad. Se interrumpe cuando el paciente es

incapaz de mantener un ritmo de pedaleo adecuado (superior a 40 rpm) o cuando se desarrolla alguna complicación. Se evalúa mediante el tiempo límite (t_{LIM}) que representa el periodo durante el cual el paciente es capaz de mantener el ejercicio a la intensidad establecida.

4. Evaluación de la limitación ventilatoria al ejercicio

En la actualidad, los equipos empleados en las pruebas de ejercicio permiten la monitorización de numerosos parámetros, que hacen posible una correcta interpretación de las pruebas. Los parámetros más empleados para valorar la tolerancia global al ejercicio son el consumo de oxígeno máximo y el umbral anaeróbico. Durante mucho tiempo, la evaluación de la limitación ventilatoria al ejercicio se limitó al análisis de la reserva ventilatoria, aunque hoy se dispone de mejores aproximaciones (14).

a. Consumo de oxígeno máximo

El consumo de oxígeno máximo ($\dot{V}O_2\text{max}$) es el parámetro fundamental en la evaluación de la capacidad al ejercicio. Informa de todos los procesos que participan en el aporte de oxígeno a los tejidos. Un valor normal de $\dot{V}O_2\text{max}$ implica una capacidad aeróbica y una tolerancia al ejercicio normal. Aunque no excluye la existencia de alteraciones menores, descarta una alteración significativa de los sistemas involucrados en el ejercicio (217,218).

El $\dot{V}O_2\text{max}$ representa el consumo de oxígeno alcanzado durante un esfuerzo máximo, es decir, cuando ya no se eleva más a pesar de continuar incrementando la carga. Cuando se interrumpe el ejercicio antes de llegar a esta situación, se denomina $\dot{V}O_2$ pico.

b. Umbral anaeróbico

El umbral anaeróbico o umbral de lactato representa la intensidad de ejercicio a partir de la cual se activan las vías anaeróbicas para aportar energía a los músculos. Puede medirse, mediante la determinación seriada de lactato en

plasma durante la prueba de esfuerzo. No obstante, también puede ser calculado de manera indirecta, utilizando variables ventilatorias (204). En este caso, se definiría como el punto en el que el incremento de la producción de CO₂ supera al aumento en el consumo de oxígeno (219).

En individuos sanos, el umbral anaerobio se sitúa entre el 50 y el 60% del V'O₂max. Está reducido en aquellas situaciones que originan una limitación cardiocirculatoria, así como en casos de escasa preparación física (220).

c. Reserva ventilatoria

Representa la proximidad existente entre la demanda ventilatoria, o ventilación pico (V_Emax) alcanzada durante el ejercicio, y la capacidad ventilatoria. De forma tradicional, la capacidad ventilatoria se ha estimado a partir de la ventilación voluntaria máxima (VVM), por lo que la reserva ventilatoria se podría expresar como:

$$\text{Reserva ventilatoria} = \text{VVM} - \text{V}_{E \text{ max}}$$

Aunque existe una considerable variabilidad, dependiente de la edad y de la forma física, se considera que el 15% es su límite inferior de la normalidad. Por debajo de este punto se estima que existe una alteración de la reserva ventilatoria. En los pacientes con EPOC, se produce una reducción de la capacidad ventilatoria y un aumento de la demanda ventilatoria, por lo que su reserva ventilatoria está disminuida.

Sin embargo, la reserva ventilatoria sólo proporciona una información parcial sobre la limitación ventilatoria al ejercicio. No aporta información acerca de la estrategia ventilatoria ni del grado de limitación espiratoria.

c. Nuevas técnicas en el análisis de la limitación ventilatoria

- *Análisis de la curva flujo-volumen en ejercicio*

Dentro de las técnicas emergentes para cuantificar la limitación ventilatoria, el análisis de la curva flujo-volumen está ganando popularidad. Esta técnica se basa en la interpretación de la curva flujo-volumen a volumen corriente durante el ejercicio (extFVL) incluida en la curva flujo-volumen máxima (MFVL) con el fin de analizar el grado de limitación espiratoria al flujo aéreo (figura 16) (221-223). El grado de limitación espiratoria durante el ejercicio (EFL) se interpreta como el porcentaje del volumen corriente en el que la rama espiratoria se encuentre o exceda el límite espiratorio de la MFVL.

Este análisis aporta un índice visual de la relación demanda ventilatoria - capacidad ventilatoria. Sin embargo, la interpretación es dependiente de la correcta colocación de la curva flujo-volumen durante el ejercicio en el interior de la MFVL. Por medio de la alineación de la extFVL en el interior de la MFVL se obtiene la siguiente información (223):

- Grado de limitación espiratoria al flujo aéreo.
- Estrategia respiratoria.
- Carga elástica, representada por la relación entre el volumen pulmonar tele-inspiratorio y la capacidad pulmonar total (EILV/TLC) o por el V_T en relación a la capacidad inspiratoria (V_T/IC).
- Reserva inspiratoria.
- Estimación teórica de la capacidad ventilatoria basada en el EELV y los flujos espiratorios e inspiratorios máximos disponibles ($V_{E\text{CAP}}$).

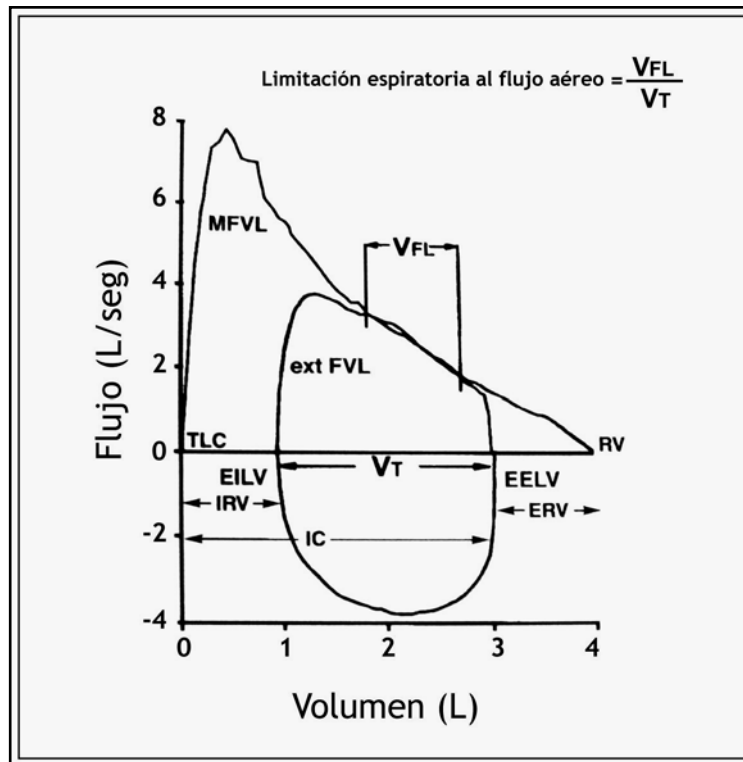


Figura 16. Definición de limitación espiratoria al flujo aéreo. Modificada de Johnson y cols (229). ERV: volumen de reserva espiratorio. IRV volumen de reserva inspiratorio; EELV: volumen pulmonar tele-espiratorio; EILV: volumen pulmonar tele-inspiratorio; IC: capacidad inspiratoria; RV: volumen residual; TLC: capacidad pulmonar total; extFVL: curva flujo-volumen a volumen corriente durante el ejercicio; V_T : volumen corriente; V_{FL} : limitación al flujo ventilatorio.

La limitación espiratoria durante el ejercicio rara vez aparece en sujetos jóvenes sanos, excepto de forma limitada ($< 20\%$ del V_T) en ejercicio extremo o cerca del EELV (figura 17). Sin embargo, en sujetos de edad más avanzada esta situación se puede presentar durante la realización de ejercicio de moderada intensidad debido a la disminución de la retracción elástica.

En los jóvenes sanos, el EELV desciende aproximadamente $0,7L$, y el EILV asciende hasta el 80% de la TLC (223). Los flujos inspiratorios se aproximan hasta el 65% del flujo inspiratorio disponible. En definitiva, la limitación ventilatoria en los jóvenes es muy pequeña.

En un primer momento, la respuesta al ejercicio de los ancianos es similar a la de los jóvenes. Sin embargo, cuando la intensidad del ejercicio aumenta existen diferencias interesantes. Al contrario de los sujetos jóvenes, cuando el ejercicio se incrementa se produce un encuentro entre la rama espiratoria de la curva flujo-volumen corriente y la MFVL, indicando limitación espiratoria al flujo aéreo (223). La limitación al flujo ocurre a un nivel de ventilación menor que en sujetos jóvenes. Con el fin de mantener el V_T , el EELV aumenta, por lo que la curva flujo-volumen se desplaza hacia la TLC y aumenta el EILV (222).

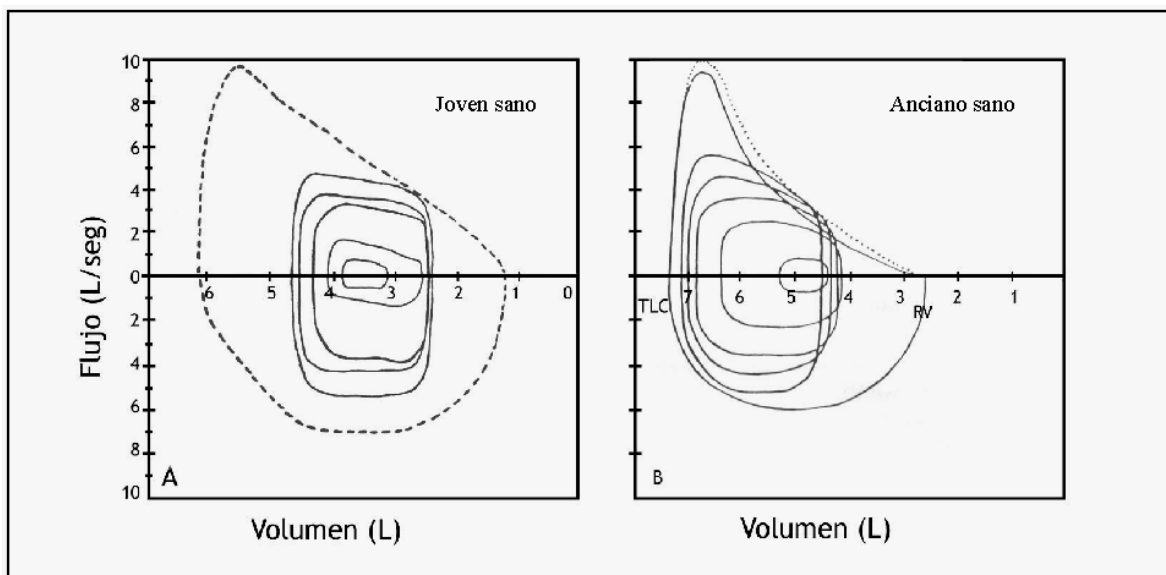


Figura 17. Representación esquemática de la estrategia ventilatoria adoptada durante el ejercicio en sujetos jóvenes (A) y ancianos sanos (B). Modificada de Johnson y cols (229).

El aumento del EILV es un marcador de limitación ventilatoria y aumento del trabajo respiratorio, además de indicador de la menor reserva ventilatoria disponible. En sujetos jóvenes realizando ejercicio de alta intensidad, el EILV puede llegar al 75-90% de la TLC (221). Sin embargo, cuando ambos volúmenes

se aproximan, esto supone una caída de la compliance pulmonar y un aumento de la carga de los músculos inspiratorios. Cuando la rama inspiratoria de la curva flujo-volumen a volumen corriente alcanza a la curva flujo-volumen forzada es un claro signo de que la capacidad muscular para generar presión o volumen está llegando a su límite (224).

Otra estrategia alternativa al aumento del EILV, sería el incremento de la frecuencia respiratoria. En un principio, se conseguiría disminuir el trabajo respiratorio, pero finalmente llevaría a un aumento de la limitación espiratoria.

Un mecanismo interesante que mejora la capacidad ventilatoria en los sujetos de edad avanzada es el desarrollo de una significativa broncodilatación. Esto produce un aumento en el límite que marca la MFVL cuando se mide inmediatamente después del ejercicio. En sujetos jóvenes, también existe este fenómeno de broncodilatación durante el ejercicio pero no tan llamativo como en los sujetos de edad avanzada.

Como demostración de que la limitación ventilatoria también depende de la demanda ventilatoria está la estrategia adoptada durante el ejercicio por los atletas de alta competición (figura 18). Este grupo de sujetos presentan una función pulmonar normal, pero se ven sometidos a una demanda ventilatoria excesiva. Al principio, la respuesta es similar a la observada en sujetos jóvenes (descenso del EELV, limitación espiratoria al flujo en menos de un 20% del V_T , flujos inspiratorios <65% de su capacidad máxima y EILV <80% TLC). La estrategia ventilatoria cambia con el ejercicio más intenso y el aumento de la demanda. Entonces, aumenta la limitación ventilatoria al flujo espiratorio por encima del 50%, el EELV se acerca a la FRC basal y el EILV supera el 85% de la TLC (223).

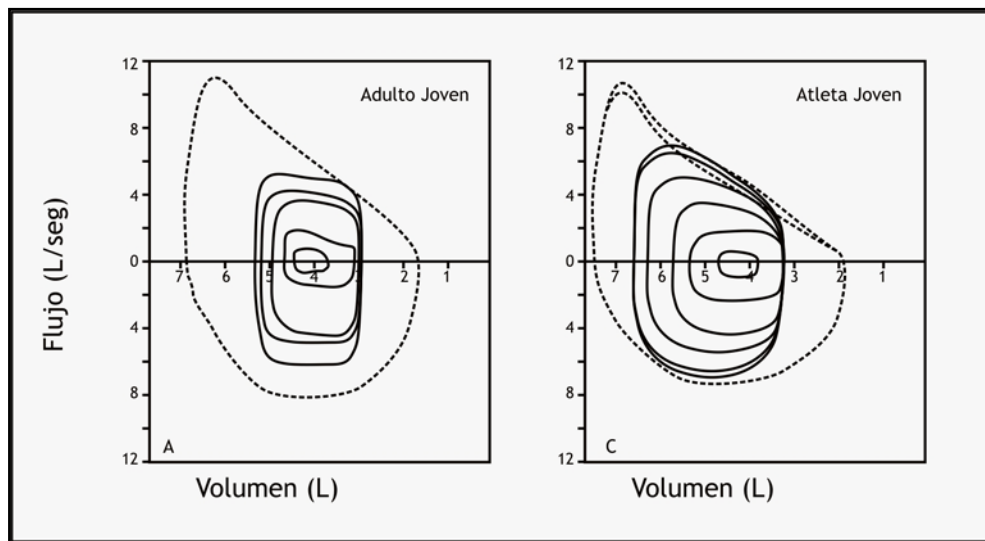


Figura 18. Respuesta al ejercicio en atletas jóvenes y adultos jóvenes sedentarios. Modificada de Johnson y cols (223).

Para definir la MFVL habitualmente, antes de la realización del ejercicio se pide al sujeto que efectúe varias maniobras de espiración e inspiración máxima entre la TLC y el RV. La mayor MFVL se determina de acuerdo con las recomendaciones de la *American Thoracic Society* (224). En reposo, se realizan también varias maniobras de capacidad inspiratoria hasta conseguir varias reproducibles. El registro de la curva flujo-volumen corriente durante el ejercicio se obtiene al finalizar cada fase de carga, seguida de una determinación de la IC para calcular los cambios en el EELV. Después, cada extFVL se referencia en relación a la mejor MFVL con el fin de comparar los potenciales cambios en los flujos espiratorios e inspiratorios, así como en los volúmenes pulmonares. La posición de la curva-flujo volumen corriente, obtenida durante el reposo o en cada nivel de ejercicio, en el interior de la MFVL viene determinada por la maniobra de IC medida en cada uno de los casos.

El grado de limitación ventilatoria que ocurre durante el ejercicio aparece de forma progresiva y no se trata de un fenómeno de todo o nada. El grado de limitación necesario para impedir la realización del ejercicio o producir la aparición de la disnea no está definido. En un intento de cuantificar la limitación producida por el ejercicio, se han utilizado una serie de índices que dividen el fenómeno en normal o limitación leve, moderada o grave (tabla 11).

Tabla 11. Cálculo de la limitación ventilatoria basado en la relación entre la curva flujo-volumen a volumen corriente durante el ejercicio y la curva flujo-volumen máxima en reposo. Tomada de Johnson y cols (223)

Variables	Sin limitación	Limitación leve	Limitación moderada	Limitación grave
Limitación al flujo, % V_T	0	<30	30-50	>50
EILV, % TLC	<85	85-90	90-95	>95
EELV, cambio desde el reposo	< basal	= basal	≥ basal	>basal
Flujo de reserva inspiratorio, % capacidad	<75	75-85	85-95	>95
V_E/V_{ECPAP} , %	<70	70-85	85-95	>95

V_T : volumen corriente; EILV: volumen pulmonar tele-inspiratorio; TLC: capacidad pulmonar total; EELV: volumen pulmonar tele-espiratorio; V_E : ventilación minuto; V_{ECPAP} : capacidad ventilatoria.

- *Presión negativa espiratoria (NEP)*

Se trata del método más directo y sencillo para valorar la limitación espiratoria al flujo aéreo (221). Consiste en la aplicación de una pequeña presión negativa en la boca al principio de la espiración mientras se respira a volumen corriente. Por tanto, no requiere la realización de esfuerzos espiratorios forzados por parte del paciente

La presión negativa se aplica a través de una pieza de plástico conectada en serie a un neumotacógrafo y a un tubo en T. Una de las partes del tubo en T está abierta a la atmósfera mientras que la otra está conectada a una válvula neumática unidireccional que permite aplicar de forma rápida la presión negativa (-5 cmH₂O, aproximadamente). El flujo es medido a través del neumotacógrafo. Cuando se alcanza una respiración regular se aplica una serie de NEP al inicio de la espiración. Los resultados del procedimiento se obtienen de la comparación de la curva control con la obtenida durante la aplicación de la NEP.

Cuando no existe limitación espiratoria al flujo aéreo, la aplicación de presión negativa a nivel de la boca incrementa la diferencia de presiones entre los alveolos y la vía aérea abierta, por lo que se produce un aumento del flujo espiratorio. Es por esto que un aumento en el flujo espiratorio con NEP, en relación con la respiración control, se interpreta como ausencia de limitación al flujo espiratorio.

Sin embargo, la aplicación de NEP a pacientes con limitación espiratoria al flujo aéreo no supone un aumento en el flujo espiratorio de los mismos, excepto al inicio de la espiración de forma breve y transitoria en forma de punta. Dicha punta refleja la disminución del volumen a nivel de la vía aérea superior y anuncia la limitación al flujo aéreo (221). Por tanto, la ausencia de un aumento

del flujo espiratorio, en comparación con una respiración espontánea previa, sugiere limitación al flujo espiratorio. La limitación al flujo aéreo se expresa como porcentaje del V_T espiratorio control. Hay estudios que aseguran que la detección de limitación espiratoria al flujo medida por este método es más fiable que por procedimientos convencionales basados en la comparación de la curva flujo-volumen y la curva flujo-volumen máxima (222). Sin embargo, la ausencia de limitación espiratoria global, medida por el método de la NEP, no excluye la presencia de limitación espiratoria al flujo parcial.

La principal limitación de esta técnica es que sólo da información de la existencia o no de limitación al flujo. Sin embargo, la limitación espiratoria al flujo aéreo comienza a volúmenes bajos y va agravándose de forma progresiva, y por tanto, no es un fenómeno de todo o nada. Por otro lado, este método no proporciona información acerca de la estrategia ventilatoria producida durante el ejercicio, si bien no depende del cálculo exacto de la MFVL ni de la correcta posición de la curva flujo-volumen en el interior de la misma.

En estudios realizados en pacientes con EPOC, en los que se encontró una elevada prevalencia de limitación al flujo espiratorio incluso en situación de estabilidad, la detección de dicha limitación por el método de la NEP resultó ser más fiable que los procedimientos basados en la comparación de las curvas flujo-volumen corriente y flujo-volumen máxima (221)

- *Hiperinsuflación dinámica*

El parámetro fundamental en el estudio de la hiperinsuflación dinámica es el EELV. Conceptualmente el EELV resulta diferente de la FRC. La FRC corresponde al volumen pulmonar alcanzado tras una espiración pasiva,

representa el punto de equilibrio entre la fuerza expansora de la pared torácica y la fuerza de retracción de los pulmones. Por el contrario, el EELV es un concepto dinámico, basado en el reclutamiento de músculos inspiratorios y espiratorios y en el patrón respiratorio (223).

En sujetos sanos, el aumento en el V_T durante el ejercicio está unido a un descenso en el EELV, que invade el volumen de reserva espiratorio, pero predominantemente a un aumento en el EILV, a expensas de un descenso en el volumen de reserva inspiratorio. Para que esto ocurra es necesario el reclutamiento de músculos espiratorios y la adecuación de la longitud de los músculos inspiratorios para el desarrollo de la fuerza muscular. La reducción del EELV permite mantener el EILV lejos de la TLC, lo que reduce la carga elástica de la respiración, ya que cuando el EILV alcanza aproximadamente el 90% de la TLC es también un marcador de limitación ventilatoria, y un índice de aumento del trabajo muscular. La energía almacenada por la espiración activa aporta un reclutamiento pasivo para el inicio de la siguiente inspiración. Cuando la demanda ventilatoria es mayor, entonces el EILV aumenta para mantener el V_T durante el ejercicio. Si el descenso del EELV fuera muy importante se podría producir una limitación espiratoria al flujo aéreo por la reducción del máximo flujo disponible y la disminución del volumen pulmonar. El EELV empieza a aumentar cuando la limitación espiratoria al flujo comienza a ser significativa (> 40-50 % del volumen corriente).

Cuando el EELV durante el ejercicio regresa a sus valores basales o incluso aumenta por encima de estos, se considera que se produce hiperinsuflación dinámica (figura 19).

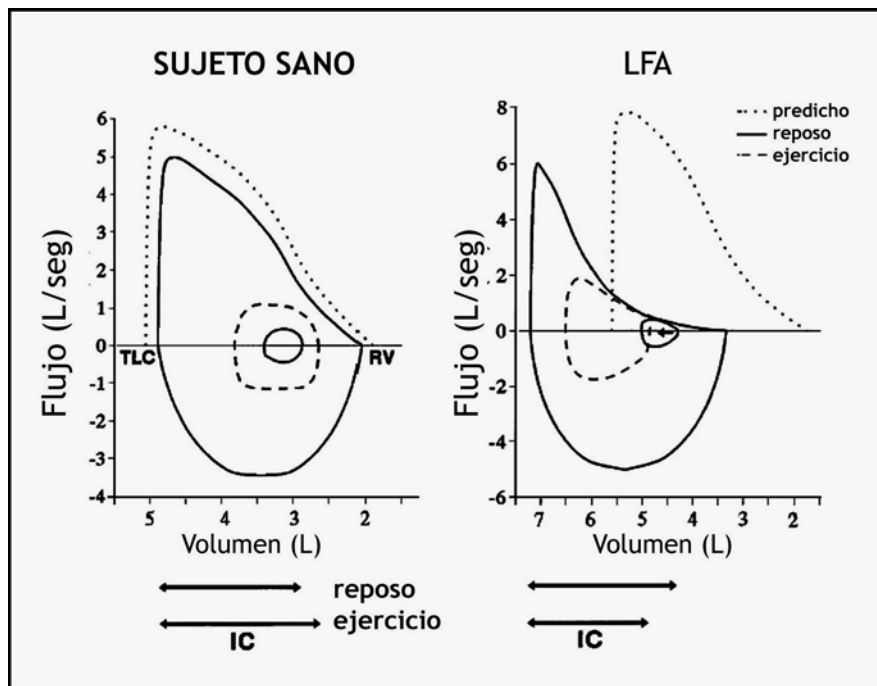


Figura 19. Hiperinsuflación dinámica. Modificada de O'Donnell (14).
 LFA: limitación al flujo aéreo; TLC: capacidad pulmonar total;
 RV: volumen residual; IC: capacidad inspiratoria.

Este fenómeno no se aprecia de forma habitual en sujetos sanos, y supone un cambio en los mecanismos estratégicos de la respiración durante el ejercicio. No está claro el mecanismo por el cual este aumento se produce durante el ejercicio, pero sí que la fuerza de los músculos espiratorios está precisamente regulada para evitar que se genere un exceso de presión, por lo que el EELV puede estar regulado con el fin de prevenir la compresión dinámica. Al no producirse una espiración completa, ya que con el fin de mantener la ventilación alveolar comienza la siguiente inspiración, se inicia el aumento del EELV. Con el incremento del EELV, se produce un aumento en la ventilación que permite elevar el flujo espiratorio y desplazar la curva flujo-volumen a zonas en las que se puede incrementar el flujo espiratorio (220).

Sin embargo, un incremento agudo del EELV produce un acortamiento de los músculos inspiratorios, un aumento del trabajo y del consumo de oxígeno causado por la respiración y un descenso significativo de la resistencia de los músculos inspiratorios (221). Por tanto, los cambios del EELV están asociados a la limitación ventilatoria.

En los sujetos que desarrollan una importante limitación al flujo espiratorio, la EELV típicamente aumenta y la demanda ventilatoria se eleva aún más.

La limitación espiratoria al flujo está presente en una proporción importante de pacientes con EPOC durante el reposo. Esa limitación lleva al desarrollo de hiperinsuflación dinámica, que se refleja como un descenso de la capacidad inspiratoria. Durante el ejercicio, la limitación aparece en la mayoría de estos pacientes, asociada al desarrollo de hiperinsuflación dinámica.

D. LA ACTIVIDAD FÍSICA COTIDIANA

Junto con la disnea, el otro fenómeno que repercute de modo primordial en la vida de los pacientes con EPOC es la progresiva pérdida de capacidad para realizar actividad física, de forma que las actividades de la vida diaria se llevan a cabo cada vez con más dificultad (10).

La determinación de la actividad física resulta de especial importancia en la medición del impacto de intervenciones en sujetos débiles y sedentarios, tales como son los pacientes con EPOC. Pequeñas mejorías en su capacidad física se pueden traducir en una significativa mejoría en su calidad de vida. En la actualidad, se utilizan diferentes métodos para valorar la actividad cotidiana, incluyendo la observación directa, cuestionarios y diarios auto-administrados, técnicas de radioisótopos y monitorización de la frecuencia cardiaca. Los acelerómetros, sensores de movimiento que utilizan un transductor piezoeléctrico, constituyen una alternativa práctica a estos métodos.

En cualquier caso, antes de pretender su medición, es conveniente considerar los diferentes tipos de actividad física y sus patrones (225).

1. Tipos de actividad física

Tras años de confusión, se ha llegado a un consenso a la hora de definir conceptos como actividad física, ejercicio, deporte, actividades ocupacionales y actividades domésticas (226). La actividad física incluye todo tipo de actividad muscular que incremente el gasto energético. El ejercicio es una actividad física estructurada y regular que se realiza de forma voluntaria y con un propósito específico, como podría ser la preparación para una competición atlética o la

mejora de algún aspecto de la salud (226). El concepto de deporte presenta diferencias entre países. Mientras que en Estados Unidos implica una actividad física dentro de una competición, en Europa incluye actividades con fin recreativo, tales como caminar. Algunas formas de deporte, como la pesca deportiva, no suponen una actividad física mayor, mientras que otras, como el jockey, pueden precisar un incremento muy intenso de la actividad física.

En la mayoría de las ocasiones es útil distinguir entre los diferentes tipos de actividades. Así, muchos de los aspectos relacionados con la salud dependen del total de la actividad realizada (226).

2. Patrones de actividad física

Para evaluar la actividad física realizada es necesario tener en cuenta su intensidad, frecuencia, duración y el total acumulado.

La intensidad de la actividad física puede ser expresada en términos absolutos, en relación tanto a la masa corporal o al metabolismo en reposo, o bien, como una medida relativa a la capacidad física máxima (227). Desde el punto de vista de la condición física, esto último parece tener una mayor importancia. En el caso del entrenamiento aeróbico, los resultados se expresan como porcentaje del consumo de oxígeno máximo, como fracción de la reserva cardiaca o, más recientemente, como una fracción de la reserva del transporte de oxígeno (227). Por otra parte, la resistencia se expresa como la fuerza de contracción máxima tras múltiples repeticiones en un grupo muscular (227).

Otra opción para el registro de la intensidad de la actividad física es efectuar una estimación del coste metabólico que supone. De hecho, existen diversas ecuaciones para calcular el gasto energético (kJ/min o Kcal), consumo

de oxígeno (L/min o ml/min/kg) o actividad metabólica en situación de reposo (METs) que conllevan diversas actividades (227). Su aplicación permite clasificar a la actividad física en leve, moderada, intensa y muy intensa. Sin embargo, la mayoría de estas ecuaciones se basan en datos obtenidos en jóvenes, por lo que sobreestiman la intensidad de actividad física en sujetos de edad media y ancianos (227). Por tanto, la estimación del gasto energético a partir de la intensidad relativa únicamente es posible si se puede determinar el grado de actividad física máxima del sujeto.

Por otra parte, se ha planteado que puede resultar difícil diferenciar entre gasto energético bruto y neto. Esto resulta particularmente importante en pacientes con problemas metabólicos, como la obesidad o la diabetes, puesto que en ellos puede ser muy difícil discriminar qué porcentaje de su gasto metabólico corresponde al ejercicio y cuál al trastorno basal (217).

La frecuencia se define como el número de veces que se realiza una actividad a la semana (228). También es necesario considerar si las actividades se realizan en una única sesión diaria o se dividen en varias sesiones. Esta circunstancia es especialmente importante cuando se prescribe un programa de ejercicio físico en pacientes con un nivel de entrenamiento muy malo. En este tipo de enfermos, se ha observado una tendencia a mejorar la respuesta física cuando las sesiones del ejercicio no se dividen (228).

El registro de la duración de una sesión de ejercicio individual es útil para, combinada con la frecuencia de la misma, determinar la actividad acumulada total.

En cualquier caso, el registro de la actividad física también debe considerar factores dependientes del sujeto y de su ambiente. Es necesario tener

en cuenta que la intensidad de una actividad física puede variar según las características de cada sujeto. La respuesta fisiológica a cualquier intensidad de trabajo es mayor en sujetos poco entrenados o en aquellos con un bajo grado inicial de función cardiorrespiratoria y muscular debido a la edad (228). Esto determina que, en ocasiones, no se observe una correlación significativa entre la percepción individual y la duración e intensidad de la actividad, dependiendo sobre todo de la edad y del grado de entrenamiento (228). Por ejemplo, un joven sano que realice una actividad física equivalente a una demanda del 50% del consumo de oxígeno máximo durante veinte minutos, puede percibirla como una actividad de intensidad leve, mientras que un anciano la definiría como una actividad muy intensa.

Otro importante aspecto a tener en cuenta en el registro de la actividad física es el cambio climático entre estaciones. En países con temperaturas extremas, la intensidad y frecuencia de la actividad física experimenta importantes variaciones a lo largo de las diferentes estaciones del año. En general, el medio ambiente no es tenido en cuenta como variable independiente. Aún así, se debería valorar si la actividad física se realiza en el exterior o en el interior, en un sitio tranquilo o ruidoso, caluroso o húmedo. Ya que muchos de estos factores modifican el gasto energético para una determinada actividad (225).

Cuando se plantea un programa de ejercicio físico, es recomendable tener presente que si se obtiene un beneficio para la salud realizando un ejercicio de baja intensidad, el entrenamiento para tolerar ejercicios de una mayor intensidad debería originar un beneficio todavía mayor (229). En el momento actual se recomienda un equilibrio entre actividad física de tipo aeróbica y de resistencia

(229). El impacto de cada actividad, tanto a nivel de salud como de condición física del grupo muscular utilizado, dependerá de diversos factores como son la fuerza desarrollada como fracción de la fuerza máxima de dicho grupo muscular, el número de contracciones, las veces que se realiza la actividad, y por último, el intervalo de tiempo entre cada repetición (229).

3. Registro de la actividad física

a. Cuestionarios

- Características y tipos de cuestionarios de actividad física

Los resultados obtenidos con los cuestionarios dependen del objeto de evaluación, del momento en el que se realizan y de la comprensión del entrevistado (230).

Algunos autores proponen por una clasificación de los sujetos como activos e inactivos mediante la realización de pocas y sencillas preguntas (225). Otros proponen clasificar los datos obtenidos en un máximo de cinco categorías y emplear una forma de medida muy simple (unidades de ejercicio) (230). Otros autores son partidarios de procedimientos más prolongados y complejos (225). Sin embargo, la correlación entre las escalas obtenidas mediante diferentes cuestionarios es muy baja cuando estos son complejos (0,14-0,41) (231). Quizá porque con estos cuestionarios los sujetos se aburren o no llegan a comprenderlos totalmente. Tanto es así, que los mejores coeficientes para reproducibilidad y variabilidad se han observado en los cuestionarios más sencillos (231).

Los cuestionarios permiten analizar la actividad física realizada en un periodo que puede abarcar desde los últimos siete días hasta toda la vida del sujeto. En caso de registrar periodos de tiempo cortos, es recomendable incluir tanto días entre semana como de fin de semana. Además, se tendrán en cuenta factores como la percepción individual del sujeto, su edad, el contexto en el que se realiza el cuestionario. Con la edad los sujetos tienen dificultad para recordar actividades relacionadas en un periodo superior a tres semanas, aunque en ancianos, la memoria a largo plazo suele estar más intacta que la reciente (232). No está claro que la presencia de un entrevistador mejore el rendimiento de los cuestionarios (231). También es necesario considerar diversos factores culturales, en parte porque las actividades que se realizan según la cultura son diferentes y porque la forma de contestar también difiere (225). Como norma general, la mayoría de los sujetos tiende a sobreestimar su actividad física y a infraestimar el sedentarismo (225).

En ocasiones los cuestionarios intentan clasificar las actividades físicas en escalas de intensidad, aunque con frecuencia la percepción de la intensidad es un dato con una gran variabilidad, dependiendo de la experiencia y estoicidad del sujeto interrogado (225). En el caso del deporte la información que se deriva de la intensidad podrá depender de factores como el nivel de competición o el número de entrenamientos semanales, mientras que en el trabajo, dependerá del tiempo que transcurre sentado, de pie, andando o transportando objetos (225).

Desde un punto vista semántico la descripción de la intensidad de la actividad física realizada en ocasiones conlleva dificultades, sobre todo a la hora de hacer diferencias entre grados muy bajos de actividad, o a la hora de evaluar actividades que se realizan en pocas ocasiones. Algunos datos parecen sugerir

que las actividades desarrolladas por ancianos o por sujetos con un sedentarismo extremo, que influyen en la salud física percibida, son de un grado de intensidad tan bajo que difícilmente pueden ser evaluadas con preguntas referidas al desarrollo de disnea, sudoración o incremento de la tolerancia al ejercicio (227).

Ante diferentes actividades, existe una gran variabilidad del gasto energético, tanto inter- como intra-individual, en función de la edad, género, masa corporal o grado de disnea. Además, debe tenerse en cuenta que hay actividades de las que se desconoce su gasto energético. Por último algunos autores han traducido los datos obtenidos a un valor de MET, asumiendo un metabolismo basal estándar de 4,19 kJ/min (1 kcal/min), siendo éste dependiente del género, edad y masa corporal (233). Como ya se ha mencionado, la única forma de poder realizar una equivalencia de la intensidad de una actividad específica, es conociendo el consumo de oxígeno máximo. Sin embargo, los cuestionarios no aportan normalmente esta información.

En ocasiones, los entrevistados pueden tener dificultades para diferenciar entre la intensidad del gasto energético y la cantidad de energía utilizada a lo largo de una semana. Así, algunos sujetos que realizan un ejercicio de elevada intensidad en algún momento de la semana refieren tener una moderada-elevada intensidad de actividad física, aún cuando permanecen sedentarios el resto de la semana (228).

Los cuestionarios también deben evaluar la frecuencia y el tiempo que un sujeto tolera cierto ejercicio, ofreciendo información sobre el límite de tolerancia a lo largo del día (228). Sin embargo, también es preciso considerar posibles factores de confusión, como la sociabilidad de un sujeto o saber que, por

ejemplo, no todo el tiempo que se permanece en un gimnasio se está realizando ejercicio.

En la actualidad, existen pocos cuestionarios que evalúen la resistencia a determinadas actividades físicas o que consideren la influencia del medio ambiente (225). Con todo ello, los cuestionarios más empleados para evaluar la actividad física cotidiana son el cuestionario de actividad física de Minnesota, el cuestionario de actividad física de Paffenbarger, el cuestionario de actividad física de la Universidad Laval, el cuestionario internacional de actividad física (IPAQ), la escala de actividad física en ancianos y la escala de actividades de la vida diaria (LCADL o "*London Chest Activity of Daily Living Scale*") (224-233).

- Reproducibilidad, validez y sensibilidad de los cuestionarios

Como ya se ha mencionado, existen multitud de cuestionarios para evaluar la actividad física cotidiana, aunque sin resultados reproducibles entre muchos de ellos (225).

En situaciones de sedentarismo, se han obtenido unas correlaciones muy bajas, tanto para la reproducibilidad como para la variabilidad. Respecto a las características propias de la actividad física como son la intensidad, la duración y la frecuencia, la reproducibilidad más baja corresponde a la intensidad (227). Los problemas se acentúan si lo que se evalúa es la percepción individual de la intensidad del ejercicio. También influirá el tiempo transcurrido entre la realización de los cuestionarios. Por lo tanto, una reducción de la reproducibilidad dependerá, en gran medida del cambio estacional o temporal en los patrones de actividad física. Además, las respuestas obtenidas en los cuestionarios pueden

llegar a variar un 50% o más si el tiempo entre la realización de los mismos supera el año (234).

La validez en los cuestionarios de actividad física es la responsable de la correspondencia entre la puntuación obtenida y la característica valorada (235). En general, se ha descrito una pobre relación entre la actividad física valorada mediante cuestionarios y el consumo de oxígeno (235). La relación con las pruebas de ejercicio o con los registros del gasto cardiaco depende de la intensidad de la actividad (236). En mujeres, la relación entre la tolerancia al ejercicio y el cuestionario Minnesota desciende a medida que la intensidad del ejercicio se reduce (235). La correlación observada entre la escala de actividad física en ancianos y el consumo de oxígeno máximo está entorno a 0,20 (237). En estudios es los que se han obtenido coeficientes de correlación relativamente altos, la estimación de la actividad física ha demostrado multitud de errores.

La correlación de los cuestionarios de actividad física y una medida más objetiva de la misma, como son los sensores de movimiento, es relativamente pobre (235), con una sobreestimación más acusada en varones al utilizar los cuestionarios. En el test de Minnesota se ha encontrado una correlación inferior si la colocación del sensor en vez de ser en la muñeca, se hacía en la pierna (235). Estos coeficientes de correlación se ven influenciados por múltiples factores, como el sedentarismo, la edad y por la presencia de enfermedades crónicas, como la EPOC (236). En general, se acepta que el total de actividad física obtenida mediante cuestionarios representa un tercio del valor obtenido tras un registro de la actividad física durante 48 horas (225).

Además, los cuestionarios parecen ser menos sensibles que instrumentos más objetivos como los acelerómetros (235). Pese a ello, algunos cuestionarios

son empleados actualmente en la práctica clínica para evaluar la eficacia de diferentes programas de rehabilitación.

b. Sensores de movimiento

Muchos de estos sensores todavía están en un proceso de validación, estableciendo grupos poblacionales donde puedan ser utilizados, evaluando la adherencia a protocolos de ejercicio experimentales e intentando relacionar la actividad física diaria con otras variables, tales como capacidad funcional, eficacia de la deambulación o estatus cardiaco.

En la actualidad, existen diferentes modelos de sensores de movimiento, con diversos grado de complejidad y precio. También varían en cuanto a la información que ofrecen o la sensibilidad al movimiento que presentan. Por todo esto, la elección de un sensor determinado debe ir precedida de consideraciones como las características del sensor, los datos que se pretenden obtener, el coste económico, la facilidad de transporte o la necesidad de programas específicos para su lectura e interpretación.

Los acelerómetros son sensores de movimiento que utilizan un transductor piezoeléctrico para detectar la aceleración originada por el movimiento. En el mercado, existen múltiples tipos de acelerómetros, diferenciándose en modelos monoaxiales y triaxiales. Los primeros miden los movimientos en un único plano del espacio, como es el tipo Caltrac, y han sido utilizados para estudiar la actividad física y el consumo de energía en adultos y ancianos sanos, y en pacientes con EPOC (22). Los modelos triaxiales permiten analizar el movimiento en los tres ejes del espacio, como sucede con el modelo Tritrac RT3. Estos últimos parecen más sencillos que los monoaxiales (22). Además, un reciente

estudio demuestra que los acelerómetros triaxiales son reproducibles, válidos y estables en la medición de la actividad física durante una prueba de la caminata de seis minutos y durante las tareas de la vida cotidiana en pacientes con EPOC (23).

Los estudios que analizan la validación de acelerómetros, uniaxiales o multiaxiales, como una medida de gasto energético, han encontrado una correlación significativa entre ambos modelos (24). Sin embargo, el problema del empleo de los acelerómetros para estimar el gasto energético radica en que sus unidades de medida no están suficientemente estandarizadas y, por lo tanto, su traducción en gasto energético es cuestionable. Muchos de los acelerómetros incluyen un programa basado en una ecuación de regresión para el cálculo de gasto calórico, pero las diferencias en la eficacia de la calibración, así como entre los diversos monitores han demostrado poca homogeneidad en el cálculo del gasto energético por los diferentes modelos. Por ello, se recomienda que los datos obtenidos mediante sensores de movimiento deban ser analizados cuantificando la aceleración inducida por el movimiento.

Hasta la fecha actual, se han publicado varios trabajos con la intención de validar el uso de estos sistemas. Sin embargo, no existe un consenso en cuanto a la forma de uso y los datos sobre reproducibilidad, validez y sensibilidad en la EPOC son muy escasos o inexistentes.

III

PACIENTES Y MÉTODOS

A. SUJETOS DEL ESTUDIO

La selección de los sujetos incluidos en el estudio se llevó a cabo de modo consecutivo desde enero de 2003 hasta agosto de 2004, en la consulta monográfica de EPOC, correspondiente al Servicio de Neumología del Hospital Universitario La Paz, centro de referencia del Área Sanitaria 5 de la Comunidad Autónoma de Madrid. Para la selección de los participantes, se siguieron los criterios que se refieren a continuación.

1. Criterios de inclusión

a. Grupo EPOC

- Diagnóstico de EPOC establecido al menos seis meses antes. Para el diagnóstico de EPOC se exigió una historia clínica de tos, expectoración o disnea, con limitación al flujo aéreo documentada mediante espirometría, tras broncodilatador, según los criterios GOLD (2).
- Estabilidad clínica en los dos últimos meses, sin visitas a urgencias ni exacerbaciones que hayan requerido modificar su tratamiento habitual.
- Historia de tabaquismo superior a 20 paquetes x año.

b. Grupo control

- Sujetos sanos, seleccionados desde las consultas de Atención Primaria del Área Sanitaria 5 de la Comunidad Autónoma de Madrid. Se consideraron sanos después de realizar una anamnesis, exploración física, radiografía de tórax y espirometría basal.

2. Criterios de exclusión

- Inclusión en un programa de rehabilitación respiratoria en los dos meses previos
- Sospecha de asma bronquial, basada en historia clínica compatible, prueba broncodilatadora positiva o provocación bronquial inespecífica por histamina positiva.
- Insuficiencia cardiaca conocida.
- Cardiopatía isquémica o valvular conocidas.
- Enfermedad neuromuscular.
- Enfermedades vasculares periféricas.
- Cualquier trastorno del aparato locomotor que dificulte la deambulación
- Cualquier trastorno incapacitante.

3. Criterios de retirada del estudio

- Falta de colaboración en las pruebas de las que consta el estudio.
- Negación a firmar el consentimiento informado.

B. PROTOCOLO DE ESTUDIO

1. Diseño

Para intentar establecer los objetivos enunciados en el primer capítulo, se planteó este estudio observacional con un diseño transversal, de casos y controles. La indicación de la inclusión de pacientes en el estudio fue establecida en todos los casos por el neumólogo responsable de la consulta monográfica de EPOC.

2. Estimación del tamaño muestral

El tamaño muestral de los dos grupos del estudio fue determinado en función de los objetivos planteados. Para el objetivo principal, se utilizó un estudio piloto previo, en el que se halló un coeficiente de correlación de 0,707 entre el vector magnitud y el consumo de oxígeno pico (239). El tamaño del grupo EPOC necesario para obtener un coeficiente de correlación similar en un análisis bilateral, con un riesgo alfa de 0,01, un riesgo beta de 0,01 y un 25% de pérdidas, resultó ser de 59 pacientes.

No obstante, para la comparación del vector magnitud entre diferentes niveles de gravedad de la EPOC se precisó un tamaño muestral superior. En función de datos previos de nuestro grupo, se estima una incidencia de enfermedad moderada del 50%, grave del 38% y muy grave del 12%, con una actividad física media de 176 ± 92 unidades del vector magnitud (240). Según

estos datos, para detectar una diferencia de al menos 50 unidades entre pacientes con EPOC moderada y grave, con un error alfa de 0,05, un error beta de 0,20 y un porcentaje de pérdidas del 10%, se necesitarían 110 pacientes con EPOC.

Por último, el cálculo del número de sujetos necesarios para ser incluidos en el grupo control también se realizó a partir del mismo estudio previo, en el que se halló un vector magnitud de 176 ± 92 en pacientes con EPOC (240). Se estimó que para hallar una diferencia de al menos 90 unidades, con un riesgo alfa de 0,05, un riesgo beta de 0,10 y un porcentaje de pérdidas del 20%, en una prueba de contraste bilateral, sería necesario incluir a 29 sujetos sanos.

3. Protocolo

A cada paciente con EPOC se le realizaron, siempre en este mismo orden, los siguientes procedimientos o determinaciones:

- Explicación del estudio y obtención del consentimiento informado
- Revisión de la historia clínica
- Recogida de los datos antropométricos y del consumo de tabaco
- Índices de disnea: MRC y BDI
- Cuestionario de calidad de vida St. George
- Registro de la actividad física cotidiana
- Recogida del condensado del aire exhalado
- Tomografía computerizada de alta resolución (TCAR)
- Espirometría lenta y forzada

- Pletismografía
- Determinación del factor de transferencia de monóxido de carbono
- Gasometría arterial basal
- Prueba de la caminata de seis minutos
- Prueba de ejercicio cardio-respiratorio progresivo con análisis *intra-breath*
- Prueba de ejercicio de carga constante

A los sujetos del grupo control, sólo se les efectuaron los siguientes procedimientos:

- Explicación del estudio y obtención del consentimiento informado
- Recogida de los datos antropométricos y del consumo de tabaco
- Registro de la actividad física cotidiana con un acelerómetro RT3 durante cuatro días consecutivos
- Espirometría lenta y forzada

Las pruebas funcionales respiratorias se llevaron a cabo de modo secuencial por la mañana. La temperatura del Laboratorio de Exploración Funcional Respiratoria se mantuvo siempre en unos márgenes constantes.

Las determinaciones de los parámetros respiratorios fueron efectuadas con los pacientes sentados. Se les indicó que no consumieran té, café, alcohol o cualquier tipo de comida doce horas antes de cada estudio. Se recomendó que evitasen la exposición a posibles fuentes de tabaquismo pasivo en las ocho horas

previas a la visita. De igual modo, el ejercicio físico realizado dos horas antes de cada visita nunca fue superior al habitual. Por último, se les recomendó vaciar la vejiga urinaria antes de iniciar las pruebas.

En el momento de la citación, se les indicó a los pacientes que debían suspender parte de la medicación habitual, según la pauta propuesta por la SEPAR (243).

4. Aspectos éticos

Para la inclusión en el estudio, todos los sujetos debieron firmar el consentimiento informado. Tanto la hoja informativa como el consentimiento informado del estudio fueron aprobados por el Comité de Ética de la Investigación Clínica del Hospital Universitario La Paz (Apéndice A).

C. PROCEDIMIENTOS

1. Revisión de la historia clínica

Se realizó una valoración de los antecedentes clínicos y funcionales de cada caso con el fin de confirmar el diagnóstico de EPOC. Se registró la historia de tabaquismo del paciente, así como los fármacos habituales en los últimos dos meses.

2. Variables antropométricas

Los sujetos fueron medidos descalzos y con la cabeza y espalda apoyadas en un tallímetro para evitar la hiperextensión del cuello. Todos los participantes fueron pesados, con ropa ligera, en una báscula de precisión.

A partir de sus valores de peso y talla, se calculó el índice de masa corporal (BMI o “body mass index”), determinado por el cociente peso/talla² y expresado como Kg/m².

También se calculó el área de superficie corporal (BSA o “*body surface area*”) a partir de la fórmula de DuBois y DuBois (241):

$$BSA = 0,20247 \cdot A^{0,725} \cdot P^{0,425}$$

Donde A es la altura (expresada en metros) y P el peso (en Kg).

3. Índices de disnea

A cada paciente con EPOC, se le evaluó la disnea mediante dos cuestionarios.

- *Medical Research Council* (MRC). Autosuministrado por el propio paciente. Puntúa la disnea de 0 (ninguna) hasta 4 (desencadenada por tareas del cuidado personal) (115) (Tabla 9).

- *Baseline dyspnea index* (BDI). Realiza una valoración multidimensional de la disnea, al considerar la función, tareas y magnitud (108).

4. Evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS)

Para ello se utilizó la versión española 3.0 del cuestionario respiratorio St. George. Se trata de un cuestionario autoadministrado, con un total de 50 ítems, que evalúa de forma específica la CVRS de pacientes con EPOC desde cuatro dimensiones: síntomas, actividad, impacto y puntuación total (8).

5. Registro de actividad física cotidiana

La actividad física cotidiana fue registrada mediante un acelerómetro RT3 (Stayhealthy, Monrovia, CA, Estados Unidos), que mide la magnitud del vector de desplazamiento (VMU). Tanto a los pacientes con EPOC como a los sujetos control, se les colocó un acelerómetro desde un lunes hasta el lunes de la siguiente semana. Además, se les proporcionó simultáneamente un cuaderno para que recogiesen la relación de actividades físicas que realizaban a lo largo del periodo del estudio.

El acelerómetro se insertó en el cinturón de los pacientes mediante una pinza (Figura 20) y se les indicó que únicamente se lo debían quitar para dormir o para ducharse. También se les solicitó que marcaran la utilización de cualquier medio de transporte que pudiera originar una aceleración adicional mediante la realización de una pulsación en un botón del aparato. Los acelerómetros fueron programados en modo 4, de tal forma que almacenan una medida del vector de desplazamiento en el eje triaxial cada minuto.



Figura 20. Colocación del acelerómetro RT3 en un voluntario

Una vez volcado el registro, se calculó la media de todas las determinaciones del VMU durante el periodo de viernes a domingo (Figura 21), eliminando las correspondientes a los periodos marcados por la utilización de medios de transporte. También se suprimieron aquellos picos del vector de desplazamiento que superaban en 20 veces a la media de 10 registros previos,

asumiendo que correspondían al uso de medios de transporte no señalados por el paciente.

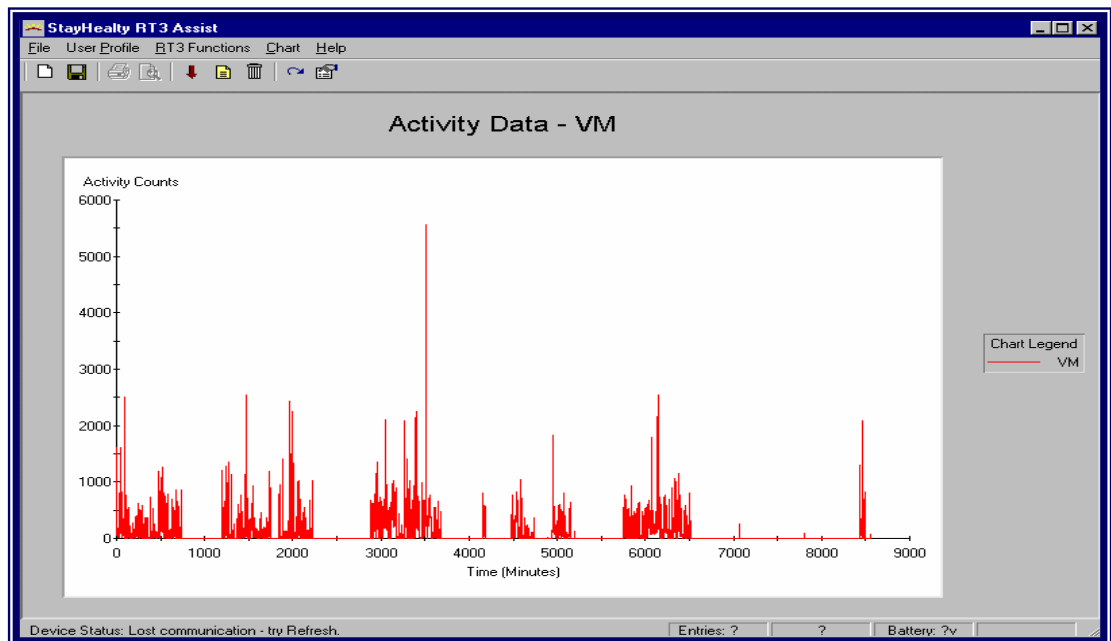


Figura 21. Registro de la actividad física cotidiana de un paciente mediante un acelerómetro RT3

6. Análisis de marcadores inflamatorios y de estrés oxidativo en el condensado del aire exhalado

Para la recogida de una muestra de condensado del aire exhalado se utilizó un equipo EcoScreen (Jaeger, Wüzburg, Alemania), controlado mediante un neumotacógrafo (EcoVent, Jaeger).

Se le solicitó a cada paciente que respirase, cómodamente sentado y con una pinza nasal, a través de una boquilla (Figura 22). Cuando se alcanzó una ventilación acumulada de 200 litros o el tiempo de respiración superó los 20 minutos, se dio por finalizado el procedimiento. Cada muestra de condensado del

aire exhalado se fraccionó en tres alícuotas y se almacenaron en un congelador a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$.



Figura 22. Recogida de una muestra de condensado del aire exhalado

Mediante kits de enzimo-inmunoensayo cuantitativo (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA), se midieron las concentraciones de interleucina-6 (IL-6) y del receptor I soluble del factor de necrosis tumoral (TNF RI). Las variaciones intra- e inter-ensayo entre las muestras fueron 3,3% y 1,6% para la IL-6 y 5,0% y 5,2% para el TNF RI. Los límites de detección del análisis fueron 0,7 y 0,43 pg/ml, respectivamente.

Para la determinación de la concentración de 8-isoprostano en el condensado del aire exhalado, se empleó un kit de enzimo-inmunoensayo específico (Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA). Su variabilidad intra- e inter-ensayo fue 5% y 7%, respectivamente, y el límite inferior de detección fue 5 pg/mL.

7. Tomografía computerizada de alta resolución (TCAR)

Los estudios fueron realizados en un equipo helicoidal simple (SOMATON PLUS 4 A, Siemens Medical Systems, Forchheim, Alemania) con un tiempo de rotación de 0,75 seg. Se realizó un escáner de alta resolución en inspiración profunda con un espesor de corte de 1 mm y un desplazamiento de mesa de 10 mm de todo el pulmón y dos cortes en espiración forzada, uno a la altura del cayado aórtico y otro a la altura de las venas pulmonares inferiores, con el fin de evaluar el atrapamiento aéreo en lóbulos superiores e inferiores. Los Kv y Mas se ajustaron según el peso del paciente. Los pacientes fueron entrenados antes de comenzar la exploración para la realización correcta de la inspiración y espiración forzada.

Mediante el programa del SOMATON PLUS 4 de Siemens para medición de las unidades Hounsfield (UH) de los píxeles, en la consola de trabajo, se trazaron áreas irregulares de medición rodeando los límites de los lóbulos superiores e inferiores, tanto en inspiración como en espiración, con unos límites comprendidos entre -1084/-800 UH, obteniéndose los valores de la media, el área y la desviación estándar de lóbulos superior derecho, lóbulo superior izquierdo, lóbulo inferior derecho y lóbulo inferior izquierdo (Figura 23).

Las imágenes se fotografiaron con una ventana de 500 UH y un centro de 50 UH para mediastino y con 1500 UH y -500 UH para parénquima.

Todos los estudios fueron valorados por un radiólogo experto en radiología torácica, que desconocía las características clínicas y funcionales de los enfermos. Fueron desechados aquellos casos en los cuales el grado de inspiración o espiración no fue el correcto.

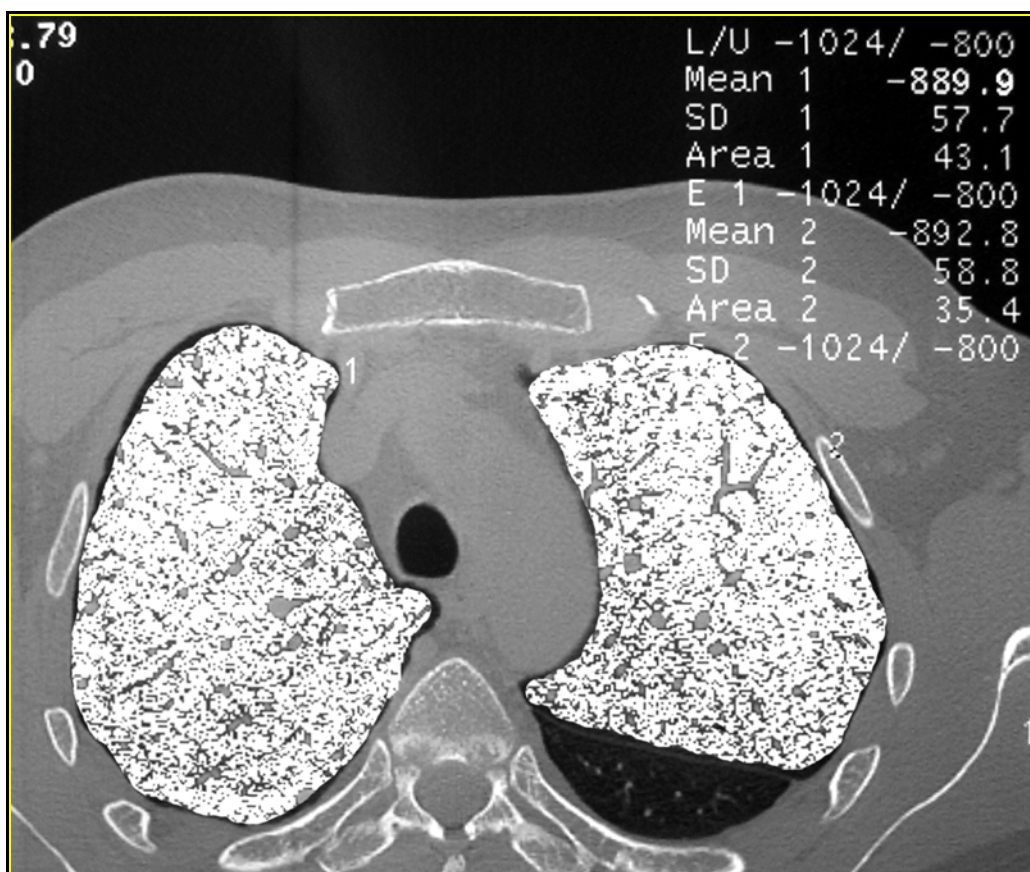


Figura 23. Ejemplo de un análisis automático de densidad de atenuación mediante tomografía computerizada de alta resolución

8. Espirometría

Para su realización, se empleó un módulo de espirometría integrado en el equipo OxyconAlpha (Jaeger). Dicho equipo cumple todas las especificaciones requeridas por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) (243), por la "American Thoracic Society" (ATS) (224) y por la "European Respiratory Society" (ERS) (242). Siguiendo las recomendaciones vigentes, se efectuó una calibración diaria con una jeringa de tres litros.

El procedimiento seguido para la realización de la curva flujo-volumen forzada es el descrito por la SEPAR (243). Después de un periodo de reposo de 15 minutos, se indicaba a los participantes que se sentasen cómodos, en posición

erecta y sin cruzar las piernas. Se les instruía previamente sobre la maniobra a realizar y se les colocaba una pinza nasal. Se efectuaron un mínimo de tres maniobras de capacidad vital forzada aceptables y un máximo de ocho (Figura 24).

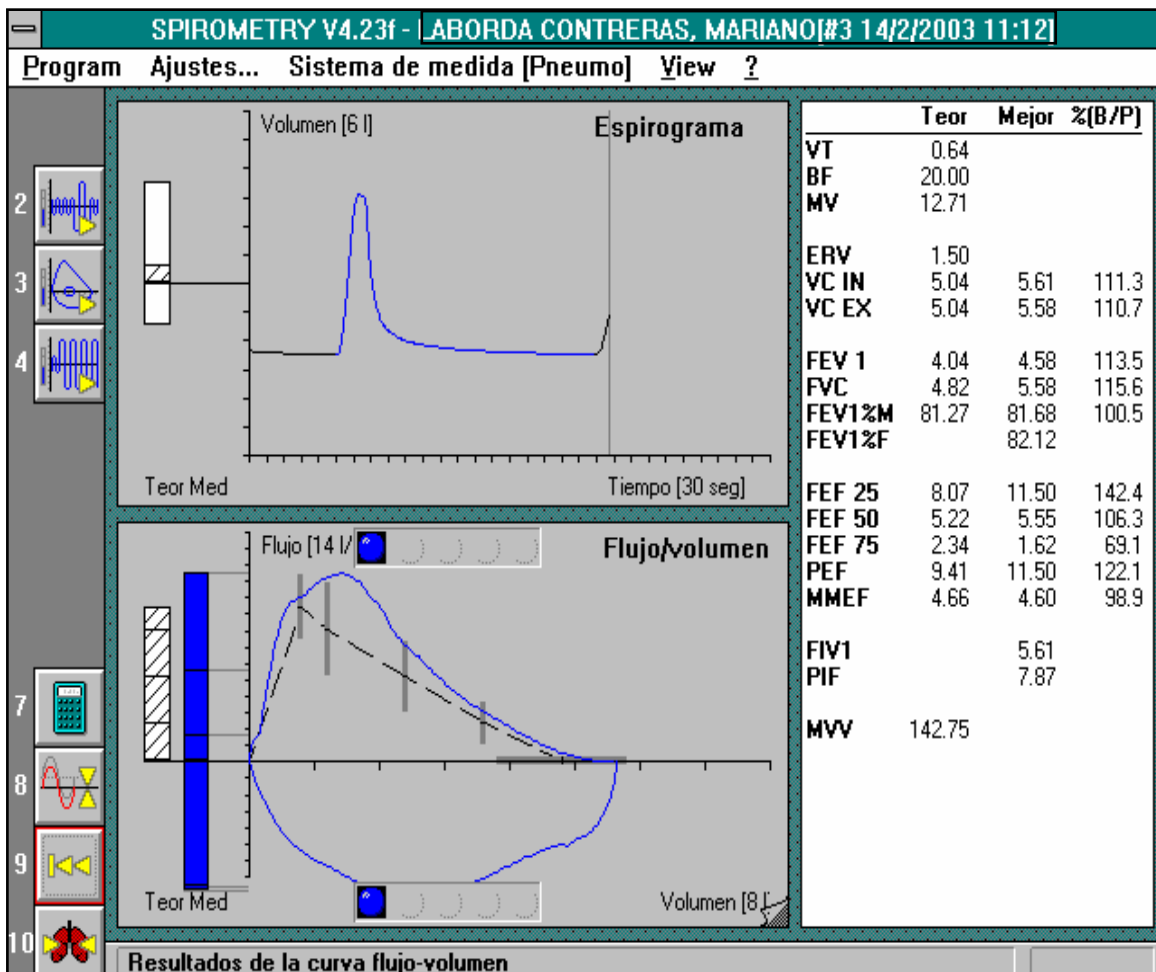


Figura 24. Registro de una maniobra de espiración forzada para la obtención de la curva flujo-volumen forzada

La selección de los valores de capacidad vital forzada (FVC) y volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV₁) se hizo automáticamente, según la normativa de la ATS (224) (mejor resultado de las tres maniobras satisfactorias,

que no exceda al siguiente en más del 5% ó 100 ml). El resultado fue convertido a condiciones BTPS y como valores de referencia se utilizaron los propuestos por la Comunidad Europea del Carbón y del Acero (242).

9. Pletismografía

Se llevó a cabo mediante el sistema MasterLab-body, versión 3.2, de Jaeger. Se trata de un pletismógrafo de volumen constante que cumple todas las especificaciones requeridas por la "*European Respiratory Society*" (ERS) (242). El neumotacógrafo e integrador para registrar el volumen corriente fueron calibrados diariamente, con una jeringa de tres litros.

Después de un tiempo de reposo de 15 minutos y de familiarizar a cada sujeto con el procedimiento, se llevó a cabo la determinación, según las recomendaciones de la ERS (242). Se instaba a los pacientes a realizar movimientos respiratorios contra la vía ocluida a una frecuencia respiratoria no superior a 1 seg^{-1} (244). Después se efectuaba una maniobra de volumen de reserva espiratoria (ERV), seguida por otra de capacidad inspiratoria (IC). El volumen de gas intratorácico se midió a nivel de capacidad residual funcional (FRC). La media de, al menos tres determinaciones con una variación menor del 10% con respecto al valor máximo, fue considerada como FRC. La capacidad pulmonar total (TLC) se estableció mediante la suma de la FRC y la IC. El volumen residual (RV) fue calculado restando a la TLC la capacidad vital inspiratoria (VC) (245).

Todos los volúmenes pulmonares fueron convertidos a condiciones BTPS (242).

10. Factor de transferencia de monóxido de carbono

La determinación del factor de transferencia de monóxido de carbono (TLCO) se realizó mediante el sistema MasterLab-body, versión 3.2. de Jaeger, por la técnica de respiración única clásica ("single-breath"). Las especificaciones y calibración del equipo, así como el procedimiento de medida se ajustaron a las recomendaciones de la ERS (246). La mezcla gaseosa empleada estaba constituida por 0,28% de CO, 9,5% de He y el resto de aire.

La TLCO fue expresada en mmol/min/kPa. Los valores de referencia fueron los propuestos por Cotes (247).

11. Gasometría arterial basal

Se efectuó una punción arterial radial, tras comprobar la existencia de una adecuada circulación colateral mediante la maniobra de Allen, según las recomendaciones de la SEPAR (248). La muestra de sangre arterial obtenida mientras los pacientes respiraban aire ambiente fue medida con un gasómetro Rapidpoint 405 (Bayer, Munich, Alemania).

12. Prueba de la caminata de seis minutos

Siguiendo las recomendaciones de la *American Thoracic Society* (ATS) (234), se efectuaron dos pruebas consecutivas de caminata de seis minutos, con un intervalo de unos 15 minutos. Tanto antes de la caminata como al final de la misma, se evaluó la disnea mediante la escala de Borg, la frecuencia cardiaca y la saturación de oxihemoglobina por pulsioximetría digital (SpO₂).

Las caminatas se llevaron a cabo en un pasillo del hospital de 35 metros de longitud y se siguieron las pautas de información e incentivación propuestas por la ATS (249). A efectos del análisis, se consideró la distancia recorrida en la segunda caminata.

13. Prueba de ejercicio cardio-respiratorio progresivo con análisis intra-breath

a) Equipo

- Bicicleta ergométrica Ergobex (Bexen, Madrid, España).
- Pulsioxímetro Oscar II (Datex, Helsinki, Finlandia).
- Esfigmomanómetro Hem-703C (Omron, Osaka, Japón).
- Equipo integrado de análisis de gases espirados, neumotacógrafo y electrocardiograma de 12 canales OxyconAlpha (Jaeger).
- Bala de calibración 5% CO₂ y balance de nitrógeno (Carbuos Metálicos, Madrid, España).
- Equipo de resucitación cardiopulmonar con carro de parada convencional y desfibrilador.

b) Procedimiento

Se realizó según las recomendaciones nacionales e internacionales vigentes (250,251). Se les explicó a los pacientes las características del procedimiento y del equipo utilizado. Se les informó sobre los objetivos y riesgos inherentes a la prueba y se les proporcionaron instrucciones sobre cómo comunicarse con el personal y sobre los motivos de interrupción del ejercicio. A aquellos pacientes que no estaban familiarizados con las bicicletas ergométricas,

se les permitió practicar libremente antes del inicio de la prueba hasta que se sintiesen confortables con el ergómetro. La altura del sillín de la bicicleta se ajustó a las características antropométricas de cada sujeto.

Los electrodos del electrocardiograma y el manguito del esfigmomanómetro fueron colocados de forma cuidadosa y se ajustó la mascarilla facial de forma que el paciente se sintiese cómodo y no se detectasen fugas.

La prueba de ejercicio cardio-respiratorio se realizó según un protocolo incremental, con una fase inicial de reposo de dos minutos, un minuto de ejercicio sin carga, seguido por incrementos progresivos de 20 watio/minuto hasta el límite de tolerancia y una fase de recuperación de dos minutos (252). Los pacientes fueron estimulados a efectuar un esfuerzo regular a una cadencia de 60 ciclos/min y a prolongar la prueba hasta la limitación por síntomas (252). En la fase de recuperación, se solicitaba a los pacientes que mantuviesen el pedaleo sin carga para evitar una hipotensión post-ejercicio. Después de retirada la mascarilla, se preguntó a cada sujeto por los síntomas (tipo e intensidad) que determinaron la interrupción del ejercicio.

A lo largo de la prueba se midió, respiración a respiración, la fracción de oxígeno y anhídrido carbónico en el aire espirado ($F_{E}O_2$ y $F_{E}CO_2$, respectivamente), la carga de trabajo (W) y la ventilación minuto (V'_{E}), con sus componentes (frecuencia respiratoria [f] y volumen corriente [V_T]) (Figura 25) (253,254). La frecuencia cardiaca (HR) y la saturación de oxihemoglobina (SpO_2) fueron obtenidas de los registros continuos del electrocardiograma y de la pulsioximetría digital. Se registraron los gases arteriales en carga máxima,

mediante una punción en la arteria radial. La medida de la PA sistémica fue activada manualmente a intervalos de 1-2 minutos

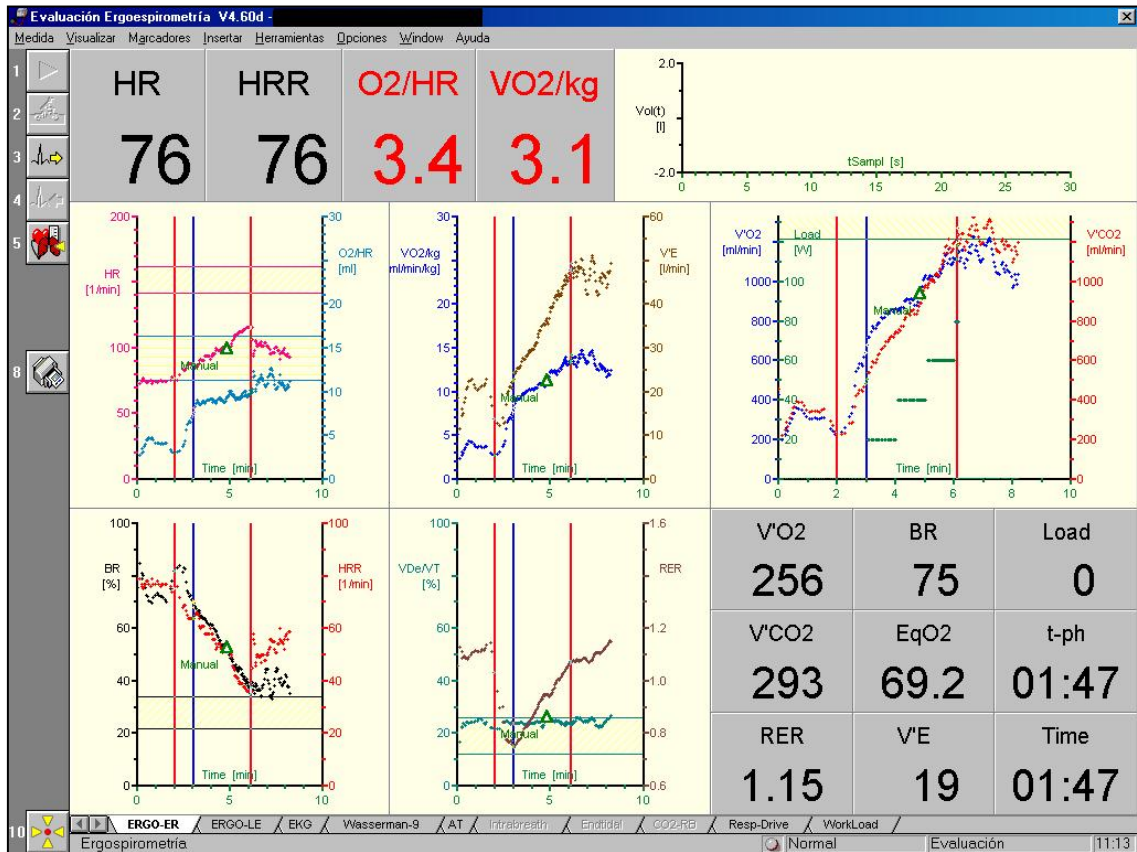


Figura 25. Ejemplo del registro de las variables respiratorias y cardiacas durante una prueba de ejercicio cardio-respiratorio progresivo

Se consideraron criterios para interrumpir la prueba la presencia de síntomas, como dolor precordial agudo, palidez súbita, falta de coordinación, confusión mental o disnea grave, o signos, como: 1) depresión del segmento ST superior a 1 mV; 2) inversión de la onda T; 3) extrasístoles ventriculares polimórficos o muy frecuentes ($> 6 \text{ min}^{-1}$); 4) taquicardia ventricular; 5) descenso brusco de la PA sistémica, a cifras inferiores a las de reposo o 20 mmHg en relación a la medición previa durante el ejercicio, y 6) desarrollo de hipertensión

durante la prueba, presión sistólica superior a 250 mmHg o presión diastólica superior a 130 mmHg (251,252,255).

c) Variables calculadas (251,255)

El consumo de oxígeno ($V'O_2$, en ml/min) fue determinado como la diferencia de flujo de O_2 entre el gas inspirado y espirado, expresado en L/min (en condiciones STPD).

$$V'O_2 = V'E \cdot [(1 \cdot F_{EO_2} - F_{ECO_2}) \cdot 0,265] - F_{EO_2}$$

Donde $V'E$ es la ventilación minuto y F_{EO_2} y F_{ECO_2} son las concentraciones parciales de O_2 y CO_2 espirados.

En ausencia de dióxido de carbono inspirado, se consideró a la producción de CO_2 ($V'CO_2$, en ml/min) como el flujo de dióxido de carbono exhalado desde el organismo a la atmósfera, expresado en condiciones STPD. El valor de la producción de CO_2 se halló calculando el volumen total de CO_2 exhalado en un período de tiempo.

$$V'CO_2 = F_{ECO_2} \cdot V'E$$

Donde F_{ECO_2} corresponde a la concentración parcial de CO_2 espirado.

El cociente de intercambio respiratorio (RER, sin unidades) correspondió al cociente entre la eliminación pulmonar de CO_2 y la captura pulmonar de O_2 y el umbral anaeróbico (“*Anaerobic Threshold*” [AT], % $V'O_2$ máximo) se determinó por el método indirecto de la V-slope.

Se calcularon los equivalentes ventilatorios de oxígeno (EqO_2 , sin unidades) y de CO_2 ($EqCO_2$, sin unidades) como los cocientes $V'E/V'O_2$ y $V'E/V'CO_2$, respectivamente.

La reserva ventilatoria (“Breathing reserve” [BR], en %) se definió como la diferencia entre la ventilación máxima teórica (estimada como ventilación voluntaria máxima [VVM]) y la ventilación minuto medida en ejercicio pico, expresada como porcentaje de VVM. Para su cálculo, se empleó la siguiente fórmula:

$$BR = ([VVM - V'E \text{ pico}] / VVM) \cdot 100$$

El espacio muerto del volumen corriente (V_D/V_T , en %), o porción de volumen corriente (V_T) ventilando un espacio muerto fisiológico (V_D), se calculó como el cociente de la diferencia entre la presión *end-tidal* de CO_2 ($P_{ET}CO_2$) y el PCO_2 expirado mixto ($P_{E}CO_2$).

$$V_D/V_T = ([P_{ET}CO_2 - P_{E}CO_2] / P_{ET}CO_2) \cdot 100$$

La reserva cardiaca (HRR, %) correspondió a la relación entre la diferencia de la frecuencia cardiaca teórica más alta medida a ejercicio máximo y el pico de frecuencia cardiaca máxima medida en relación con la frecuencia cardiaca teórica durante el ejercicio máximo

$$HRR = ([Máxima HR teórica - HR \text{ pico}] / máxima HR teórica) \cdot 100$$

El cociente entre el incremento de la frecuencia cardiaca (en min^{-1}) y el incremento del consumo de oxígeno (en $\text{mL}/\text{min}/\text{Kg}$) se definió como pendiente de la respuesta cardiovascular (HR slope, en $1/\text{mL}/\text{Kg}$). Por último, se determinó el pulso de O_2 (O_2/HR en ml), que corresponde al consumo de O_2 por ciclo cardiaco.

Todas las variables fueron analizadas en reposo y en esfuerzo pico o máximo. Como valores de referencia para la potencia máxima, consumo de oxígeno máximo, ventilación máxima y frecuencia cardiaca máxima se utilizaron los de Jones et al (257).

En reposo y cada dos minutos durante la realización de ejercicio, se realizó un registro de la curva flujo-volumen respirando a volumen corriente (223), mediante el programa de análisis *intra-breath* del sistema OxyconAlpha (Jaeger) (Figura 26).

A partir de al menos cinco ciclos de flujo-volumen, se determinó el volumen corriente y la frecuencia respiratoria (223,258). También se registró el consumo de oxígeno ($V'\text{O}_2$) en el momento del análisis *intra-breath*.

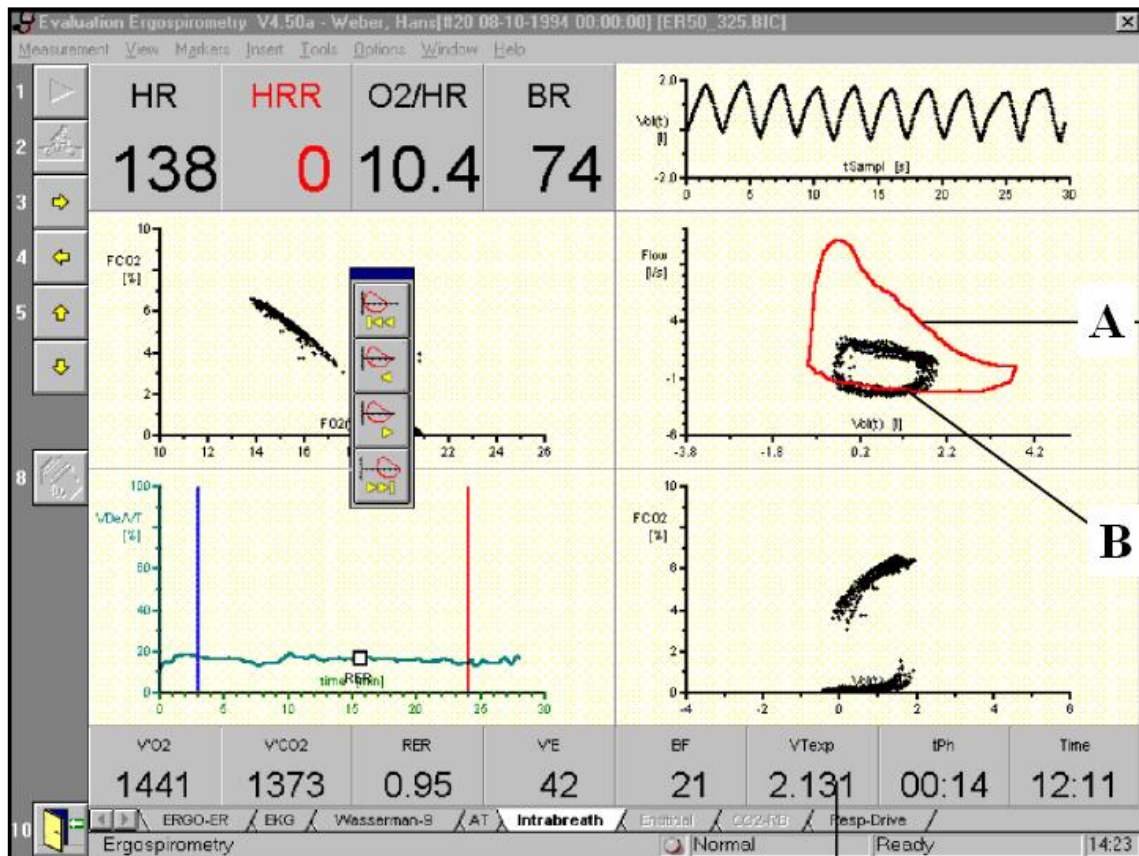


Figura 26. Análisis *intra-breath* durante el ejercicio. Se muestra la curva flujo-volumen forzada en reposo (A) y la curva flujo-volumen a volumen corriente durante el ejercicio (B)

Por último, se le pidió al sujeto que realizase una maniobra de capacidad inspiratoria por duplicado, con objeto de posicionar la curva flujo-volumen a volumen corriente sobre la curva flujo-volumen forzada y poder calcular el volumen pulmonar tele-espriatorio (EELV) (223-259) (Figura 27). Dicho volumen se expresó en valor absoluto y normalizado para la capacidad pulmonar total (TLC) de cada sujeto, medida por pletismografía (259,260). También se determinó el volumen pulmonar tele-inspiratorio (EILV), sumando el volumen corriente al EELV (223).

Para valorar el cambio en el EELV y en el EILV durante el ejercicio, se compararon los valores correspondientes a la máxima carga registrada con los

de reposo. Se consideró que se había desarrollado hiperinsuflación dinámica cuando el EELV durante el ejercicio resultó superior al valor obtenido en reposo (223, 260).

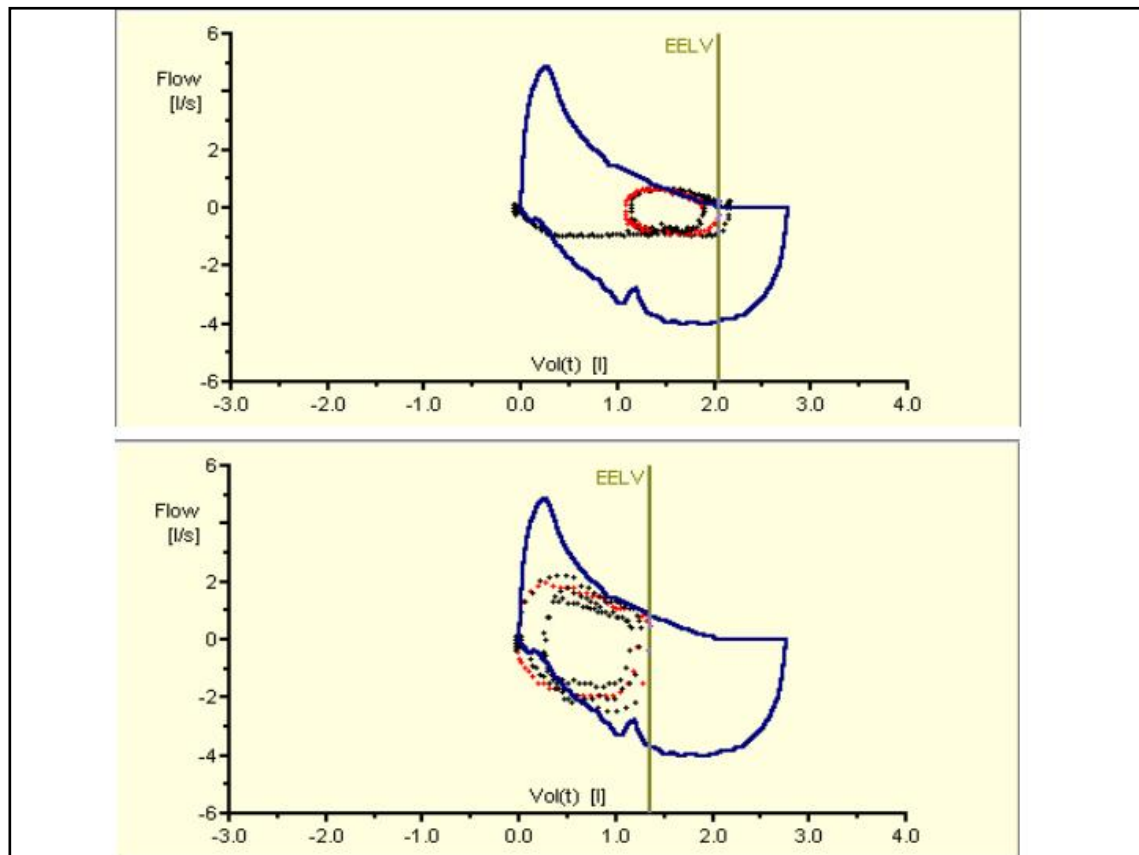


Figura 27. Ejemplo de la superposición de la curva flujo-volumen forzada con la curva flujo-volumen a volumen corriente para el cálculo del volumen pulmonar tele-espiratorio (EELV) en reposo (panel superior) y durante el ejercicio (panel inferior)

14. Prueba de ejercicio de carga constante

Se llevó a cabo un día después de la prueba de ejercicio cardio-respiratorio progresivo. Utilizando el mismo equipo que para la prueba de ejercicio progresivo, se le solicitó a los pacientes que pedaleasen durante un primer minuto sin carga. Inmediatamente después, se aplicó el 75% de la carga máxima alcanzada durante la prueba de ejercicio cardio-respiratorio progresiva y

se le indicó a los pacientes que debían mantener un ritmo de 45 pedaladas/min. Se registró el tiempo que el paciente era capaz de mantener el ritmo de pedaleo solicitado con la aplicación de la carga o tiempo límite (t_{LM}).

D. VARIABLES ANALIZADAS

En cada paciente, se recogieron las siguientes variables:

- *Grupo* (EPOC/CONTROL)
- *Características antropométricas*: Género (FEMENINO/MASCULINO), edad (años), peso (Kg), talla (cm), índice de masa corporal (Kg/m^2), área de superficie corporal (m^2).
- *Años de diagnóstico*
- *Hábito tabáquico* (SI/NO), Paquetes x año
- *Tratamiento*: formoterol, salmeterol, corticoides inhalados, ipratropio, teofilinas, salbutamol, terbutalina, otros [SI/NO].
- *Índices de disnea*: *MRC*, *BDI* (funcional, tarea, magnitud, síntomas)
- *Cuestionario respiratorio St. George*: síntomas, actividad, impacto, total.
- *Registro de la actividad física cotidiana mediante un acelerómetro*: VECTOR DE MAGNITUD (VM)
- *Espirometría lenta y forzada*: FVC (l), FEV₁ (l) e IC (l).
- *Pletismografía*: FRC (l), TLC (l) y RV (l).
- *Factor de transferencia de CO*: TLCO (mmol/min/kPa), TLCO/VA (mmol/min/kPa/l)
- *Gasometría arterial*: pH, PaO₂ (mmHg), PaCO₂ (mmHg), CO-HB (%), P(A-a)O₂ (mmHg)
- *Prueba de la caminata de seis minutos*: Escala de Borg y SpO₂, pre y post-caminata y distancia recorrida.

- *Condensado del aire exhalado:* IL-6 (pg/mL), TNF RI (pg/mL), 8-isoprostano (pg/ml)
- *TCAR:* lóbulos superiores en inspiración (LS insp), lóbulos inferiores en inspiración (LI insp), lóbulos superiores en espiración (LS esp), lóbulos inferiores en espiración (LI esp), relación LS insp/LS esp, relación LI insp/LI esp, relación LS insp/LI insp y relación LS esp/LI esp.
- *Prueba de ejercicio cardio-respiratorio progresivo:* $V'E$ basal (L/min), $EqCO_2$ basal, V_D/V_T basal (%), SpO_2 basal (%), HR basal (min^{-1}), $V'O_2$ basal (mL/min), RER basal, W pico (wat), $V'E$ pico (L/min), BR (%), f pico (min^{-1}), V_T pico (mL), $EqCO_2$ pico, EqO_2 pico, V_D/V_T pico (%), SpO_2 pico (%), PaO_2 pico (mmHg), $PaCO_2$ pico (mmHg), $P(A-a)O_2$ pico (mmHg), HR pico (min^{-1}), HRR (%), HR slope (1/mL/Kg), O_2/HR pico (mL), $V'O_2$ pico (mL/min, % teórico, mL/min/Kg), $V'O_2$ slope (mL/min/wat), AT (% $V'O_2$ máximo).
- *Análisis intra-breath:* Potencia [W (wat)], volumen corriente [V_T (l)], frecuencia respiratoria [BR], consumo de oxígeno [$V'O_2$ (ml/min)], volumen pulmonar tele-espiratorio [EELV (l)], volumen pulmonar tele-espiratorio normalizado para la capacidad pulmonar total [EELV/TLC (%)] y volumen pulmonar tele-inspiratorio [EILV (l)] en cada minuto del ejercicio. Cambio en EELV (l) y en EILV (l). Hiperinsuflación dinámica (SI/NO).
- *Prueba de ejercicio de carga constante:* t_{LIM} (seg).

E. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se llevó a cabo mediante el programa “Statistical Package for the Social Sciences” versión 10.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, Estados Unidos).

Los datos fueron expresados como la media \pm desviación estándar (SD) para las variables cuantitativas y como porcentaje para las variables cualitativas.

La comparación de las variables cuantitativas entre los dos grupos de sujetos se realizó mediante la prueba de la t-Student para datos independientes. Las comparaciones entre subgrupos de pacientes con EPOC se llevaron a cabo mediante un análisis de varianza con comparación múltiple de medias *post-hoc* con la prueba de Bonferroni. Las variables cualitativas fueron analizadas mediante la prueba de la chi-cuadrado y la distribución binomial.

La relación entre variables se analizó mediante el cálculo del coeficiente de correlación de Pearson. Con el fin de identificar los determinantes independientes de la actividad física cotidiana, aquellas variables que muestren una correlación significativa en el análisis univariante serán introducidas en un modelo de regresión lineal múltiple escalonada (“*stepwise*”).

Se consideró significación estadística una p menor de 0,05 (261).

IV

RESULTADOS

A. DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS GENERALES

a. Comparación entre grupos EPOC y control

En función de las estimaciones del tamaño muestral, se seleccionaron 110 pacientes con EPOC y 29 sujetos como grupo control. Dentro del grupo EPOC se incluyeron a seis mujeres y a 104 varones. En el grupo control fueron incluidos dos mujeres y 27 varones.

No existieron diferencias entre ambos grupos para el género, la edad, las características antropométricas, el porcentaje de fumadores activos o el número de paquetes x año (Tabla 12).

Tabla 12. Comparación de las características antropométricas y del hábito tabáquico entre los pacientes con EPOC y el grupo control

	Grupo EPOC (N=110)	Grupo control (N=29)	P
Hombres, %	94%	93%	NS
Edad, años	63 ± 8	61 ± 9	NS
Talla, cm	166 ± 7	166 ± 8	NS
Peso, Kg	76 ± 12	74 ± 9	NS
BMI, Kg/m ²	27,5 ± 3,7	26,9 ± 3,5	NS
Fumadores activos,%	18%	28%	NS
Paquetes x año	58 ± 48	48 ± 11	NS

Abreviaturas: BMI=Índice de masa corporal; NS = no significativo.

Como era de esperar, ya que el grupo control estaba integrado por sujetos sanos, sí se encontraron diferencias significativas en los parámetros espirométricos entre ambos grupos (Tabla 13).

Tabla 13. Comparación de los parámetros espirométricos entre los pacientes con EPOC y el grupo control

	Grupo EPOC (N=110)	Grupo control (N=29)	P
FVC, L	2,65 ± 0,60	3,67 ± 0,70	0,001
FVC, %	75 ± 15	102 ± 14	0,001
FEV ₁ , L	1,34 ± 0,46	2,94 ± 0,58	0,001
FEV ₁ , %	47 ± 14	103 ± 16	0,001
FEV ₁ /FVC	50 ± 12	80 ± 4	0,001

Abreviaturas: FEV₁= Volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC= Capacidad vital forzada

b. Características generales de los pacientes con EPOC

El diagnóstico de EPOC se estableció hacía un tiempo medio de 6 ± 5 años.

1. Tratamiento

En la figura 28, se muestran los tratamientos más empleados por los pacientes con EPOC. Los medicamentos más utilizados fueron los agonistas beta-2 adrenérgicos de acción prolongada y los anticolinérgicos.

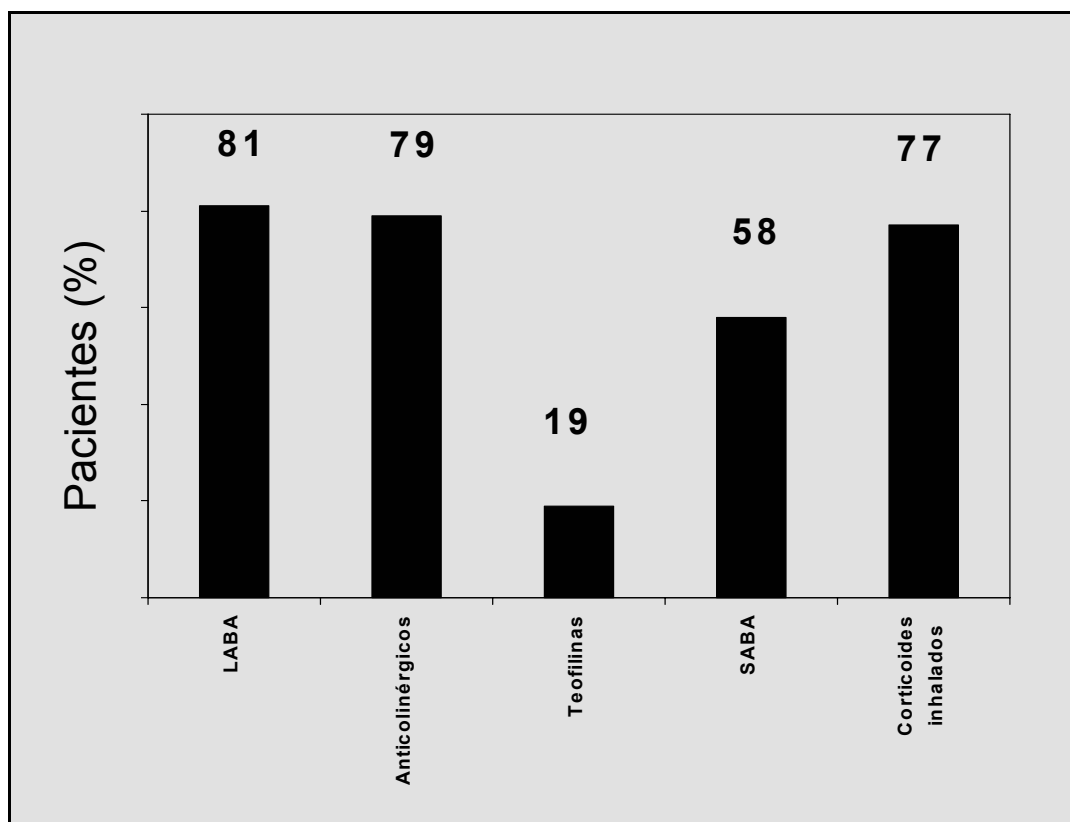


Figura 28. Tratamientos más empleados en los pacientes con EPOC. Abreviaturas: LABA = agonistas beta-2 adrenérgicos de acción prolongada; SABA = Agonistas beta-2 adrenérgicos de acción corta

Además de los tratamientos expuestos, el 10% de los pacientes tenían prescrita oxigenoterapia domiciliaria, un 2% utilizaban furosemida y un 1% mantenían tratamiento de forma crónica con torasemida, N-acetilcisteína o ventilación mecánica no invasiva nocturna.

2. Clasificación de la gravedad

En la figura 29, se muestra la proporción de pacientes dentro de cada grupo, según la clasificación GOLD. Los estadios II y III abarcaban a la mayoría de los pacientes EPOC incluidos, con un porcentaje del 40 y 47%, respectivamente.

La gravedad de los pacientes también fue clasificada en función del índice BODE, encontrando en este caso que los cuartiles I y II eran los predominantes, con un porcentaje del 30 y 36%, respectivamente, como se observa en la figura 30.

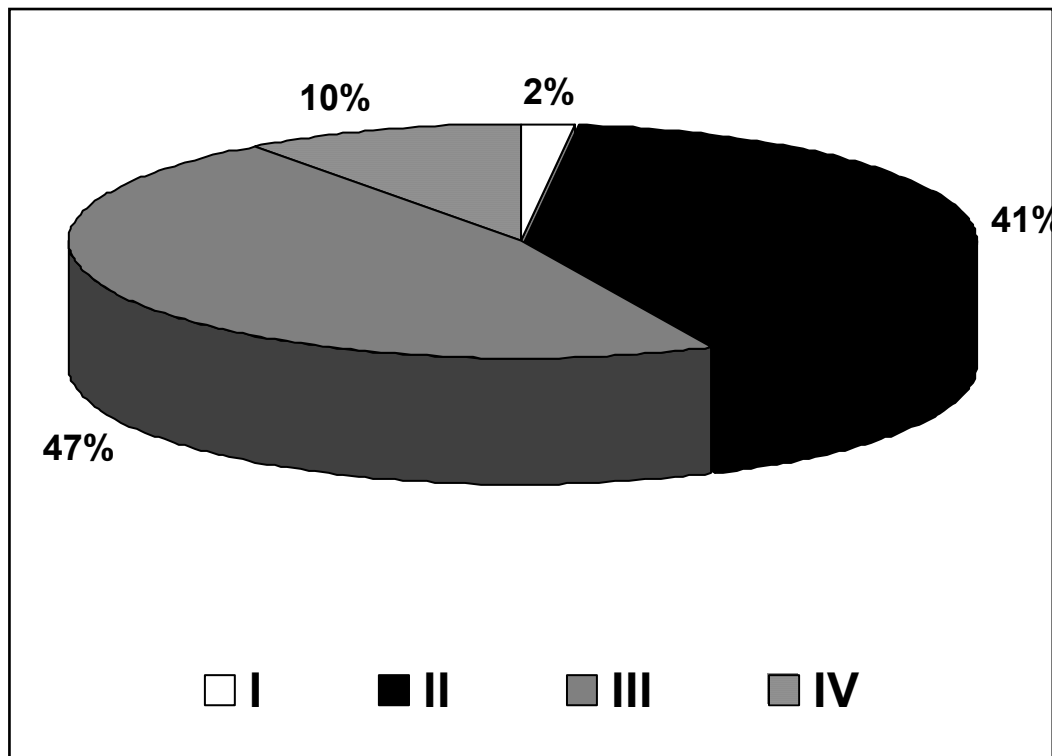


Figura 29. Clasificación GOLD de gravedad de la EPOC

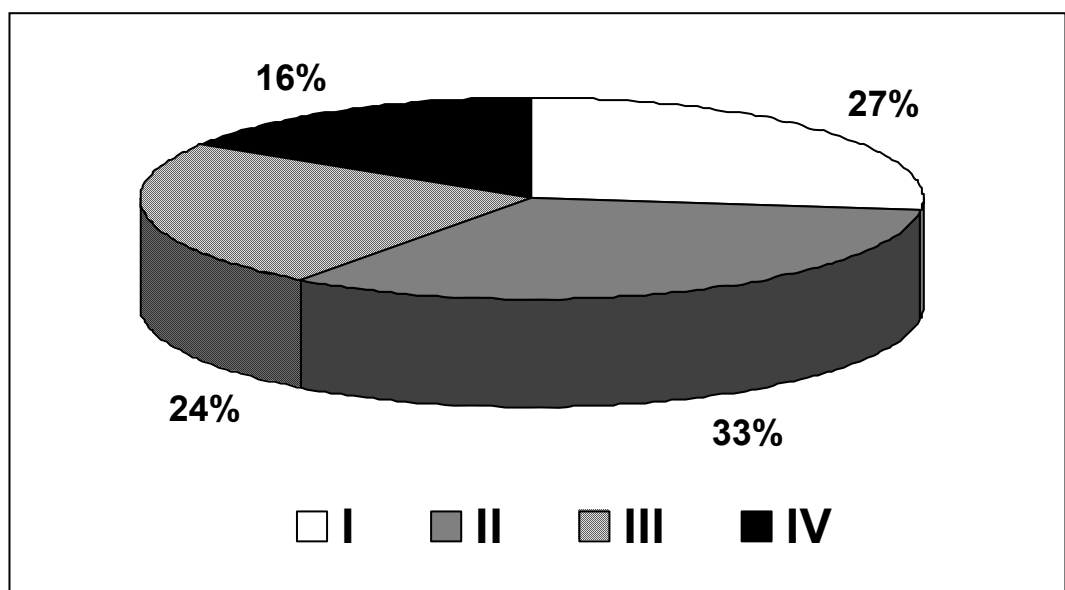


Figura 30. Clasificación de gravedad de la EPOC según los cuartiles del índice BODE

3. Disnea y calidad de vida relacionada con la salud

La disnea fue evaluada con la escala del “*British Medical Research Council*” (MRC) y el índice de disnea basal (BDI), mientras que la calidad de vida relacionada con la salud se valoró mediante el cuestionario St. George. Los resultados se muestran en la tabla 14.

Tabla 14. Puntuación de los índices de disnea y de los cuestionarios de calidad de vida relacionada con la salud en el grupo de pacientes con EPOC

Parámetro	Media ± DS
MRC	2 ± 1
BDI-Funcional	3 ± 1
BDI-Tarea	3 ± 1
BDI-magnitud	3 ± 1
SGRQ-síntomas	39 ± 23
SGRQ-actividad	51 ± 19
SGRQ-impacto	31 ± 19
SGRQ-total	38 ± 17

Abreviaturas: MRC = *Medical Research Council*; BDI = Índice basal de disnea; SGRQ = Cuestionario de *St. George*

4. Características funcionales

En la tabla 15, se observan las principales características funcionales en reposo de los enfermos con EPOC incluidos en el estudio. Como grupo, se evidencian datos de hiperinsuflación y atrapamiento aéreo, así como una disminución leve del factor de transferencia de monóxido de carbono y un grado moderado de hipoxemia.

Tabla 15. Principales características funcionales de los pacientes con EPOC

Parámetros	Media \pm DS
FIV ₁ (L)	2,5 \pm 0,6
IC (L)	2,1 \pm 0,6
IC (% predicho)	80 \pm 19
Raw	0,84 \pm 0,37
Raw (% predicho)	280 \pm 123
FRC (L)	4,5 \pm 1,3
FRC (% predicho)	133 \pm 37
TLC (L)	6,7 \pm 1,3
TLC (% predicho)	108 \pm 18
RV (L)	3,8 \pm 1,2
RV (% predicho)	166 \pm 51
RV/TLC (%)	57 \pm 9
FRC/TLC (%)	66 \pm 10
TLCOc (mmol/min/kPa)	6,3 \pm 2,3
TLCOc (% predicho)	77 \pm 28
TLCOc/VA /mmol/min/kPa/l)	1,5 \pm 2,4
TLCOc/VA (% predicho)	87 \pm 33
pH	7,40 \pm 0,02
PaO ₂ (mmHg)	67,2 \pm 9,6
PaCO ₂ (mmHg)	40,3 \pm 5
Hb (g/dL)	15 \pm 1
CO-Hb (%)	2,3 \pm 1,9

Abreviaturas: FIV₁=volumen inspiratorio forzado en el primer segundo; L=litros; IC=capacidad inspiratoria; Raw=resistencias de la vía aérea; FRC=capacidad residual funcional; TLC=capacidad pulmonar total; RV=volumen residual; TLCOc=factor de transferencia de monóxido de carbono corregido por la hemoglobina; TLCOc/VA=factor de transferencia de monóxido de carbono en función del volumen alveolar; PaO₂=presión arterial de oxígeno; PaCO₂=presión arterial de dióxido de carbono; Hb=hemoglobina; CO-Hb=carboxihemoglobina

5. Prueba de caminata de 6 minutos

Tal y como recomienda la ATS, se realizaron dos caminatas de 6 minutos, con un incremento de 14 metros en la distancia recorrida entre la segunda y la primera caminata (301 vs. 315 metros). En la tabla 16, se muestran los

resultados obtenidos al realizar la prueba de la caminata en los pacientes con EPOC.

Tabla 16. Principales resultados de la prueba de la caminata en los pacientes con EPOC

Parámetros	Media \pm DS
Borg basal	1 \pm 1
Borg post-caminata	3 \pm 2
SpO ₂ basal (%)	93 \pm 3
SpO ₂ post-caminata (%)	87 \pm 7
Distancia recorrida (m)	314 \pm 125

Abreviaturas: SpO₂= saturación arterial de oxihemoglobina por pulsioximetría

6. Pruebas de ejercicio cardiorrespiratorio progresivo y de carga constante

Los resultados de la prueba de ejercicio cardio-respiratorio progresivo y de la prueba de resistencia a carga constante se muestran en la tabla 17. En la misma, puede comprobarse que los enfermos con EPOC alcanzan una discreta potencia máxima y que, como grupo, manifiestan una incapacidad funcional leve.

Tabla 17. Respuesta al ejercicio de los pacientes con EPOC

Parámetros	Media ± DS
V _D /V _T basal (%)	22,5 ± 5,7
SpO ₂ basal (%)	94 ± 3
HR basal (min ⁻¹)	84 ± 16
V'O ₂ basal (mL/min)	315 ± 83
RER basal	0,8 ± 0,09
W pico (wat)	59 ± 24
V'E pico (L/min)	39 ± 10
BR (%)	27 ± 13
F pico (min ⁻¹)	31 ± 7
V _T pico (mL)	1,3 ± 0,3
EqCO ₂ pico	31,5 ± 7,3
EqO ₂ pico	28,1 ± 5,2
V _D /V _T pico (%)	22 ± 4
SpO ₂ pico (%)	63 ± 4
PaO ₂ pico (mmHg)	62,9 ± 4,3
PaCO ₂ pico (mmHg)	45,3 ± 2,3
P(A-a)O ₂ pico (mmHg)	27,9 ± 7,9
HR pico (min ⁻¹)	125 ± 18
HRR (%)	37 ± 16
HR slope (1/mL/Kg)	7,5 ± 2,2
O ₂ /HR pico (mL)	10,4 ± ,9
V'O ₂ pico (mL/min)	1270 ± 334
V'O ₂ pico (%)	69 ± 18
V'O ₂ pico (mL/min/Kg)	16,9 ± 3,9
V'O ₂ slope (mL/min/wat)	17,2 ± 6,4
AT (% V'O ₂ max)	59 ± 15
t _{LIM} (seg)	294 ± 149

Abreviaturas: AT=Umbral anaeróbico; BR=Reserva ventilatoria; EqCO₂=Equivalente ventilatorio de dióxido de carbono; EqO₂=Equivalente ventilatorio de oxígeno; f=Frecuencia respiratoria; HR=Frecuencia cardiaca; HRR=Reserva cardiaca; HR slope=Pendiente de la respuesta cardiovascular; O₂/HR=Pulso de oxígeno; RER=Cociente de intercambio respiratorio; SpO₂=Saturación arterial de oxihemoglobina; V'E=Ventilación minuto; V_D/V_T=Espacio muerto-volumen corriente; V'O₂=Consumo de oxígeno; V_T=Volumen corriente, t_{LIM}:tiempo límite

7. Identificación de hiperinsuflación dinámica por análisis intra-breath

La presencia de hiperinsuflación dinámica se analizó en 59 de los 110 pacientes con EPOC incluidos en el estudio. Se comprobó que 51 de estos

pacientes (86%) experimentaban hiperinsuflación dinámica, mientras que esto no sucedía en los ocho pacientes restantes (figura 31).

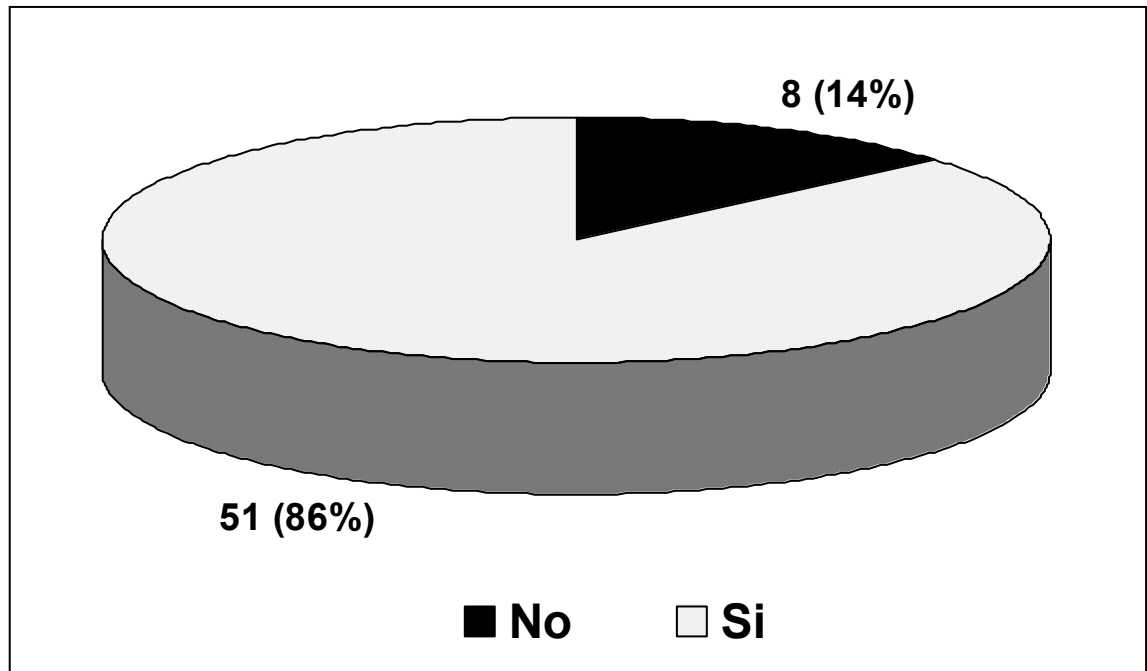


Figura 31. Proporción de hiperinsuflación dinámica en los pacientes con EPOC del estudio, identificada mediante análisis *intra-breath*

En la totalidad del grupo de pacientes con EPOC, se evidenció un incremento del volumen pulmonar tele-espiratorio y del volumen pulmonar tele-inspiratorio durante la realización de ejercicio, con respecto a la situación de reposo previa (Figura 32). Como es obvio, dicho incremento fue significativamente superior en el grupo de enfermos que desarrollaron hiperinsuflación dinámica.

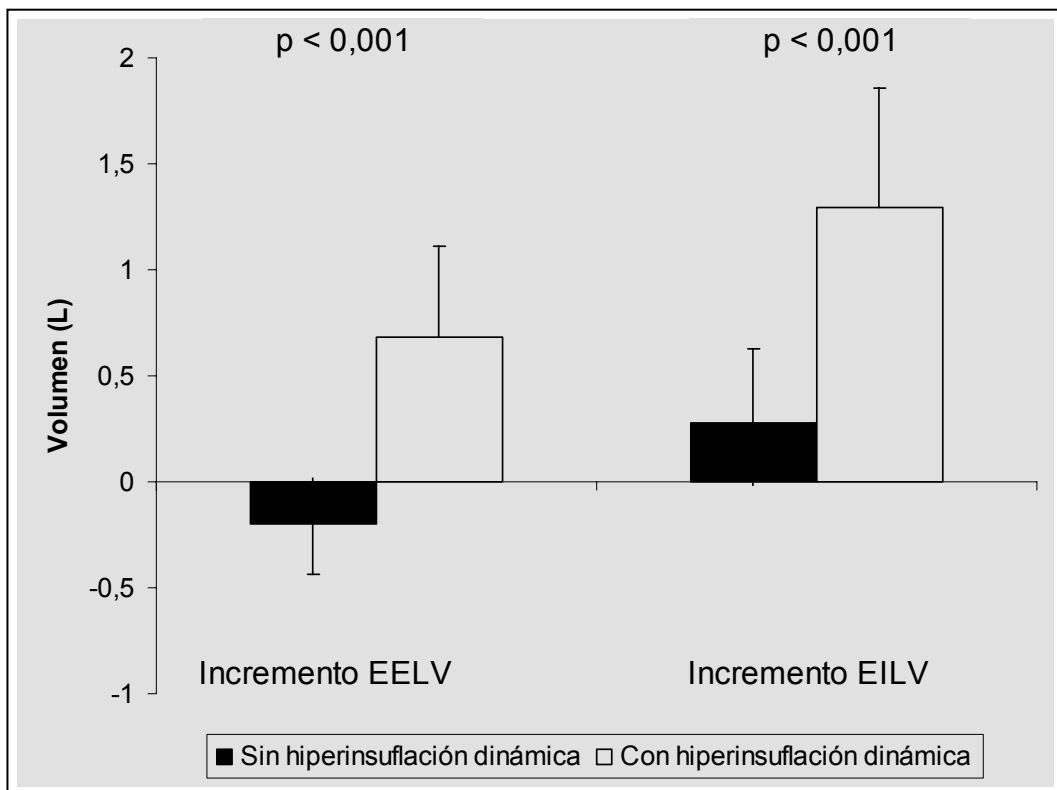


Figura 32. Cambios en los volúmenes pulmonares tele-espiratorio (EELV) y tele-inspiratorio (EILV) durante la realización de ejercicio

B. COMPARACIÓN DE LA ACTIVIDAD FÍSICA COTIDIANA ENTRE LOS GRUPOS EPOC Y CONTROL

La actividad física realizada por los pacientes con EPOC fue menor que la desarrollada por los sujetos sanos incluidos en el grupo control (185 ± 89 vs. 312 ± 68 unidades del vector magnitud) (Figura 33).

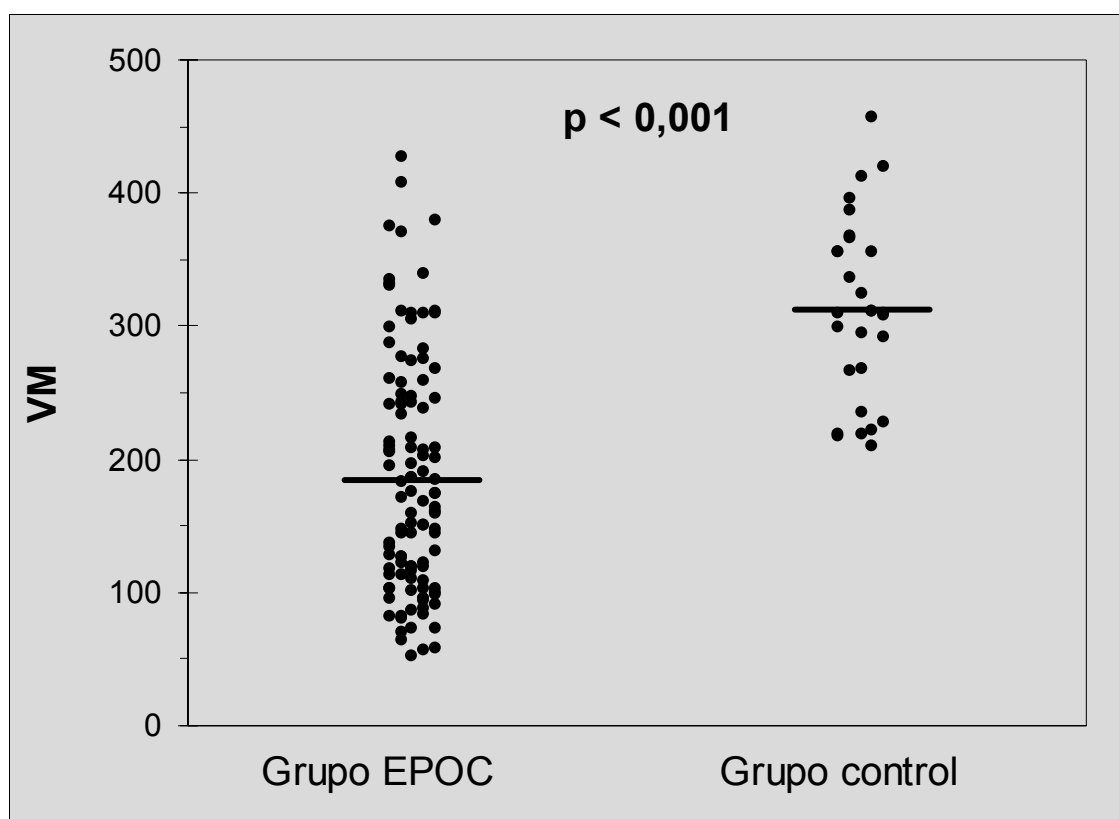


Figura 33. Comparación de la actividad física cotidiana medida mediante un acelerómetro en el grupo de pacientes con EPOC y el grupo control. Abreviaturas: VM = vector de magnitud

Con objeto de establecer el rango de actividad física cotidiana realizada por la población sana como valor de referencia para la normalidad, se determinaron los percentiles 5, 10, 25, 50, 75, 90 y 95 del vector magnitud en el grupo control. Los resultados se muestran en la figura 34.

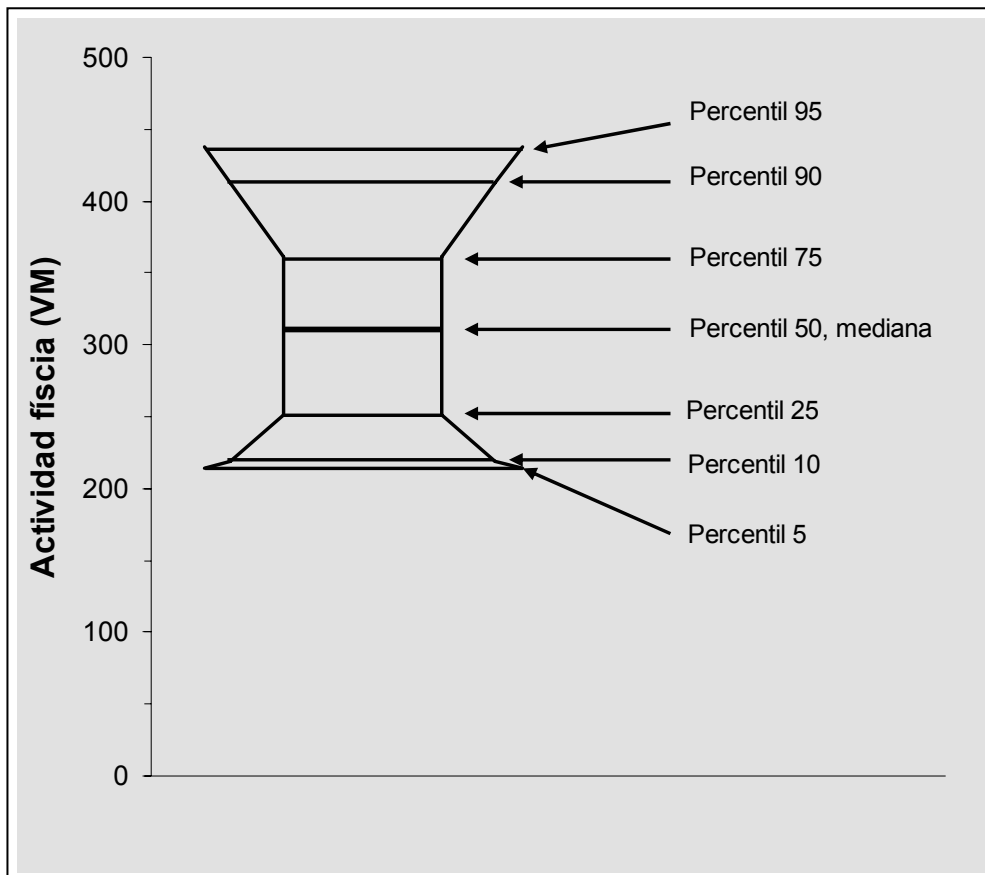


Figura 34. Distribución del vector magnitud en sujetos sanos

El percentil 5 del vector de magnitud, que, como sucede con otras variables fisiológicas, podría considerarse como el límite inferior de la normalidad, corresponde a un valor de 214 unidades. El percentil 10 se sitúa en 219 unidades, el P25 en 251, la mediana poblacional en 310, el P75 en 361, el P90 en 412 y, por último, el P95 en 438.

En nuestros pacientes, resulta llamativo que la media del vector magnitud del grupo EPOC se encuentra por debajo del límite inferior de la normalidad.

C. ACTIVIDAD FÍSICA SEGÚN LA GRAVEDAD DE LA EPOC

Al analizar la actividad física realizada por los pacientes EPOC según la gravedad utilizando la clasificación GOLD, se encontraron diferencias significativas entre los diferentes grupos. Únicamente no se alcanzaron diferencias significativas entre los estadios III y IV, probablemente debido al reducido número de pacientes con EPOC muy grave (Figura 35).

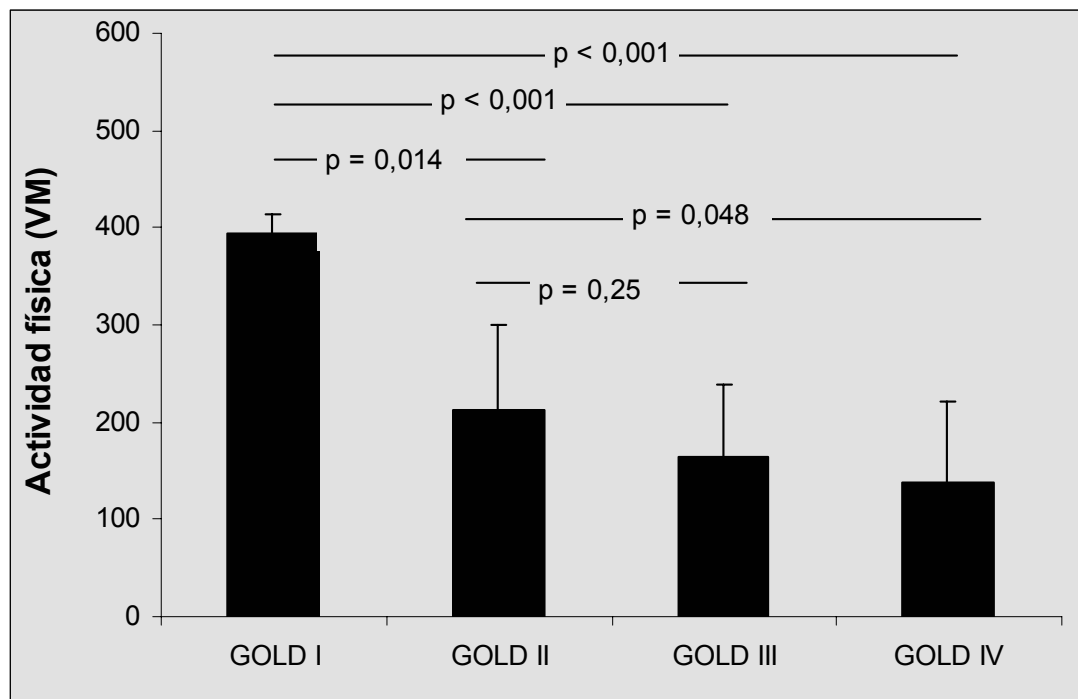


Figura 35. Comparación del nivel de actividad física cotidiana entre los diferentes estadios GOLD de gravedad de la EPOC

Estos mismos hallazgos se reprodujeron al utilizar como clasificación de la gravedad de la EPOC el índice BODE, tal y como se representa en la figura 36.

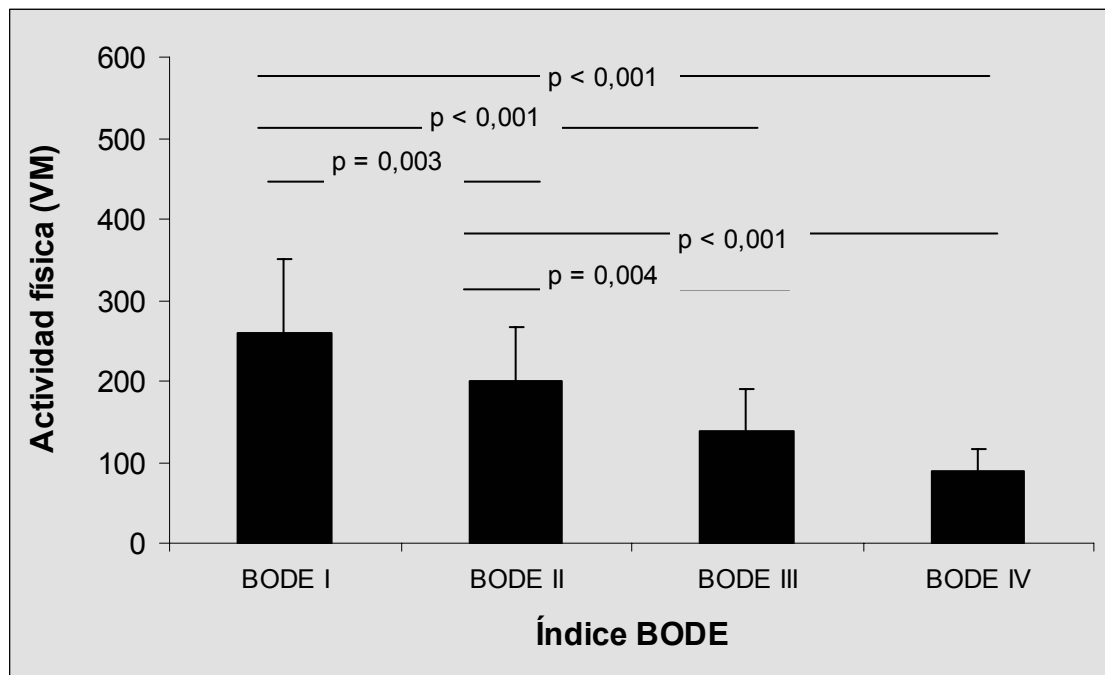


Figura 36. Comparación de la actividad física cotidiana entre los distintos cuartiles del índice BODE

D. RELACIÓN ENTRE LA ACTIVIDAD FÍSICA Y PARÁMETROS CLÍNICOS

a. Género

Al analizar la actividad física cotidiana según el género de los pacientes con EPOC, no se encontraron diferencias significativas, con un valor del vector de magnitud de 165 ± 57 unidades para el género femenino y de 186 ± 90 para el masculino ($p = 0,421$) (Figura 37).

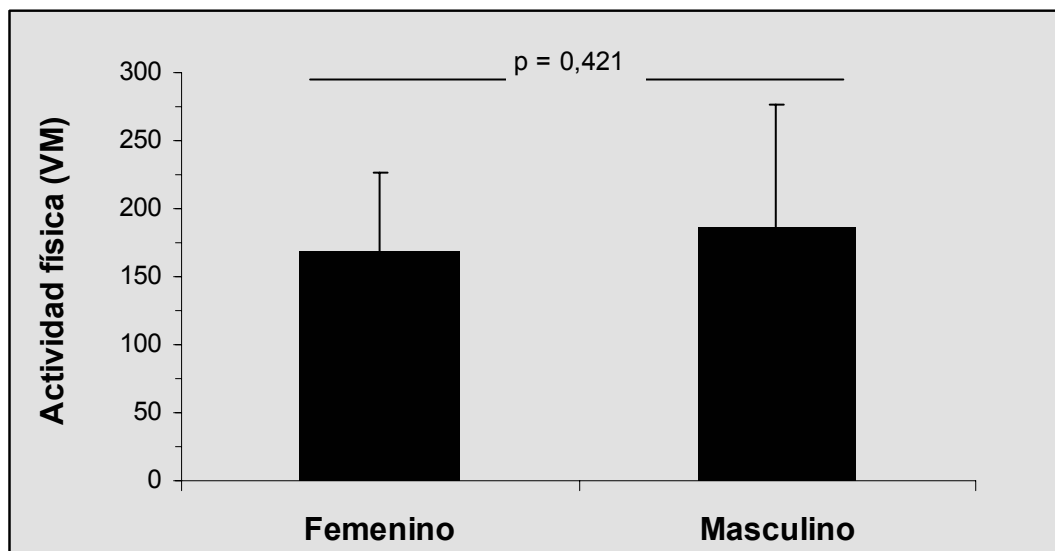


Figura 37. Comparación de la actividad física cotidiana en función del género de los pacientes con EPOC

b. Hábito tabáquico

En el grupo EPOC, tampoco se halló una relación significativa entre el hábito tabáquico y la actividad física cotidiana, analizando los tres grupos probables es decir, fumadores activos, ex-fumadores y no fumadores ($p = 0,203$). Como era previsible, en este último grupo, sólo se encontraba un paciente.

La intensidad de tabaquismo valorada en paquetes x año, tampoco se relacionó con la actividad física ($r = 0,218$, $p = 0,133$).

c. Variables antropométricas

Como se muestra en la tabla 18, la actividad física cotidiana de los pacientes con EPOC tampoco guarda una relación significativa con sus características antropométricas. Ni la edad, peso, talla e índice de masa corporal alcanzan una relación significativa con el vector magnitud.

El tiempo de evolución de la enfermedad, considerado como años desde el diagnóstico, tampoco se relaciona con la actividad física desarrollada por los pacientes.

Tabla 18. Análisis de correlación entre las variables antropométricas y la actividad física cotidiana de los pacientes con EPOC

	r	p
Edad (años)	0,117	NS
Peso (Kg)	0,098	NS
Talla (cm)	-0,072	NS
BMI (kg/m²)	0,164	NS
Años diagnóstico	-0,106	NS

Abreviaturas: r = coeficiente de correlación de Pearson, NS = no significativo

4. Tratamiento farmacológico

En nuestra serie, tampoco se identificaron diferencias en la actividad física en función del tipo de tratamiento realizado. En concreto, el vector magnitud del acelerómetro no fue diferente al comparar a los pacientes que

utilizaban o no agonistas beta-2 adrenérgicos, anticolinérgicos o corticoides inhalados (Tabla 19).

Tabla 19. Comparación de la actividad física cotidiana de pacientes con EPOC en función de la medicación utilizada

FÁRMACO	No	Sí	P
SABA	195 ± 94	160 ± 64	NS
LABA	181 ± 74	175 ± 83	NS
Anticolinérgicos	193 ± 88	172 ± 79	NS
Corticoides Inhalados	172 ± 74	178 ± 83	NS

Abreviaturas: SABA=agonistas beta-2 adrenérgicos de acción corta; LABA=agonistas beta-2 adrenérgicos de acción prolongada; NS = no significativo

E. RELACIÓN ENTRE LA CALIDAD DE VIDA Y LA DISNEA CON LA ACTIVIDAD FÍSICA

En los pacientes con EPOC, la actividad física cotidiana se relaciona con la intensidad de su disnea basal y con la calidad de vida relacionada con la salud (Tabla 20).

La puntuación de la disnea en la escala MRC mantiene una relación inversamente proporcional con el vector magnitud del acelerómetro (Figura 38). Por el contrario, la relación entre el dominio de magnitud del índice de disnea basal (BDI) y la actividad física resulta directamente proporcional (Figura 39).

En cuanto al cuestionario de calidad de vida relacionados con la salud (CVRS), se obtuvo una relación inversamente proporcional entre todos los dominios del cuestionario respiratorio St. George (síntomas, actividades, impacto y total) y la actividad física cotidiana (Figuras 40-43).

Tabla 20. Análisis de relación entre la disnea y la CVRS con la actividad física cotidiana

	r	P
MRC	-0,455	<0,001
BDI-función	0,217	NS
BDI-tarea	0,210	NS
BDI-magnitud	0,275	0,027
SGRQ-síntomas	-0,397	0,002
SGRQ-actividad	-0,361	0,004
SGRQ-impacto	-0,463	<0,001
SGRQ-total	-0,424	0,001

Abreviaturas: r= coeficiente de correlación de Pearson, NS = no significativo, MRC= *Medical Research Council*, BDI=Índice basal de disnea, SGRQ= cuestionario respiratorio St. George.

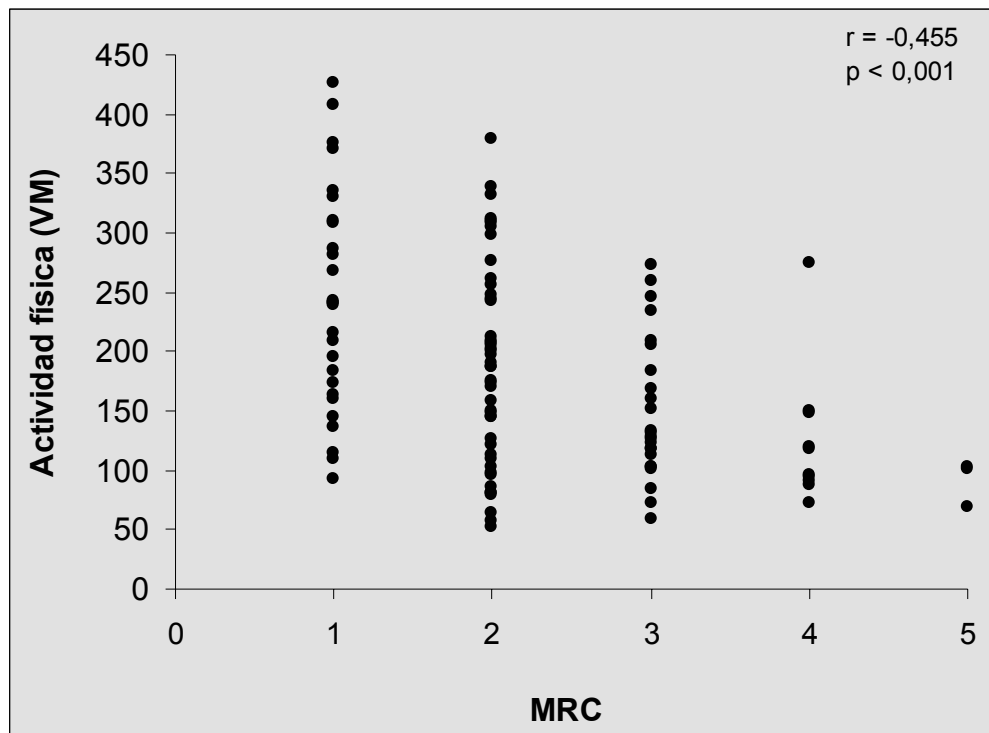


Figura 38. Relación entre la disnea, evaluada mediante la escala del “*Medical Reserch Council*”, y la actividad física cotidiana en pacientes con EPOC. r = coeficiente de correlación de Pearson

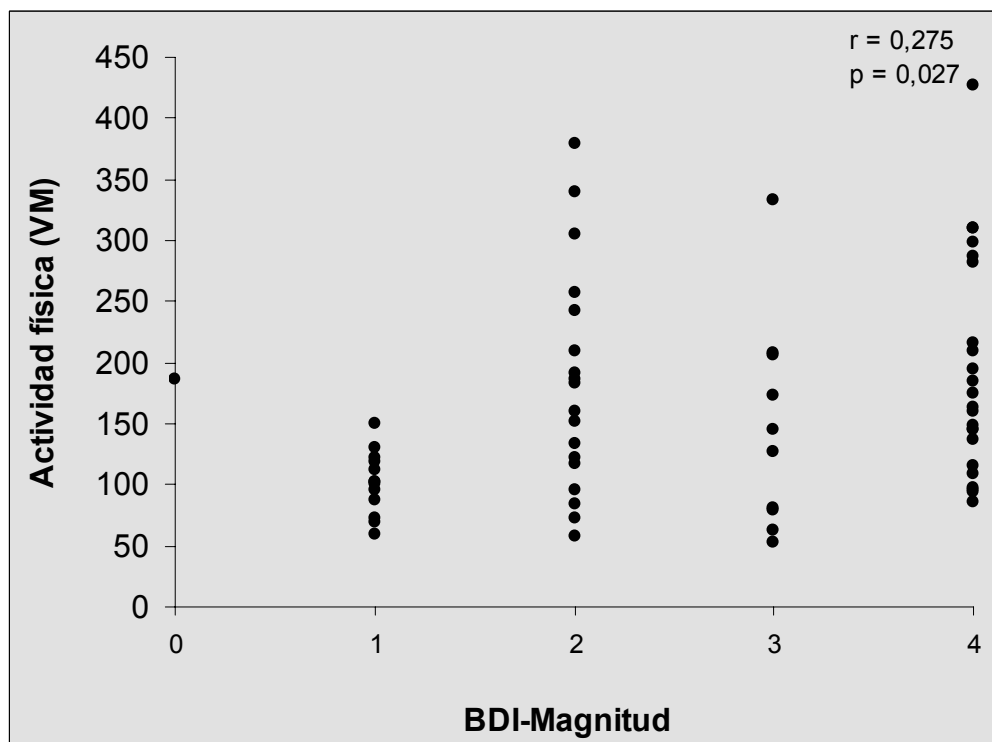


Figura 39. Relación entre el dominio magnitud del índice de disnea basal (BDI) y la actividad física cotidiana de pacientes con EPOC. r = coeficiente de correlación de Pearson

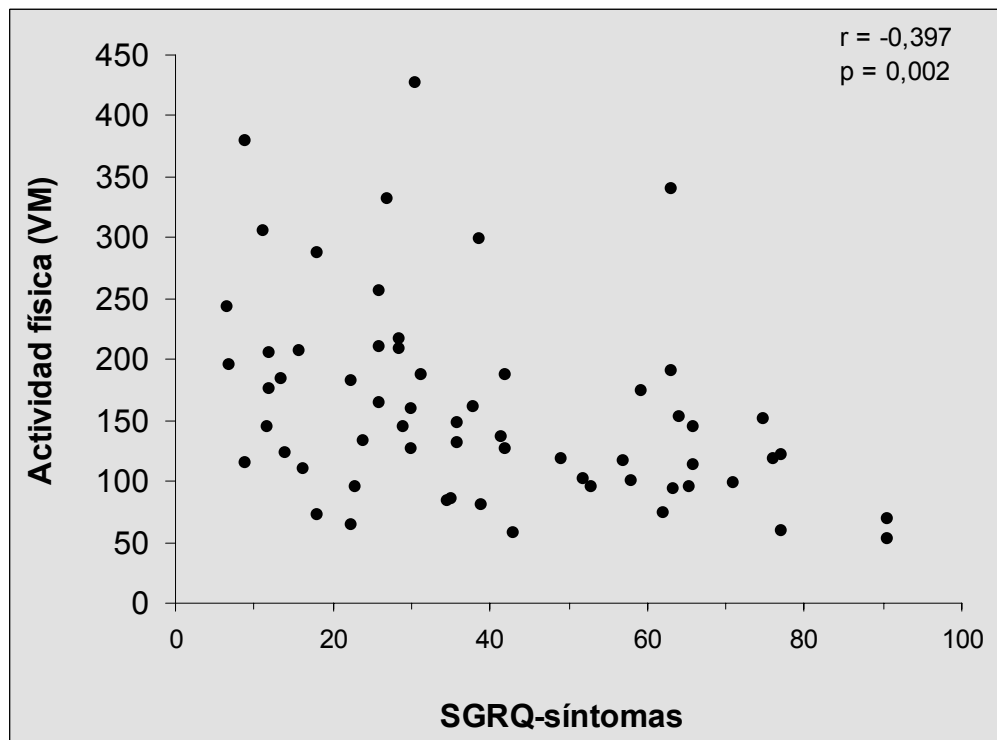


Figura 40. Relación entre el dominio síntomas del cuestionario respiratorio St. George (SGRQ) y la actividad física cotidiana de pacientes con EPOC. r = coeficiente de correlación de Pearson

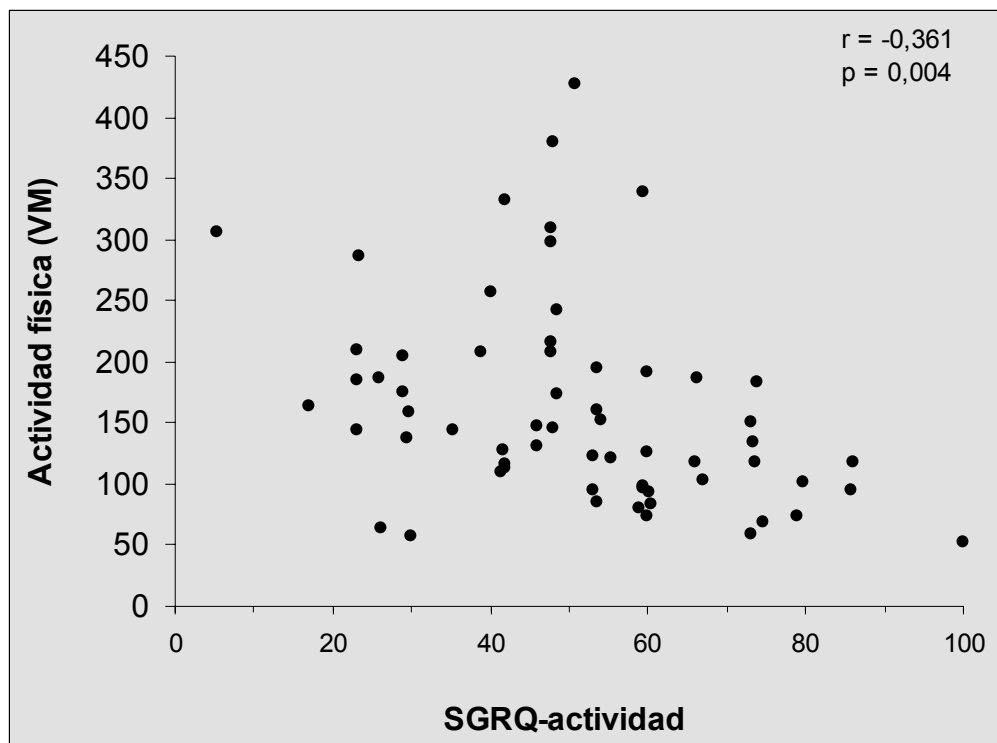


Figura 41. Relación entre el dominio actividad del cuestionario respiratorio St. George (SGRQ) y la actividad física cotidiana de pacientes con EPOC. r = coeficiente de correlación de Pearson

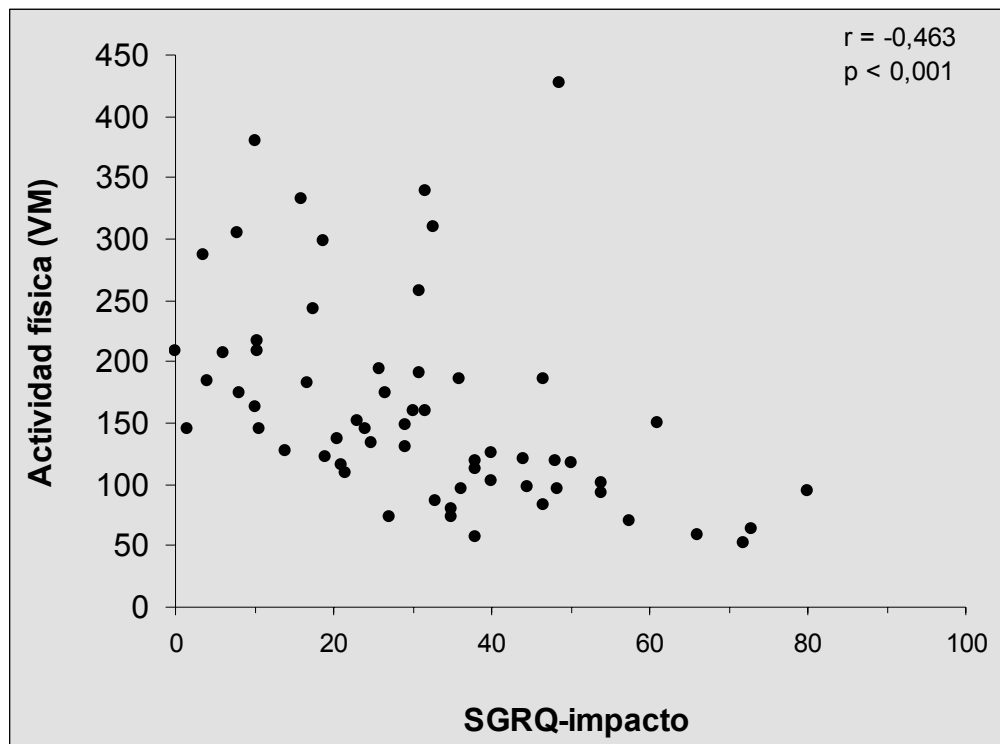


Figura 42. Relación entre el dominio impacto del cuestionario respiratorio St. George (SGRQ) y la actividad física cotidiana de pacientes con EPOC. r = coeficiente de correlación de Pearson

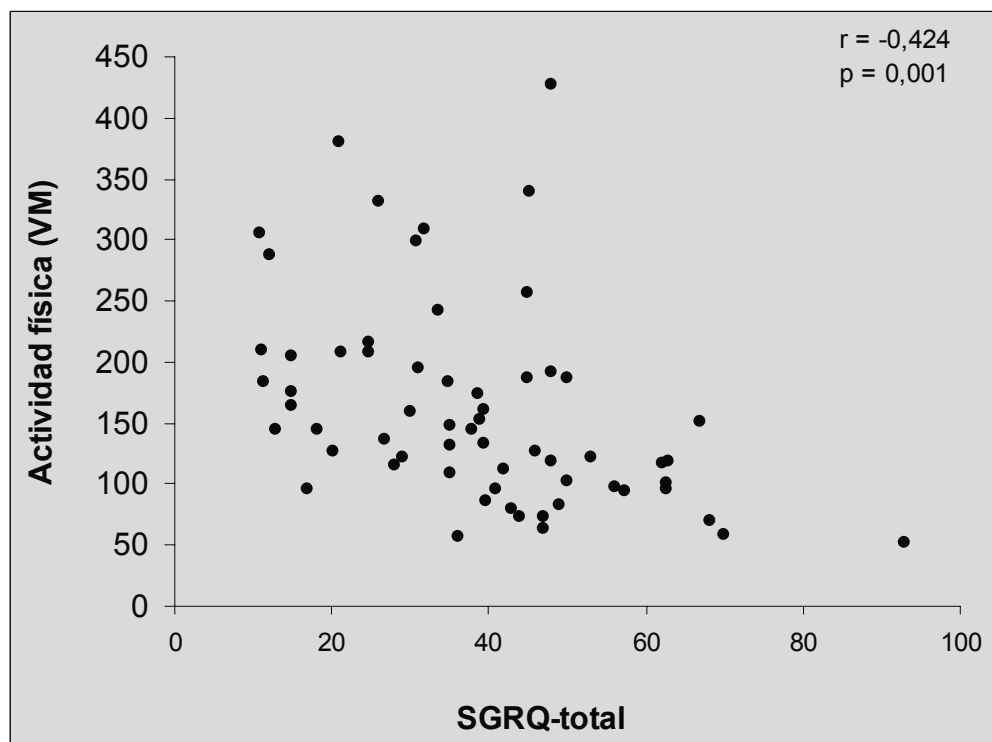


Figura 43. Relación entre la puntuación total del cuestionario respiratorio St. George (SGRQ) y la actividad física cotidiana de pacientes con EPOC. r = coeficiente de correlación de Pearson

F. RELACIÓN ENTRE LA ACTIVIDAD FÍSICA Y LA FUNCIÓN PULMONAR EN REPOSO

En la tabla 21, se muestran los resultados del análisis de correlación entre la actividad física cotidiana desarrollada por los pacientes con EPOC y su función pulmonar en reposo, evaluada mediante los gases arteriales, volúmenes pulmonares dinámicos y estáticos, resistencia de las vías aéreas y factor de transferencia de monóxido de carbono.

La actividad física mantiene una relación directamente proporcional con los volúmenes espiratorios forzados (Figuras 44-47) e inversamente proporcional con todos los volúmenes pulmonares estáticos y los índices derivados (Figuras 48-55).

A su vez, la transferencia gaseosa (Figuras 56-58) y la presión arterial de oxígeno (Figura 59) guardan una relación directamente proporcional con la actividad física.

Tabla 21. Análisis de correlación entre la función pulmonar basal y la actividad física cotidiana de pacientes con EPOC

Parámetro	r	p
FVC (L)	0,164	NS
FVC (% predicho)	0,281	0,003
FEV ₁ (L)	0,251	0,008
FEV ₁ (% predicho)	0,383	<0,001
FEV ₁ /FVC (%)	0,251	0,008
FIV ₁ (L)	0,097	NS
IC (L)	0,023	NS
IC (% predicho)	0,041	NS
Raw (L)	-0,239	NS
Raw (% predicho)	-0,236	NS
FRC (L)	-0,375	0,003
FRC (% predicho)	-0,369	0,003
TLC (L)	-0,301	0,014
TLC (% predicho)	-0,316	0,010
RV (L)	-0,263	0,033
RV (% predicho)	-0,315	0,010
RV/TLC (%)	-0,363	0,003
FRC/TLC (%)	-0,358	0,005
TLCOc (mmol/min/kPa)	0,520	<0,001
TLCOc (% predicho)	0,486	<0,001
TLCOc/VA (mmol/min/kPa/L)	-0,048	0,733
TLCOc/VA (% predicho)	0,478	<0,001
pH	0,187	0,235
PaO ₂ (mmHg)	0,361	0,017
PaCO ₂ (mmHg)	-0,161	0,303

Abreviaturas: FVC=capacidad vital forzada; FEV₁=volumen espiratorio forzado en el primer segundo; IC=capacidad inspiratoria; FIV₁=volumen inspiratorio forzado en el primer segundo; Raw=resistencias de la vía aérea; FRC=capacidad residual funcional; TLC=capacidad pulmonar total; RV=volumen residual; TLCOc=factor de transferencia de monóxido de carbono; TLCOc/VA=cociente entre el factor de transferencia de monóxido de carbono y el volumen alveolar; PaO₂=presión arterial de oxígeno; PaCO₂=presión arterial de dióxido de carbono; NS=no significativo

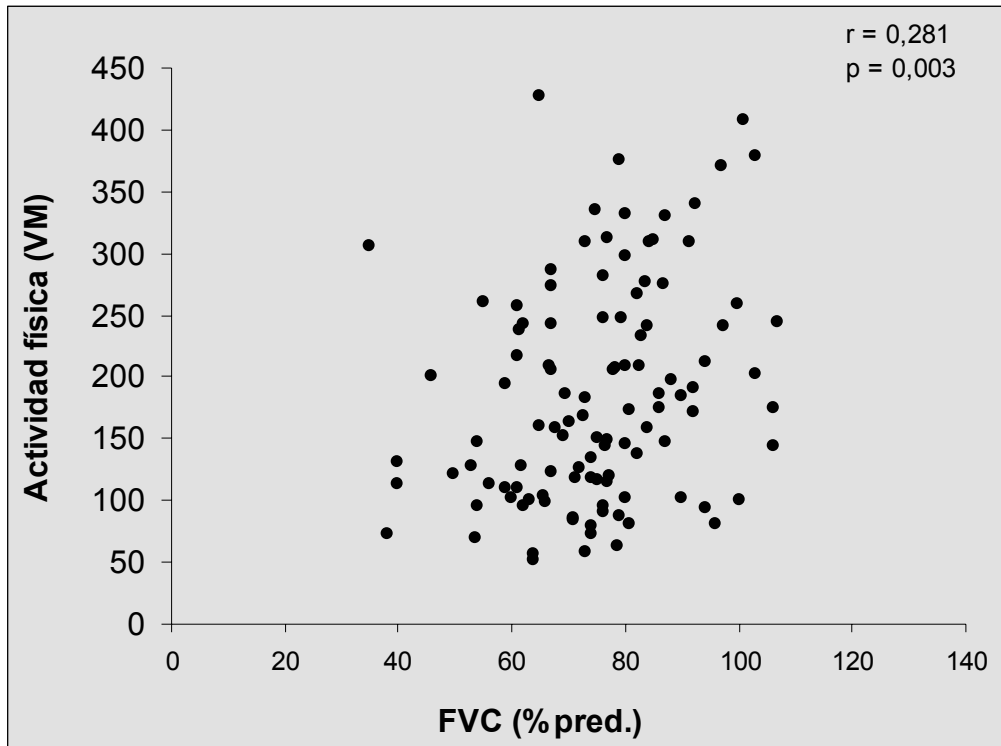


Figura 44. Relación entre la capacidad vital forzada (FVC) y la actividad física cotidiana en pacientes con EPOC

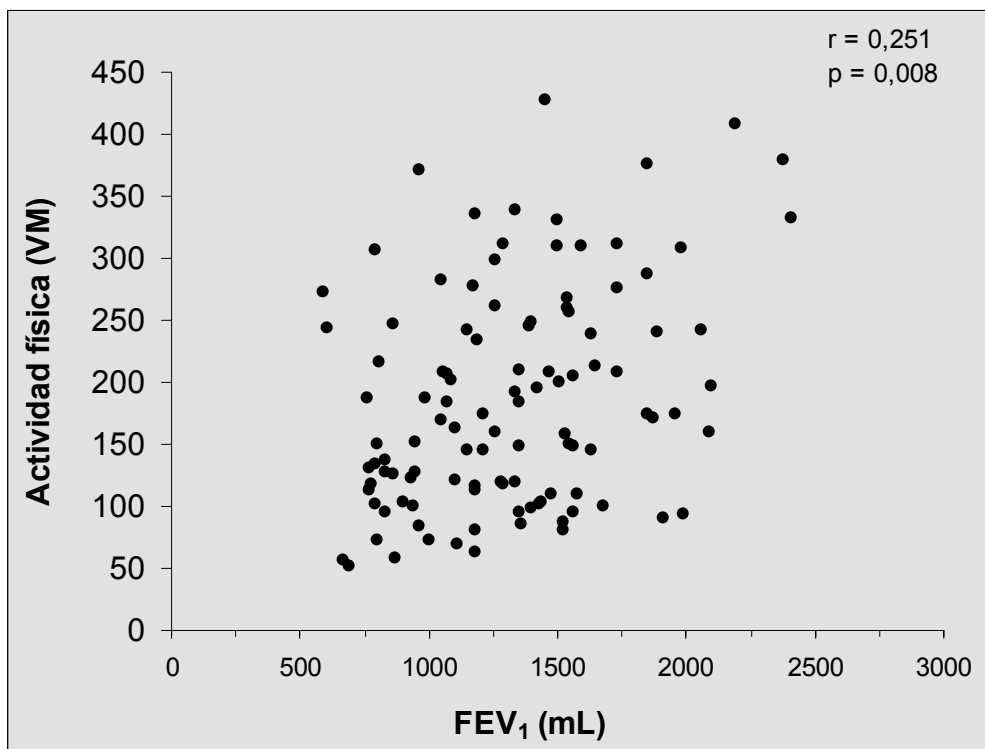


Figura 45. Relación entre el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁), expresado en valor absoluto, y la actividad física cotidiana en pacientes con EPOC

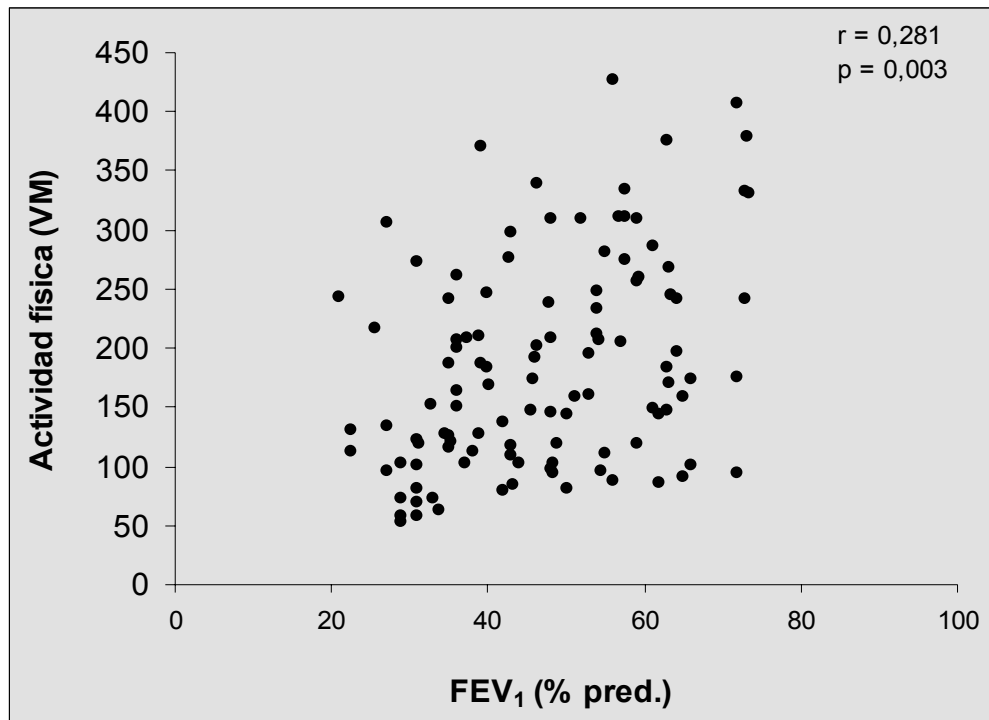


Figura 46. Relación entre el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁), expresado como porcentaje de su valor predicho, y la actividad física cotidiana en pacientes con EPOC

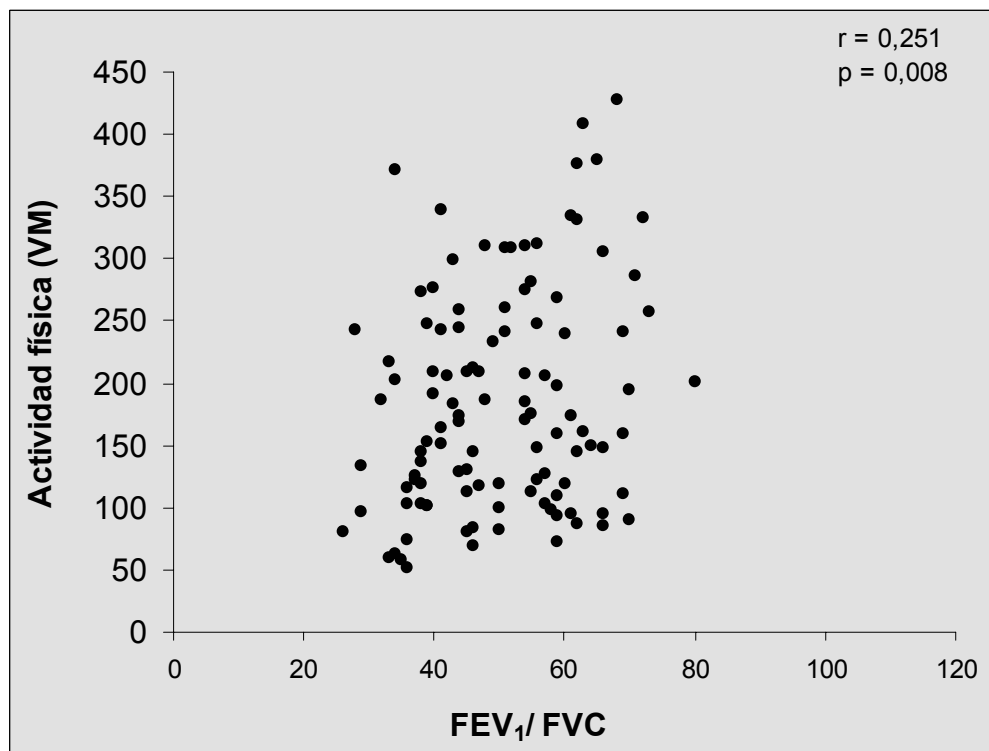


Figura 47. Relación entre el cociente FEV₁/FVC y la actividad física cotidiana en pacientes con EPOC

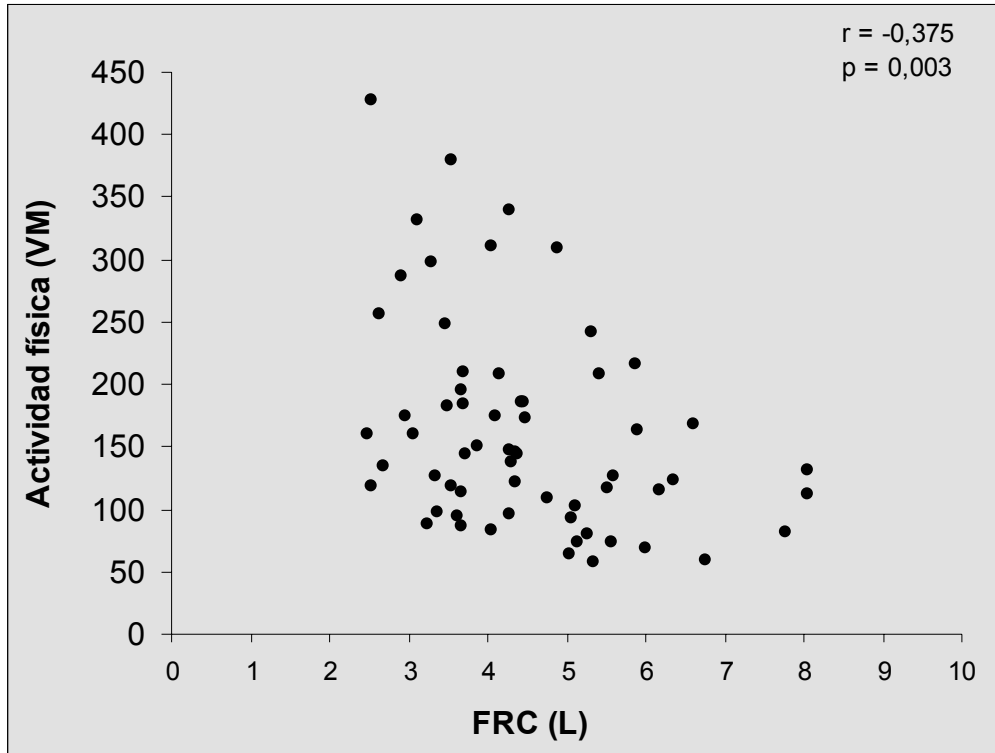


Figura 48. Relación entre la capacidad residual funcional (FRC), expresada en valor absoluto, y la actividad física cotidiana en pacientes con EPOC

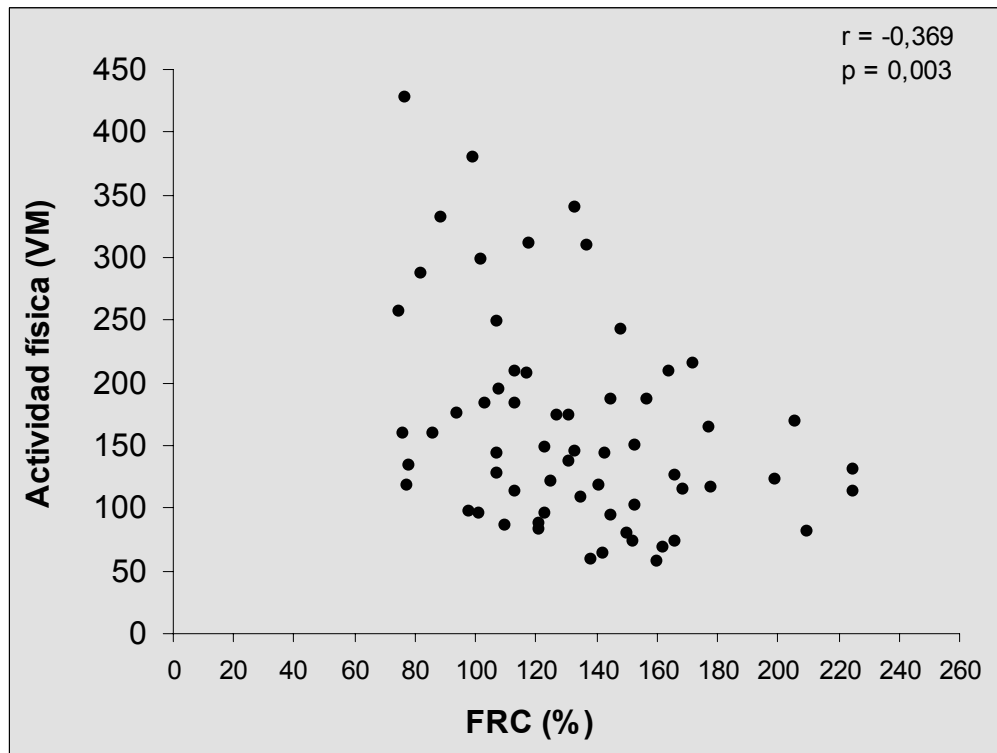


Figura 49. Relación entre la capacidad residual funcional (FRC), expresada como porcentaje del valor predicho, y la actividad física cotidiana en pacientes con EPOC

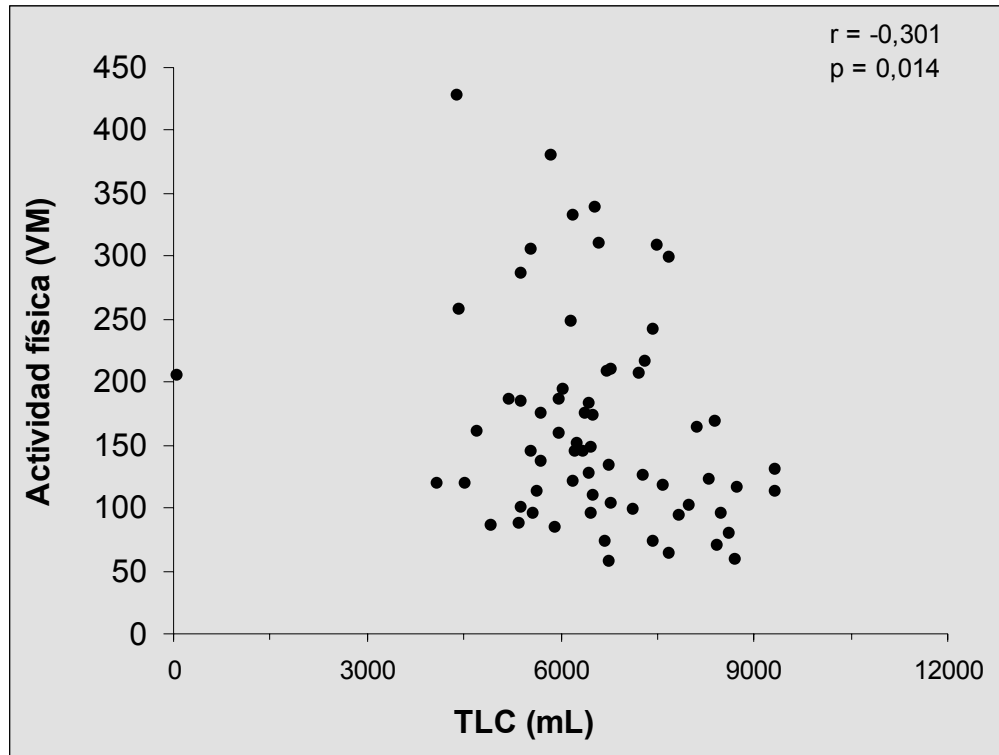


Figura 50. Relación entre la capacidad pulmonar total (TLC), expresada en valor absoluto, y la actividad física cotidiana en pacientes con EPOC

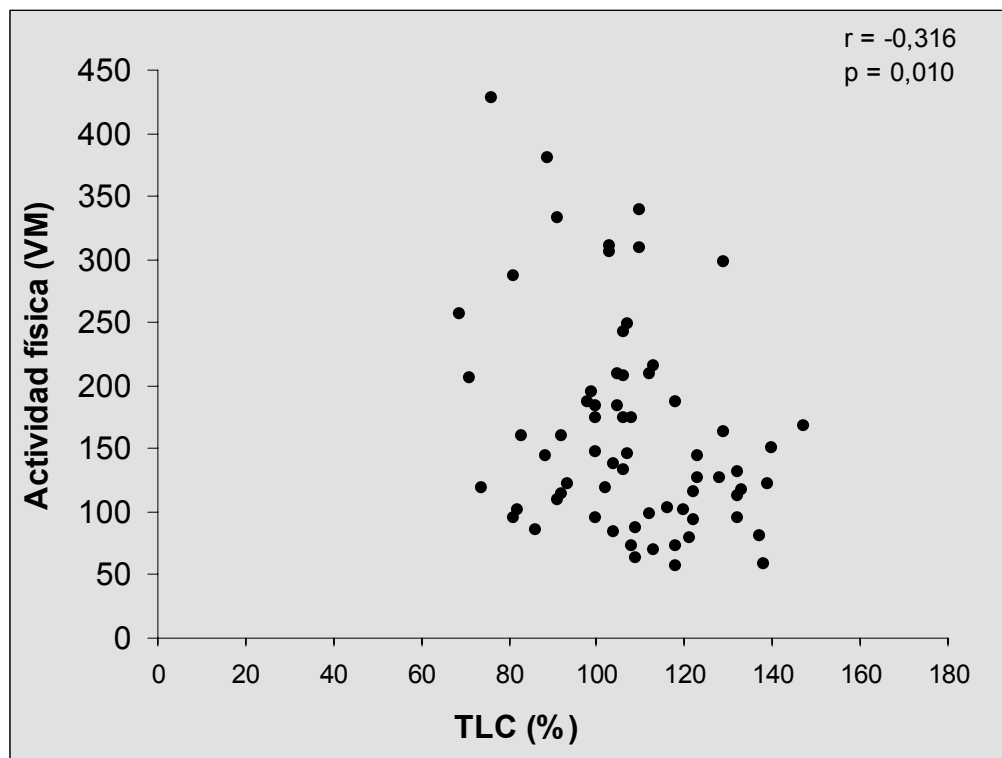


Figura 51. Relación entre la capacidad pulmonar total (TLC), expresada como porcentaje del valor predicho, y la actividad física cotidiana en pacientes con EPOC

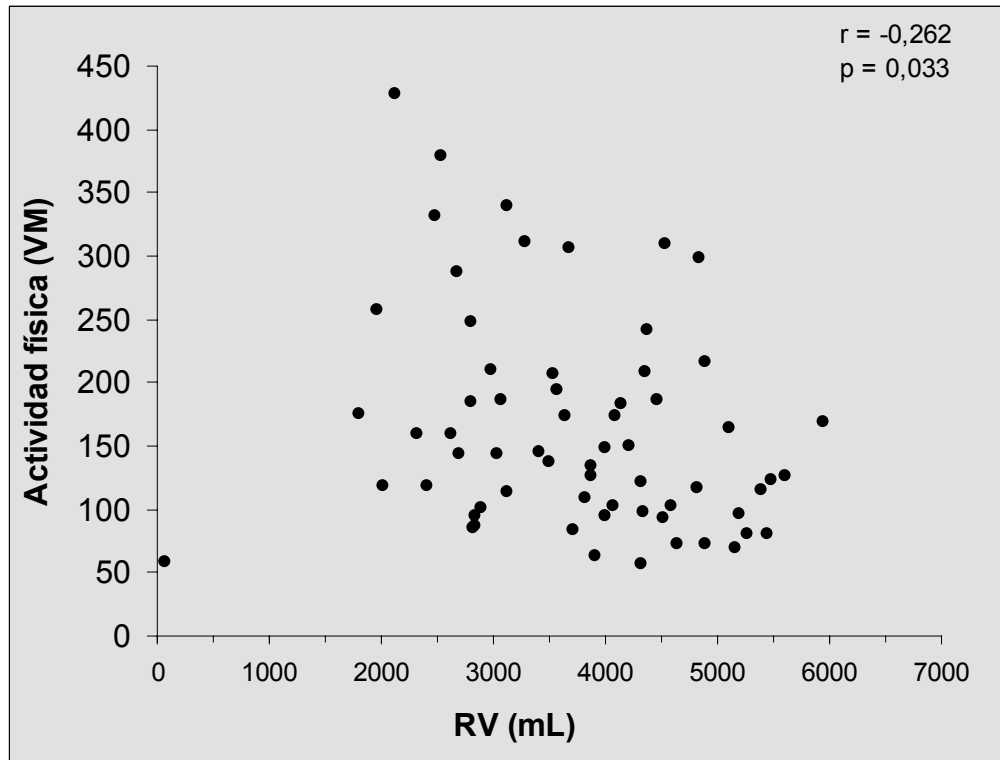


Figura 52. Relación entre el volumen residual (RV), expresado en valor absoluto, y la actividad física cotidiana en pacientes con EPOC

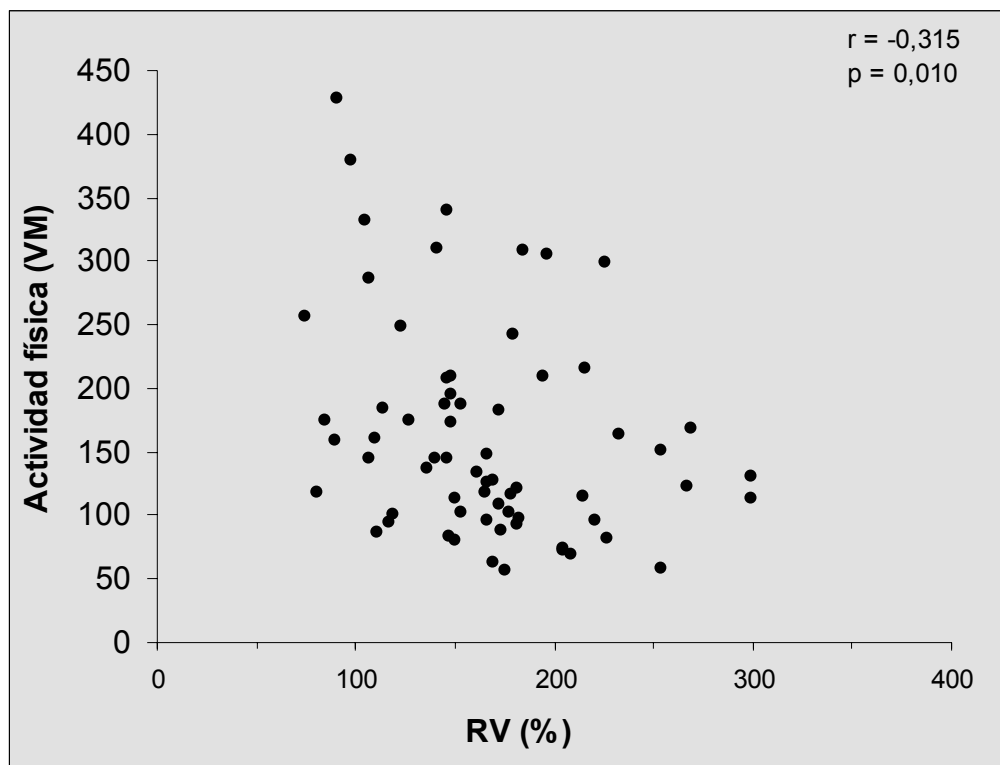


Figura 53. Relación entre el volumen residual (RV), expresado en porcentaje del valor predicho, y la actividad física cotidiana en pacientes con EPOC

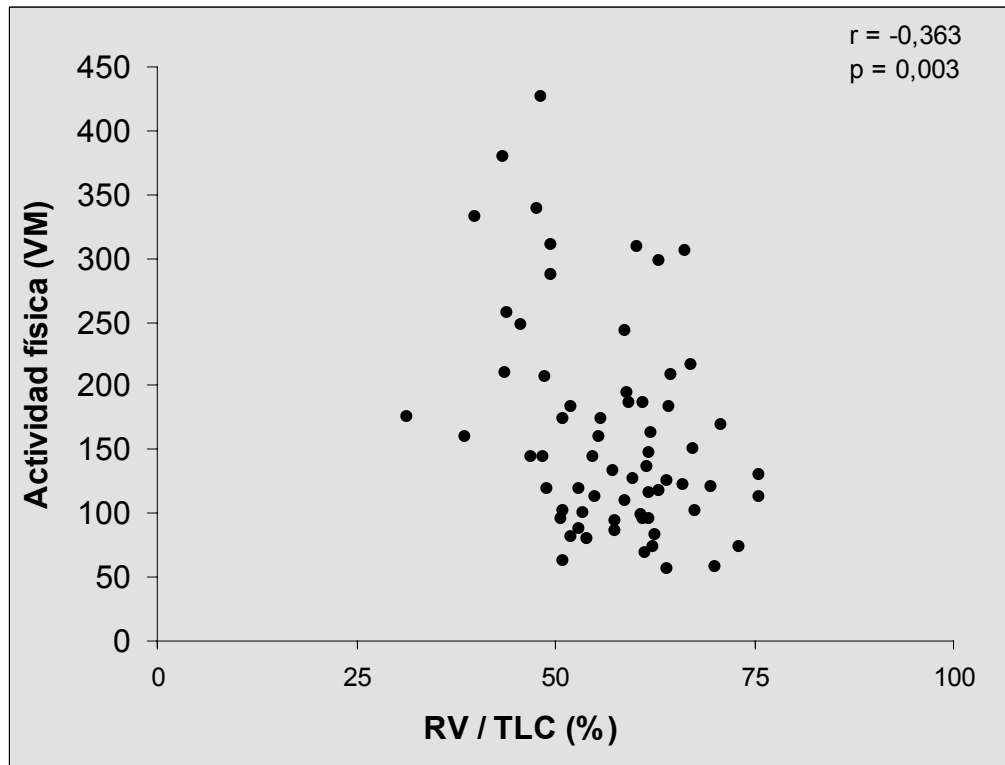


Figura 54. Relación entre el cociente volumen residual/capacidad pulmonar total (RV/TLC) y la actividad física cotidiana en pacientes con EPOC

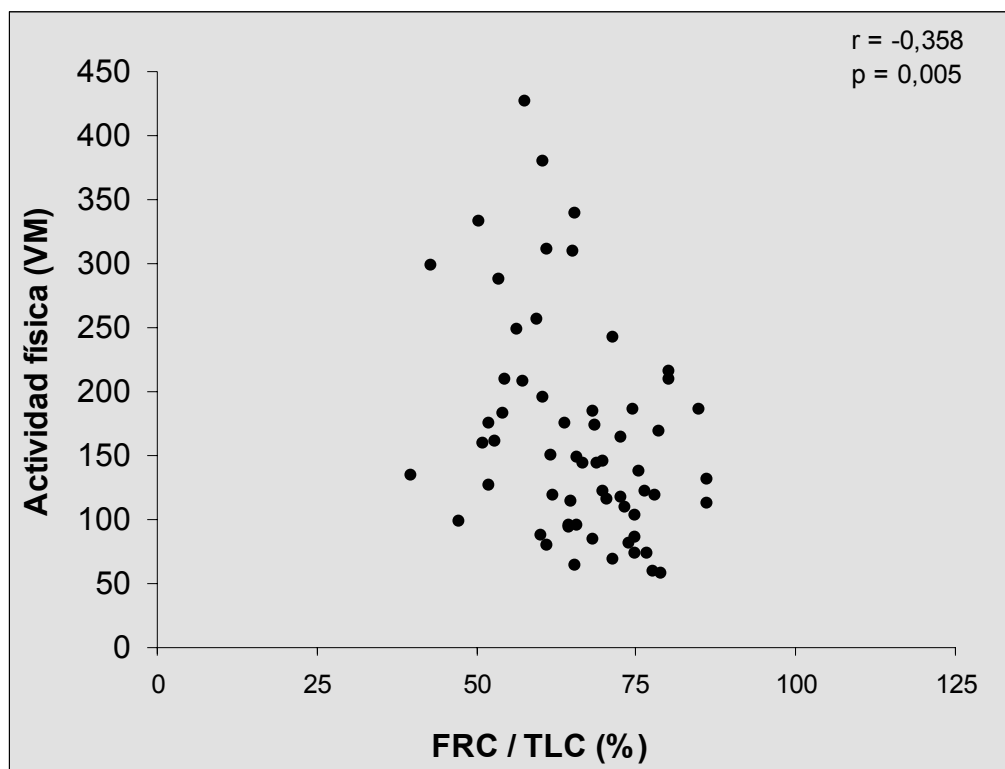


Figura 55. Relación entre el cociente capacidad residual funcional/capacidad pulmonar total (FRC/TLC) y la actividad física cotidiana en pacientes con EPOC

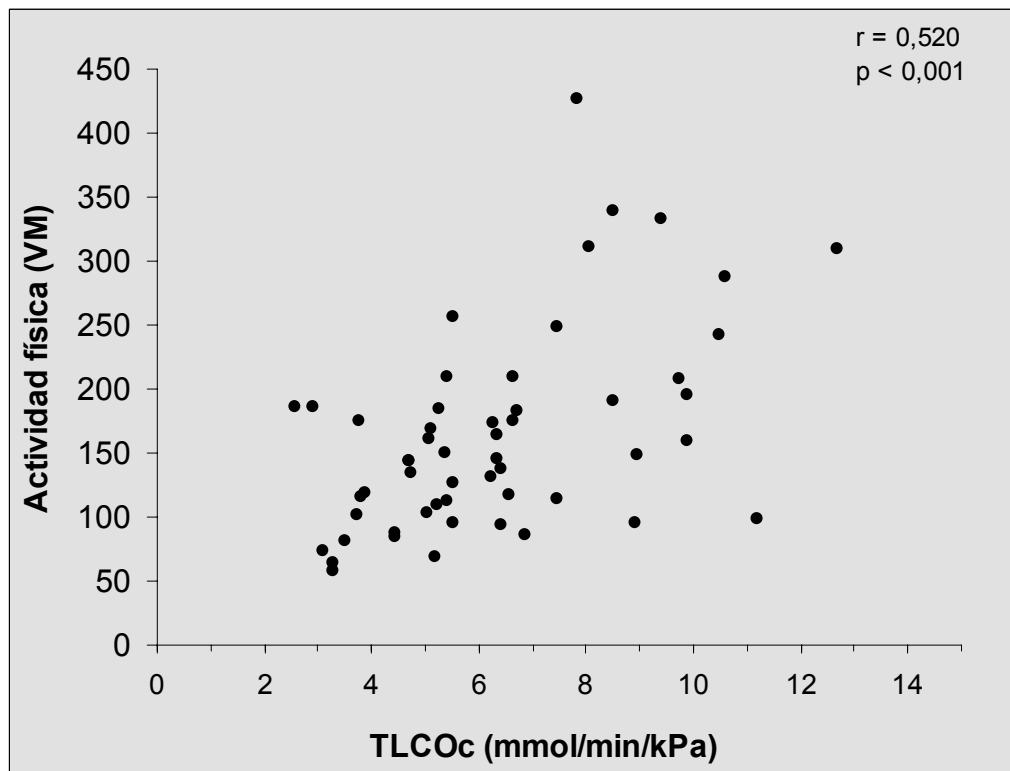


Figura 56. Relación entre el factor de transferencia de monóxido de carbono (TLCOc), expresado en valor absoluto, y la actividad física cotidiana en pacientes con EPOC

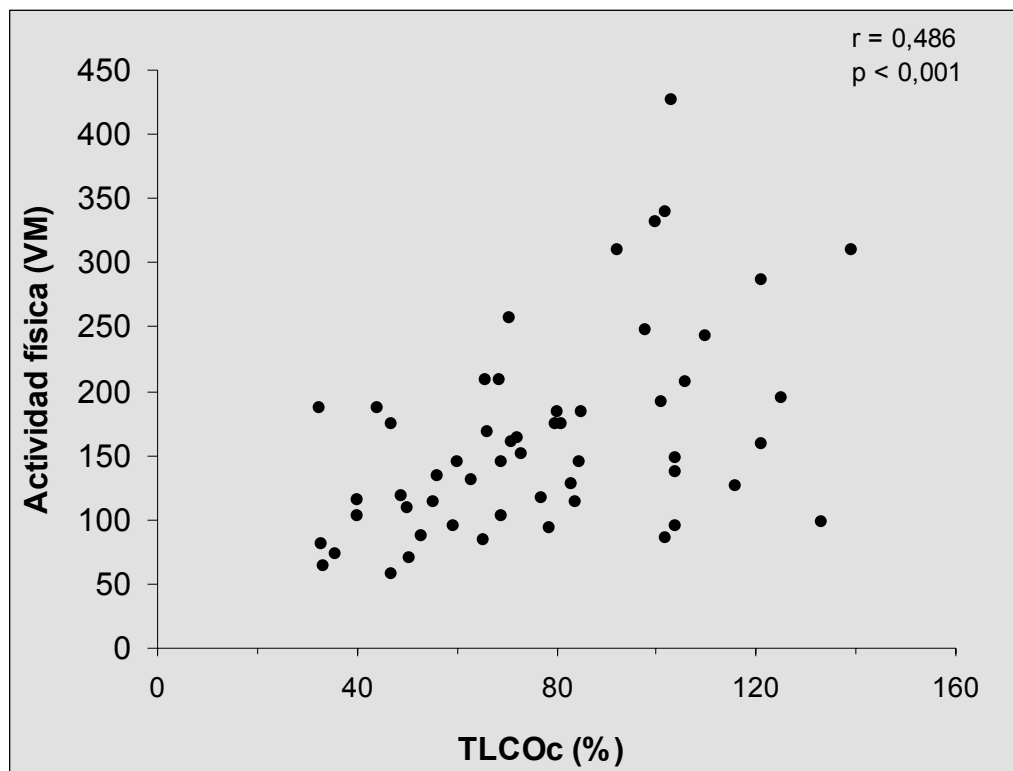


Figura 57. Relación entre el factor de transferencia de monóxido de carbono (TLCOc), expresado como porcentaje del valor predicho, y la actividad física cotidiana en pacientes con EPOC

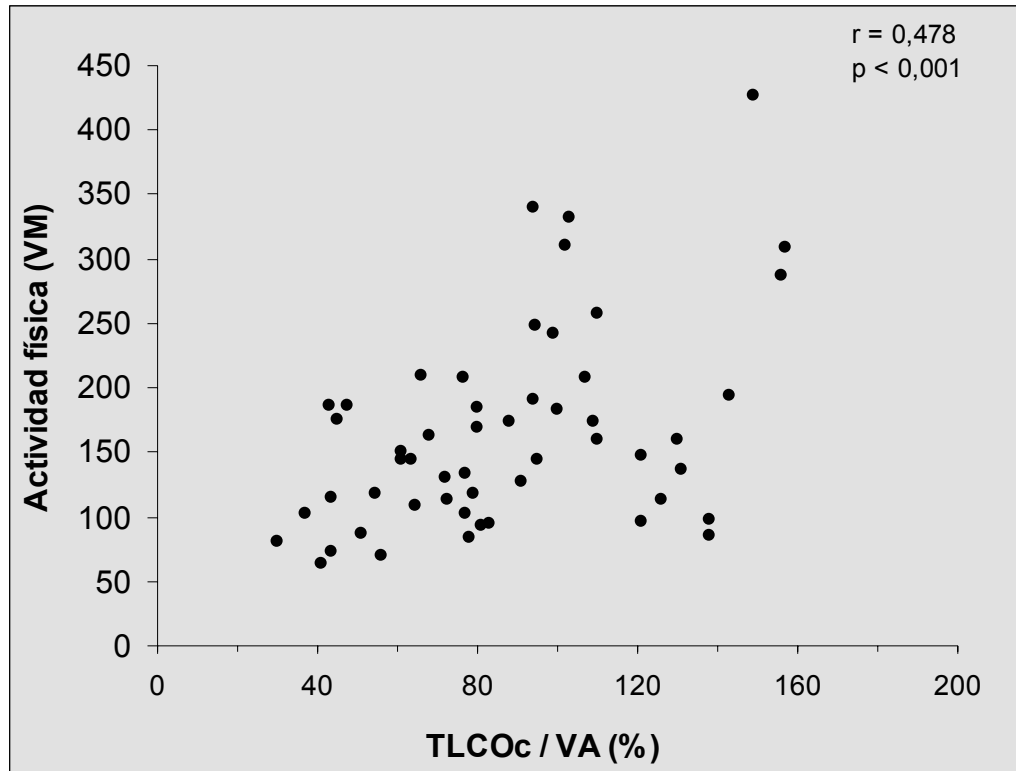


Figura 58. Relación entre el cociente factor de transferencia de monóxido de carbono/volumen alveolar (TLCOc/VA), expresado como porcentaje del predicho, y la actividad física cotidiana en pacientes con EPOC

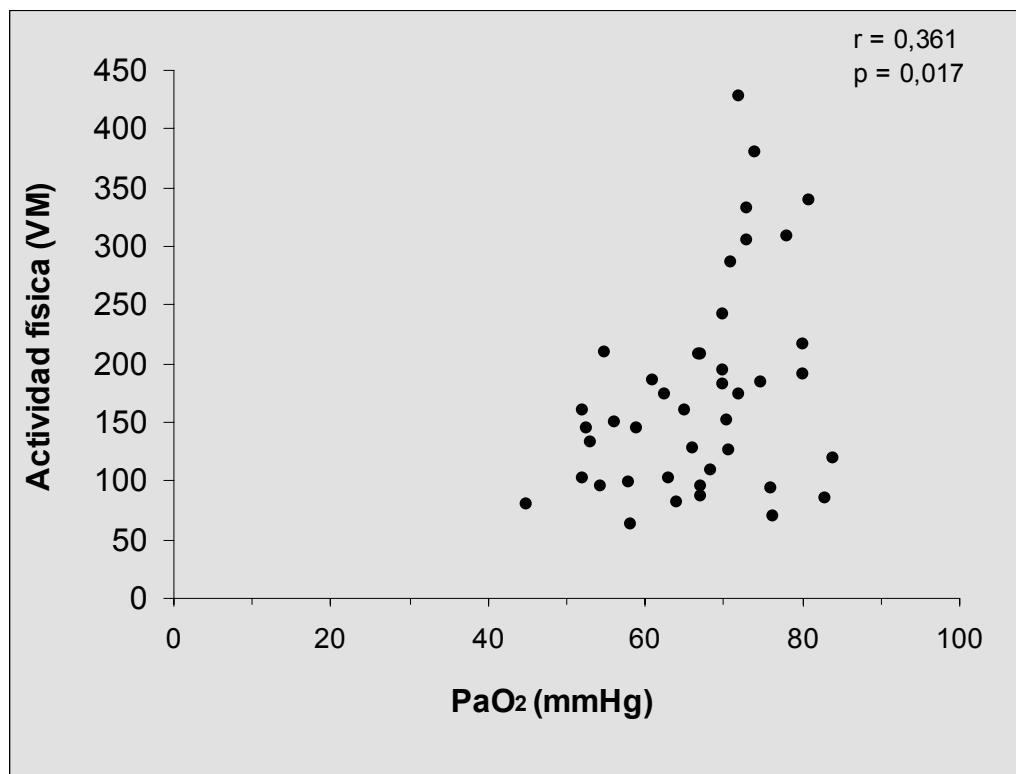


Figura 59. Relación entre la presión arterial de oxígeno (PaO₂) y la actividad física cotidiana en pacientes con EPOC

G. RELACIÓN ENTRE LA TOLERANCIA AL EJERCICIO Y LA ACTIVIDAD FÍSICA EN LA EPOC

1. Prueba de la caminata de seis minutos

a. Análisis de relación

Se ha encontrado una relación directamente proporcional entre la distancia recorrida en la prueba de la caminata de seis minutos y la actividad física evaluada mediante acelerómetro ($r=0,722$, $p<0,001$) (Figura 60). A su vez, el incremento de la puntuación de la disnea en la escala de Borg durante la realización de la caminata mantuvo una relación inversamente proporcional con la actividad física ($r=-0,386$ $p=0,018$) (Figura 61). Sin embargo, la disminución de la saturación de oxihemoglobina durante la caminata no se relacionó con la actividad física ($r=-0,191$ $p=0,258$).

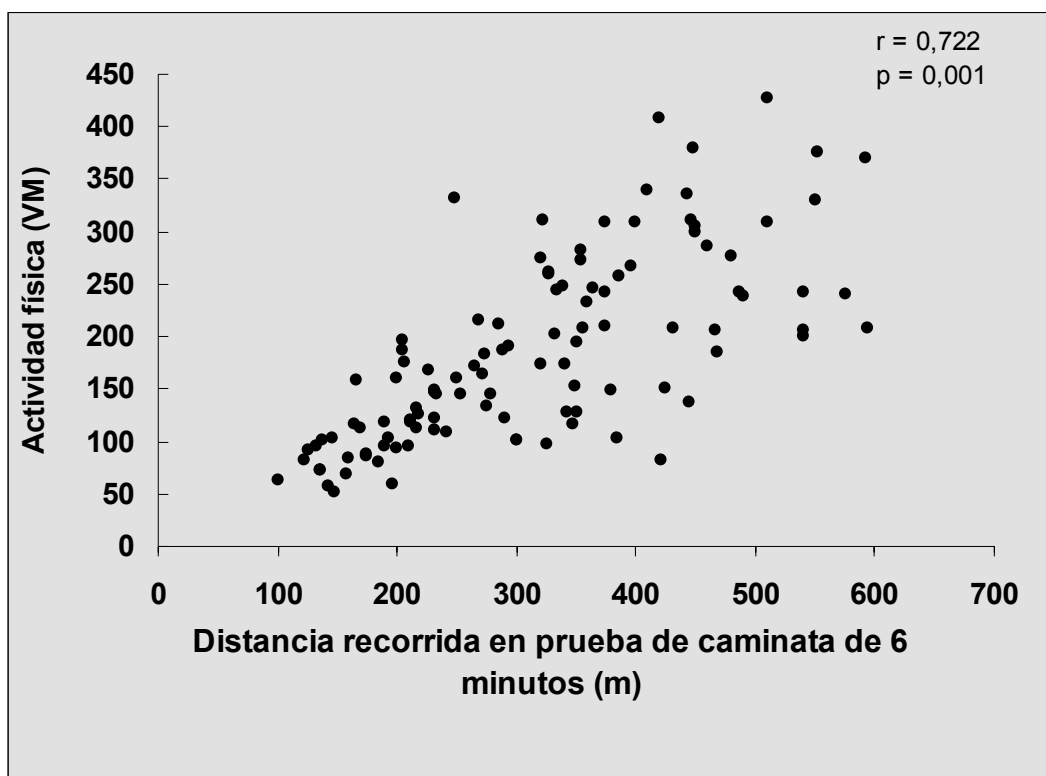


Figura 60. Relación entre la distancia recorrida en la prueba de la caminata de seis minutos y la actividad física cotidiana en pacientes con EPOC

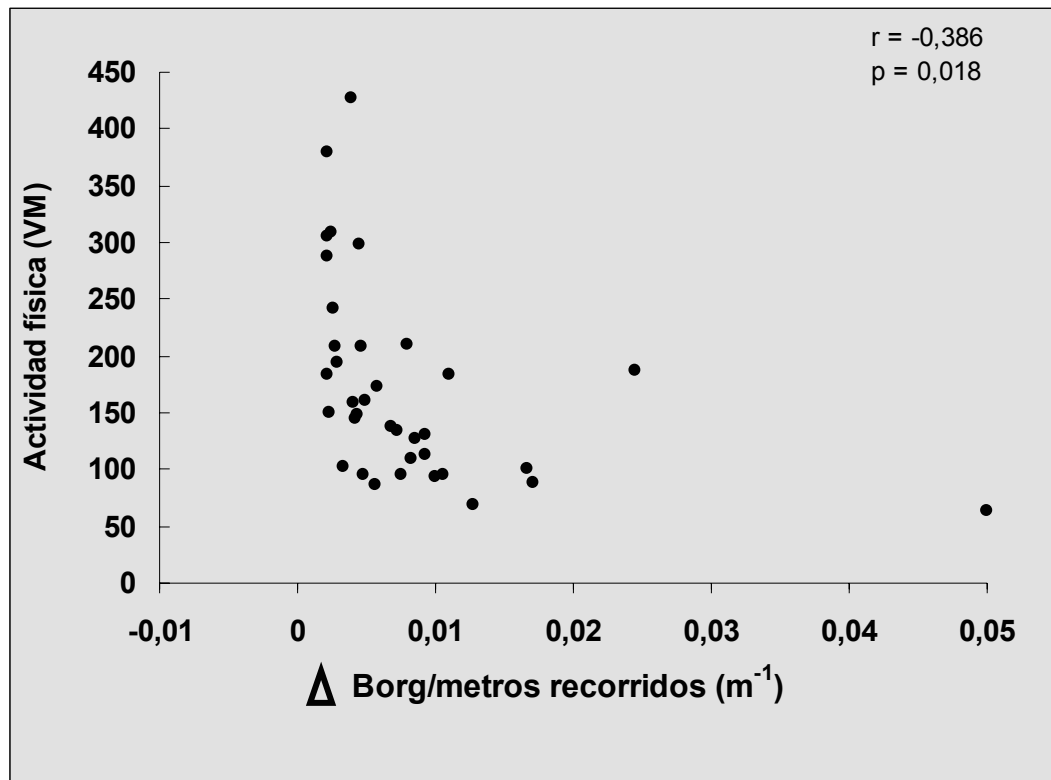


Figura 61. Relación entre el incremento de la disnea durante la prueba de la caminata de seis minutos (Δ Borg) y la actividad física cotidiana en pacientes con EPOC

b. Evaluación de la actividad física como alternativa a la prueba de la caminata en el índice BODE

Debido a la estrecha relación entre la distancia recorrida en la prueba de la caminata de seis minutos y la medida de la actividad física realizada mediante un acelerómetro, se evaluó si esta última variable podría sustituir a la primera en la determinación del índice BODE. Como se puede apreciar en la figura 62, existen diferencias significativas en la medida del vector magnitud en función de la puntuación asignada a los pacientes con EPOC por la distancia recorrida en la prueba de la caminata de seis minutos.

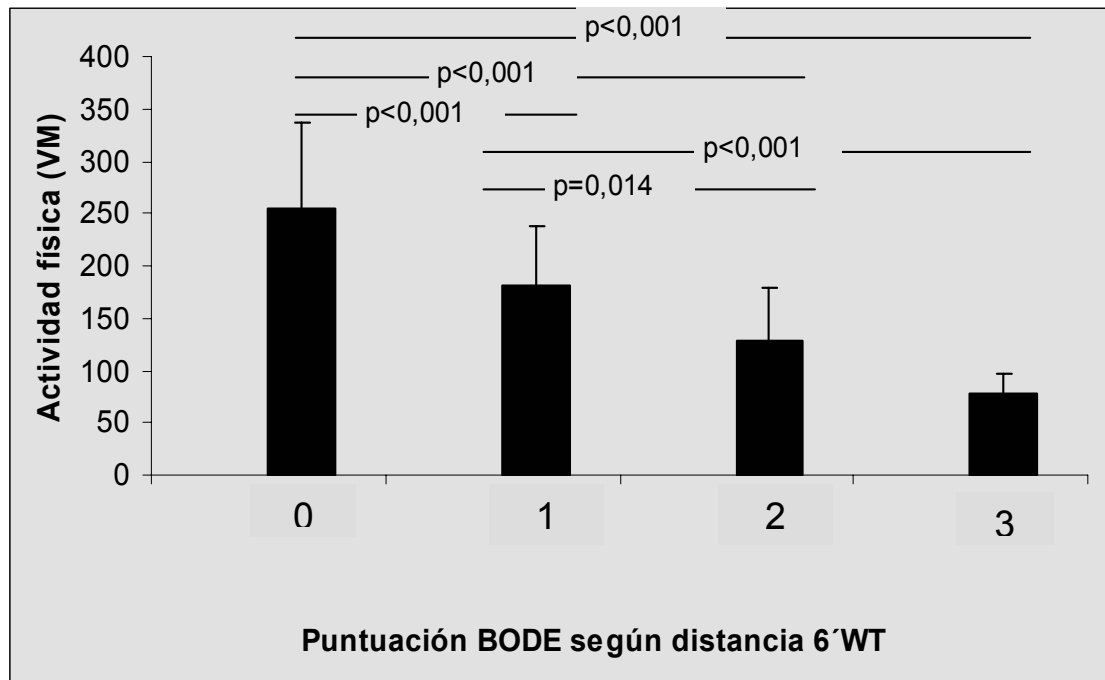


Figura 62. Actividad física desarrollada por pacientes con EPOC en función de la puntuación obtenida en el índice BODE para la distancia recorrida en la prueba de la caminata de seis minutos (6'WT)

Con objeto de establecer puntos de corte de la actividad física para las diferentes puntuaciones de la distancia caminada en el índice BODE, se estimaron los límites inferior y superior de confianza al 95% para el vector magnitud (Tabla 22). En función de dichos intervalos de confianza, se ha seleccionado de forma totalmente arbitraria 100, 150 y 210 unidades del vector magnitud como los puntos de corte que mejor discriminan entre los diferentes niveles de puntuación de la distancia recorrida en el índice BODE (Tabla 22).

Tabla 22. Intervalo de confianza al 95% para el vector magnitud en función de la puntuación obtenida por los pacientes con EPOC en el índice BODE por la distancia recorrida en la prueba de la caminata de los seis minutos. En la columna de la derecha se muestran los puntos de corte seleccionados como mejor discriminantes entre grupos

Puntuación BODE	Intervalo de confianza para el 95% para el vector magnitud		Punto de corte para el vector magnitud
	Límite inferior	Límite superior	
0	230	280	
1	158	203	210
2	109	147	150
3	66	92	100

Una vez elegidos estos puntos de corte para el vector magnitud, se evaluó la concordancia entre la puntuación del índice BODE obtenida a partir de la distancia recorrida en la prueba de la caminata de seis minutos y la que le correspondería en función de la actividad física cotidiana registrada mediante un acelerómetro (Tabla 23).

Sesenta de los 110 pacientes evaluados (55 %) fueron clasificados de forma concordante según ambos criterios. Sin embargo, 50 pacientes fueron puntuados de forma incorrecta cuando se utilizó la actividad física como alternativa a la distancia recorrida en la prueba de la caminata de seis minutos. La puntuación establecida a partir del registro de la actividad física sobreestimó la gravedad de la enfermedad en 33 pacientes (30%) y la subestimó en los 17 restantes (15%). En definitiva, la concordancia entre la clasificación de los

enfermos realizada por los dos procedimientos es baja (coeficiente Kappa=0,375).

Tabla 23. Análisis de la concordancia entre la puntuación asignada en el índice BODE por la distancia recorrida en la prueba de la caminata de seis minutos y la que le correspondería por el registro de la actividad física. En la tabla se muestra el número de pacientes y su porcentaje entre paréntesis

		Distancia recorrida en la prueba de la caminata			
		0 (≥ 350 m)	1 (250-349 m)	2 (150-249 m)	3 (≤149 m)
Actividad física cotidiana	0 (VM >210)	27 (64%)	8 (30%)	1 (3%)	-
	1 (VM: 150-209)	10 (24%)	10 (37%)	6 (19%)	-
	2 (VM: 100-149)	4 (9%)	8 (39%)	15 (48%)	2 (20%)
	3 (VM ≤ 100)	1 (2%)	1 (4%)	9 (29%)	8 (80%)

Abreviaturas: VM=vector magnitud; m=metros

2. Prueba de ejercicio cardio-respiratorio progresivo

En la tabla 24, se muestran los resultados del análisis de relación entre los principales parámetros de la prueba de ejercicio cardio-respiratoria progresivo y la actividad física cotidiana.

La magnitud de la actividad física mantiene una relación directamente proporcional con la tolerancia al ejercicio, expresada tanto en términos de potencia pico (Figura 63), consumo de oxígeno pico (Figuras 64-66) o umbral anaeróbico (Figura 67).

De entre las variables respiratorias, la actividad física se relaciona de forma directamente proporcional con la ventilación pico (Figura 68), frecuencia respiratoria pico (Figura 69), volumen corriente pico (Figura 70) y saturación de oxihemoglobina pico (Figura 71).

En los pacientes con EPOC de nuestro estudio, los únicos factores cardiovasculares relacionados con la actividad física resultaron ser el grado de entrenamiento, valorado mediante la pendiente de respuesta cardiovascular (Figura 72), y la capacidad eyectiva del ventrículo izquierdo, estimada a partir del pulso de oxígeno pico (Figura 73).

Tabla 24. Análisis de relación entre los principales parámetros de la prueba de ejercicio cardio-respiratorio progresivo y la actividad física

Parámetro	r	p
V_D/V_T basal (%)	-0,405	0,001
$\dot{V}O_2$ basal (mL/min)	-0,105	NS
RER basal	0,091	NS
HR basal (min^{-1})	-0,50	NS
SpO ₂ basal (%)	0,249	NS
W pico (wat)	0,513	<0,001
VE pico (L/min)	0,501	<0,001
BR (%)	0,054	NS
f pico (min^{-1})	0,305	0,019
VT pico (mL)	0,281	0,031
EqCO ₂ pico	-0,244	NS
EqO ₂ pico	-0,076	NS
V_D/V_T pico (%)	-0,191	NS
HR pico (min^{-1})	0,232	NS
HRR (%)	-0,190	NS
HR slope (1/mL/Kg)	-0,296	0,024
O ₂ /HR pico (mL)	0,372	0,004
$\dot{V}O_2$ pico (mL/min)	0,542	<0,001
$\dot{V}O_2$ pico (%)	0,607	<0,001
$\dot{V}O_2$ pico (mL/min/Kg)	0,570	<0,001
$\dot{V}O_2$ slope (mL/min/wat)	-0,123	NS
AT (% $\dot{V}O_2$ max)	0,472	0,005
SpO ₂ pico (%)	0,282	0,043

Abreviaturas: V_D/V_T =Cociente espacio muerto-volumen corriente; $\dot{V}O_2$ =Consumo de oxígeno; RER=Cociente de intercambio respiratorio; HR=frecuencia cardiaca; SpO₂=Saturación arterial de oxihemoglobina; W=potencia; VE=Ventilación minuto; BR=Reserva ventilatoria; f=Frecuencia respiratoria; VT=Volumen corriente; EqCO₂=Equivalente ventilatorio de dióxido de carbono; EqO₂=Equivalente ventilatorio de oxígeno; HRR=Reserva cardiaca; HR slope=Pendiente de la respuesta cardiovascular; O₂/HR=Pulso de oxígeno; AT=Umbral anaeróbico; NS=no significativo

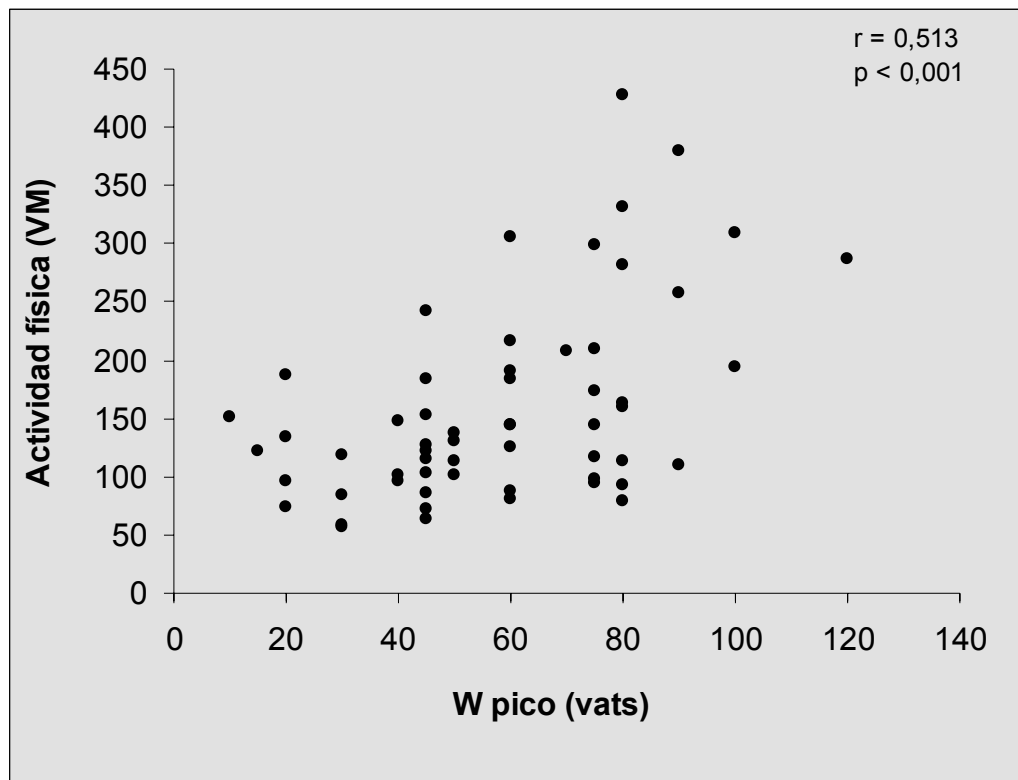


Figura 63. Relación entre la potencia pico y la actividad física cotidiana

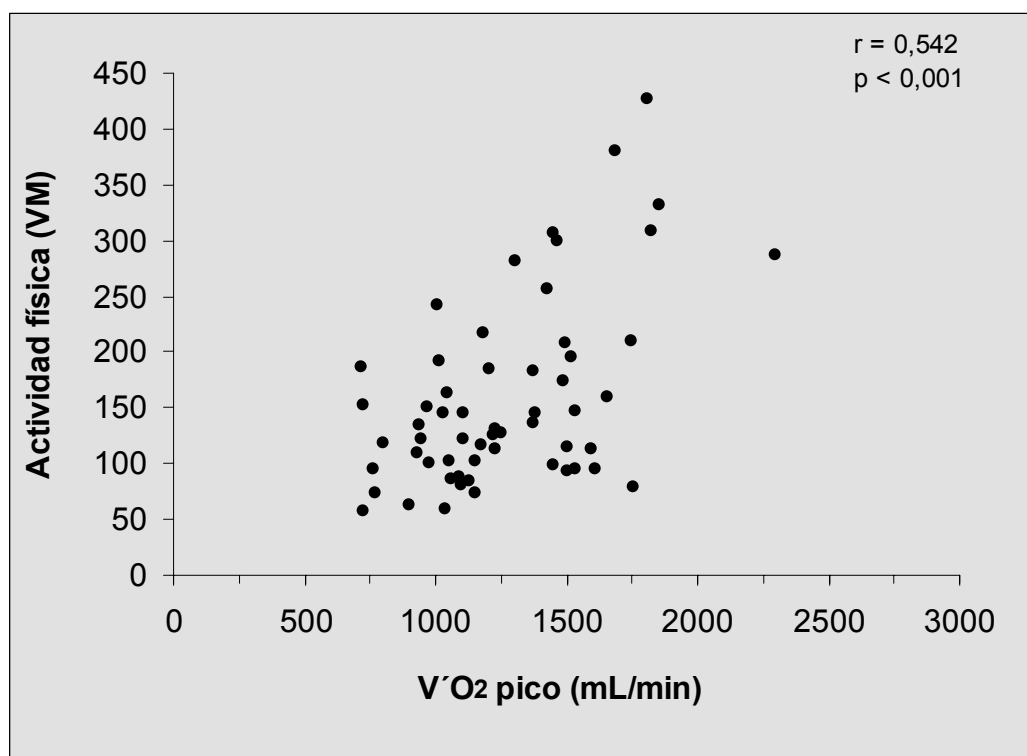


Figura 64. Relación entre el consumo de oxígeno pico, expresado en valor absoluto, y la actividad física cotidiana

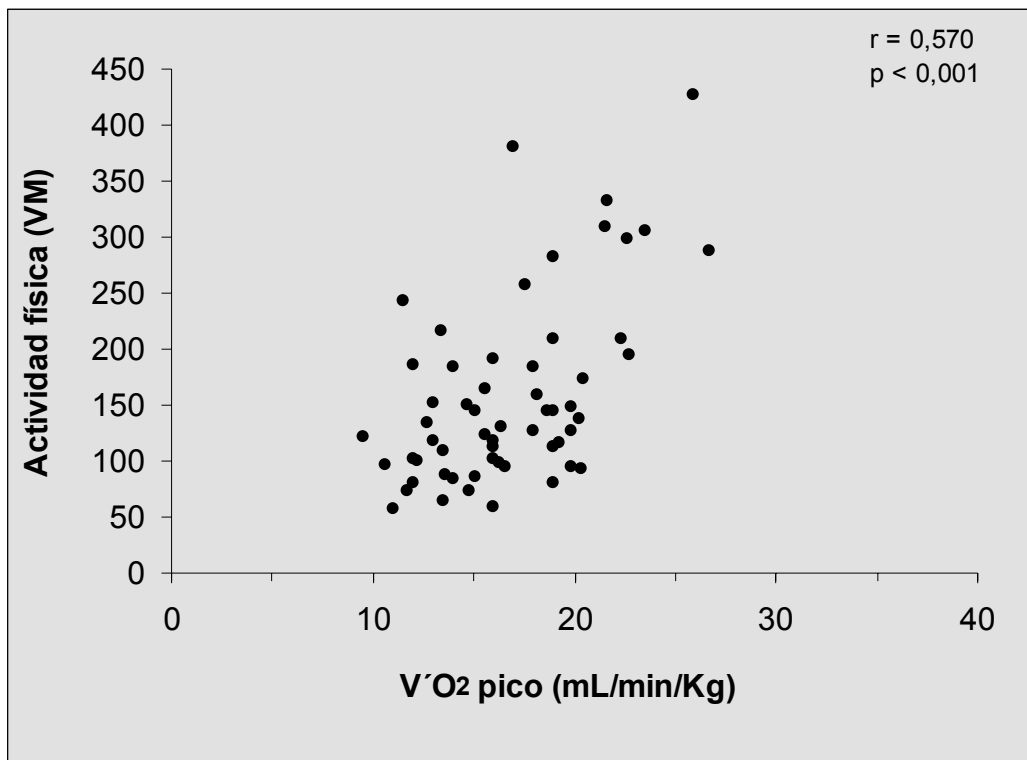


Figura 65. Relación entre el consumo de oxígeno pico, corregido por el peso corporal, y la actividad física cotidiana

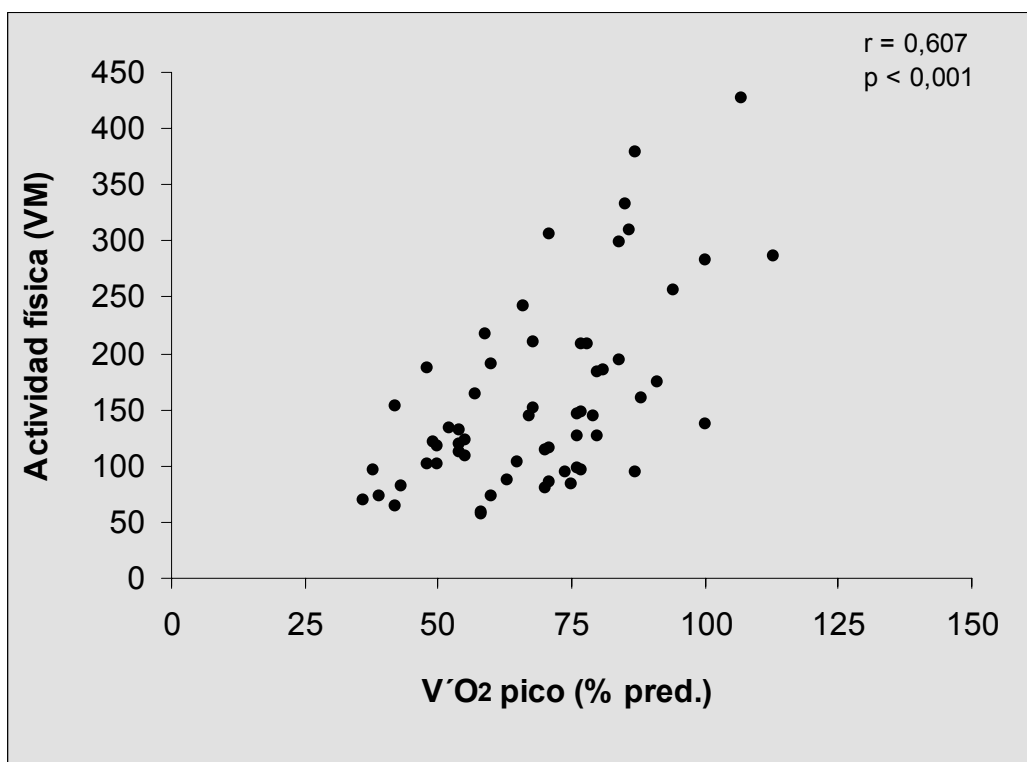


Figura 66. Relación entre el consumo de oxígeno pico, expresado como porcentaje de su valor de referencia, y la actividad física cotidiana

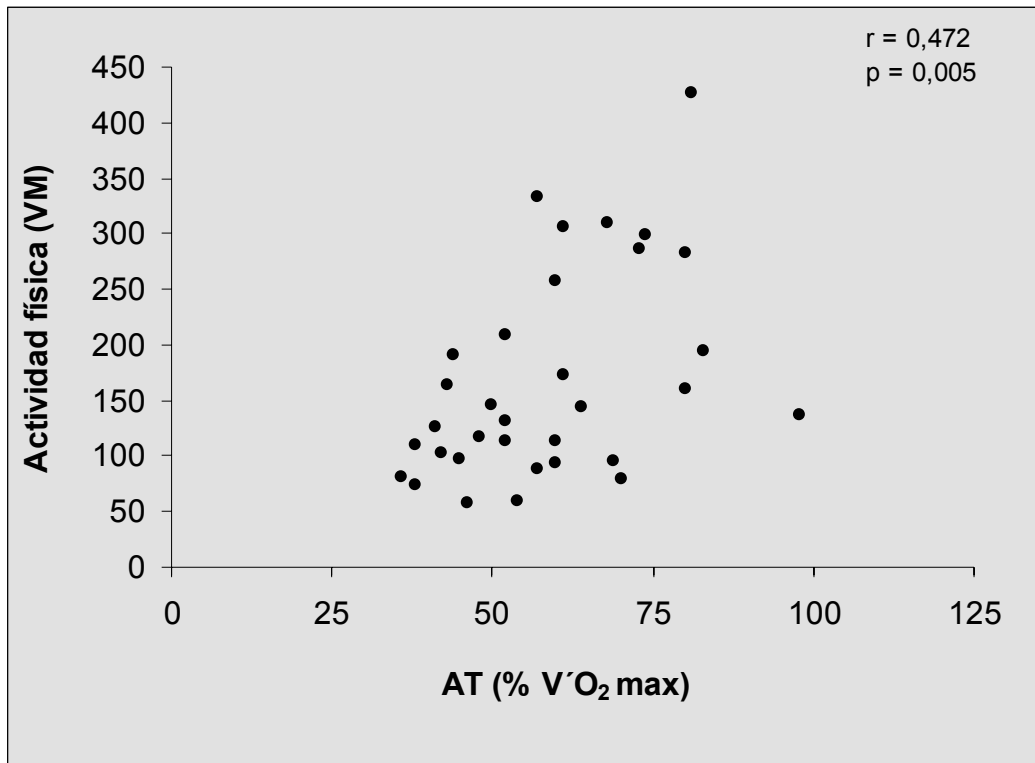


Figura 67. Relación entre el umbral anaeróbico (AT) y la actividad física cotidiana

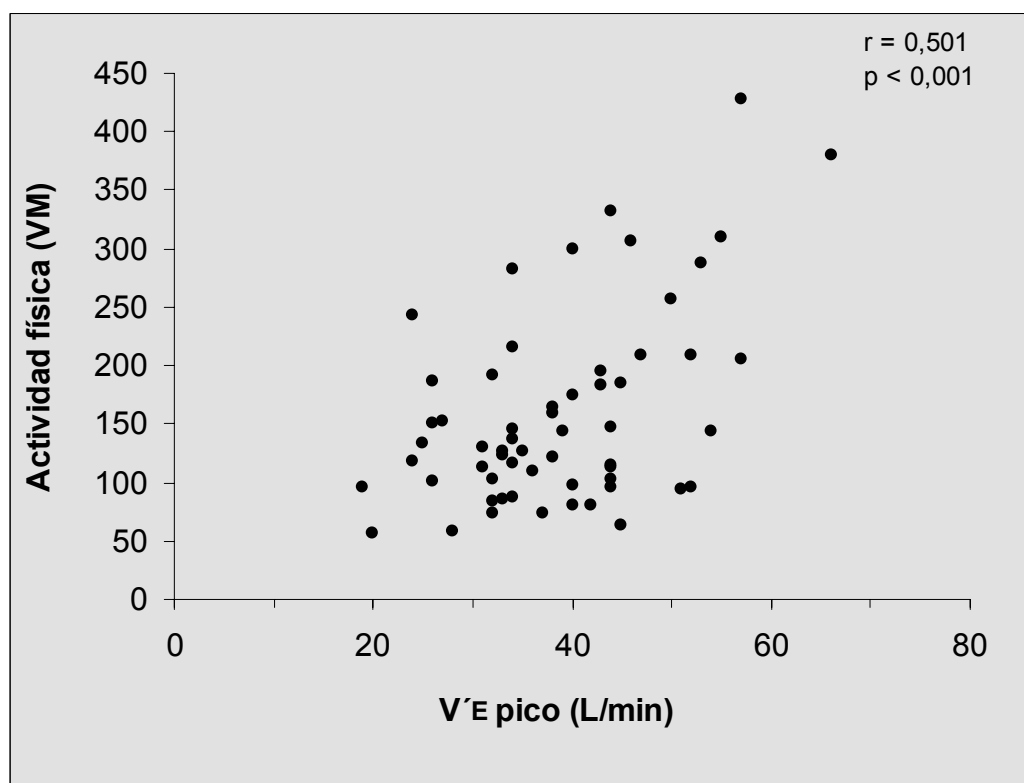


Figura 68. Relación entre la ventilación minuto pico y la actividad física cotidiana

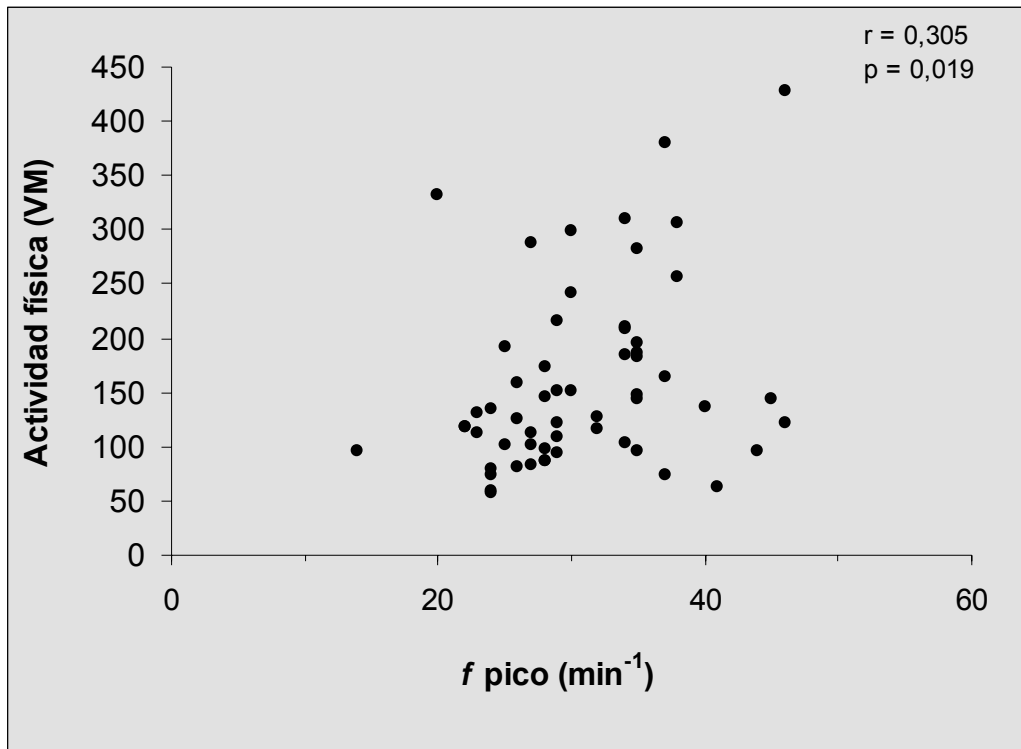


Figura 69. Relación entre la frecuencia respiratoria (f) pico y la actividad física cotidiana

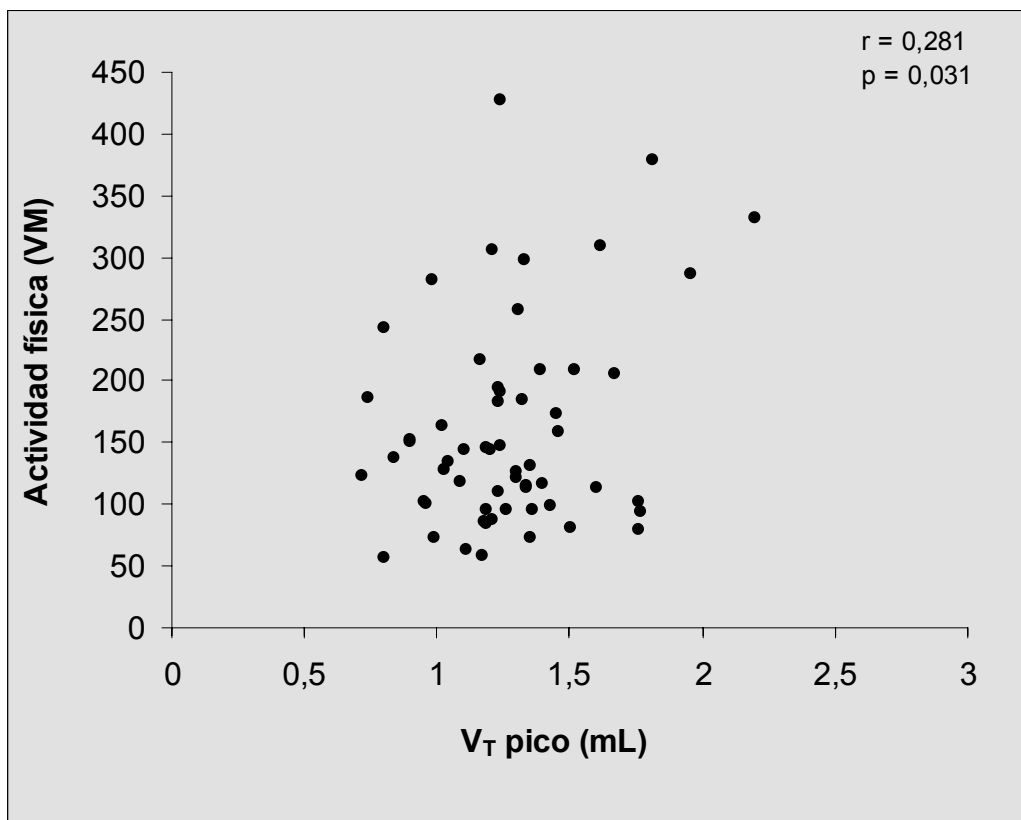


Figura 70. Relación entre el volumen corriente pico y la actividad física

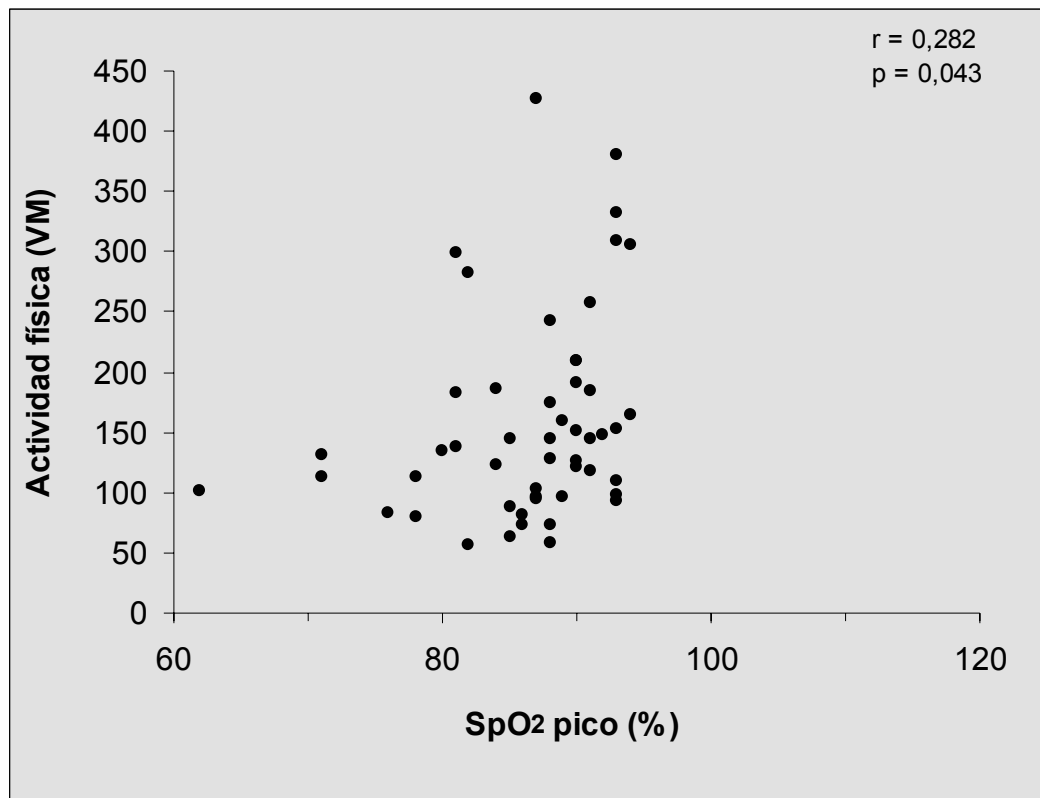


Figura 71. Relación entre la saturación de oxihemoglobina pico y la actividad física cotidiana

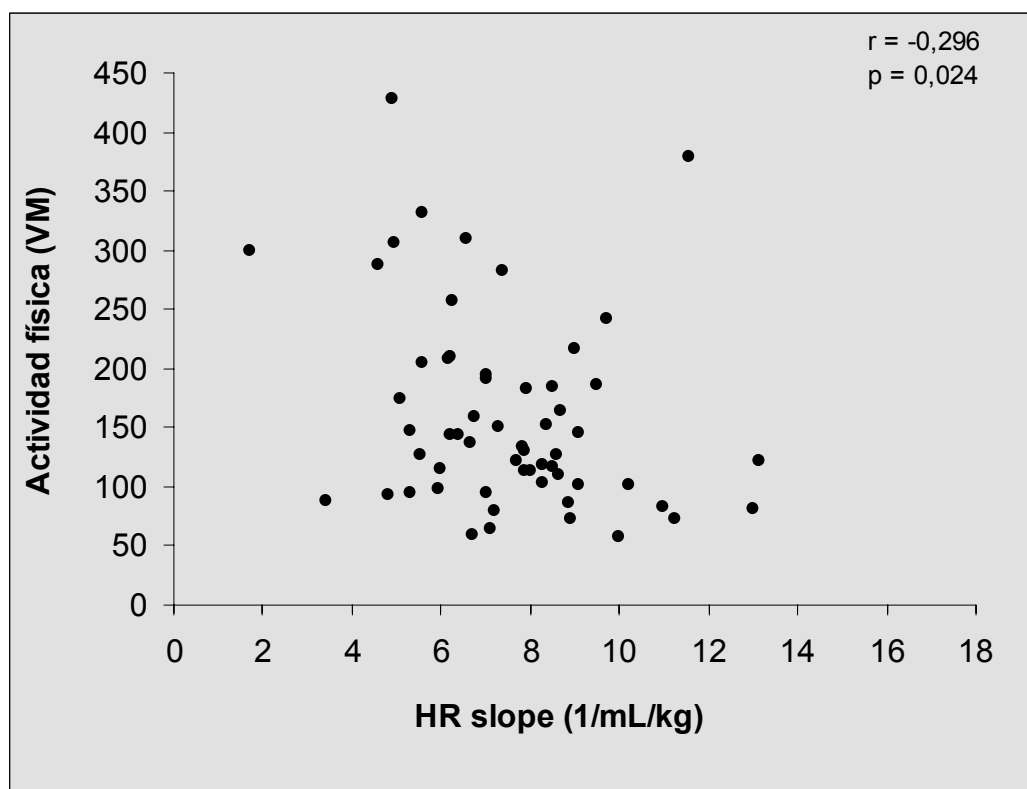


Figura 72. Relación entre la pendiente de respuesta cardiovascular (HR slope) y la actividad física

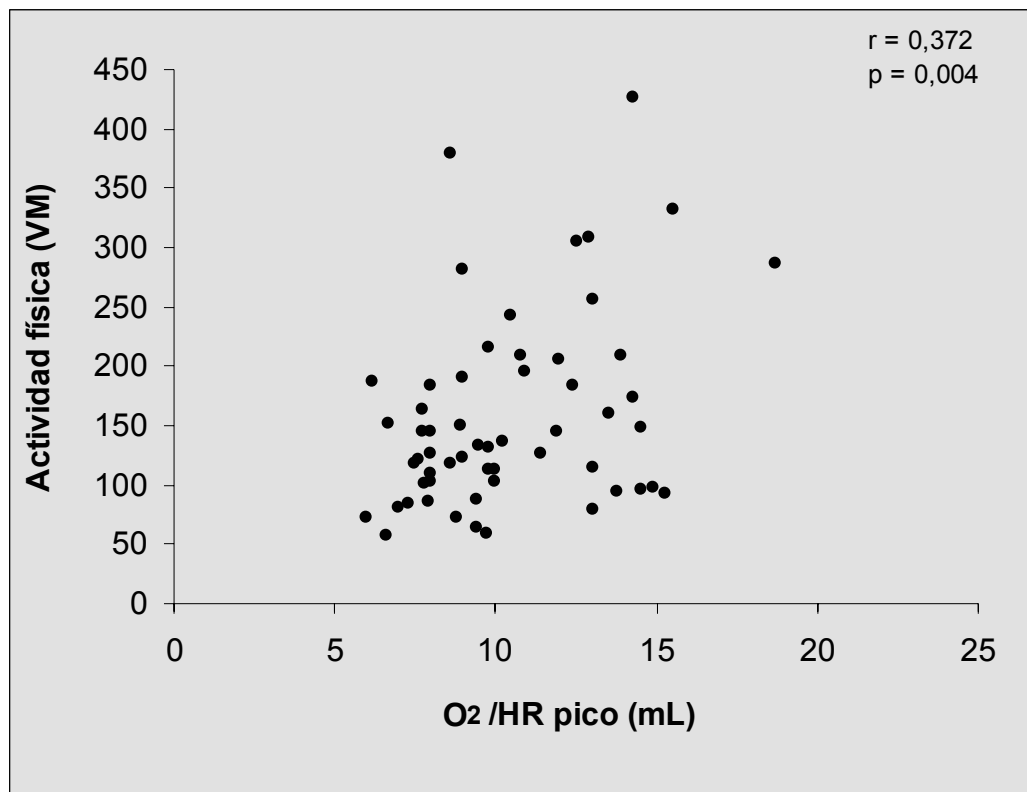


Figura 73. Relación entre el pulso de oxígeno (O₂/HR) pico y la actividad física cotidiana

a. Relación entre el desarrollo de hiperinsuflación dinámica y la actividad física cotidiana

La actividad física cotidiana fue menor en los 51 pacientes con EPOC que desarrollaron hiperinsuflación dinámica durante el ejercicio que en aquellos que no lo hicieron (137 ± 57 vs. 299 ± 91 unidades; $p < 0,001$) (Figura 75).

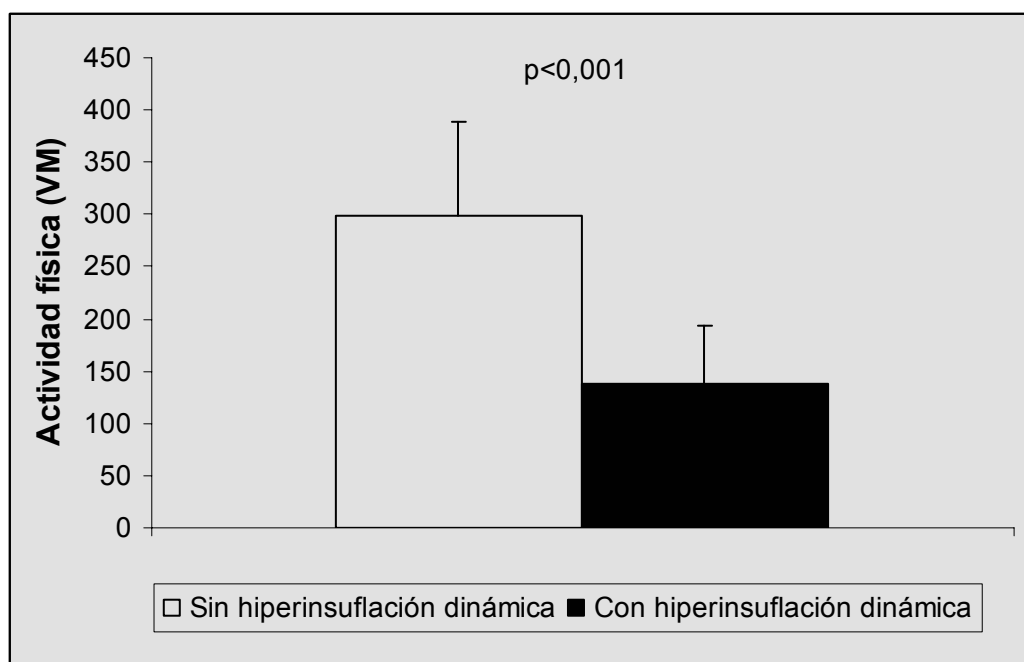


Figura 75. Comparación de la actividad física cotidiana entre los pacientes con EPOC que desarrollaron hiperinsuflación dinámica y los que no lo hacían

De forma cuantitativa, también se comprueba que la intensidad de la hiperinsuflación dinámica condiciona la actividad física cotidiana. El incremento de los volúmenes pulmonares tele-espiratorio y tele-inspiratorio mantiene una relación inversamente proporcional con la magnitud de la actividad física (Figuras 76 y 77).

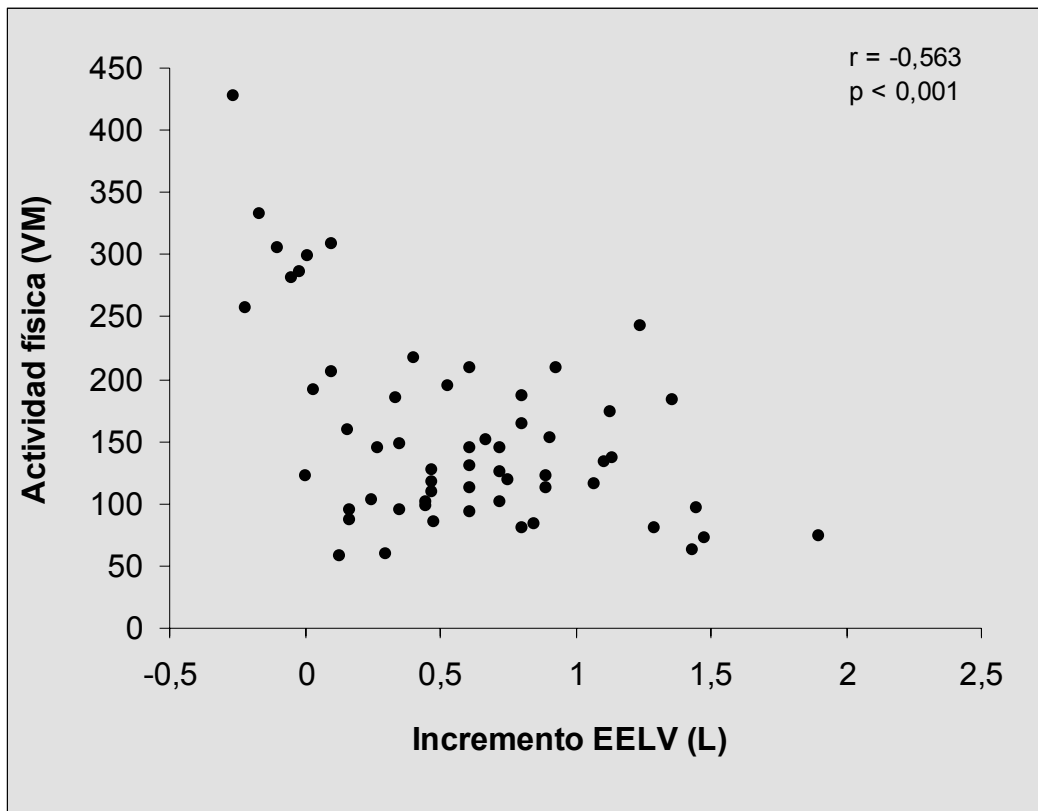


Figura 76. Relación entre la magnitud de incremento del volumen pulmonar tele-espiratorio (EELV) y la actividad física cotidiana en la EPOC

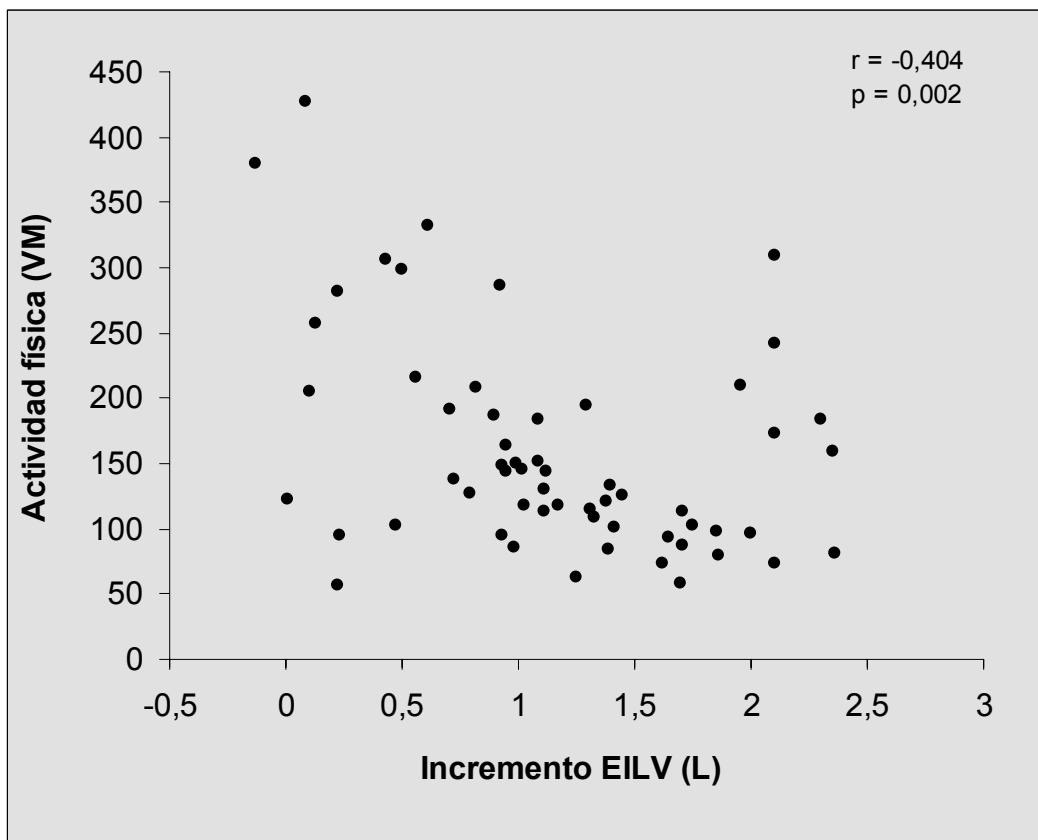


Figura 77. Relación entre la magnitud de incremento del volumen pulmonar tele-inspiratorio (EILV) y la actividad física cotidiana en la EPOC

3. Prueba de ejercicio de carga constante

La resistencia al ejercicio, valorada mediante el tiempo límite durante una prueba de ejercicio de carga constante, también alcanza una relación directamente proporcional con la intensidad de la actividad física realizada por pacientes con EPOC ($r=0,633$, $p<0,001$) (Figura 78).

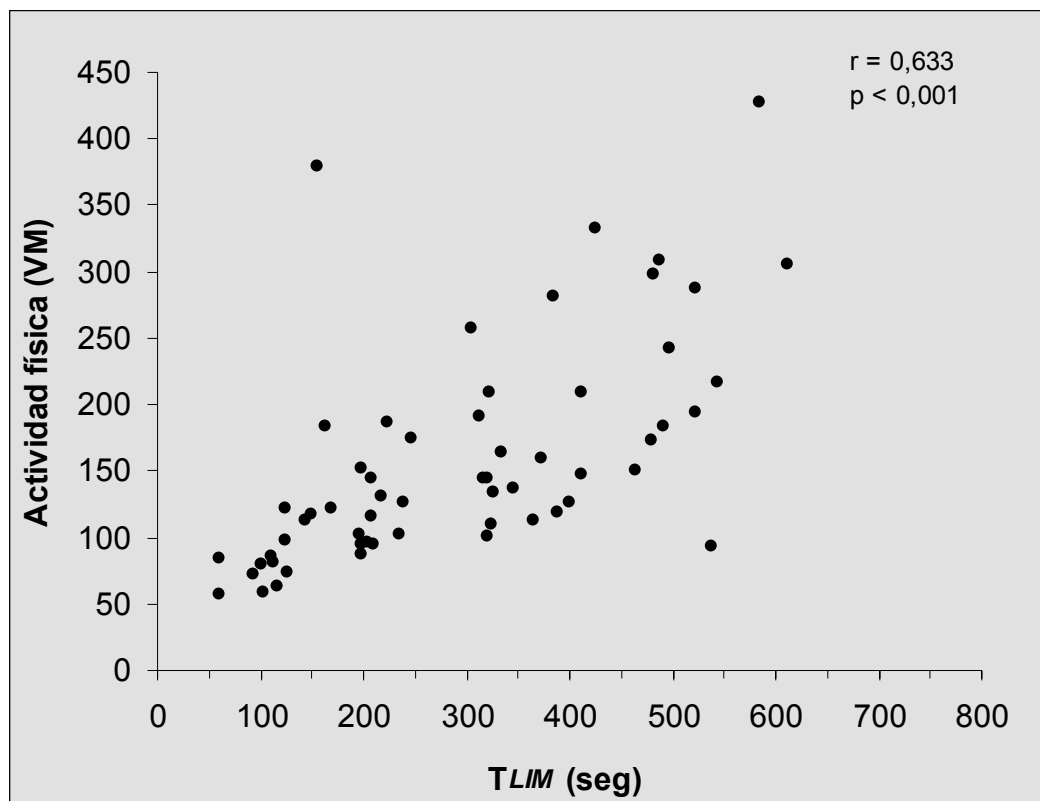


Figura 78. Relación entre el tiempo límite (T_{LIM}) durante un ejercicio de carga constante y la actividad física cotidiana

H. RELACIÓN ENTRE EL GRADO DE ATENUACIÓN DEL PARÉNQUIMA PULMONAR Y LA ACTIVIDAD FÍSICA COTIDIANA

1. Atenuación del parénquima pulmonar en función de la gravedad de la EPOC

- Clasificación GOLD

Ya que en el estadio I de la clasificación GOLD se incluyeron relativamente pocos pacientes, se decidió asociar los estadios I y II para la comparación de las densidades radiológicas de los campos pulmonares (tabla 25).

La atenuación de los lóbulos inferiores resultó ser significativamente menor en los pacientes con enfermedad grave y muy grave que en las formas leve-moderadas, tanto en inspiración como en espiración máximas. Los pacientes con enfermedad grave también tienen una menor atenuación de lóbulos superiores en espiración que aquellos con enfermedad leve-moderada.

Tabla 25. Comparación de las densidades medias de atenuación del parénquima pulmonar en función de la gravedad de la EPOC, según la clasificación GOLD

Área	GOLD I-II	GOLD III	GOLD IV
LS inspiración, UH	-922 ± 24	-938 ± 19 †	-943 ± 14
LS espiración, UH	-904 ± 26	-922 ± 26	-931 ± 15
LS E/I, %	98 ± 1	98 ± 1	99 ± 1
LI inspiración, UH	-915 ± 22	-929 ± 18 †	-938 ± 15 †
LI espiración, UH	-893 ± 25	-913 ± 23 †	-919 ± 14 †
LI E/I, %	98 ± 1	98 ± 1	98 ± 2
L sup/inf inspiración, %	101 ± 1	101 ± 2	101 ± 2
L sup/inf espiración, %	101 ± 2	101 ± 2	101 ± 2

Abreviaturas: LS=lóbulos superiores; LI=lóbulos inferiores; E/I=relación espiración/inspiración; UH=unidades Hounsfield; † p <0,05 vs GOLD I-II

- Índice BODE

También se comparó el grado de atenuación media del parénquima pulmonar entre los cuartiles del índice BODE, no encontrando diferencias significativas entre ambos (Tabla 26).

Tabla 26. Comparación de las densidades medias de atenuación del parénquima pulmonar en función de la gravedad de la EPOC, según los cuartiles del índice BODE

Área	BODE I	BODE II	BODE III	BODE IV
LS inspiración, UH	-925 ± 29	-939 ± 17	-932 ± 15	-937 ± 26
LS espiración, UH	-906 ± 32	-925 ± 22	-912 ± 23	-923 ± 30
LS E/I, %	98 ± 1	99 ± 1	98 ± 2	98 ± 1
LI inspiración, UH	-918 ± 27	-927 ± 14	-925 ± 21	-931 ± 22
LI espiración, UH	-895 ± 30	-908 ± 12	-907 ± 28	-920 ± 27
LI E/I, %	97 ± 2	98 ± 1	98 ± 1	99 ± 1
L sup/inf inspiración, %	101 ± 1	101 ± 2	101 ± 2	101 ± 2
L sup/inf espiración, %	101 ± 2	102 ± 2	101 ± 2	100 ± 2

Abreviaturas: LS=lóbulos superiores; LI=lóbulos inferiores; E/I=relación espiración/inspiración; UH=unidades Hounsfield

2. Relación entre actividad física cotidiana y la atenuación de densidad del parénquima pulmonar

La intensidad de daño del parénquima pulmonar, evaluado mediante el análisis de densidad de atenuación por TCAR, se relacionó con la actividad física realizada por los pacientes con EPOC (Tabla 27). En concreto, se halló una relación directamente proporcional entre la atenuación de lóbulos inferiores, tanto en inspiración como en espiración, y la magnitud del vector desplazamiento del acelerómetro (Figuras 78 y 79). También se identificó una relación significativa entre el cociente de atenuación de lóbulos superiores/lóbulos inferiores en inspiración y la actividad física cotidiana (Figura 80).

Tabla 27. Análisis de relación entre las densidades medias de atenuación del parénquima pulmonar y la actividad física cotidiana

Área	r	p
LS inspiración, UH	0,092	NS
LS espiración, UH	0,105	NS
LS E/I, %	-0,072	NS
LI inspiración, UH	0,303	0,023
LI espiración, UH	0,333	0,012
LI E/I, %	-0,160	NS
L sup/inf inspiración, %	0,268	0,046
L sup/inf espiración, %	0,160	NS

Abreviaturas: LS=lóbulos superiores; LI=lóbulos inferiores; E/I=relación espiración/inspiración; UH=unidades Hounsfield; r=coeficiente de correlación de Pearson; NS=no significativo

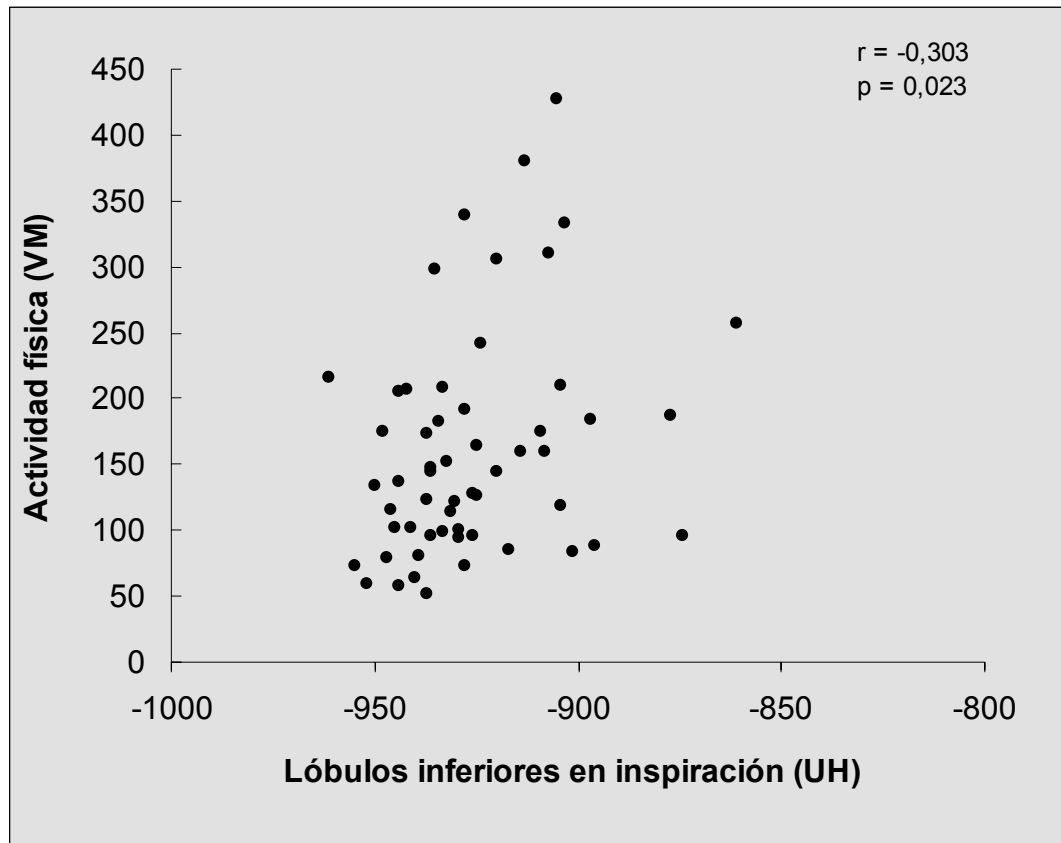


Figura 78. Relación entre la densidad media de atenuación de los lóbulos inferiores en inspiración y la actividad física cotidiana en los pacientes con EPOC

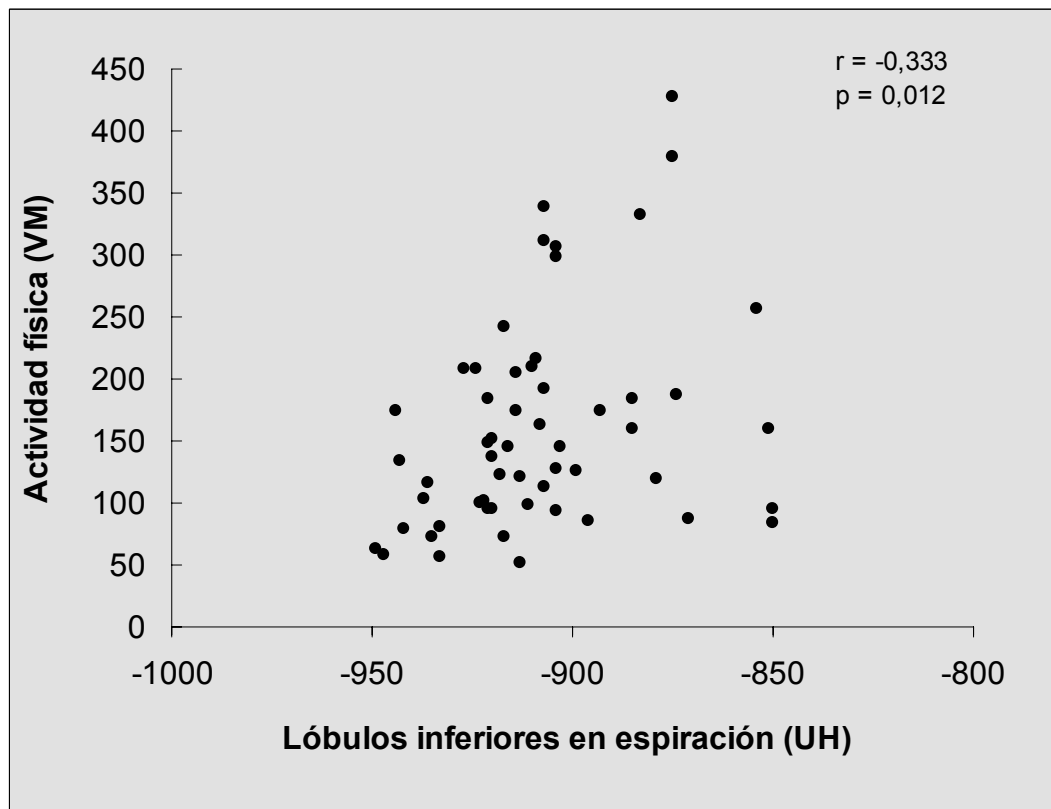


Figura 79. Relación entre la densidad media de atenuación de los lóbulos inferiores en espiración y la actividad física cotidiana en los pacientes con EPOC

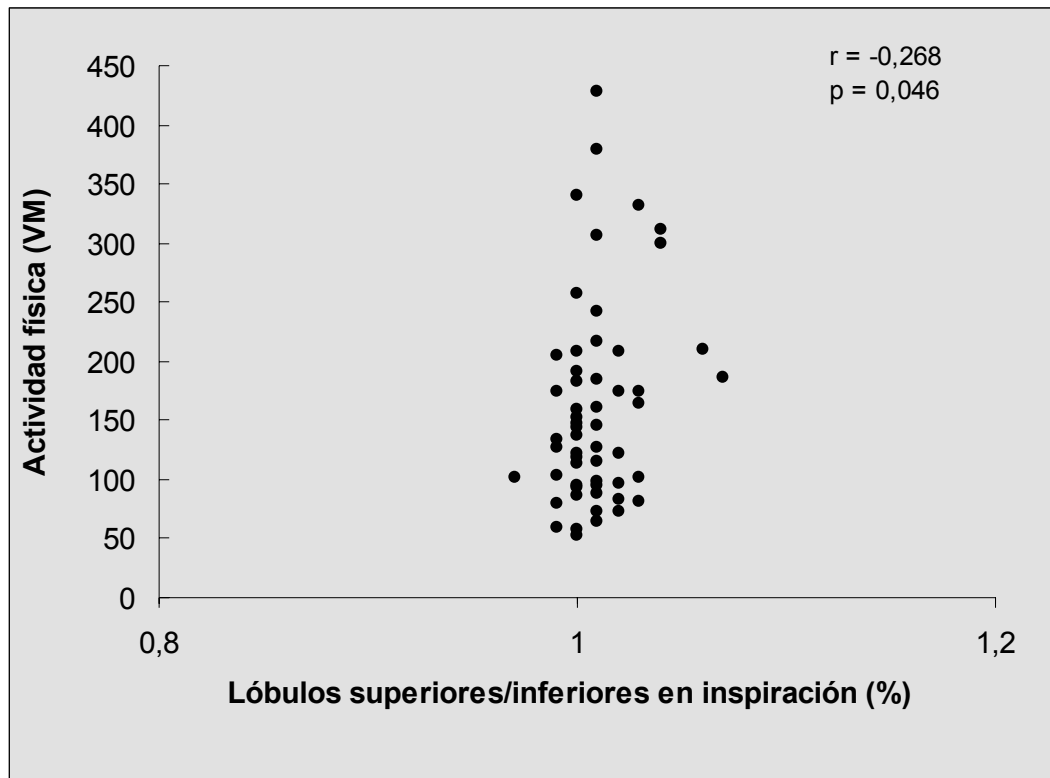


Figura 80. Relación entre el cociente de atenuación de lóbulos superiores/lóbulos inferiores en inspiración y la actividad física cotidiana en los pacientes con EPOC

I. RELACIÓN ENTRE PARÁMETROS INFLAMATORIOS Y DE ESTRÉS OXIDATIVO Y LA ACTIVIDAD FÍSICA COTIDIANA

1. Inflamación y estrés oxidativo en función de la gravedad de la EPOC

- Clasificación GOLD

Debido al escaso número de pacientes incluidos en el estadio I, para la comparación de los marcadores inflamatorios y de estrés oxidativo en el condensado del aire exhalado, también se agruparon los pacientes con EPOC leve-moderada (Tabla 28).

En los pacientes con EPOC muy grave, se detectó un nivel inflamatorio más acentuado que en los otros grupos, caracterizado por unas concentraciones más elevadas de receptor soluble 1 del factor de necrosis tumoral alfa (TNFalfa-IR) y de interleucina 6 (IL-6) en el condensado del aire exhalado. Por el contrario, la concentración de 8-isoprostano en el condensado del aire exhalado no alcanzó diferencias significativas entre los distintos niveles de gravedad de la enfermedad.

Tabla 28. Concentraciones en condensado del aire exhalado de algunos marcadores inflamatorios y de estrés oxidativo en función de la gravedad de la EPOC, según la clasificación GOLD

Parámetro	GOLD I-II	GOLD III	GOLD IV
TNFalfa-IR, pg/mL	1,17 ± 0,71	2,00 ± 2,75	13,13 ± 13,99†¶
IL-6, pg/mL	1,89 ± 3,42	2,55 ± 3,78	9,10 ± 9,55 ‡ #
8-isoprostano, pg/mL	32,48 ± 22,88	44,35 ± 27,03	38,97 ± 24,39

Abreviaturas: TNFalfa-IR=receptor soluble 1 del factor de necrosis tumoral alfa; IL-6=interleucina 6; †=p< 0,001 vs GOLD I-II, ¶=p<0,001 vs GOLD III, ‡=p<0,01 vs GOLD I-II, #=p<0,01 vs GOLD III

-Índice BODE

Con respecto al índice BODE, los pacientes incluidos en el cuartil IV tenían unas concentraciones más elevadas de interleucina-6 y de 8-isoprostano que aquellos clasificados en el cuartil I (Tabla 29).

Tabla 29. Concentraciones en condensado del aire exhalado de algunos marcadores inflamatorios y de estrés oxidativo en función de la gravedad de la EPOC, según los cuartiles del índice BODE

Parámetro	Cuartil I	Cuartil II	Cuartil III	Cuartil IV
TNFalfa-IR, pg/mL	1,00 ± 0,01	2,16 ± 3,48	2,46 ± 4,45	7,85 ± 11,85
IL-6, pg/mL	1,44 ± 2,88	2,34 ± 3,74	2,36 ± 4,15	7,12 ± 8,03 †
8-isoprostano, pg/mL	24,70 ± 20,61	36,63 ± 25,02	41,21 ± 25,28	54,45 ± 24,32 †

Abreviaturas: TNFalfa-IR=receptor soluble 1 del factor de necrosis tumoral alfa; IL-6=interleucina 6; †=p< 0,05 vs. cuartil I

2. Relación entre parámetros inflamatorios y de estrés oxidativo y la actividad física cotidiana

En el grupo de pacientes con EPOC incluidos en el presente estudio, no se detectó una relación significativa entre el nivel de inflamación de las vías aéreas, monitorizado a través de las concentraciones del receptor soluble 1 del factor de necrosis tumoral alfa y de interleucina-6 en el condensado del aire exhalado, y la actividad física desarrollada por estos enfermos (Tabla 30).

Sin embargo, se identificó una relación inversamente proporcional entre el nivel de estrés oxidativo en las vías aéreas y la actividad física desarrollada. Así, la concentración de 8-isoprostano en condensado del aire exhalado se relacionó significativamente con la magnitud del vector desplazamiento del acelerómetro (Tabla 30 y Figura 81).

Tabla 30. Análisis de correlación entre las concentraciones de marcadores inflamatorios y de estrés oxidativo en el condensado del aire exhalado y la actividad física cotidiana en pacientes con EPOC

Parámetros	r	p
TNFalfa-IR, pg/mL	-0,125	NS
IL-6, pg/mL	-0,169	NS
8-isoprostano, pg/mL	-0,645	<0,001

Abreviaturas: TNFalfa-IR=receptor soluble 1 del factor de necrosis tumoral alfa; IL-6=interleucina 6; r=coeficiente de correlación de Pearson

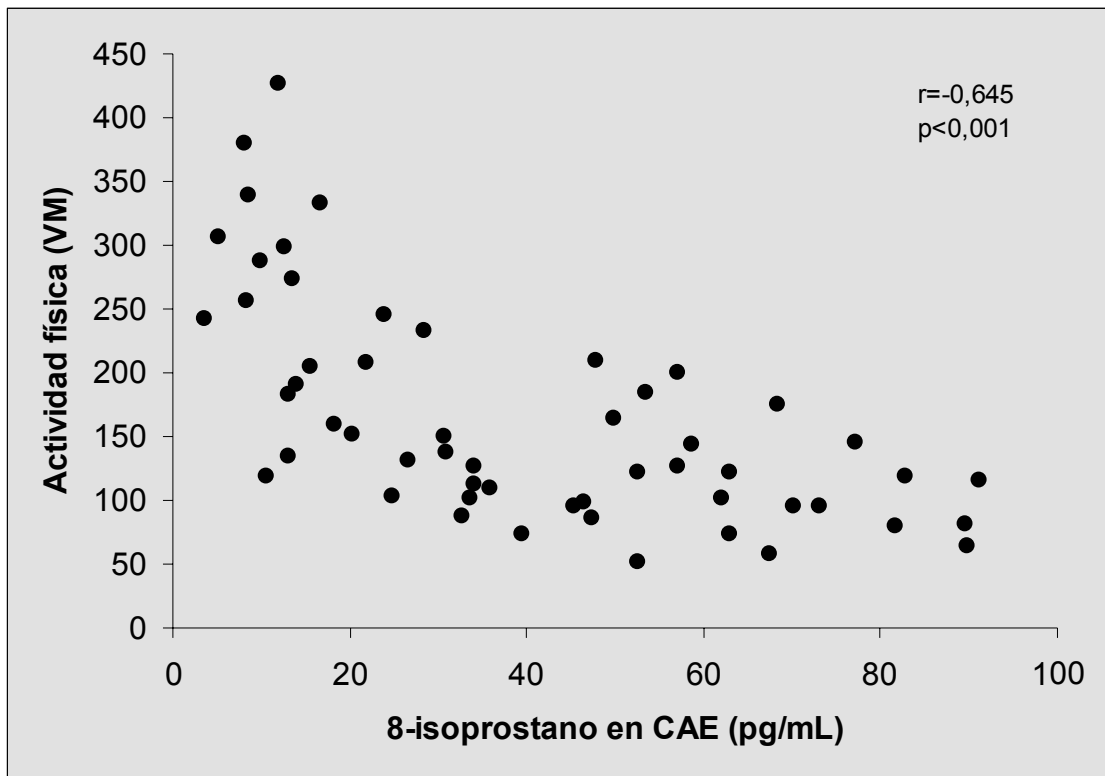


Figura 81. Relación entre la concentración de 8-isoprostano en el condensado del aire exhalado (CAE) y la actividad física cotidiana en los pacientes con EPOC

J. IDENTIFICACIÓN DE LOS DETERMINANTES DE LA ACTIVIDAD FÍSICA EN LA EPOC

Con objeto de identificar los factores independientes relacionados con la actividad física cotidiana, se incluyeron en el modelo de regresión lineal múltiple todas aquellas variables que mostraron una relación significativa en el análisis de correlación bivariada. De todas las variables incluidas, el modelo múltiple sólo retuvo como parámetros independientes a la hiperinsuflación dinámica, al tiempo límite de resistencia al ejercicio de carga constante y a la distancia recorrida en la prueba de la caminata de seis minutos ($r^2 = 0,995$, error típico de la estimación = 8,42, $p < 0,001$) (Tabla 31).

Tabla 31. Factores independientes relacionados con la actividad física en la EPOC

Variable	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	p
	B	Error típico	Beta		
Hiperinsuflación dinámica (0= No; 1=Si)	-147,179	9,658	-0,561	-15,239	0,000
t_{LIM} (seg)	0,328	0,034	0,398	9,565	0,000
Distancia 6'WT (m)	0,192	0,041	0,162	4,729	0,005
Constante	141,264	17,865		7,907	0,001

Abreviaturas: t_{LIM} = tiempo de límite de resistencia; 6'WT = prueba de la caminata de los seis minutos

V

DISCUSIÓN

A. DISCUSIÓN DE LOS MÉTODOS EMPLEADOS

Algunos aspectos metodológicos de nuestro estudio requieren un comentario específico.

1. Valoración de la calidad de vida relacionada con la salud

Los cuestionarios de CVRS, por su intrínseca subjetividad, precisan cumplir una serie de requisitos, fundamentalmente reproducibilidad, validez y por último sensibilidad a los cambios e interpretabilidad (124,131).

En el caso de la EPOC, la medida estandarizada del estado de salud se lleva a cabo con cuestionarios genéricos (Medical Outcomes Study SF-36 y Quality of Wellbeing Scale) y específicos (Chronic Respiratory Questionnaire, Breathing Problems Questionnaire, Quality of Life for Respiratory Illness Questionnaire, St. George's Respiratory Questionnaire y AQ20).

La decisión de escoger un cuestionario u otro dependerá fundamentalmente del propósito del estudio.

Los cuestionarios genéricos aportan información general de la CVRS del paciente ya que exploran todas sus áreas. Sin embargo, su falta de especificidad les hace poco sensibles y con escasa capacidad para detectar problemas concretos relacionados con la salud (123).

Por otra parte, el análisis de la CVRS a través de un cuestionario específico da, en general, una visión parcial de la calidad de vida del paciente, ya que no incluye todos sus aspectos. No obstante, resulta más sensible para

problemas concretos y permite detectar mejor los cambios en el curso de la enfermedad o después de una intervención. (126,128,129).

Se ha comprobado, que las versiones españolas del Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ) y del St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) son conceptualmente equivalentes a las versiones originales de estos cuestionarios. Ambos tienen ventajas y desventajas. Tanto el CRQ como el SGRQ tienen una buena capacidad para responder a los cambios y ambos han sido utilizados ampliamente en muchos y diversos aspectos de la EPOC (8, 127).

De forma tradicional los cuestionario que evalúan la CVRS se pueden dividir en discriminativos y evolutivos, según su intencionalidad. Los cuestionarios con características discriminativas, permiten distinguir entre personas con distintas alteraciones de la CVRS de acuerdo con la situación actual o con el pronóstico de la enfermedad. (130). Se ha comprobado que los cuestionarios con características evolutivas, son capaces de detectar los cambios producidos en la CVRS por el simple paso del tiempo o por una intervención. (130).

La gran mayoría de cuestionarios poseen ambas características, aunque siempre predomina una sobre la otra. Así, por ejemplo el cuestionario CRQ ha sido designado específicamente como un instrumento evolutivo (127), mientras que el SGRQ, posee ambas propiedades, es decir evolutivas y discriminativas (119).

Por todo lo anteriormente expuesto, por su facilidad de administración (autorrealizado en un tiempo medio de 10-15 minutos), y por disponer de valores de referencia obtenidos de una muestra poblacional española que facilitan la

interpretación de sus puntuaciones, el SGRQ es una opción muy recomendable para valorar la CVRS en pacientes con EPOC.

2. Pruebas de ejercicio cardiorrespiratorias

Para evaluar la capacidad de ejercicio pueden utilizarse diferentes pruebas, cuya elección dependerá de los objetivos que se pretenda conseguir (170). Su objetivo principal es provocar un incremento de los requerimientos energéticos mediante una carga de trabajo controlada, para evaluar la reserva funcional de los órganos y sistemas involucrados en la respuesta al ejercicio (170).

Las pruebas de ejercicio pueden dividirse en dos grandes grupos: pruebas incrementales y pruebas a carga constante. Ambas miden diferentes aspectos relacionados con la tolerancia al ejercicio (256).

- Pruebas incrementales de ejercicio cardiopulmonar

Permiten una valoración integrada de la respuesta sistémica a un incremento progresivo de carga, ya sea utilizando un tapiz rodante o un cicloergómetro (209). La carga se intensifica gradualmente mediante un incremento de la resistencia en el caso del cicloergómetro, o de la pendiente y/o velocidad en el tapiz rodante. En ambas modalidades, la limitación al ejercicio queda establecida por el desarrollo de síntomas.

De forma tradicional, la prueba de ejercicio incremental constituye la recomendada para evaluar tanto el perfil de la respuesta biológica durante el ejercicio submáximo como las variables de interés en el ejercicio máximo. A lo largo de la prueba, se puede evaluar la fase de reposo previa, el ejercicio sin

carga, los incrementos progresivos de carga hasta que se alcanza el límite de tolerancia y, por último, la fase de recuperación (255, 257, 228). Tampoco debe olvidarse que la magnitud de la carga dependerá de la forma física del paciente.

- Pruebas de ejercicio cardiopulmonar constante

La utilidad de este tipo de protocolos radica en evaluar si el sujeto es capaz de mantener un determinado nivel de ejercicio submáximo durante un periodo relativamente prolongado de tiempo (256). Asimismo, pueden ser útiles para la evaluación de las necesidades de oxigenoterapia durante el ejercicio simulando los valores de $\dot{V}O_2$ que puedan requerirse durante determinadas actividades diarias. De hecho, cuando se utilizan cargas moderadas la respuesta obtenida es equivalente a la mayoría de las actividades de la vida diaria (14).

Además de su carácter progresivo o de carga constante, existen notables diferencias entre la utilización de una carga submáxima o máxima.

Las pruebas submáximas son apropiadas tanto para la evaluación de la tolerancia al ejercicio como de las manifestaciones clínicas desarrolladas durante el ejercicio. Para su realización es necesario desarrollar un esfuerzo de menor intensidad durante menos tiempo, por lo que en ocasiones no logra hacer evidentes respuestas anómalas al ejercicio (isquemia cardiaca, hipertensión, etc..). Requieren una menor supervisión, su frecuencia de complicaciones es baja y tienen una menor dependencia motivacional (12). Sin embargo, ni las pruebas submáximas de carga constante ni las progresivas proporcionan una medida directa de la capacidad de ejercicio máximo (256,257). Algunos autores han utilizado este tipo de pruebas de ejercicio para monitorizar el deterioro físico (257).

Por el contrario, las pruebas de ejercicio de carga máxima aportan una medida directa de la capacidad aeróbica del paciente. Al igual que las pruebas submáximas, también son un buen método para monitorizar la progresión del deterioro físico. Sus principales inconvenientes son la mayor dependencia del grado de entrenamiento, la necesidad de más tiempo para su realización y de personal entrenado, así como un mayor número de complicaciones asociadas (263).

Los dos equipos más habitualmente empleados para la realización de ejercicio son el tapiz rodante y el cicloergómetro (12, 262, 263).

El tapiz rodante proporciona incrementos progresivos de carga mediante la combinación de aumento de velocidad e incremento del grado de inclinación (263). El consumo pico de oxígeno ($\dot{V}O_{2\text{pico}}$) obtenido con tapiz rodante suele ser un 5-10% mayor que el alcanzado con cicloergómetro. Sin embargo, proporciona un peor control de la intensidad del trabajo realizado debido a la variabilidad que introducen diversos factores como el peso corporal, la destreza para correr o caminar sobre la cinta en movimiento, el ritmo del paso y la impredecible disminución del nivel de ejercicio cuando el sujeto utiliza el pasamanos del tapiz rodante (12, 263).

Como alternativa, el cicloergómetro aporta algunas ventajas que podrían justificar su recomendación como equipo para la realización de las pruebas de esfuerzo en la práctica clínica (262). En general, es más barato, requiere menos espacio y produce menos artefactos en el registro del electrocardiograma y en la auscultación de la presión arterial sistémica. Pero su principal ventaja radica en que proporciona una cuantificación más exacta de la intensidad del ejercicio y, por tanto, permite analizar mejor la relación entre el $\dot{V}O_2$ y la carga de trabajo

(12). No obstante, también es conveniente mencionar un problema común a la mayoría de cicloergómetros, la imposibilidad real de desarrollar ejercicio a carga cero o muy baja, debido a la resistencia interna del aparato. Recientemente, en algunos cicloergómetros se ha introducido un sistema de compensación de la resistencia que permite efectuar un verdadero pedaleo sin carga (262).

En este estudio, se efectuó inicialmente una prueba de ejercicio cardio-respiratorio progresivo y, al día siguiente, una prueba de esfuerzo de carga constante. En ambos casos, según las recomendaciones de la “*American Thoracic Society*” (252). De esta forma, se obtuvo una valoración más completa del ejercicio, considerando tanto la capacidad aeróbica global de cada paciente como su tolerancia a un ejercicio sostenido. A su vez, esta aproximación permite identificar los principales factores limitantes al ejercicio, entre los que, sin lugar a dudas, parecía previsible que destacase la limitación ventilatoria. Por otra parte, se optó por llevar a cabo una prueba de la caminata de seis minutos, por tratarse de la aproximación más accesible y universal para valorar la capacidad de ejercicio y por constituir uno de los criterios de clasificación de gravedad según el índice BODE.

3. Valoración de la limitación al flujo espiratorio durante el ejercicio

De forma tradicional, el estudio de la limitación ventilatoria al ejercicio se ha llevado a cabo por medio del análisis de la reserva ventilatoria. Dicho parámetro refleja la proximidad de la ventilación minuto alcanzada durante el ejercicio (demanda ventilatoria) y la máxima ventilación voluntaria (capacidad ventilatoria). Una de las limitaciones de este método radica en que la reserva ventilatoria depende de múltiples factores, unos responsables de la demanda ventilatoria (como la demanda metabólica, el peso corporal o el modo de ejercicio) (197) y otros de la capacidad ventilatoria (como factores mecánicos, la función de los músculos respiratorios, factores genéticos o la edad, entre otros) (220).

Además, el patrón respiratorio desarrollado durante la maniobra de ventilación voluntaria máxima (VVM) es diferente al que se produce durante la realización de ejercicio, por lo que podría no ser representativo de la capacidad ventilatoria (197). Por otro lado, la relación V_E/VVM aporta pocos datos acerca de la causa de la limitación. Por tanto, la información obtenida por medio de éste método es limitada y no desvela la estrategia respiratoria adoptada ni tampoco el grado de limitación alcanzado (197).

La comparación de las curvas flujo-volumen a volumen corriente durante el ejercicio con la curva flujo-volumen máxima proporciona más información que el estudio de la reserva ventilatoria (197). Permite determinar el origen y la magnitud de la limitación ventilatoria, así como la estrategia ventilatoria adoptada durante el ejercicio (volumen corriente, volumen pulmonar tele-espiratorio, relación tiempo inspiratorio/tiempo total) (197). La capacidad ventilatoria definida

de esta manera tiene en cuenta la regulación dinámica del patrón respiratorio y los cambios producidos en el tono de la vía aérea durante el ejercicio (222) y aporta un índice visual de la relación entre la demanda y la reserva ventilatoria.

Por otro lado, la fiabilidad de estos resultados depende en gran medida de la correcta colocación de la curva flujo-volumen durante el ejercicio en el interior de la curva flujo-volumen máxima. Con el fin de minimizar estas limitaciones, se ha propuesto el registro de los volúmenes pulmonares por medio de pletismografía (229, 258, 259). Sin embargo, no es posible efectuar este procedimiento durante el ejercicio, por lo que en este estudio se utilizó la realización de maniobras de capacidad inspiratoria para poder solapar las dos curvas flujo-volumen en el punto correspondiente a la capacidad pulmonar total. Este procedimiento, que es el más ampliamente utilizado en la literatura, ha sido validado tanto en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica como en el asma (203, 258-260).

Como alternativa, ha surgido el método de la presión espiratoria negativa (NEP). Esta técnica se ha propuesto como un procedimiento sencillo para determinar la limitación ventilatoria, en concreto la limitación al flujo espiratorio. Es cierto que se trata de un método de fácil interpretación, pero define la limitación al flujo como un fenómeno de todo o nada, sin posibilidad de cuantificar el grado de limitación (222). Además, ofrece poca información acerca de los mecanismos de producción de la misma y de la estrategia respiratoria adoptada (222).

Dado que la limitación al flujo espiratorio da lugar a la hiperinsuflación dinámica, y ésta es la consecuencia del aumento del trabajo respiratorio y el deterioro de la función de los músculos inspiratorios durante el ejercicio, el

estudio de la producción de hiperinsuflación dinámica puede ser un buen método de valoración de la limitación al ejercicio. Aportando información acerca de la estrategia adoptada durante el ejercicio y permitiendo cuantificar el grado de hiperinsuflación producida.

4. Análisis de densidad de atenuación del parénquima pulmonar

Multitud de estudios han comprobado que la tomografía computerizada de alta resolución (TCAR) es el procedimiento radiológico más rentable para el estudio del parénquima pulmonar. Proporciona una mejor imagen anatómica, sin superposición de estructuras, y con una resolución muy superior a la radiografía convencional. Identifica áreas de baja atenuación, opacidades en vidrio deslustrado, bullas, engrosamiento de las paredes bronquiales, hiperinsuflación, atrapamiento aéreo y dilatación arterial central. Tiene una elevada sensibilidad en la detección precoz de enfisema clínicamente relevante (136), aunque también se ha observado que en ocasiones identifica lesiones en sujetos sin evidencia funcional de enfermedad (134).

Se ha descrito que mantiene una buena correlación con los hallazgos patológicos y que permite diferenciar entre los distintos tipos de enfisema (133,134). Diversos autores han valorado la relación entre la atenuación pulmonar observada mediante tomografía computerizada de alta resolución durante la inspiración y espiración máxima y las alteraciones de la función pulmonar (273). Kauczor y colaboradores (265), tras estudiar a 150 sujetos con y sin patología pulmonar, obtuvieron una relación estadísticamente significativa entre la densidad de atenuación obtenida tras una espiración forzada y la función pulmonar. Además, las medidas de atenuación, tanto en espiración como en inspiración máxima, permitían diferenciar entre patología pulmonar obstructiva y restrictiva (265).

Algunos estudios han analizado la relación entre la atenuación del parénquima pulmonar y la tolerancia al ejercicio de pacientes con enfisema,

encontrando una correlación estadísticamente significativa, tanto con la carga tolerada como con el consumo de oxígeno pico (266).

El análisis cuantitativo de la TCAR ofrece importantes aplicaciones en la EPOC. La cuantificación visual alcanza una buena correlación con los índices patológicos (135) y con la función pulmonar (136). Sin embargo, tiene una considerable variabilidad inter e intraobservador (137).

Por otra parte, el análisis automatizado de la imagen se basa en el recuento de *pixels* enfisematosos o de baja atenuación por un programa de análisis de densidad (*density-mask*) (138). A partir de este procedimiento, se elaboran diversos índices que muestran una excelente correlación con la afectación patológica (138), son sensibles a la progresión de la enfermedad (139), se relacionan con los volúmenes pulmonares, retracción elástica y capacidad de difusión de monóxido de carbono (140,141,17) y permiten diferenciar enfisema grave de leve-moderado (16). Además, la ausencia de incremento de la atenuación en espiración demuestra la existencia de atrapamiento aéreo (147,148).

En un reciente estudio, Zaporozhan y colaboradores (267) han ratificado la ventaja del análisis automatizado frente a la cuantificación visual, por lo que en la actualidad se ha impuesto como modelo de análisis no cuantitativo de la extensión de la lesión morfológica del enfisema pulmonar.

5. Utilidad del condensado del aire exhalado para el estudio de la inflamación de las vías aéreas y del estrés oxidativo

Con el fin de obtener muestras del tracto respiratorio bajo, sin la necesidad de utilizar técnicas invasivas, como el lavado broncoalveolar mediante fibrobroncoscopio, se desarrolló el procedimiento del condensado de aire exhalado (CAE). Se trata de una técnica muy sencilla, en la que se le solicita al paciente que respire a volumen corriente a través de una boquilla, durante un tiempo aproximado de 10-15 minutos. Dado que los equipos de condensación mantienen una temperatura de $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$, se favorece la precipitación de las partículas aerosolizadas y es posible obtener 1-3 mL de líquido (18).

La ventilación minuto, el volumen y el tiempo de recogida son los principales determinantes de la muestra, por lo que en los últimos estudios se recomienda su control mediante un neumotacógrafo (18, 268). No obstante, y aunque no se ha demostrado una relación de dependencia entre estos factores y la totalidad de biomarcadores que es posible determinar, la concentración de peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y algunas otras sustancias se relaciona con el flujo de aire exhalado (21).

Entre sus ventajas destacan, su simplicidad y su elevada reproducibilidad (18, 268). Se puede realizar de forma ambulatoria, por ser fácilmente transportable (18, 268). Además, la muestra obtenida no está diluida como sucede, por ejemplo con el lavado broncoalveolar. Su carácter no invasivo permite su empleo secuencial en estudios longitudinales del contenido del tracto respiratorio (18).

En cuanto a sus limitaciones, todavía no se ha alcanzado una estandarización absoluta del procedimiento y el resultado final se podría artefactar por contaminación de la muestra o por volatización de partículas (18). También existe cierta controversia acerca de la influencia en el resultado final, del uso o no de pinza nasal, la humedad o temperatura ambiente o probable contaminación ya sea por la saliva o por el paso de aire por otras zonas anatómicas (18).

En el momento actual, existen dos modelos comercializados de condensadores del aire exhalado, el equipo ANACON (Biostec, Valencia, España) y el equipo EcoScreen (Jaeger, Wützburg, Alemania). Para nuestro estudio, hemos optado por este último por ser el más referenciado en la literatura internacional. Para minimizar las limitaciones secundarias a la variabilidad del procedimiento, en la recogida de las muestras, se siguió el documento de consenso elaborado por la “*American Thoracic Society*” y por la “*European Respiratory Society*” en 2005 (268). Hasta el análisis final y conjunto de todas las muestras, éstas fueron congeladas inmediatamente después de su obtención, a -80 °C, temperatura que ha demostrado evitar la degradación de los principales biomarcadores (268).

Es necesario tener presente que el 99% del condensado del aire exhalado es vapor de agua, detectando en el resto de la muestra diversos marcadores inflamatorios y de estrés oxidativo (18). De muchos de estos biomarcadores se desconoce su implicación, tanto en la etiopatogenia de la enfermedad como en su evolución posterior, por lo que se hace preciso un conocimiento más exacto de los mismos.

En la EPOC, el primer marcador estudiado fue el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), relacionándolo con el desarrollo y progresión de la enfermedad (21, 268). Se ha observado cierta concordancia con el recuento eosinofílico en esputo inducido, lo que implica una relación significativa con el grado de inflamación, aunque no se ha conseguido poner de manifiesto que este parámetro se relacione con el grado funcional, ya sea en fase estable o durante las reagudizaciones (268).

Sin embargo, el 8-isoprostano parece constituir un mejor biomarcador de estrés oxidativo, en cuanto que refleja la actividad de peroxidación lipídica (20,268). Se ha descrito que el CAE de pacientes con EPOC presenta niveles más elevados que en sujetos sanos no fumadores (20, 268), y que estos se reducen cuando la enfermedad se estabiliza y se controla de forma adecuada (20).

En cuanto a los mediadores inflamatorios, los leucotrienos, especialmente el LTB₄, se encuentran incrementados en la EPOC, tanto en fase estable como durante la reagudización. Algunos estudios han observado una reducción en su concentración tras el tratamiento antibiótico (18, 268). Entre otras citoquinas, la interleucina-6 (IL-6) alcanza una concentración superior en el CAE de pacientes con EPOC que en sujetos control, como resultado de la activación de diversas células inflamatorias (268).

Aunque la determinación de la fracción exhalada de óxido nítrico constituye el marcador inflamatorio más utilizado y mejor documentado en diversas enfermedades respiratorias, principalmente en el asma y la EPOC (268), su determinación en muestras del condensado del aire exhalado resulta problemática por la inestabilidad de sus productos de degradación, nitritos-

nitratos. Además, las técnicas habitualmente empleadas para la medida de la concentración de nitritos-nitratos en el condensado del aire exhalado alcanzan una elevada variabilidad intrínseca. Por ello, se buscan otros marcadores inflamatorios más estables, entre los que el factor de necrosis tumoral (TNF) alfa parece ser uno de los más prometedores (271).

Teniendo en cuenta estas consideraciones, para la valoración del estrés oxidativo hemos optado por medir la concentración de 8-isoprostano en el CAE. De entre la amplia gama de citoquinas que reflejan la intensidad de la respuesta inflamatoria, se han elegido la IL-6 y el receptor soluble del TNF-alfa, puesto que se ha demostrado que desempeña un papel mediador en el daño parenquimatoso inducido por el cigarrillo en el enfisema pulmonar (272).

6. Medición de la actividad física cotidiana

La determinación de la actividad física resulta de especial importancia en los pacientes con EPOC, en los que pequeños incrementos en su capacidad física se pueden traducir en una significativa mejoría en su calidad de vida. En la actualidad, se utilizan diferentes métodos para valorar la actividad diaria, incluyendo la observación directa, cuestionarios y diarios auto-administrados, técnicas de radioisótopos y monitorización de la frecuencia cardiaca. En los últimos años, se han desarrollado sensores de movimiento que utilizan un transductor piezoeléctrico para detectar algún tipo de desplazamiento. Los más habituales son los podómetros y los acelerómetros. Los primeros registran cada movimiento en el eje vertical mediante un sistema de todo o nada y, aunque por un complejo procedimiento de calibración permiten estimar el tiempo que el paciente camina, proporcionan una información fundamentalmente cualitativa. Por el contrario, los acelerómetros detectan la intensidad de la aceleración originada por el movimiento en cualquiera de los ejes del espacio. Proporcionan una valoración cuantitativa de la actividad física realizada y alcanzan un alto grado de precisión para un amplio rango de niveles de actividad, con un coste relativamente bajo.

Los resultados que se obtienen con los cuestionarios dependen del objetivo de la evaluación, del periodo al que se refieren y de la comprensión del entrevistado (225, 230).

El objetivo de muchos cuestionarios es clasificar las actividades realizadas en función de su intensidad, para lo que realizan una estimación aproximada del gasto energético mediante una tabla conversora. También permiten estimar el

gasto metabólico en reposo y el consumo de oxígeno. Aún así, debe tenerse en cuenta que existe una gran variabilidad, tanto inter como intraindividual, en el gasto energético ante diferentes actividades, dependiendo de la edad, género, masa corporal o grado de disnea y, por último, que hay actividades de las que se desconoce el gasto energético que generan (233). La forma más precisa de establecer una equivalencia de la intensidad de cualquier actividad, es relacionarla con el consumo de oxígeno máximo. Sin embargo, la mayoría de cuestionarios no recoge esta información.

El total de actividad física obtenida mediante cuestionarios generalmente equivale a un tercio del valor obtenido tras un registro automatizado durante 48 horas (225).

La eficacia de un cuestionario no depende únicamente de su reproducibilidad y la validez. También será necesario que resulte suficientemente sensible para detectar cambios relevantes en la actividad física, secundarios a diferencias en el estado de salud o a una modificación del patrón de actividad física por inclusión en un programa de entrenamiento (238). Por lo general, los cuestionarios parecen ser menos sensibles que instrumentos más objetivos como los acelerómetros (235).

Tampoco existe un consenso global sobre el mínimo grado de actividad física necesario para influir en la salud de los sujetos. Algunos autores argumentan que no se obtendrían beneficios en la percepción del estado de salud hasta una intensidad de ejercicio de 6 METs y un gasto de energía total superior a 2 MJ/semana (225).

Los acelerómetros son muy útiles en la valoración de la actividad física ambulatoria, siendo especialmente importantes en pacientes con enfermedad

pulmonar obstructiva crónica, en los que intervenciones terapéuticas tales como programas de rehabilitación suponen modificaciones en su actividad física diaria.

Dentro de las características generales de los acelerómetros se debe destacar la facilidad, tanto de uso como de transporte, ya que son sistemas de tamaño reducido, que se colocan en la cintura o en la muñeca. Aunque la medida directa que realizan es la aceleración originada por la actividad física, la aplicación de fórmulas de equivalencia permite estimar el gasto metabólico basal y el originado por la actividad. La mayoría de los sistemas proporcionan una visualización de los resultados mediante gráficas lo que facilita, tanto el estudio individual de un sujeto, como la comparación de estudios con el fin de evaluar la evolución de la enfermedad.

Existen varios modelos de sensores de movimiento, con diferente grado de complejidad y precio. También varían en cuanto a la información que ofrecen o la sensibilidad al movimiento que presentan. Por todo esto, la elección de un sensor determinado debe ir precedida de consideraciones como sus características técnicas, los datos que queremos obtener, su coste económico, la facilidad de transporte o la necesidad de programas específicos para su lectura y otros accesorios informáticos.

La reproducibilidad y validación de un sensor determinado dependerá del propio sistema, de la población en la que se va a utilizar, de la actividad a estudiar y de la forma de uso del sistema (273-275). La validación se hace correlacionando los datos obtenidos con otras medidas de actividad como son los calorímetros, los diarios realizados por el propio paciente o la observación directa del mismo. Para este propósito, también pueden ser utilizados otros

indicadores de la actividad física del paciente como su forma física, capacidad funcional, frecuencia cardiaca o consumo de oxígeno máximo.

Los acelerómetros han sido utilizados en diferentes grupos poblacionales, demostrando que aportan una información objetiva, válida, reproducible y sensible, de la actividad física (273-275). Desde hace algunos años, su uso se ha extendido en el campo de la rehabilitación, donde el empleo de estos sistemas es frecuente para monitorizar la eficacia de los diferentes programas de rehabilitación (276, 277). También se ha comprobado su utilidad en diversas enfermedades crónicas, como la insuficiencia cardiaca, la diabetes, o la obesidad (278-280).

En el mercado existen múltiples tipos de acelerómetros, diferenciándose en modelos monoaxiales y triaxiales. Los primeros, como es el tipo Caltrac, miden los movimientos en un único plano. Han sido utilizados para estudiar la actividad física y el consumo de energía en adultos y ancianos sanos, y en pacientes con EPOC (22, 275). Los acelerómetros triaxiales permiten analizar el movimiento en los tres ejes del espacio, como sucede con el Tritrac RT3. Estos últimos parecen más sencillos que los monoaxiales y su uso resulta más simple (22). Un reciente estudio demuestra que con los acelerómetros triaxiales se obtienen datos reproducibles, válidos y estables en la medición de la actividad física durante una prueba de la caminata de seis minutos y durante las tareas de la vida cotidiana en pacientes con EPOC (23, 281).

Un inconveniente a tener en cuenta del empleo de acelerómetros es que sus unidades de medida no están suficientemente estandarizadas y, por tanto, su traducción a gasto energético puede resultar cuestionable.

El modelo utilizado en nuestro estudio, el acelerómetro RT3, posee algunas características que le aportan cierta peculiaridad. Se puede programar para que la medida de aceleración la realice segundo a segundo o minuto a minuto, con una buena resolución en ambas alternativas. Es capaz de grabar en la memoria hasta un máximo de 21 días consecutivos. La medida directa que realiza corresponde a la aceleración simultánea en los tres ejes del espacio. Además, mediante el empleo de ecuaciones de conversión, calcula las unidades metabólicas equivalentes en reposo y en relación con la actividad física registrada.

Por otra parte, es importante señalar que no existe un acuerdo universal acerca del periodo en el que se debe registrar la actividad física ni sobre la duración del mismo. De forma arbitraria, en un estudio previo (22) se optó por monitorizar la actividad física de pacientes con EPOC de jueves a lunes, limitando el análisis a tres días completos (viernes, sábado y domingo). Sin embargo, es necesario destacar que esta decisión, no se basa en estudios comparativos, únicamente corresponde al deseo de monitorizar días laborales y de fin de semana.

En nuestro estudio, se ha seguido este mismo procedimiento, con objeto de que nuestros resultados puedan ser comparables con el estudio previo mencionado. No obstante, el problema de este planteamiento radica en que limita su aplicación clínica, puesto que en el seguimiento de pacientes con EPOC sólo se podría colocar los acelerómetros un día a la semana (el jueves) y sería necesario retirarlos también un único día (el lunes).

Con el fin de evaluar la importancia real del periodo de registro, nuestro grupo analizó la concordancia de diferentes periodos de registro intrasemanal de

la actividad física cotidiana, mediante un acelerómetro. También se evaluó la reproducibilidad de las medidas a medio plazo. Para ello se incluyeron a 23 pacientes con EPOC y a 14 controles sanos. La actividad física cotidiana fue registrada mediante un acelerómetro RT3 (Stayhealthy, Monrovia, CA, Estados Unidos), que midió las unidades de magnitud del vector de desplazamiento (VMU). A todos los sujetos, se les colocó el acelerómetro desde un lunes al lunes de la siguiente semana y se repitió el registro con el mismo aparato 3-5 semanas después de la primera determinación.

Como era de esperar la actividad física cotidiana, registrada mediante acelerómetro, fue menor en los pacientes EPOC que en los sujetos control (184 ± 99 vs. 314 ± 75 VMU, $p < 0,001$). En el grupo con EPOC, el registro de lunes a miércoles mantenía una buena relación con el efectuado de viernes a domingo (intervalo de concordancia al 95% [95% IC]; -29 a 29 VMU). De igual modo, el registro de martes a jueves también se relacionó con el de viernes a domingo (95% IC: -32 a 28 VMU) (Figura 82). Los resultados fueron muy similares en el grupo control. El coeficiente de variabilidad entre los tres periodos de registro dentro de la misma semana fue muy reducido y similar en los grupos EPOC y control ($0,06 \pm 0,03$ vs. $0,05 \pm 0,02$). Por último, se demostró una notable reproducibilidad a medio plazo en ambos grupos, sin encontrar diferencias significativas entre ellos ($11,2 \pm 4,6\%$ vs. $8,5 \pm 4,7\%$) (Figura 83) (270).

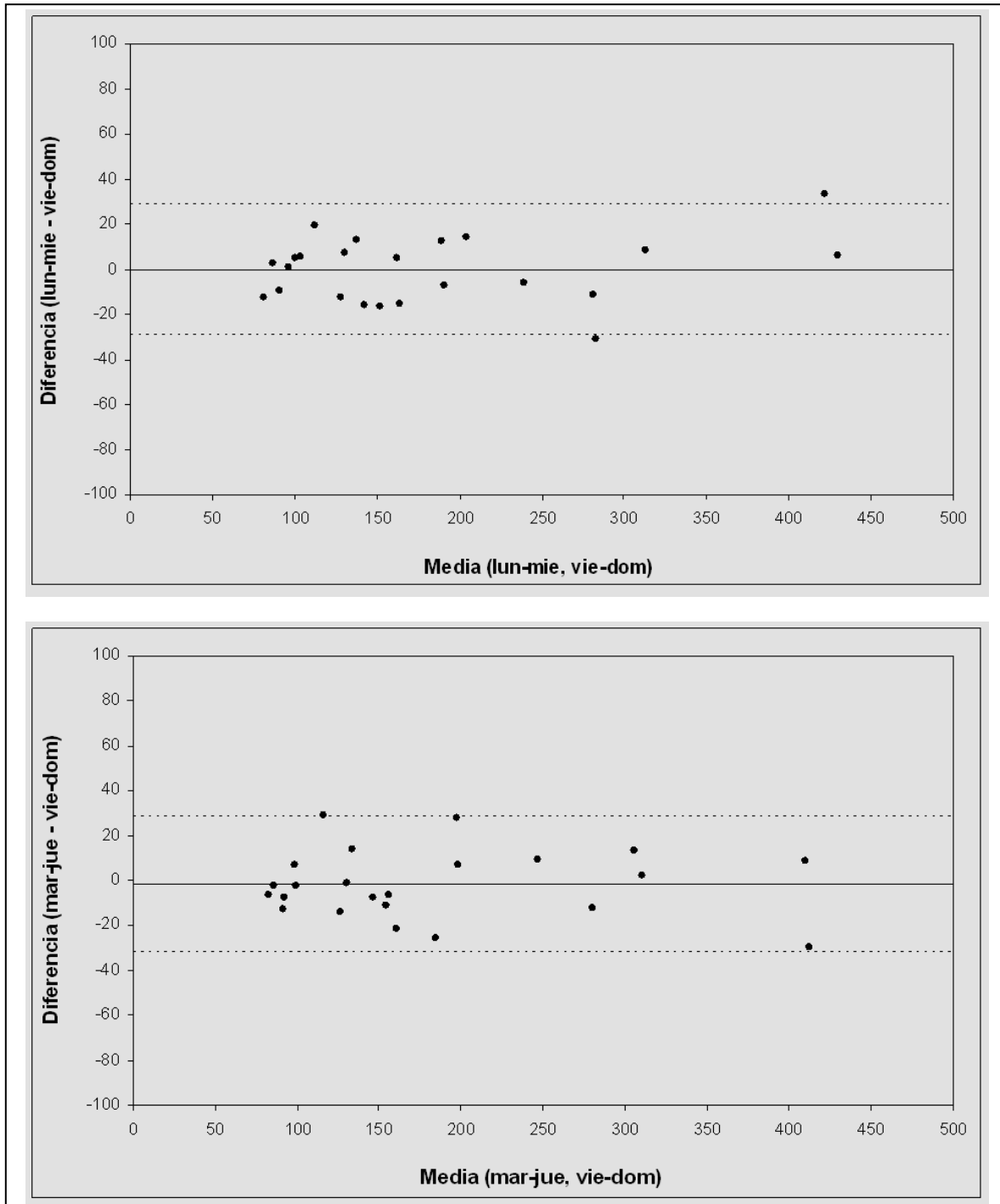


Figura 82. Representación de la concordancia del vector de desplazamiento entre los tres periodos de registro intra-semana en los pacientes con EPOC. La línea horizontal continua representa la media de las diferencias. Las líneas discontinuas representan los límites superior e inferior del intervalo de concordancia al 95%. Tomado de Lores et al (270)

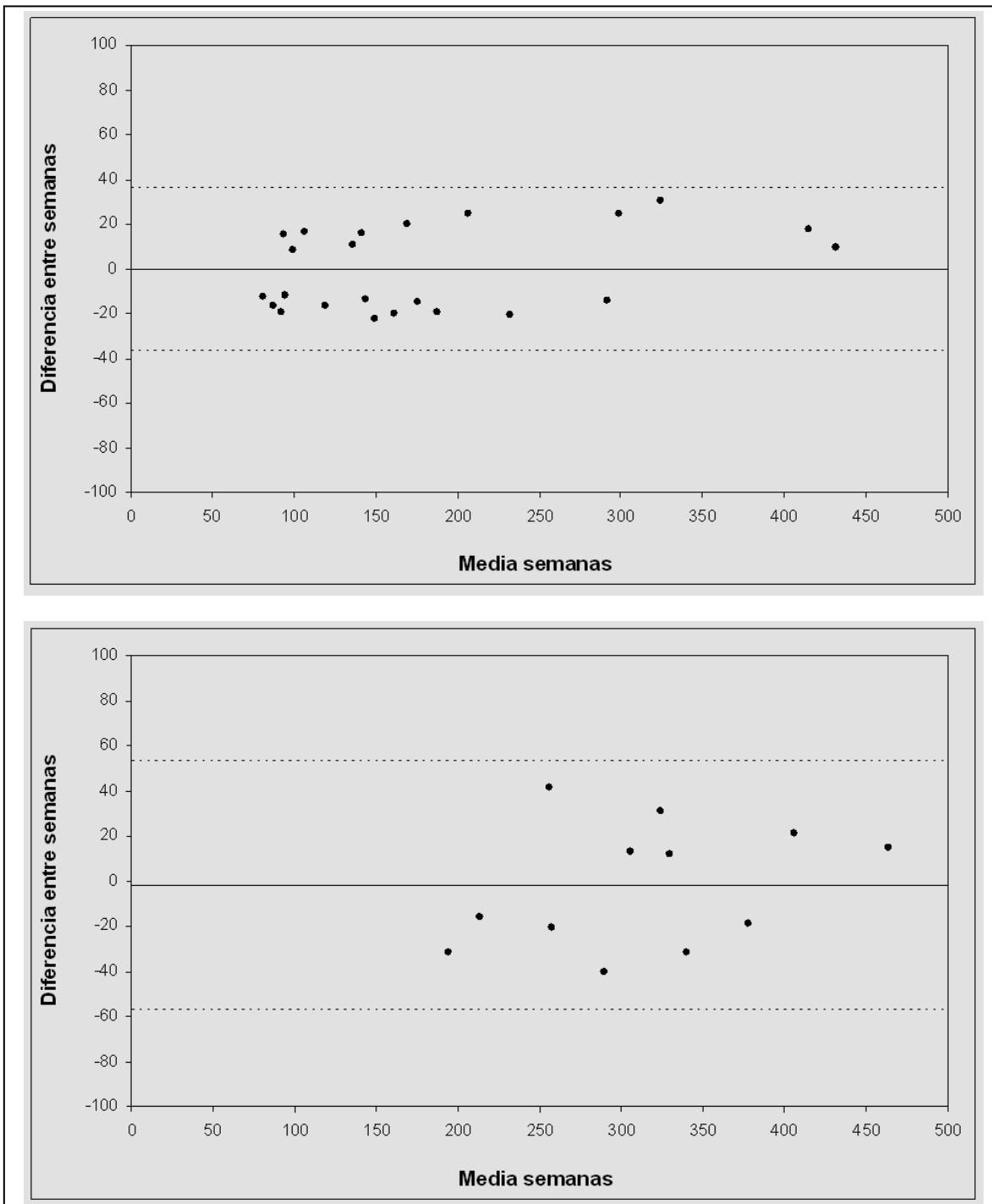


Figura 83. Reproducibilidad de las determinaciones de la actividad física cotidiana realizadas en las dos semanas del estudio, en pacientes con EPOC (panel superior) y en sujetos control (panel inferior). La línea horizontal continua representa la media de las diferencias y las líneas discontinuas corresponden a los límites superior e inferior del intervalo de concordancia al 95%. Tomado de Lores et al (270).

B. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

El primer hallazgo de nuestro estudio es que los pacientes con EPOC realizan una menor actividad física cotidiana que los sujetos sanos. Además, se observó una correlación entre la disminución de la actividad física de los pacientes con EPOC y la gravedad de la enfermedad, utilizando la clasificación GOLD. Estos mismos hallazgos se reprodujeron al utilizar como clasificación de gravedad de la EPOC el índice BODE.

En los pacientes con EPOC, se apreció una relación significativa entre la actividad física cotidiana y la disnea, evaluada con la escala del “*British Medical Research Council*” (MRC) y el índice de disnea basal (BDI), aunque en este último únicamente observamos correlación con el dominio de magnitud. Al relacionar la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), medida a través del cuestionario específico respiratorio St. George, con la actividad física cotidiana, se halló una buena relación con la totalidad de sus dominios.

En los enfermos de nuestro estudio, la reducción de la actividad física se relacionó con el grado de obstrucción de la vía aérea, la reducción de la capacidad de transferencia gaseosa y tolerancia al ejercicio, evaluada mediante la prueba de la caminata de seis minutos, una prueba de ejercicio cardio-respiratorio progresivo y una prueba de ejercicio de carga constante. También se puso de manifiesto una relación directamente proporcional entre la magnitud de la hiperinsuflación dinámica y la reducción de la actividad física cotidiana. En nuestro conocimiento, no existían datos previos acerca de su contribución a la limitación de la actividad física en pacientes con EPOC.

A su vez, la actividad física cotidiana también se relacionó con el daño del parénquima pulmonar, principalmente con el grado de atenuación de los lóbulos

inferiores, y con el nivel de estrés oxidativo en las vías aéreas, evaluado a través de la determinación del 8-isoprostano en el condensado del aire exhalado.

De todos los parámetros mencionados, los principales determinantes de la actividad física cotidiana en los pacientes con EPOC fueron la tolerancia al ejercicio y el desarrollo de hiperinsuflación dinámica.

1. Diferencias en la actividad física cotidiana entre pacientes con EPOC y sujetos sanos

En nuestro estudio, observamos que la actividad física cotidiana desarrollada por los pacientes con EPOC, correspondía al 59% de la que llevaban a cabo los controles sanos (Figura 33). Este hallazgo, obvio y previsible, resulta concordante con la escasa información disponible hasta la fecha.

El análisis de la actividad física cotidiana se puede abordar de diferentes formas. En los pacientes con EPOC, las más utilizadas han sido los cuestionarios, podómetros y, por último, los acelerómetros.

Recientemente, García-Aymerich et al (282) analizaron el grado de actividad física cotidiana y sus determinantes en pacientes con EPOC grave, reclutados en hospitales terciarios de Barcelona. A diferencia del presente trabajo, en su estudio la actividad física fue valorada mediante un cuestionario y la valoración funcional de los pacientes se limitó a una espirometría y una gasometría arterial. Entre sus resultados, destaca que un tercio de los pacientes con EPOC referían realizar una actividad física diaria inferior a la equivalente a caminar durante quince minutos al día (282).

Los podómetros son sistemas que registran cada movimiento en el eje vertical como una unidad absoluta y que, mediante procesos de calibración individual, pueden proporcionar una estimación de la distancia caminada. Estos sistemas también se han empleado para analizar la actividad física realizada en pacientes con EPOC con y sin insuficiencia respiratoria global comparándola con la obtenida en sujetos sanos (283). Se ha demostrado que la actividad física realizada por los pacientes con EPOC correspondía a un tercio de la efectuada por sujetos sanos, aunque no se han detectado diferencias en función de la gravedad de la EPOC (283). En los enfermos sin hipercapnia, la determinación de la actividad física mediante podómetro fue reproducible un mes más tarde. A su vez, en el grupo con hipercapnia, la medida se repitió tras tres semanas en tratamiento con ventilación mecánica, obteniendo un incremento de la actividad física cotidiana. De estos resultados se deduce que los podómetros son sistemas sensibles a cambios de actividad física tras intervenciones terapéuticas (283).

Janssens et al (284) evaluaron la mejoría de la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria tras un año de oxigenoterapia domiciliaria. La puntuación del cuestionario respiratorio St. George se relacionó con la disnea, función respiratoria y distancia caminada durante una semana, medida con un podómetro. Tras el año de tratamiento con oxigenoterapia, el único determinante que se relacionó de forma significativa con el cuestionario St. George, fue la distancia recorrida, lo que refuerza la propiedad de sensibilidad anteriormente comentada.

A diferencia de los sistemas anteriores, los acelerómetros, son capaces de medir el patrón e intensidad de los movimientos corporales de forma más

precisa. También han demostrado una reducción de la actividad física en los pacientes con EPOC respecto a los sujetos sanos.

Con el fin de determinar la capacidad de discriminación de diferentes grados de actividad por parte de los acelerómetros y en un segundo tiempo, examinar el grado de actividad realizada por los pacientes con EPOC en comparación con los sujetos sanos (285), se realizó un estudio donde se incluyeron a once pacientes con EPOC y nueve sujetos sanos, ambos grupos con edades similares. A todos los sujetos se les proporcionó un acelerómetro para registrar su actividad física durante 48 horas y se les pidió que rellenasen un diario de actividades físicas. Se comprobó que los acelerómetros detectaban diferentes grados de actividad, diferenciando sin dificultad actividades de la vida diaria de otras de mayor intensidad como caminar a paso ligero. Al comparar la actividad física realizada por los pacientes con EPOC con respecto a los sujetos sanos, se demostró una reducción de un 40% (285). Este resultado es muy similar al obtenido en nuestro estudio.

Actualmente los acelerómetros están siendo utilizados con frecuencia en la valoración de programas de rehabilitación, por su sensibilidad para cuantificar tanto la velocidad como la duración de una actividad física y la posibilidad de aportar información sobre la distribución de las actividades realizadas a lo largo del día. Coronado et al (286) estudiaron a quince pacientes con EPOC incluidos consecutivamente en un programa de rehabilitación y a 10 sujetos control. Las características antropométricas de sus pacientes resultan similares a las de nuestros enfermos, aunque es conveniente destacar que nuestros pacientes presentaban una mayor gravedad (FEV_1 54 ± 16 vs $47 \pm 12\%$) y, por lo tanto, recorrían una distancia inferior en la prueba de la caminata de seis minutos (411

± 90 vs 314 ± 125). Además, estos autores monitorizaron la actividad física mediante un acelerómetro uniaxial, modelo ADXL05, que mide la aceleración anteroposterior, siendo necesario la calibración individual previa. Analizaron la actividad física el primer y el último día del programa de rehabilitación respiratoria y la clasificaron en inactividad, actividad de baja intensidad y actividad de media intensidad, correspondiendo esta última a la realizada cuando se camina a paso ligero. En el primer día de rehabilitación, los pacientes con EPOC realizaban menos actividad que los sujetos control. Existieron diferencias en los tres niveles de actividad, representados en porcentajes de tiempo monitorizado, inactividad (82 ± 5 vs. $68 \pm 14\%$, $p=0,0004$), actividad de baja intensidad (13 ± 4 vs. $22 \pm 7\%$, $p=0,0001$) y actividad de intensidad media (4 ± 4 vs. $11 \pm 9\%$, $p=0,01$). Al finalizar el programa de rehabilitación respiratoria, únicamente se detectó un incremento significativo en el tiempo de actividad física de intensidad media, pero resultó dependiente del tiempo en el que se realizaban los ejercicios prescritos. En definitiva, los pacientes con EPOC estudiados por Coronado et al (286) tenían una actividad física casi tres veces menor que los sujetos sanos, resultado muy similar al de nuestra serie.

Con el objeto de comprobar la reproducibilidad y validez de los datos obtenidos con acelerómetro, Sandland et al (287) analizaron los patrones de la actividad física diaria mediante acelerómetros en cuatro grupos de sujetos. El primero eran pacientes con EPOC muy graves, en estadio IV de la clasificación GOLD, es decir con insuficiencia respiratoria en tratamiento con oxigenoterapia domiciliaria, frente a EPOC graves a los que se les había explicado el objetivo del estudio, EPOC graves que desconocían la naturaleza del estudio y, por último, un grupo de sujetos sanos. Se encontraron diferencias significativas en

relación al grado de actividad física diaria entre todos los grupos ($p < 0,001$), excepto entre el 2 y 3. Al comparar la actividad física realizada entre los sujetos sanos y los EPOC graves se observó una reducción del 49%, llegando a ser un 79% en los pacientes con EPOC muy graves en tratamiento con oxigenoterapia.

Pitta et al (288) también compararon la actividad física cotidiana, registrada mediante un acelerómetro triaxial DynaPort Activity Monitor, de pacientes con EPOC y sujetos sanos sedentarios. Seleccionaron a 50 pacientes con EPOC de diferente nivel de gravedad (GOLD I-IV) y a 25 controles sanos. Encontraron diferencias significativas entre el tiempo caminando (6 ± 4 vs. $11 \pm 4\%$ del tiempo total) y el que permanecieron de pie. También se observó una menor intensidad de movimiento durante la marcha (los pacientes con EPOC caminaron un 25% más lento que los sujetos sanos). Finalmente, demostraron que los pacientes con EPOC estuvieron más tiempo sentados (374 ± 139 vs. 306 ± 108 minutos, $p=0,04$) y tumbados durante el día (87 ± 97 vs. 29 ± 33 minutos, $p=0,004$). Estos resultados reflejan que los pacientes con EPOC presentan una inactividad muy marcada en su vida diaria.

Aunque es clara la evidencia de una reducción de la actividad física diaria de los pacientes con EPOC, no parece que ésta venga definida por un único parámetro o, al menos, no parece haber un acuerdo en la literatura previa. Diversos autores sustentan la teoría del círculo vicioso de la EPOC. Es decir, la disnea limitaría la tolerancia al ejercicio provocando un incremento del sedentarismo de estos enfermos y esto iría acompañado de un deterioro de la calidad de vida con mayor disnea e intolerancia al ejercicio, cerrándose así el círculo vicioso. La mayoría de los pacientes con EPOC grave presentan disnea con actividades de la vida cotidiana, por lo que realizan menos actividad física

diaria que ancianos sanos, siendo todavía menor si utilizan oxigenoterapia domiciliaria (289). De esta forma, la propia inactividad contribuye a empeorar la condición física de los enfermos. Cualquier intervención que ayude a incrementar la actividad física diaria podría romper el círculo vicioso llevando a una mejoría relevante (289).

Otra justificación de la menor actividad física realizada por los pacientes con EPOC podría ser la propia limitación al ejercicio que ocasiona la enfermedad, y que hasta la fecha ha sido valorada fundamentalmente mediante la distancia recorrida en la prueba de la caminata de seis minutos (284,286,288).

En el estudio de Sandland et al (287), atribuían en parte las diferencias existentes entre los pacientes con EPOC graves y muy graves en tratamiento con oxigenoterapia, a la necesidad de estar conectado al oxígeno un tiempo mínimo de 16 horas al día.

El impacto sobre la actividad física diaria de las hospitalizaciones secundarias a reagudizaciones respiratorias, ha sido evaluado en una publicación reciente (290). Monitorizando la actividad física mediante un acelerómetro triaxial DynaPort, se demuestra un nivel acusado de inactividad importante durante la hospitalización y en las semanas siguientes al alta. Además, aquellos pacientes que al mes del alta mantenían un grado de inactividad importante, eran susceptibles de necesitar un reingreso a corto plazo.

Perrault (291) atribuye la menor actividad física de los pacientes con EPOC a una menor eficiencia del movimiento, por la mayor demanda energética de la enfermedad, que es más acusada cuando la actividad depende de los músculos de miembros inferiores.

No obstante, también es conveniente tener en cuenta otros factores, como la ansiedad y la depresión, motivada por el progresivo aislamiento social, y la carga que supone el padecer una enfermedad crónica que va provocando una restricción progresiva del estilo de vida (292).

Parece obvio que al valorar a un paciente con EPOC, no se deberían tener en cuenta únicamente variables fisiológicas y biológicas, sino también la perspectiva del paciente. Esto se aplicaría a cualquier proceso incurable, debilitante y de evolución prolongada en el que el objetivo no es tanto incrementar la cantidad de vida sino su calidad. Por lo tanto, se deberían tener en cuenta variables como la motivación personal, la percepción general de salud y el apoyo psicológico, social y económico. Sobre esta teoría se sustenta la hipótesis del solapamiento entre las diferentes áreas que constituyen los resultados de salud evaluados por el paciente: estado de salud, estado funcional, calidad de vida relacionada con la salud y, por último, calidad de vida.

2. Actividad física en función de la gravedad de la EPOC

Aunque algunos estudios han demostrado una relación inversa entre el grado de obstrucción de la enfermedad y la actividad física cotidiana, es necesaria más información para que esta relación quede bien definida. Belza et al (293) analizaron la relación entre la actividad física, capacidad funcional, sintomatología y calidad de vida relacionada con la salud, en 63 pacientes con EPOC antes de ser incluidos en un programa de rehabilitación. Encontraron una fuerte asociación entre la actividad física diaria, medida mediante acelerómetro, y

la distancia recorrida en la prueba de la caminata de seis minutos ($r=0,80$, $p<0,00$), el grado de obstrucción de la vía aérea ($r=0,36$, $p<0,01$) y la percepción de salud ($r=0,40$, $p<0,01$). Resultados superponibles fueron obtenidos por el grupo de Steele (24) en un estudio donde el principal objetivo era analizar la estabilidad, reproducibilidad y variabilidad de la actividad física diaria obtenida mediante un acelerómetro triaxial, Tritrac R3D, en pacientes con EPOC antes de iniciar un programa de rehabilitación. Encontraron una buena correlación entre los resultados obtenidos y la capacidad de ejercicio, medida como la distancia recorrida en la prueba de la caminata de seis minutos ($r=0,74$, $p<0,001$), el grado de obstrucción pulmonar (porcentaje del FEV₁ predicho, $r= 0,62$, $p<0,001$) y la disnea ($r=-0,29$, $p<0,05$). Sin embargo, recientemente otros estudios, han obtenido coeficientes de correlación más modestos para la función pulmonar (288).

Como ya hemos comentado la información referida a la actividad física en función de la gravedad de la EPOC es escasa, siendo esto más llamativo a la hora de analizar la actividad física en pacientes graves y muy graves, por la gran limitación que presentan estos pacientes, siendo necesarios sistemas de medida muy sensibles. Por esta razón, varios autores han utilizado los acelerómetros como sistemas de registro de actividad física en los pacientes con EPOC, ofreciendo información sobre los patrones de actividad física en este grupo de pacientes. Así, el grupo de Steel et al (294) describió un valor medio de VMU de $87,4 \pm 38,8$ en pacientes con EPOC grave y muy grave (FEV₁ $39 \pm 17\%$). Sandland et al (287), también exploraron la actividad física de pacientes con EPOC grave y muy grave con oxigenoterapia domiciliaria, demostrando una reducción del grado de actividad física espontánea comparada con sujetos

controles, al mismo tiempo que observaban diferencias significativas entre los dos grupos de enfermos.

En nuestra serie, obtuvimos diferencias significativas entre los diferentes grupos de la clasificación GOLD (Figura 35). Únicamente, no se detectaron diferencias significativas entre los estadios III y IV, probablemente por el reducido número de pacientes con EPOC muy grave. Como era de esperar, observamos que a mayor gravedad de la enfermedad menor actividad física. En el estadio I, no se observa una reducción de la actividad física con respecto a sujetos sanos. Sin embargo, los pacientes en estadio II tendrían una actividad física equivalente al 69% (VMU 212 ± 87) de la que realizaban los controles sanos, los pacientes en estadio III un valor equivalente al 52% y, por último, la actividad física de los pacientes muy graves estaría entorno al 44% de la de los controles.

Al utilizar el índice BODE para clasificar la gravedad de la EPOC, los resultados fueron similares, como se muestra en la figura 36. En este caso, tampoco encontramos diferencias entre los cuartiles III y IV, probablemente por la causa anteriormente comentada. Es conveniente destacar este resultado, ya que hasta la fecha este hallazgo no había sido descrito. Dado que la clasificación de la gravedad de la EPOC en función del índice BODE demuestra una mejor relación con su pronóstico y evolución (26), se podría sospechar que la actividad física cotidiana también influya en la evolución de la EPOC.

3. Determinantes de la actividad física en la EPOC

a) Actividad física referida por cuestionarios

Se ha demostrado que la valoración de la actividad física cotidiana mediante cuestionarios tiene limitaciones. Así lo ponen de manifiesto el grupo de Steel et al (24), que observaron una discrepancia entre la actividad física referida por el propio paciente y la monitorizada mediante un acelerómetro. Los autores justifican este hallazgo por la dificultad para recordar todos los movimientos que se realizan al cabo de un día, por pequeños que sean. La escasa correlación entre los resultados obtenidos mediante acelerómetro y los cuestionarios también ha sido confirmada por otros autores. Pitta et al (295) compararon los resultados obtenidos tras la monitorización de la actividad física mediante un acelerómetro, con la grabación en video y con un cuestionario completado por el propio paciente. Mientras que la relación entre la actividad física monitorizada mediante acelerómetro y la grabación de video fue aceptable, con el cuestionario se infraestimaba el tiempo que los pacientes permanecían sentados (-45 ± 71 min, $p=0,04$) y se sobreestimaba el tiempo que caminaban (22 ± 47 min, $p=0,04$)

Después de todo lo comentado, parece obvio que los cuestionarios realizados por el propio paciente no son un reflejo de la realidad, por lo que se justificaría la necesidad de sistemas más sensibles a la hora de valorar la actividad física.

b) Edad

En nuestra serie no encontramos una correlación significativa entre la edad de los pacientes y la actividad física cotidiana realizada.

Por el contrario, el grupo de García-Aymerich (282) al analizar los factores que se correlacionaban de forma independiente con la actividad física, identificó a la edad como uno de ellos. Sin embargo, sus resultados deberían ser considerados con cautela por la gran dispersión en edad y gravedad de los pacientes de su estudio. De hecho, en muchos otros estudios (24,288,293,296) tampoco se ha encontrado una relación entre la edad de los pacientes y su actividad física.

Es probable que las limitaciones propias de la EPOC superen a las inducidas por la edad. Además, tampoco existen diferencias muy acusadas en la edad de estos enfermos, ya que la mayoría se encuentran entre la quinta y sexta décadas de la vida.

c) Índice de masa corporal

En nuestro caso no obtuvimos correlación entre la actividad física y el índice de masa corporal.

Por el contrario, en un estudio previo se identificó una relación entre estos factores. Goris et al (296) analizaron la relación existente entre el grado de actividad física y el estado nutricional en veinte pacientes con EPOC en fase estable con un índice de masa corporal (BMI) de $19,8 \pm 2,0$ Kg/m². Encontraron una relación inversamente proporcional entre el BMI y la actividad física cotidiana. Las diferencias con nuestro estudio podrían ser atribuidas a las diferentes características de los pacientes, ya que nuestros pacientes estaban mejor nutridos, por lo que podrían no ser comparables (BMI $19,8 \pm 2,0$ vs. $27,5 \pm 3,7$ Kg/m²). De hecho, otros estudios donde el estado nutricional de los pacientes

tampoco estaba tan deteriorado, han obtenido los mismos resultados que nuestro grupo (24,288,293).

d) Disnea

Diversos estudios han demostrado una relación entre la sensación de disnea y la limitación de la actividad física en la EPOC. En esta línea, Steel et al (24) corroboraron la existencia de una relación inversamente proporcional entre la sensación de disnea en los últimos 30 días, valorada mediante el “*Functional Status and Dysnea Questionnaire*” (FSDQ), y la actividad física cotidiana ($r=-0,29$, $p<0,005$). Sin embargo, esta relación no resultó significativa para la disnea actual ($r=-0,27$).

Nuestros resultados muestran una correlación inversa y significativa entre el “*Medical Research Council (MRC)*” y la actividad física ($r=-0,455$, $p<0,001$). Cuando el instrumento utilizado fue el índice basal de disnea (BDI), únicamente encontramos una relación significativa con el dominio de magnitud ($r=0,275$, $p=0,002$).

Estos resultados podrían traducirse en que la disnea condiciona en gran parte la actividad física cotidiana de estos enfermos, puesto que en las formas graves puede llegar a suponer una limitación para ejercicios de muy baja intensidad, como son la mayoría de las actividades de la vida cotidiana.

e) Calidad de vida relacionada con la salud

En nuestro caso, para la valoración de la CVRS utilizamos el cuestionario respiratorio St. George (SGRQ), obteniendo resultados significativos entre todos sus dominios (síntomas, actividad, impacto y puntuación total) y la actividad

física. Estos resultados corroboran lo ya publicado por el grupo de Janssens et al (284), donde la valoración de CVRS también se realizó con el SGRQ y la actividad física mediante un podómetro. Los autores concluyen que existe una relación significativa entre la actividad física y las escalas de impacto y actividad.

A la vista de estos resultados se podría intuir que la actividad física podría ser un contribuyente de la CVRS. No obstante, la CVRS es el resultado último de un conjunto de factores que interactúan entre sí, y que no depende exclusivamente de la actividad física. Esto justificaría los resultados discordantes de algunos autores.

Coronado et al (286) también analizaron la CVRS mediante el SRGQ, antes y después de realizar un programa de rehabilitación de tres semanas. Sin embargo, no encontraron una relación significativa con la actividad física, medida con un acelerómetro. En su caso, atribuyeron este resultado a que las medidas se realizaban en dos medios diferentes (domicilio y hospital). Por otra parte, la mejoría de la CVRS tras un programa de rehabilitación de tres semanas tampoco se relacionó con un incremento de la actividad física.

Un resultado similar fue obtenido en el estudio de Schönhofer (283), en el que tampoco se halló una relación significativa entre la actividad física cotidiana medida mediante podómetro y la escala de disnea durante una prueba de ejercicio cardiorrespiratoria con las diferentes escalas del SGRQ. Los autores interpretan este hallazgo como una evidencia de que los sensores de movimiento abordan aspectos diferentes de la tolerancia al ejercicio al realizado durante las medidas en el laboratorio o mediante cuestionarios.

En cualquier caso, si la disnea es el principal componente de la CVRS en la mayoría de los enfermos con EPOC, parece lógico que se mantenga una

relación entre la CVRS y la actividad física. No obstante, en este caso quizá sería más prudente considerar que es la actividad física la que condiciona la CVRS de los enfermos y no al revés.

f) Función pulmonar en reposo

- Obstrucción al flujo aéreo

En nuestro estudio, la actividad física cotidiana se relaciona de forma directamente proporcional con los volúmenes pulmonares dinámicos, es decir, con la capacidad vital forzada (FVC), con el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) y con el cociente FEV₁/FVC.

Estos resultados son concordantes con publicaciones previas. En 63 pacientes con EPOC estable, Belza et al (293) identificaron una relación entre la actividad física, medida con acelerómetro, y el grado de obstrucción de la vía aérea evaluado por el FEV₁ ($r=0,37$, $p<0,01$). En una muestra de 47 pacientes con EPOC estable, con mayor grado de obstrucción que el de nuestros sujetos (FEV₁ $37 \pm 16\%$), Steel et al (24) también verifican la existencia de una correlación significativa entre la actividad física y el FEV₁ ($r=0,62$, $p<0,001$).

Este mismo parámetro también fue valorado por el grupo de Pitta et al (288) en 50 pacientes con EPOC. Encontraron una relación significativa entre el tiempo que los pacientes permanecían caminando en minutos, medido mediante un acelerómetro triaxial, y el grado de obstrucción de la vía aérea, definido por el FEV₁ ($r=0,28$, $p<0,05$). Sin embargo, no encontraron relación alguna entre el tiempo que los pacientes permanecían sentados y el FEV₁. Con respecto a la capacidad vital forzada, estos mismos autores encontraron una relación

significativa, tanto con el tiempo caminando ($r=0,36$, $p<0,05$) como con el tiempo que permanecían sentados ($r=0,30$, $p<0,05$).

Pese a que la relación del FEV₁ con la disnea y la tolerancia al ejercicio es discreta, parece evidente que a mayor intensidad de la obstrucción, menor actividad física cotidiana.

- Volúmenes pulmonares estáticos

Otras de las variables analizadas por Pitta et al (288), fueron la capacidad pulmonar total (TLC) y la capacidad funcional residual (FRC). En su estudio, no hallaron relación entre estos parámetros y la actividad física cotidiana.

Por el contrario, nuestros datos revelan una relación inversa con ambos parámetros. A la luz de los conocimientos actuales, este resultado parece tener más lógica, ya que el incremento de ambos volúmenes pulmonares define el desarrollo de hiperinsuflación y atrapamiento aéreo, que son contribuyentes esenciales de la disnea y de la limitación de la tolerancia al ejercicio y, por tanto, podrían influir en un deterioro de la actividad física cotidiana.

- Factor de transferencia de monóxido de carbono

Nuestros resultados son concordantes con los obtenidos por el grupo de Pitta et al (288), que encontró una relación significativa entre el tiempo caminando al día y el factor de transferencia de monóxido de carbono ($r=0,38$, $p<0,01$).

Por otra parte, encontramos una relación directamente proporcional entre la PaO₂ y la actividad física cotidiana, lo que refuerza los resultados obtenidos en relación con el intercambio gaseoso. Es probable que un adecuado intercambio

gaseoso condicione una mejor adaptación cardiovascular y metabólica al ejercicio.

- Estado muscular periférico

Aunque en nuestro estudio no realizamos esta medida, no deja de ser curiosa la relación encontrada por el grupo de Coronado et al (286), quienes describen que el incremento de la actividad física medida con acelerómetro tras rehabilitación se relaciona con la fuerza del cuádriceps. Sin embargo, en esta serie no se detectan relación con otros parámetros establecidos por multitud de estudios (FEV_1 , FVC), por lo que este resultado debería ser tenido en cuenta con cierta cautela.

g) Capacidad de ejercicio

Una de las aportaciones de nuestro estudio es que se ha realizado una valoración muy amplia de la capacidad de ejercicio, al considerar tanto una prueba de uso rutinario como dos tipos de ejercicio de alta intensidad que informan de la tolerancia máxima y de la resistencia al ejercicio.

- Prueba de la caminata de seis minutos

A la vista de todos los estudios que lo han analizado, se ha demostrado una buena correlación entre la distancia recorrida en la prueba de la caminata de seis minutos y la actividad física cotidiana.

Nuestros datos revelan una relación directamente proporcional entre la distancia recorrida en la prueba de la caminata de seis minutos y la actividad física evaluada mediante acelerómetro ($r=0,722$, $p<0,001$). A su vez, el

incremento de la puntuación de la disnea en la escala de Borg durante la realización de la caminata mantuvo una relación inversamente proporcional con la actividad física ($r=-0,386$ $p=0,018$) (Figuras 60 y 61).

En este mismo sentido, pero con la utilización de podómetros, Schönhefer et al (283) ya apreciaron esta relación, hace casi dos décadas. Resultados similares obtuvieron Barchfeld et al (297) en veinticinco pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria global, cuya actividad física cotidiana se incrementaba hasta un 120% tras tres meses en tratamiento con ventilación no invasiva.

Steel et al (24) evaluaron la reproducibilidad de los datos obtenidos mediante un acelerómetro en relación con la distancia recorrida durante tres caminatas de seis minutos realizadas de forma secuencial ($r=0,84$, $0,85$ y $0,95$ respectivamente, $p<0,001$). Para analizar la validez del registro del acelerómetro, los autores buscaron su relación con otros indicadores funcionales, siendo la distancia recorrida en la prueba de caminata de seis minutos el factor que alcanzó un mayor coeficiente de correlación ($r=0,74$, $p<0,001$). En el análisis descriptivo realizado por Belza et al (293) en 63 pacientes con EPOC en fase estable antes de iniciar un programa de rehabilitación, la actividad física cotidiana registrada por acelerómetro mantenía una asociación principalmente con la máxima distancia recorrida durante una prueba de caminata de seis minutos ($r=0,60$, $p<0,001$). Esta relación se moderó al evaluar el grado de obstrucción de la vía aérea o la CVRS.

El grupo de Behnke et al (298) valoró la relación entre la distancia recorrida durante una prueba de caminata de seis minutos y la distancia recorrida durante una prueba de ejercicio cardiorrespiratoria en cinta rodante con la actividad física cotidiana registrada con acelerómetro. Los 88 pacientes con

EPOC incluidos fueron distribuidos de forma aleatoria en grupo control y grupo en tratamiento con rehabilitación. En ambos grupos se observó una relación lineal entre las distancias recorridas y el registro de la actividad física durante 24 horas, encontrando diferencias significativas entre los dos grupos ($p < 0,01$). Por último, Pitta et al (288) también observaron una relación significativa entre el tiempo caminando valorado por acelerómetro y la distancia recorrida en una prueba de la caminata de seis minutos ($r = 0,76$, $p < 0,0001$). Estos mismos autores encontraron correlación entre la distancia recorrida en la caminata de seis minutos y el tiempo en decúbito supino, o la intensidad del movimiento caminando ($r = 0,62$, $p < 0,0001$). Por lo tanto, concluyen que la reducción de la distancia recorrida en la prueba de la caminata de seis minutos es el mejor marcador de inactividad en enfermos con EPOC.

- Prueba de ejercicio cardiorrespiratorio progresivo

Otro aspecto que se desprende de los resultados del grupo de Pitta et al (288) es la relación entre la actividad física cotidiana registrada mediante acelerómetro, con los parámetros obtenidos en la prueba de ejercicio cardiorrespiratoria. La mayor correlación se alcanzó con la potencia pico ($r = 0,64$, $p < 0,0001$), seguida por el consumo de oxígeno pico ($r = 0,33$, $p < 0,05$). Estos resultados confirman en parte, que la limitación al ejercicio de estos pacientes viene definida por la incapacidad de los miembros inferiores para tolerar dicho esfuerzo y por la disnea, dependientes ambos factores de la carga de trabajo.

En los sujetos de nuestro estudio, encontramos una relación significativa y directamente proporcional entre la magnitud de la actividad física con la tolerancia al ejercicio, expresada tanto en términos de potencia pico ($r = 0,513$,

$p < 0,001$) (Figura 63), consumo de oxígeno pico ($r = 0,542$, $p < 0,001$) (Figuras 64-66) o umbral anaeróbico ($r = 0,472$, $p = 0,005$) (Figura 67).

De entre las variables respiratorias, la actividad física se relaciona de forma directamente proporcional con la ventilación pico ($r = 0,501$, $p < 0,001$) (Figura 68), la frecuencia respiratoria pico ($r = 0,305$, $p = 0,019$) (Figura 69), el volumen corriente pico ($r = 0,281$, $p = 0,031$) (Figura 70) y la saturación de oxihemoglobina pico ($r = 0,282$, $p = 0,043$) (Figura 71). Esta limitación ventilatoria podría justificarse por la obstrucción al flujo aéreo, un desequilibrio de la relación ventilación/perfusión y por una menor elasticidad pulmonar, que originaría una ventilación alveolar menos efectiva. Ante esta situación, y para alcanzar las demandas ventilatorias, los pacientes deberán incrementar su volumen minuto a costa de elevar la frecuencia respiratoria. Esto acortará el tiempo espiratorio, favoreciendo el desarrollo de atrapamiento aéreo e hiperinsuflación dinámica, que se asocian a un mayor gasto energético.

En los pacientes con EPOC de nuestro estudio, los únicos factores cardiovasculares relacionados con la actividad física resultaron ser el grado de entrenamiento, valorado mediante la pendiente de respuesta cardiovascular ($r = -0,296$, $p = 0,024$) (Figura 72), y la capacidad de eyección del ventrículo izquierdo, estimada a partir del pulso de oxígeno pico ($r = 0,372$, $p = 0,004$) (Figura 73). Obteniendo así, el comportamiento esperado por estos pacientes, ya que aunque se acepta que la variable del gasto cardiaco no está alterada, esto se consigue a expensas de un incremento excesivo de la frecuencia cardiaca que compensaría la menor respuesta del volumen sistólico.

- **Desarrollo de hiperinsuflación dinámica**

Es importante destacar la relación existente entre el desarrollo de hiperinsuflación dinámica y la reducción de la actividad física cotidiana ya que no se disponía de esta información.

Nuestros datos muestran una relación proporcional y significativa entre el desarrollo de hiperinsuflación dinámica y la actividad física cotidiana realizada por los pacientes con EPOC. A su vez, verificamos la existencia de una relación inversamente proporcional con el incremento de los volúmenes pulmonares tele-espiratorio (EELV) ($r=-0,563$, $p < 0,001$) y tele-inspiratorio (EILV) ($r=-0,404$, $p=0,002$).

En condiciones normales, durante el ejercicio se produce un descenso del EELV, con el fin de mantener una situación óptima de la curva flujo-volumen y evitar situaciones en las que aumentos de presión no se acompañan de incrementos de volumen (197). Sin embargo, en diversas enfermedades respiratorias esta estrategia falla y el aumento del EELV durante el ejercicio hace que la adaptación ventilatoria fracase. En esta situación, la mecánica ventilatoria se ve obligada a trabajar a altos volúmenes pulmonares, con una limitación mecánica para aumentar el volumen corriente. Como ya se ha mencionado, la mayor demanda metabólica, junto a la incapacidad para incrementar el volumen corriente, hace que el aumento de la frecuencia respiratoria sea el único mecanismo disponible para mantener una ventilación minuto adecuada. Entonces, disminuye el tiempo espiratorio y se cierra un círculo vicioso que incrementa todavía más los volúmenes pulmonares.

La característica fisiopatológica más destacada de la EPOC es la limitación al flujo espiratorio. En este tipo de pacientes, se ha demostrado una

elevada prevalencia de limitación espiratoria al flujo aéreo durante el reposo (299), lo que conlleva el desarrollo de hiperinsuflación dinámica y presión positiva intrínseca al final de la espiración. La principal consecuencia de esto es un trastorno mecánico de tipo restrictivo, secundario a la hiperinsuflación producida por el atrapamiento aéreo, que dificulta la inspiración (300). El efecto deletéreo originado en reposo se potencia durante el ejercicio, dando lugar al aumento de las consecuencias mecánicas de la restricción.

La ya mencionada incapacidad para incrementar el volumen corriente se traduce en un aumento desproporcionado de la frecuencia respiratoria, cerrando un círculo vicioso que produce el empeoramiento de la hiperinsuflación dinámica (301). La consecuencia final de este proceso es la existencia de una discrepancia importante entre el esfuerzo inspiratorio realizado y la respuesta alcanzada por el sistema respiratorio (14). Esta disociación neuromecánica, junto con la mayor demanda metabólica existente en el paciente con EPOC, da lugar al empeoramiento de la limitación espiratoria al flujo, con deterioro de la relación EELV/TLC que fomenta el desarrollo de disnea (302) y disminuye la tolerancia al ejercicio (303). Dado que en los pacientes con EPOC, la intensidad de la disnea ha mostrado guardar relación con la magnitud de la hiperinsuflación dinámica (14), parece razonable que el tratamiento de la segunda conlleve una mejoría de la primera (258).

Ante la ausencia de estudios epidemiológicos sobre la cronología de la hiperinsuflación en la historia natural de la EPOC, O'Donnell et al (304) han propuesto que se podría iniciar en fases precoces de la enfermedad. Según esto, el enfermo no percibiría los efectos deletéreos de la hiperinsuflación hasta fases más avanzadas. Se produciría una adaptación progresiva del sistema

respiratorio, con reconfiguración de la pared torácica y la adaptación de músculos como el diafragma a la nueva situación. Estos mecanismos compensatorios sólo se verían sobrepasados en situaciones de incremento agudo de la demanda ventilatoria, como sucede durante el ejercicio.

El grupo de Marín et al (305) analizó la presencia de hiperinsuflación dinámica en pacientes con EPOC durante las actividades físicas de la vida cotidiana y en reposo. Comprobaron que actividades tan rutinarias como caminar por un pasillo desencadenan con mucha frecuencia hiperinsuflación dinámica en pacientes con EPOC moderada y que ésta se relacionaba de forma significativa con la disnea percibida, valorada mediante el MRC.

- Relación con el tiempo de resistencia al ejercicio

En nuestro estudio, la resistencia al ejercicio, evaluado a través del tiempo límite durante una prueba de carga constante, también alcanza una relación directamente proporcional con la intensidad de la actividad física realizada por pacientes con EPOC ($r=0,633$, $p<0,001$).

El tiempo límite (t_{LIM}) representa el periodo durante el cual el paciente es capaz de mantener un ejercicio a la intensidad establecida. La utilidad de este tipo de protocolos radica en que evalúan si el sujeto es capaz de soportar un determinado nivel de ejercicio submáximo durante un periodo relativamente prolongado de tiempo. De hecho, cuando se utilizan cargas moderadas la respuesta obtenida es equivalente a la mayoría de las actividades de la vida diaria (14).

h) Atenuación del parénquima pulmonar

Otra de las aportaciones novedosas de nuestro estudio es el análisis de la relación entre la actividad física cotidiana y la atenuación del parénquima pulmonar valorada mediante TCAR. En nuestro conocimiento, no existen datos previos sobre este tema en pacientes con EPOC.

Nuestros resultados muestran una relación directamente proporcional entre la atenuación de lóbulos inferiores, tanto en inspiración ($r=-0,303$, $p=0,023$) como en espiración ($r=-0,333$, $p=0,012$), y la magnitud del vector desplazamiento del acelerómetro (Figuras 78 y 79). También se identificó una relación significativa entre el cociente de atenuación de lóbulos superiores/lóbulos inferiores en inspiración y la actividad física cotidiana ($r=-0,268$, $p=0,046$) (Figura 80).

En 14 pacientes con EPOC, Crausman et al (266) describieron que las alteraciones cuantitativas en la TCAR se relacionaban con la potencia pico ($r=0,93$, $p=0,0001$) y el consumo de oxígeno pico ($r=0,83$, $p=0,0007$). Schwaiblmair et al (306) valoraron la relación entre las alteraciones morfológicas y la respuesta a una prueba de ejercicio cardiorrespiratorio, en 21 pacientes con enfisema grave por déficit de alfa-1 antitripsina. En todos los sujetos de su estudio, se identificó la existencia de enfisema panlobular con atenuación del parénquima pulmonar, siendo más llamativo a nivel de lóbulos inferiores. La densidad de atenuación del parénquima pulmonar se relacionó con la potencia pico ($r=0,55$, $p<0,001$), pulso de oxígeno ($r=0,54$, $p<0,01$) y espacio muerto ventilatorio ($r=0,54$, $p<0,01$). Existiendo una relación lineal entre la gravedad de

la enfermedad y el espacio muerto ventilatorio ($r=0,70$, $p<0,01$) y la diferencia de oxígeno alveolo-arterial ($r=0,60$, $p<0,01$).

Teniendo en cuenta estos resultados y los obtenidos en nuestra serie se podría intuir que la disminución de la actividad física cotidiana está condicionada en gran parte por el daño en la arquitectura de los lóbulos inferiores, que son los principales responsables del intercambio gaseoso y del equilibrio ventilación/perfusión durante el ejercicio.

i) Estado inflamatorio

En un estudio publicado recientemente (307), los autores sugieren que el incremento de marcadores inflamatorios hallado en pacientes con EPOC se podría relacionar con la intolerancia al ejercicio y con la disfunción muscular. Para ello, determinaron diversos marcadores inflamatorios en pacientes con EPOC y controles sanos de 70-79 años de edad y analizaron su relación con la limitación ventilatoria, la fuerza muscular y la capacidad de ejercicio. Demostraron que unos niveles elevados de IL-6 y TNF-alfa se asocian a una reducción del FEV₁ (como sucede en nuestro estudio) así como a una menor fuerza del cuádriceps y a una menor capacidad de ejercicio (307).

Sin embargo, en nuestro grupo de pacientes con EPOC, no se detectó una relación significativa entre el nivel de inflamación de las vías aéreas, monitorizado a través de las concentraciones del receptor soluble 1 del factor de necrosis tumoral alfa y de interleucina-6 en el condensado del aire exhalado, y la actividad física desarrollada por los enfermos.

La discrepancia con el estudio mencionado, podría explicarse teniendo en cuenta las características de los pacientes incluidos. Es probable que la edad de

inclusión (casi diez años de diferencia) y el mayor número de pacientes con obstrucción grave (27 vs. 2%) justifiquen esta supuesta discordancia. También merece la pena tener en cuenta la tasa de tabaquismo activo. Mientras que en nuestro estudio correspondía a un 18%, en el estudio de Yende et al (307) se incrementaba hasta un 32%.

j) Estrés oxidativo

En nuestro grupo de estudio, se identificó una relación inversamente proporcional entre el nivel de estrés oxidativo en las vías aéreas y la actividad física desarrollada. Así, la concentración de 8-isoprostano en condensado del aire exhalado se relacionó significativamente con la magnitud del vector desplazamiento del acelerómetro.

Otros autores han demostrado, que un ejercicio físico regular y programado tiene efectos anti-oxidantes. Ramel et al (308), estudiaron el incremento de la síntesis de moléculas anti-oxidantes durante el ejercicio. Para ello cuantificaron los cambios en plasma de anti-oxidantes y de los productos de oxidación lipídica tras la realización de una prueba de ejercicio a carga submáxima y observaron si el entrenamiento físico tenía algún efecto sobre los mismos. Obtuvieron una reducción significativa de diversas moléculas antioxidantes, como alfa-tocoferol, beta-carotenos y dienos conjugados. De sus resultados, se puede deducir que el entrenamiento regular previene parcialmente de la peroxidación lipídica.

También se ha estudiado la reducción de la capacidad redox muscular como resultado de la hipoxia inducida por ejercicios de alta intensidad (309). En setenta pacientes con EPOC y en cinco controles, no se encontraron diferencias

significativas del estatus redox previo al entrenamiento. Sin embargo, después del entrenamiento, los pacientes con EPOC desarrollaron un incremento de glutatión oxidado manteniendo los niveles de glutatión reducido (309). Por el contrario, en el grupo control hubo un incremento muy marcado del glutatión reducido. Los autores concluyen que el entrenamiento incrementa el potencial de reducción muscular en sujetos sanos, mientras que los pacientes con EPOC muestran una peor adaptación al ejercicio, reflejada en una menor capacidad de sintetizar glutatión reducida.

4. Análisis de regresión múltiple

Los predictores independientes de la actividad física cotidiana identificados en nuestro estudio son la distancia recorrida en la prueba de la caminata de seis minutos, el tiempo límite durante una prueba de ejercicio a carga constante y la hiperinsuflación dinámica. Consideramos destacable que el modelo de regresión múltiple alcanzado justifica hasta un 99,5% de la variabilidad de la actividad física cotidiana de nuestros pacientes.

a. Distancia recorrida en la prueba de la caminata de seis minutos

Como ya se ha comentado, es una medida de esfuerzo submáximo. Que su relación con la actividad física cotidiana sea mejor que la obtenida con el consumo de oxígeno pico ($\dot{V}O_2$ pico), podría justificarse por varias razones. La distancia recorrida en la prueba de la caminata informa de la máxima capacidad funcional aeróbica del sujeto en sus condiciones habituales. Resulta una medida menos variable que el consumo de oxígeno pico. Y, además, la prueba de la caminata resulta mejor tolerada por los pacientes.

Tampoco debe olvidarse que para las pruebas de ejercicio cardiopulmonares se requiere un laboratorio con equipo relativamente complejo y personal especializado, lo que limita su aplicabilidad en la caracterización habitual de los pacientes en la clínica diaria.

Es importante recordar que, pese a tratarse de un ejercicio submáximo, en la prueba de la caminata de seis minutos se alcanza un alto nivel de esfuerzo físico. En este sentido, el grupo de Rabinovich et al (310) demostró que el valor de $\dot{V}O_2$ durante la caminata de seis minutos es comparable al $\dot{V}O_{2pico}$ alcanzado en una prueba de ejercicio incremental en cicloergómetro en pacientes con EPOC. Los pacientes adoptan por sí mismos una velocidad de marcha alta pero sostenible, planteándose la hipótesis de que la carga autoimpuesta por los pacientes durante la prueba de la marcha es de una intensidad comparable a la carga crítica del paciente, entendiéndose como tal la carga máxima que puede mantenerse durante un período largo (310).

Teniendo en cuenta, la estrecha relación entre la distancia recorrida en la prueba de la caminata de seis minutos y la medida de la actividad física realizada mediante un acelerómetro, se evaluó si esta última variable podría sustituir a la primera en la determinación del índice BODE. Aunque la prueba de la caminata resulta un procedimiento sencillo, puede ser algo engorrosa en ocasiones, consume tiempo y no se realiza de forma universal ni se siguen las pautas de estandarización del procedimiento. Para ello, evaluamos la concordancia entre la puntuación del índice BODE obtenida a partir de la distancia recorrida en la prueba de la caminata de seis minutos y la que le correspondería en función de la actividad física cotidiana registrada mediante un acelerómetro.

Sesenta de los 110 pacientes evaluados (55 %) fueron clasificados de forma concordante según ambos criterios. Sin embargo, 50 pacientes fueron puntuados de forma incorrecta cuando se utilizó la actividad física como alternativa a la distancia recorrida en la prueba de la caminata de seis minutos. La puntuación establecida a partir del registro de la actividad física sobreestimó la gravedad de la enfermedad en 33 pacientes (30%) y la subestimó en los 17 restantes (15%). En definitiva, la concordancia entre la clasificación de los enfermos realizada por los dos procedimientos es baja (coeficiente Kappa=0,375), ya que es probable que represente aspectos diferentes. Por lo que, no sería factible la sustitución entre ambas pruebas.

b. Tiempo límite

Obtenido tras la realización de una prueba de esfuerzo a carga constante. Informa de la capacidad del sujeto para mantener un determinado nivel de ejercicio submáximo durante un periodo relativamente prolongado de tiempo (256).

Mediante el pedaleo en una bicicleta ergométrica a una carga fija, se trata de establecer la resistencia para realizar actividades de diferente intensidad. Se evalúa mediante el tiempo límite (t_{LIM}) que representa el periodo durante el cual el paciente es capaz de mantener el ejercicio a la intensidad establecida.

Probablemente, esta prueba aporta, además, de información de los cambios pulmonares, las interacciones con otros sistemas del organismo involucrados en la respuesta al ejercicio, como los sistemas cardiovascular y muscular.

c. Hiperinsuflación dinámica

Es reconocido su papel en el desarrollo de disnea y limitación al ejercicio, explicado mediante el mecanismo de disociación neuro-mecánica. Junto con la mayor demanda metabólica existente en los pacientes con EPOC, empeora la limitación espiratoria al flujo aéreo, con deterioro de la relación EELV/TLC, lo que fomenta el desarrollo de disnea (301) y disminuye la tolerancia al ejercicio (302).

En definitiva, la actividad física cotidiana representa una variable multifactorial, que viene condicionada principalmente por la tolerancia del paciente al ejercicio y por la limitación ventilatoria al flujo aéreo que induce el desarrollo de hiperinsuflación dinámica.

Se trata, pues, de un parámetro complementario a otros elementos clínicos evaluados en la EPOC, que puede mejorar la caracterización de los pacientes y proporcionar una visión más integrada de muchas de las facetas que condicionan la repercusión de la enfermedad sobre el estilo de vida del paciente.

5. Aplicaciones clínicas de la medida de la actividad física cotidiana

Aunque este aspecto todavía es objeto de investigación, existen datos que demuestran que esta medida resulta sensible a diferentes intervenciones terapéuticas y que podría tener un papel predictor en la evolución de la EPOC.

a. Sensibilidad a intervenciones

Diversos estudios han demostrado que los acelerómetros son capaces de detectar un incremento de la actividad física tras realizar programas de rehabilitación. Coronado et al (286) describieron que, después de un programa de rehabilitación respiratoria, las actividades físicas de intensidad moderada se incrementaban desde un 4% hasta un 7% del total del tiempo de registro. Sin embargo, este cambio no alcanzaba significación estadística.

Behnke et al (298) realizaron un registro de 24 horas de la actividad física cotidiana de los pacientes EPOC mediante un acelerómetro de Tritrac-R3D, durante una prueba de caminata de seis minutos y una prueba de esfuerzo cardiopulmonar en cinta rodante, antes y después de la realización de un programa de rehabilitación respiratoria. En reposo, identificaron una relación entre la actividad física de la vida diaria y la tolerancia al ejercicio. Sin embargo, el incremento de la actividad física después del programa de rehabilitación fue mayor que el aumento en la tolerancia al ejercicio, probablemente porque no representan lo mismo. Esto nos proporciona una idea de la importancia de las diversas variables no fisiológicas que influyen en la actividad física cotidiana, como son la motivación, estilo de vida, síntomas, variables psíquicas, factores familiares y sociales, entre otros.

Una reciente publicación de Sewell et al (311) resulta especialmente relevante por los datos que ofrece. Para valorar si la rehabilitación pulmonar mejoraba el grado de actividad física diaria, incluyeron a 180 pacientes con EPOC moderada-grave en fase estable, de los que 121 concluyeron el estudio. La actividad física se valoró mediante un acelerómetro uniaxial. También evaluaron la tolerancia al ejercicio, mediante una prueba de la lanzadera, y la

calidad de vida relacionada con la salud, a través del cuestionario de enfermedad respiratoria crónica (CRQ). Al finalizar el programa de rehabilitación, obtuvieron un incremento significativo de todas las variables. Por lo que los autores confirman que la rehabilitación respiratoria mejora la actividad física cotidiana, siendo el registro con acelerómetro un método sensible para su valoración.

Hasta el momento actual resulta difícil predecir qué pacientes van a experimentar mayor incremento de la actividad física tras un programa de rehabilitación. Aunque parecería lógico que dependiese de la gravedad de la enfermedad, los resultados obtenidos hasta la fecha no encuentran relación entre la mejoría de la actividad física y la función pulmonar de la EPOC (286). Otras variables como edad o el género tampoco han podido ser relacionadas. Por lo que se sugiere asociar una valoración motivacional a dichos programas (298)

Además de su demostrada sensibilidad en la detección de incrementos de la actividad física cotidiana alcanzados con programas de rehabilitación respiratoria, los acelerómetros podrían tener otras aplicaciones en el control terapéutico. Algunos autores los han empleado para valorar la adherencia a programas de entrenamiento (285).

En el momento actual, está en periodo de análisis un ensayo clínico multicéntrico e internacional, coordinado por nuestro grupo de investigación, en el que se ha evaluado si tres meses de tratamiento con tiotropio logran incrementar la actividad física cotidiana de pacientes con EPOC. En dicho ensayo, la monitorización de la actividad física se ha realizado con el mismo tipo de acelerómetro que el empleado en el presente proyecto de investigación.

b. Valor pronóstico

La influencia de la actividad física diaria en variables como ingresos hospitalarios o mortalidad es un tema que se está desarrollando en los últimos años. Parece existir concordancia en los datos que relacionan una escasa actividad física con una mayor mortalidad. En el seguimiento a treinta meses de 137 pacientes con EPOC, Yohannes et al (312) registraron 44 fallecimientos, lo que equivale a un 32%. Los predictores independientes de mortalidad fueron la puntuación del cuestionario respiratorio Manchester, que evalúa las actividades físicas diarias (RR 0,88 [0,80-0,97]), la obstrucción al flujo aéreo tras broncodilatador (RR 0,04 [0,005-0,32]), el BMI (RR 0,87 [0,79-0,97]) y, por último, la oxigenoterapia domiciliaria (RR 3,17 [1,04-8,36]) (312).

El primer estudio que demostró una asociación entre la actividad física y el reingreso hospitalario por reagudización de una EPOC fue realizado por el grupo de García-Aymerich (313). Al año de un ingreso hospitalario por una reagudización infecciosa, contactaron con 340 pacientes con EPOC. El modelo de análisis multivariable demostró una asociación entre la mortalidad y los ingresos hospitalarios con el nivel de actividad física referido por los pacientes en cuestionarios (OR 0,54, IC95% 0,34-0,86).

Este mismo grupo analizó una cohorte poblacional de 2386 pacientes con EPOC correspondientes al estudio de la ciudad de Copenhague y seguidos durante 10-20 años (314). Encontraron una asociación entre la intensidad de la actividad física referida por el paciente en un cuestionario y el riesgo de ingreso hospitalario durante el tiempo de seguimiento (RR 0,72, [0,53-0,97]). Así mismo, la intensidad de la actividad física se asoció con un menor riesgo de mortalidad

por cualquier causa (Hazard ratio 0,76, 0,65 a 0,90) o por causa respiratoria (Hazard ratio 0,70, 0,48 a 1,02) (314).

El efecto beneficioso de la actividad física podría atribuirse a diversos factores. La disfunción de los músculos encargados de la deambulación ha sido identificada como una de las principales causas de intolerancia al ejercicio en los pacientes con EPOC, siendo en parte reversible. En general, se considera que la disfunción muscular en la EPOC es debida a atrofia muscular, malnutrición, cambios en la concentración de esteroides y miopatía corticodependiente. Se ha demostrado que el entrenamiento físico potencia la tolerancia al ejercicio, por una mejoría de la función muscular periférica, con una eficiencia mayor a la obtenida con un tratamiento farmacológico adecuado. Algunos autores postulan la posibilidad de incluir terapia hormonal sustitutiva (testosterona), con el objetivo de incrementar la masa muscular (315), pero son necesarios más estudio que confirmen tanto su eficacia como su seguridad.

En cuanto a la mejoría de la tolerancia al ejercicio, es importante destacar que de los resultados obtenidos en nuestro estudio se desprende que esta relación puede ser bidireccional.

Varios autores han analizado los efectos anti-inflamatorios de una actividad física regular en el tiempo, relacionando los beneficios de realizar un ejercicio físico regular con la supresión de la producción de marcadores inflamatorios, como IL-6, TNF-alfa y la molécula-1 de adhesión intracelular. También se ha observado que el entrenamiento puede inducir una mejoría de los índices anti-inflamatorios TGF-beta, IL-4, IL-10 y adinopeptinas. Además, el ejercicio regular estimularía la capacidad antioxidante, mediante la síntesis de eNO y prostaciclina por parte del endotelio vascular (316). Hay que tener en

cuenta que, durante el ejercicio de alta intensidad, se puede inducir la síntesis de radicales libre, pero esto no sucede durante el ejercicio leve-moderado. En resumen, parece que una actividad física regular y moderada es altamente beneficiosa en todas aquellas patologías donde la inflamación juegue un papel importante. Otro aspecto, que ya hemos comentado previamente es la relación entre un entrenamiento físico regular y moderado con una menor peroxidación lipídica (308).

Por todo lo mencionado anteriormente, parece necesaria la recomendación de mantener un estilo de vida activo, evitando en lo posible, un nivel muy bajo de actividad física. Esto no es equivalente a un programa de rehabilitación, que comprendería un entrenamiento muscular reglado, fisioterapia, control nutricional y tratamiento farmacológico entre otras variables. Además, hay que tener en cuenta que esta prescripción debe estar limitada a un grupo más seleccionado de pacientes.

La simple recomendación de un estilo de vida más activo podría resultar suficiente en algunos casos. De hecho, en un grupo de pacientes con EPOC, se ha demostrado que el consejo médico para incrementar el ejercicio diario y estimular las actividades físicas cotidianas logra aumentar la actividad física cotidiana, medida con un podómetro (317).

En definitiva, la actividad física cotidiana constituye un nuevo elemento a considerar en la evaluación global de los pacientes con EPOC. Sin duda parece razonable que el control de la actividad física cotidiana se realice con métodos más objetivos que los cuestionarios utilizados con anterioridad. No obstante, quedan por desarrollar estudios clínicos que demuestren que la recomendación

de un estilo de vida más activo tenga una repercusión real sobre el pronóstico de la enfermedad.

VI

CONCLUSIONES

1. Los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) desarrollan una menor actividad física cotidiana que los sujetos sanos.
2. La intensidad de la actividad física realizada de forma habitual por los pacientes con EPOC es inversamente proporcional a la gravedad de la enfermedad, evaluada tanto en función de la clasificación GOLD como del índice BODE.
3. Se demuestra la existencia de una relación inversamente proporcional entre la actividad física cotidiana de los pacientes con EPOC y su sensación de disnea, así como su calidad de vida relacionada con la salud.
4. El grado de destrucción parenquimatosa de los lóbulos pulmonares inferiores, evaluado mediante su densidad de atenuación por tomografía computerizada de alta resolución, se relaciona con el desarrollo de una menor actividad física. A su vez, el nivel de estrés oxidativo de las vías aéreas también se relaciona, de forma indirectamente proporcional, con la actividad física realizada por los pacientes con EPOC.

5. En cuanto a la función pulmonar, la actividad física cotidiana de los enfermos con EPOC depende del grado de obstrucción al flujo aéreo, de la hiperinsuflación y del atrapamiento aéreo, así como del intercambio gaseoso y del grado de hipoxemia en reposo.

6. La tolerancia al ejercicio también resulta ser un determinante significativo de la actividad física desarrollada por pacientes con EPOC. En concreto, la intensidad del vector de desplazamiento del acelerómetro se relaciona con la distancia recorrida en la prueba de la caminata de seis minutos, con la capacidad aeróbica máxima, valorada por el consumo de oxígeno pico y por el umbral anaeróbico, y con la resistencia al ejercicio, definida a través del tiempo límite de tolerancia a un ejercicio submáximo de carga constante.

7. Los pacientes con EPOC que experimentan hiperinsuflación dinámica desarrollan menos actividad física que los que no la sufren. La relación inversamente proporcional entre la magnitud del vector de desplazamiento del acelerómetro y el incremento del volumen pulmonar tele-espiratorio confirma la contribución de la hiperinsuflación dinámica a la limitación de la actividad física. Además, permite establecer un nexo de conexión entre limitación al flujo aéreo, intolerancia al ejercicio, disnea, disminución de la actividad física y calidad de vida relacionada con la salud. A su vez, este

hallazgo contribuye a cerrar el círculo vicioso por el que el sedentarismo potencia la disnea y la limitación al ejercicio de estos enfermos.

8. En nuestros pacientes con EPOC, la actividad física que desarrollan de forma cotidiana se justifica en su práctica totalidad por la tolerancia al ejercicio, definida por la distancia recorrida durante la prueba de la caminata de seis minutos y por el tiempo límite de resistencia a un ejercicio submáximo de carga constante, así como por el desarrollo de hiperinsuflación dinámica.

VII

BIBLIOGRAFÍA

1. Celli BR, MacNee W, Agustí A, Anzueto A, Berg B et al. Standards for the diagnosis and treatment of patient with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23:932-46.
2. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PMA, Jenkins CR, Hurd SS. 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. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1256-76.
3. Pena VS, Miravittles M, Gabriel R, Jiménez-Ruiz CA, Villasante C et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest* 2000;118:981-989.
4. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic obstruction. *Br Med J* 1977;1:1645-1648.
5. Anthonisen NR. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease: results from a multicenter clinical trials. *Am Rev Respir Dis* 1989;133:95-99.
6. Katelaars CAJ, Schlösser MA, Mostert R, Huyer Abu-Saad H, Halfens RJG et al. Determinants of health-related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1996;51:39-43.
7. Mapel DW, Hurley JS, Frost FJ, Petersen HV, Picchi MA et al. Health care utilization in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2000;160:2653-2658.
8. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 132-1327.
9. Cote CG, Marin JM, Celli BR. Factors that predict health care resources utilization in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:A912.
10. Bauerle O, Chrusch CA, Younes M. Mechanisms by which COPD affects exercise tolerance. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:57-68.

11. Redelmeier D, Bayoumi AM, Goldstein RS, Guyatt GH. Interpreting small differences in functional status: the six minute walk test in chronic lung disease patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1978;155:1278-1282.
12. Weisman IM, Zeballos RJ. An integrated approach to the interpretation of cardiopulmonary exercise testing. *Clin Chest Med* 1994; 15:421–445.
13. Bauerle O, Younes M. Role of ventilatory response to exercise in determining exercise capacity in COPD. *J Appl Physiol* 1995; 79:1870–1877.
14. O'Donnell DE, Bertley JC, Chau LKL, Webb KA. Qualitative aspects of exertional breathlessness in chronic airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:109–115.
15. Yan S, Kaminski D, Sliwinski P. Reliability of inspiratory capacity for estimating end-expiratory lung volume changes during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:55-59.
16. Coxson HO, Rogers RM, Whittall KP, D'Yachkova Y, Paré PD et al. A quantification of the lung surface area in emphysema using computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:851-856.
17. Baldei S, Miniati M, Bellina CR, Battolla L, Catapano G et al. Relationship between extent of pulmonary emphysema by high-resolution computed tomography and lung elastic recoil in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:585-589.
18. Mutlu GM, Garey KW, Robbins RA, Danziger LH, Rubinstein I. Collection and analysis of exhaled breath condensate in humans. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:731-737.
19. Dekhuijzen PN, Aben KK, Dekker I, Aarts LP, Wielders PL et al. Increased exhalation of hydrogen peroxide in patients with stable and unstable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:813-816.

20. Montuschi P, Collins JV, Ciabattoni G, Lazzeri N, Corradi M et al. Exhaled 8-isoprostane as an in vivo biomarker of lung oxidative stress in patients with COPD and healthy smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1175-1177.
21. Corradi M, Montuschi P, Donnelly LE, Pesci A, Kharitonov SA et al. Increased nitrosothiols in exhaled breath condensate in inflammatory airway diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:854-858.
22. Preusser B, Winningham M. Validating a direct measure of energy expenditure with daily activity in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151: A682.
23. Nichols JF, Morgan CG, Sarkin JA, Sallis JF, Calfas KJ. Validity, reliability, and calibration of the Tritrac accelerometer as a measure of physical activity. *Med Sci Sports Exerc* 1999;31:908-912.
24. Steele BG, Holt L, Belza B, Ferris S, Lakshminaryan S et al. Quantitating physical activity in COPD using a triaxial accelerometer. *Chest* 2000; 117: 1359-1367.
25. Peces-Barba RG. Descubramos la EPOC. *Rev Patol Respir* 2003;6:4-5.
26. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M et al. The body-mass index, airflow obstruction, dysnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004 Mar 4;350(10):1005-12.
27. Orie NGM, Sluiter HJ, De Vries K. The host factor in bronchitis in: Bronchitis, an International Symposium, 27-29 April 1960, University of Grönigen. *Royal Can Gorcum, Assen*, 1961:43-49.
28. Davis RM, Movotny TE. The epidemiology of cigarette smoking and its impact on chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:82s-84s.
29. Soriano JB, Vestbo J, Pride NB, Kiri V, Maden C et al. Survival in COPD patients after regular use of fluticasone propionate and salmeterol in general practice. *Eur Respir J* 2002;20:819-825.
30. Baranda F, Sobradillo V, Tlayero N. Estudio de la concordancia diagnóstica para las patologías Asma y EPOC en pacientes ambulatorios. *Arch Bronconeumol*.

31. ATS Statement. Standards for the diagnosis and care of patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Eur Respir J* 1995;152:s77-s120.
32. Mitchell R. S., Stanford R. R., Johnson J. M. The morphologic features of the bronchi, bronchioles and alveoli in Chronic Airway Obstruction: a clinicopathologic study. *Am Rev Respir Dis* 1976; 114: 137-145.
33. De Lucas P., de Miguel J., López Martín S. EPOC: normativas, guías, vías clínicas. *Arch Bronconeumolo* 2004;40(Supl 1):9-15.
34. European Respiratory Society. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). European Respiratory Society consensus statement. *Eur Respir J* 1995;8:1398-420.
35. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Official statement of the American Thoracic Society. *Am J Respir Crit care Med* 1995;152:S77-120.
36. BTS guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997;52:S1-28.
37. O'Donnell DE, Aaron S, Bourneau J. Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease 2003. *Clin Respir J* 2003;10 (Supp A): 11A-65A.
38. Lange P, Groth S, Nyboe J et al. Chronic obstructive lung disease in Copenhagen: crosssectional epidemiological aspects. *J Inter Med* 1989;226:25-32.
39. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Update 2003. En: www.copdgold.com.
40. Barberá JA, Peces-Barba G, Agustí AG, Izquierdo JL, Monsó E et al. Guía clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol* 2001;37:297-316.
41. Ferrer M., Alonso J., Morera J. Chronic obstructive pulmonary disease and health related quality of life. *Ann Int Med* 1997; 127: 1072-1079.

42. Burge PS, Calverley PM, Jones PW. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000; 320: 1297-1303.
43. Anthonisen NR, Wright EC, Hodgkin JE, the IPPB Trial Group. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir*: 1986; 133: 14-20.
44. Pride NB, Vermeire P, Allegra L. Diagnostic labels applied to model case histories of chronic airflow obstruction: responses to a questionnaire in 11 North American and western European countries. *Eur Respir J* 1989;2:702-9.
45. European Community Respiratory health Survey. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J* 1996;9:687-91.
46. Brontons B, Pérez JA, Sánchez-Toril F et al. Prevalencia de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y del asma. Estudio transversal. *Arch Bronconeumol* 1994;30:149-152.
47. Miratvitlles M, Sobradillo V, Villasante C, Gabriel R, Masa JF et al. Estudio epidemiológico de la EPOC en España (IBERPOC): reclutamiento y trabajo de campo. *Arch Bronconeumol* 1999;35:152-158.
48. Lacasse Y., Brooks D., Goldstein R.S. Trends in the epidemiology of COPD in Canada, 1980 to 1995;116:306-13.
49. Higgins M.W., Tom T. Incidence, prevalence and mortality: intra and intercountry differences. *Clinical Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease* En: Hensley M.J., Saunders N.A. editores. *Lung biology in Health and Disease*. Marcel Dekker. New York 1989;23-43.
50. National Heart, Lung, and Blood Institute. Morbidity and mortality: chartbook on cardiovascular, lung and blood diseases. Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, 1998.

51. Anton JM, Vermeire P, Vestbo J, Sunyer J. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2001;17:982-994.
52. Trends in COPD morbidity and mortality in the United States. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:S9-18.
53. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *JAMA* 1994;272:1497-1505.
54. Barnes PJ. Genetics and pulmonary medicine. 9. Molecular genetics of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999;54(3):245-252.
55. Rijcken XX, Schouten JP, Weiss ST Airways responsiveness and development and remission of chronic respiratory symptoms in adults. *Lancet* 1997;350:1431-4.
56. Hautamaki RD, Kobayashi DK, Senior RM, Shapiro SD. Requirement for macrophage elastase for cigarette smoke-induced emphysema in mice. *Science* 1997;277:2002-4.
57. Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004;364:709-721.
58. Anthonisen NR, Connett JE, Murray RP, for the Lung Health Study Research Group. Smoking and lung function of Lung Study participants after 11 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:675-679.
59. Keicho N, Elliott WM, Hogg JC, Hayashi S. Adenovirus E1A upregulates interleukin-8 expression induced by endotoxin in pulmonary epithelial cells. *Am J Physiol* 1997;272:L1046-L1052.
60. Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P, Turato G, Ruggieri MP et al. Airway eosinophilia in chronic bronchitis during exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150(6 Pt 1):1646-1652.

61. Malo O, Sauleda J, Busquets X, Miralles C, Agustí AG, Noguera A. (Eric inflammation during exacerbations of chronic pulmonary disease). *Arch Bronconeumol* 2002;38(4):172-176.
62. Prescott Vestbo J. Socioeconomic status and chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999;54:737-741.
63. Peces-Barba RG. Etiopatogenia del atrapamiento aéreo en la EPOC. *Arch Bronconeumol* 2005;41 (Supl 3):9-17.
64. Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2000;343:269-80.
65. Blundell R, Harrison DJ, Wallace WA. Emphysema: the challenge of the remodelled lung. *J Pathol*. 2004;202:141-144.
66. Rahman I, MacNee W. Role of oxidant/antioxidant in smoking induced lung disease. *Free Radical Biol Med*. 1996;21:669-689.
67. Wright JG, Christman JW. The role of nuclear factor κ B in the pathogenesis of pulmonary diseases: implications for therapy. *Am J Respir Med*. 2003;2:211-219.
68. Caramori G, Romagnoli M, Casolari P, Bellettato C, Casoni G et al. Nuclear localisation of p65 in sputum macrophages but not in sputum neutrophils during COPD exacerbations. *Thorax*. 2003;58:348-351.
69. Di Stefano A, Caramori G, Oates T, Capelli A, Lusuardi M et al. Increased expresión of nuclear factor- κ B in bronchial biopsias from smokers and patients with COPD. *Eur Respir J*. 2002;20:556-563.
70. Hogg JC, Macklem PT, Thurlbeck WM. Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive leper lung disease. *N Engl J Med*. 1968;278:1355-1360.
71. Saetta M, Ghezzi H, Kim WD, King M, Angus GE et al. Loss of alveolar attachments in smokers. A morphometric correlate of lung function impairment. *Am Rev Respir Dis*. 1985;132:894-900.

72. Cosio MG, Guerassimov A. Chronic obstructive pulmonary disease. Inflammation of small airways and lung parenchyma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:S21-S25.
73. Hulbert WM, McLean T, Hogg JC. The effects of acute airways inflammation on bronchial reactivity in guinea pigs. *Am Rev Respir Dis*. 1985;132:7-11.
74. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350:2645-2653.
75. Di Stefano A, Turato G, Maestrelli P, Mapp CE, Ruggieri MP et al. Airflow limitation in chronic bronchitis is associated with T-lymphocyte and macrophage infiltration of the bronchial mucosa. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153:629-632.
76. Finkelstein R, Ma HD, Ghezzo H, Whittaker K, Fraser RS et al. Morphometry of small airways in smokers and its relationship to emphysema type and hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:267-276.
77. Hodge S, Hodge G, Scicchitano R, Reynolds PN, Holmes M. alveolar macrophages from subjects with chronic obstructive pulmonary disease are deficient in their ability to phagocytose apoptotic airway epithelial cells. *Immunol Cell Biol* 2003;81:289-296.
78. Suzuki T, Wang W, Lin JT, Shirato K, Mitsuhashi H et al. Aerosolized human neutrophil elastase induces airway constriction and hyperresponsiveness with protection by intravenous pre-treatment with half-length secretory leukoprotease inhibitor. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1405-1411.
79. Agustí A, MacNee W, Donaldson K, Cosio M. Hypothesis: does COPD have an autoimmune component?. *Thorax* 2003;58:832-834.
80. Kolb M, Margetts PJ, Anthony DC, Pitossi F, Gauldie J. Transient expression of IL-1beta induces acute lung injury and chronic repair leading to pulmonary fibrosis. *J Clin Invest* 2001;107:1559-1536.

81. Border WA, Noble NA. Transforming growth factor beta in tissue fibrosis. *N Engl J Med* 1994;331:1286-1292.
82. Takizawa H, Tanaka M, Takami K, Ohtoshi T, Ito K et al. Increased expression of transforming growth factor-beta1 in small airway epithelium from tobacco smokers and patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1476-1483.
83. Blode GC, Schiemann WP, Lodish HF. Role of transforming growth factor beta in human disease. *N Engl J Med* 2000;342:1350-1358.
84. Suki B, Lutchen KR, Ingenito EP. On the progressive nature of emphysema. Roles of protease, inflammation, and mechanical forces. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:516-521.
85. Aoshiba K, Yokohori N, Nagai A. Alveolar wall apoptosis causes lung destruction and emphysematous changes. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003;28:555-562.
86. Kasahara Y, Tuder RM, Taraseviciene-Stewart L, Le Cras TD, Abman S et al. Inhibition of VRGF receptors causes lung cell apoptosis and emphysema. *J Clin Invest* 2000;106:1311-1319.
87. Tuder RM, Zhen L, Cho CY, Taraseviciene-Stewart L, Kashara Y et al. Oxidative stress and apoptosis interact and cause emphysema due to vascular endothelial growth factor receptor blockade. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003;29:88-97.
88. West JB. Distribution of mechanical stress in the lung, a possible factor in localization of pulmonary disease. *Lancet*. 1971;1:839-841.
89. Kononov S, Brewer K, Sakai H, Cavalcante FS, Sabayanagan CR et al. Roles of mechanical forces and collagen failure in the development of elastase-induced emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:1920-1926.
90. Peinado VI, Barberá JA, Abate P, Ramirez J, Roca J et al. Inflammatory reaction in pulmonary muscular arteries of patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1605-1611.

91. Segura-Valdez L, Pardo A, Gaxiola M, Uhal BD, Becerril C et al. Upregulation of gelatinasas A and B, collagenases 1 and 2, and increased parenchyma cell death in COPD. *Chest* 2000;117 (3): 684-694.
92. Cardoso W, Harmanjatinder S, Hyde D. Collagen and elastin in human pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:975-981.
93. Weibel ER. Principles and methods for the morphometric study of the lung and other organs. *Lab Invest* 1963;13:131-155.
94. Saetta M, Di Stefano A, Turato G, Facchini FM, Corbino L et al. CD8+ T-lymphocytes in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:822-826.
95. Vlahovic G, Russell ML, Mercer RR, Crapo JD. Cellular and connective tissue changes in alveolar septal walls in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:2086-2092.
96. Rubio ML, Martin-Mosquero C, Ortega M, Peces-Barba G, Gonzalez-Mangado N. Oral N-acetylcysteine attenuates elastase-induced pulmonary emphysema in rats. *Chest* 2004;125:1500-1506.
97. Martínez-Galán L, Martín-Mosquero MC, Puerto-Nevado L, Ortega M, Peces-Barba G, Díaz-Gil JJ, et al. Liver growth factor (LGF) partially reverts the established centriacinar emphysema induced by cadmium chloride (CdCl₂) in rats. *Am J Respir Crit Care Med* 2006 (en prensa)
98. Lucey EC, Goldstein RH, Stone PJ, Snider GL. Remodelling of alveolar walls after elastase treatment al hamsters. *Am J Repir Crit Care Med* 1998;158:555-564.
99. Brown R, Mitzner WA. Heterogeneity in airways. En: Hlastala MP, Tobertson HT, editors. Complexity in structure and function of the lung. New York: Marcel Dekker; 1999. p. 75-98.

100. Romero PV, Rodríguez B, López-Aguilar J, Manresa F. Parallel airways inhomogeneity and lung tissue mechanics in transition to constricted state in rabbits. *J Appl Physiol* 1998;84:1040-1047.
101. Hubmayr RD, Walters BJ, Chevalier PA, Rodarte JR, Olson LE. Topographical distribution of regional lung volume in anesthetized dogs. *J Appl Physiol* 1983;54:1048-1056.
102. Nishino M, Habu H. Volumetric expiratory high-resolution CT of the lung. *Eur J Radiol* 2004;52:180-184.
103. Peces-Barba G, Ruiz-Cabello J, Cremillieux Y, Rodriguez I, Dupuich D et al. Helium-3 MRI diffusion coefficient: correlation to morphometry in a model of mild emphysema. *Eur Respir J* 2003;22:14-19.
104. Diaz O, Villafranca C, Ghezzi H, Borzone G, Leiva A et al. Role of inspiratory capacity on exercise tolerance in COPD patients with and without tidal expiratory flow limitation at rest. *Eur Respir J* 2000;16:269-275.
105. Pride NB. Test of forced expiration and inspiration. En: Hughes JMB, Pride NB, editores. Lung function tests: physiological principles and clinical applications. London: WB Saunders; 1999. p. 3-25.
106. Holleman DR, Simel DL. Does the clinical examination predict airflow limitation? *JAMA* 1995;273:313-19.
107. Celli B, Halpin D, Hepburn R, Byrne N, Keating ET et al. Symptoms are an important outcome in chronic obstructive pulmonary disease clinical trials: results of a 3-months comparative study using the Breathlessness, cough and Sputum Scale (BCSS). *Respir Med* 2003;97 (Suppl A):S35-43.
108. Mahler, DA. Dyspnoea: Diagnosis and management. *Clin Chest Med* 1987; 8:215-30.
109. Manning HL, Schwartzstein RM: Pathophysiology of dyspnoea. *N Engl J Med* 1995; 333:1547-53.

110. Perpiñá TM, Martínez Francés M. Disnea: bases fisiopatológicas, medición e implicaciones en la rehabilitación. En: Güell Rous R, De Lucas Ramos P, eds. Rehabilitación respiratoria. Grupo Luzán 5, SA, Madrid, 1999; 39-59.
111. American Thoracic Society. Dyspnea. Mechanisms, assessment, and management: a consensus statement. *Am J Resp Crit Care Med* 1999; 159:321-40.
112. Swinburn CR, Mould H. Symptomatic benefit of supplemental oxygen in hypoxemic patients with chronic lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:913-5.
113. García García JM, Hernández Hernández JR, Escudero Bueno C: Disnea. *PAR* 1996; 154:21-33.
114. Borg G. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982; 14:377-81.
115. Medical Research Council. Questionnaires on Respiratory Symptoms. London, Medical Research Council 1966.
116. McSweeney AJ, Grant I, Heaton RK, Adams KM. Life quality of patients with chronic pulmonary disease. *Arch Intern Med* 1982;142:473-8.
117. World Health Organization. International Digest of Health Legislation. Genève: WHO, 1948.
118. Patrick DL, Erickson P. Health Status and Health Policy. Allocating Resources to Health Care. New York: Oxford University Press, 1993.
119. Wijkstra PJ, Van Altena R, Kraan J, Otten V, Postma DS et al. Quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease improves after rehabilitation at home. *Eur Respir J* 1994;7:269-273.
120. Curtis JR, Deyo RA, Hudson LD. Health-related quality of life among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1994;49:162-170.
121. Güell R, Casan P, Sangenis M, Morante F, Belda J et al. Quality of life in patients with chronic respiratory disease: the spanish version of the Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ). *Eur Respir J* 1998; 11:55-60.

122. Scientific Advisory Committee of the Medical Outcomes Trust. Assessing health status and quality-of-life instruments: Attributes and review criteria. *Qual Life Res* 2002;11:193-205.
123. Deyo RA, Diehr P, Patrick DL. Reproducibility and responsiveness of health status measures. Statistic and strategies for evaluation. *Control Clin Trials* 1991; 12:142S-158S.
124. Alonso J. La medición del estado de salud. En: Martínez Navarro F, Antón JM, Castellanos PL, Gili M, Marset P, Navarro V, eds. *Salud Pública*. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 1999;341-361.
125. Jones PW, Baveystock CM, Littlejohns P. Relationship between general health measured with the sickness impact profile and respiratory symptoms, physiological measures, and mood in patients with chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:1538-1543.
126. Kennedy SM, Desjardins A, Kassam A, Ricketts M, Chan-Yeung M. Assessment of respiratory limitation in activities of daily life among retired workers. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:575-583.
127. Maille AR, Koning CJ, Zwinderman AH, Willems LN, Dickman JH et al. The development of the "Quality of life for Respiratory Illness Questionnaire (QOL-RIQ)": a disease specific quality of life questionnaire for patients with mild to moderate chronic non-specific lung disease. *Respir Med* 1997;91:297-309.
128. Jones PW. Issue concerning health-related quality of life in COPD. *Chest* 1995;5 (Suppl): 187s-193s.
129. Singh SJ, Sodergren SC, Hland ME, Williams J, Morgan MD. A comparison of three disease specific and two generic health-status measures to evaluate the outcome of pulmonary rehabilitation in COPD. *Respir Med* 2001;95:71-77.
130. Jaeschke R, Singer J, Guyatt GH. Measurement of health status. Ascertaining the minimal clinically important difference. *Control Clin Trials* 1989;10:407-415.

131. Ferrer M, Alonso J. Medición de la calidad de vida en los pacientes con EPOC. *Arch Bronconeumol* 2001;37 (suppl 2):20-26.
132. Grupo de Trabajo-Conferencia de Consenso sobre EPOC. Conferencia de consenso sobre enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Madrid, España, 25-26 de noviembre 2002. *Arch Bronconeumol* 2003;39 (Supl. 3): 1-47.
133. Klein JS, Gamsu G, Webb WR, Golden JA, Muller NL et al. High-resolution CT diagnosis of emphysema in symptomatic patients with chest radiographs and isolated low diffusing capacity. *Radiology* 1992;182:817-821.
134. Gurney JW, Jones KK, Robbins RA, Gossman GL, Nelson KJ et al. Regional distribution of emphysema: Correlation of high-resolution CT with pulmonary function tests in unselected smokers. *Radiology* 1992;183:457-463.
135. Bergin CJ, Müller NL, Nichols DM, Lillington G, Hogg JC et al. The diagnosis of emphysema: A computed tomographic-pathologic correlation. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:541-546.
136. Sanders C, Nath PH, Bailey WC. Detection of emphysema with computed tomography: correlation with pulmonary function tests and chest radiography. *Invest Radiol* 1988;155:1290-1294.
137. Bankier AA, De Maertelaer V, Keyzer C, Gevenois PA. Pulmonary emphysema: Subjective visual grading versus objective quantification with macroscopic morphometry and thin-section CT densitometry. *Radiology* 1999;211:851-858.
138. Müller NL, Staples CA, Miller RR, Abboud RT. "Density-mask": An objective method to quantitate emphysema using computed tomography. *Chest* 1988;94:782-787.
139. Dirksen A, Friis M, Olesen KP, Skovgaard LT, Sorensen K. Progress of emphysema in severe alpha 1-antitrypsin deficiency as assessed by annual CT. *Acta Radiol* 1997;38:826-832.

140. Kinsella M, Muller NL, Abboud RT, Morrison NJ, DyBuncio A. Quantitation of emphysema by computed tomography using a "density mask" program and correlation with pulmonary function tests. *Chest* 1990;97:315-321.
141. Sakai N, Mishima M, Nishimura K, Itoh H, Kuno K. An automated method to assess the distribution of low attenuation areas on chest CT scans in chronic pulmonary emphysema patients. *Chest* 1994;106:1319-1325.
142. Knudson RJ, Standen JR, Kaltenborn W, Knudson DE, Rehm K et al. Expiratory computed tomography for assessment of suspected pulmonary emphysema. *Chest* 1991;99:1357-1366.
143. Dowson LJ, Guest PJ, Jill SL, Holder RL, Stockley RA. High-resolution computed tomography scanning in α 1-antitrypsin deficiency: relationship to lung function and health status. *Eur Respir J* 2001;17:1097-1104.
144. Geddes D, Davis M, Koyama H. Effect of lung-volume-reduction surgery in patients with severe emphysema. *N Engl J Med* 2000;343:239-245.
145. Gierada DS, Slone RM, Bae KT, Yusef RD, Lefrak SS et al. Pulmonary emphysema: Comparison of preoperative quantitative CT and physiologic index values with clinical outcome after lung volume reduction surgery. An objective model based on prior clinical decisions and quantitative CT analysis. *Chest* 2000;117:991-998.
146. Nakano Y, Coxson HO, Bosan S, Rogers RM, Scirba FC et al. Core to rim distribution of severe emphysema predicts outcome of lung volume reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:2195-2199.
147. Casan P, Burgos F, Barberá JA, Giner J. Espirometría. En: Burgos F, Casan P, eds. Manual SEPAR de procedimientos. Procedimientos de evaluación de la función pulmonar. Número 3. SEPAR. Madrid: Luzán, 2002.

148. Friedman M, Serby C, Menjoge S, Wilson J, Hilleman D et al. Pharmacoeconomic evaluation of a combination of ipratropium plus salbuterol compared with ipratropium alone and salbuterol alone in COPD. *Chest* 1999;115:635-641.
149. Dewan N, Rafique S, Kanwar B. Acute exacerbation of COPD. Factors associated with poor treatment outcome. *Chest* 2000;117:662-671.
150. Krowka MJ, Enright PL, Rodarte JR, Hyatt RE. Effects of effort on measurement of forced expiratory volume in one second. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:829-823.
151. Leaver DG, Tattersfield AE, Pride NB. Contributions of lung recoil and of enhanced airways collapsibility to the airflow obstruction of chronic bronchitis and emphysema. *J Clin Invest* 1973;52:2117-2128.
152. Burrows B, Knudson RJ, Camilli AE. The "horse racing effect" and predicting decline in forced expiratory volume in one second from screening spirometry. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:794-799.
153. Stanescu DC, Rodenstein DO, Hoeven C, Robert A. Sensitive tests are poor predictors of the decline in forced expiratory volume in one second in middle aged smokers. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:585-590.
154. Compte L, Marcián V, Blanco M, Rodríguez M. Volúmenes pulmonares. En: Burgos F, Casan P, eds. Manual SEPAR de procedimientos. Procedimientos de evaluación de la función pulmonar. Número 3. SEPAR. Madrid: Luzán, 2002;37-66.
155. Leith DE, Mead J. Mechanisms determining residual volume of the lungs in normal subjects. *J Appl Physiol* 1967;23:221-227.
156. Leith DE, Bradley M. Ventilatory muscle strength and endurance training. *J Appl Physiol* 1976;41:508-516.
157. Gibson GJ. Clinical tests of respiratory function. London: MacMillan Press, 1984;134-197.
158. Wagner PD, Smith CM, Davies NJ. Estimation of ventilation-perfusion inequality by inert gas elimination without arterial sampling. *J Appl Physiol* 1985;59:376-383.

159. Casan P, Mayos M, Gáldiz J. Determinación de las presiones respiratorias estáticas máximas: propuesta de procedimiento. *Arch Bronconeumol* 1990;26:223-228.
160. Calaf N. Medición de las presiones respiratorias máximas. En: Burgos F, Casan P, eds. Manual SEPAR de procedimientos. Procedimientos de evaluación de la función pulmonar. Número 4. SEPAR. Barcelona: Permanyer, 2004;134-144.
161. Gea J, Orozco-Levi M, Barreiro E, Ramirez AL, Galdíz JB et al. Pruebas para el estudio de las enfermedades neuromusculares: evaluación muscular respiratoria. En: Burgos F, Casan P, eds. Manual SEPAR de procedimientos. Procedimientos de evaluación de la función pulmonar. Número 4. SEPAR. Barcelona: Permanyer, 2004;114-133.
162. Gross NJ. Outcome measures for COPD treatments: A critical evaluation. *COPD* 2004;1:41-57.
163. Rodríguez-Roisín R, Agustí AGN, Burgos F, Casan P, Perpiñá M et al. Normativa de la gasometría arterial. *Arch Bronconeumol* 1998;34:142-153.
164. Rodríguez-Froján G, Casan P, Miralda R, Sanchos J. Variabilidad de la PO₂, la PCO₂ y del pH arteriales en pacientes con patología respiratoria crónica. *Arch Bronconeumol* 1992;28:267-269.
165. Martin L. All you really need to know to interpret arterial blood gases. Philadelphia: Lea and Febiger, 1992.
166. Wagner PD, Rodríguez-Roisín R. Clinical advances in pulmonary gas exchange. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:883-888.
167. Gómez J, Mota S, Casan P, Sanchis J. Pulse oximetry in smokers. *Respir Med* 1998;92:454-460.
168. Vos PJ, Folgering HT, Van Herwaarden CL. Predictors for nocturnal hypoxemia (mean SaO₂<90%) in normoxic and middle hypoxic patients with COPD. *Eur Respir J* 1995;8:74-77.

169. Togores B, Agustí AG. Trastornos respiratorios durante el sueño en la enfermedad pulmonar obstructiva. *Arch Bronconeumol* 1996;32:32-39.
170. Galdiz JB. Capacidad de esfuerzo: factores limitantes y valoración funcional. En: Güel RR, De Lucas RP, eds. Tratado de rehabilitación respiratoria. SEPAR. Barcelona: Grupo Ars XXI de Comunicación, 2005;63-73.
171. Remmers JE, Bartlett D. Reflex control of expiratory air-flow and duration of expiration. *J Appl Physiol* 1977;42:80-87.
172. Henke KG, Sharatt M, Pegelow D, Dempsey JA. Regulation of end-expiratory lung volume during exercise. *J Appl Physiol* 1988;64:135-146.
173. Babb TG, Rodarte JR. Lung volumes during low intensity steady-stage cycling. *J Appl Physiol* 1991;70:934-937.
174. Younes M, Kivinen G. Respiratory mechanics and breathing pattern during and following maximal exercise. *J Appl Physiol* 1984;57:1773-1782.
175. Gallagher CG, Brown E, Younes Y. Breathing pattern during maximal exercise and during submaximal exercise with hipercapnia. *J Appl Physiol* 1987;63:238-244.
176. Pellegrino R, Brusasco V, Rodarte JR, Babb T. Expiratory flow limitation and regulation of end-expiratory lung volume during exercise. *J Appl Physiol* 1993;74:2552-2558.
177. Younes M. Load responses, dyspnoea and respiratory failure. *Chest* 1990;97:59s-68s.
178. Potter WA, Olafsson S, Hyatt RE. Ventilatory mechanics and expiratory flow limitation during exercise in patients with chronic lung disease. *J Clin Invest* 1971;50:910-919.
179. Polkey MI, Haekins P, Kyroussis D, Ellum SG, Sherwood R et al. Inspiratory pressure support prolongs exercise induced lactataemia in severe COPD. *Thorax* 200;55:547-549.

-
180. Stubbing DG, Pengelly LD, Morse JLC, Jones NL. Pulmonary mechanics during exercise in normal males. *J Appl Physiol* 1980;49:506-510.
181. Grimby G, Goldman M, Mead J. Rib cage and abdominal volume partitioning during exercise and induced hyperventilation. *Scand J Respir Dis Suppl* 1971;77:4-7.
182. Stubbing DG, Pengelly LD, Morse JLC, Jones NL. Pulmonary mechanics during exercise in patients with chronic airflow obstruction. *J Appl Physiol* 1980; 49:511-515.
183. Hesser CM, Innarson D, Fagraeus L. Pulmonary mechanics and work of breathing of maximal ventilation and raised air pressure. *J Appl Physiol* 1981;50:747-753.
184. Inman MD, Campbell EJM, Killian KJ. Work performed by expiratory muscles during exercise. *Am Rev Respir Dis* 1991;143 (suppl): 346.
185. Roussos CS, Macklem PT. Diaphragmatic fatigue in man. *J Appl Physiol* 1977;43:189-197.
186. Kyroussis D, Polkey MI, Hamnegard CH, Mills GH, Green M et al. Respiratory muscle activity in patients with COPD walking to exhaustion with and without pressure support. *Eur Respir J* 2000;15:649-655.
187. Polkey MI, Kyroussis D, Mills GH, Hamnegard CH, Keity SE et al. Inspiratory pressure support reduces slowing of inspiratory muscle relaxation rate during exhaustive treadmill walking in severe COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:1146-1150.
188. Orozco-Levi M, Gea J, Lloreta JI, Fález M, Minguela J et al. Subcellular adaptation of the human diaphragm in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999;13:371-378.
189. Gandavia SC, Leeper JB, McKenzie DK, De Troyer A. Discharge frequencies of parasternal intercostal and scalene motor units during breathing in normal and COPD subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:622-628.

190. Guerin C, Coussa ML, Eissa NT, Corbei C, Chasse M et al. Lung and chest wall mechanics in mechanically ventilated COPD patients. *J Appl Physiol* 1993;74:1570-1580.
191. Wasserman K, Sue DY, Casaburi R, Miricca RB. Selection criteria for exercise training in pulmonary rehabilitation. *Eur Respir J* 1989;2:604s-610s.
192. Killian KJ, Leblanc P, Martin DH, Summers E, Jones NL et al. Exercise capacity and ventilatory, circulatory, and symptom limitation in patients with chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:935-940.
193. Baarends EM, Schols AM, Mostert R, Wouters EF. Peak exercise response in relation to tissue depletion in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997;10:2807-2813.
194. 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.
195. Saey D, Debigare R, LeBlanc P, Mador MJ, Cote CH et al. Contractile leg fatigue after cycle exercise a factor limiting exercise in patients with chronic pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:425-430.
196. Jones PW. Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001;56:880-887.
197. Johnson BD, Reddan WG, Seow KG, Dempsey JA. Mechanical constraints on exercise hyperpnoea in a fit aging population. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:968-977.
198. Dillard TA, Piantadosi S, Rajagopal KR. Determinants of maximal exercise capacity in patients with chronic airflow obstruction. *Chest* 1989;96:267-271.
199. Beck KC, Babb TC, Staats B. Dynamics of breathing in exercise. En: Whipp BJ, Wasserman K, eds. *Exercise: Pulmonary physiology and pathophysiology*. New York: Marcel Dekker, 1991;67-97.

200. Belman MJ, Botnick WC, Shin JW. Inhaled bronchodilators reduce dynamic hyperinflation during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:967-975.
201. Light RW, Mintz HM, Linden GS. Hemodynamics of patients with severe chronic obstructive disease during progressive upright. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:391-395.
202. Marcus JH, McLean RL, Duffell GM, Ingram RH. Exercise performance in relation to the pathophysiologic type of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1970;49:14-22.
203. Mahler DA, Brent BN, Loke J, Zaret BL, Matthay RA. Right ventricular performance and central circulatory hemodynamic during upright exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:722-729.
204. Sue DY, Wasserman K, Moricca RB, Casaburi R. Metabolic acidosis during exercise in subjects with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1988;94:931-938.
205. Spiro SG, Hann HL, Edwards RHT. An analysis of the physiological strain of submaximal exercise in patients with chronic obstructive bronchitis. *Thorax* 1975;30:415-425.
206. Sala E, Roca J, Marrades RM, Alonso J, Gonzalez De Suso JM 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.
207. Wilson DO, Rogers RM, Wright EC. Body weight in chronic obstructive pulmonary disease: The National Institute of Health Positive-Pressure Breathing Trial. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:1435-1438.
208. Palange P, Forte S, Felli A, Carlone S. Nutritional state and exercise tolerance in patients with COPD. *Chest* 1995;107:1206-1212.

209. Bruce RA. Clinical exercise testing: A review of personal and community practice. *Prim Care* 1994;21:405-414.
210. Singh SJ, Morgan MD, Hardman AE, Rowe C, Bardsley PA et al. Comparison of oxygen uptake during a conventional treadmill test and the shuttle walking test in chronic airflow limitation. *Eur Respir J* 1994;7:2016-2020.
211. Singh SJ, Morgan MD, Scott S, Walters D, Hardman AE. Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. *Thorax* 1992;47:1019-1024.
212. McGavin CR, Gupta SP, McHardy GJ. Twelve-minute walking tests for assessing disability in chronic bronchitis. *Br Med J* 1976;1:822-823.
213. Butland RJ, Pang J, Gross ER, Woodcock AA, Geddes DM. Two-, six-, and 12 minute walking tests in respiratory disease. *Br Med J (ClinRes Ed)* 1982;284:1607-1608.
214. Guyatt GH, Pugsley SO, Sullivan MJ, Thompson PJ, Berman L et al. Effects of encouragement on walking test performance. *Thorax* 1984;39:818-822.
215. Troosters T, Vilaro J, Rabinovich R, Casas A, Barderá JA et al. Physiological responses to the 6-min walk test in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002;20:564-569.
216. Revill SM, Morgan MD, Singh SJ, Williams J, Hardman AE. The endurance shuttle walk: a new field test for the assessment of endurance capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999;54:213-222.
217. Weisman IM, Connery SM, Belbel RJ, Zeballos RJ. The role of cardiopulmonary exercise testing in the selection of patients for cardiac transplantation. *Chest* 1992;102:1871-1874.
218. ACC/AHA guidelines for exercise testing: A report for the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guideline. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:260-315.

-
219. Zeballos RJ, Weisman IM. Behind the scenes of cardiopulmonary exercise testing. *Clin Chest Med* 1994;15:193-213.
220. Weisman IM, Zeballos RJ. Clinical Exercise Testing. *Clin Chest Med* 2001;22:679-701.
221. Tzelepis G, McCool FD, Leith DE, Hoppin FG. Increased lung volume limits endurance of inspiratory muscles. *J Appl Physiol* 1995;79:1796-1802.
222. Johnson BD, Beck KC, Zeballos RL, Weisman IM. Advances in pulmonary laboratory testing. *Chest* 1999;116:1377-1387.
223. Johnson BD, Weisman IM, Zeballos RJ, Beck KC. Emergeting concepts in the evaluation of ventilatory limitation during exercise. *Chest* 1999;116:488-503.
224. American Thoracic Society. Standardization of spirometry. 1994 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1107-1136
225. Shephard RJ. Limits to the measurement of habitual physical activity by questionnaires. *Br J Sports Med* 2003;37:197-206.
226. Bouchard C, Shephard RJ. Physical activity, fitness, and health: the model and the key concepts. In: Bouchard C, Shephard RJ, Stephens T, eds. *Physical activity, fitness and health*. Champaign, IL: Human Kinetics, 1994:77-88.
227. Shepard RJ. Absolute versus relative intensity of physical activity in a dose-response contest. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33(Suppl):S400-18.
228. Shepard RJ. Intensity, frequency and duration of exercise as determinants of the response to a training regimen. *Int Z Angew Physiol* 1968;26:272-8.
229. Shepard RJ. How much physical activity is needed for good health. *Int J Sports Med* 1999;20:23-7.
230. Montoye HJ, Kemper HCG, Saris WHM. Measurement physical activity and energy expenditure. Champaign, IL: Human Kinetics, 1996.

231. Buskirk ER, Harris D, Mendez J, Skinner J. Comparison of two assessments of physical activity and a survey method for caloric intake. *Am J Clin Nutr* 1971;24:1119-25.
232. Baranowski T. Validity and reliability of self-report measures of physical activity: an information processing perspective. *Res Q* 1988;59:314-7.
233. Ainsworth BE, Haskell WL, Leon AS, Jacobs DR, Montoye HJ et al. Compendium of physical activities: classification of energy costs of human physical activities. *Med Sci Sports Exerc* 1993;25:71-80.
234. Shepard RJ. Normal levels of activity in Canadian City dwellers. *Can Med Assoc J* 1967;96:912-14.
235. Bassett DR, Ainsworth BE, Swartz AM, Strath SJ, O'Brien WL et al. Validity of four motion sensors in measuring moderate intensity physical activity. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32(Suppl 9):S471-80.
236. Otis RB, Brown AS, Womack CJ, Fononq T, Gardmer AW. Relationship between physical activity recall and free-living daily physical activity in older adults. *Angiology* 2000;51:181-8.
237. Washburn RA, Ficker JL. Physical Activity Scale for the Elderly (PASE): the relationship with activity measured by a portable accelerometer. *J Sports Med Phys Fitness* 1999;39:336-40.
238. Simons-Morton DG, Calfas KJ, Oldenburg B, Burton NW. Effects of interventions in health care settings on physical activity or cardiorespiratory fitness. *Am J Prev Med* 1998;15:413-30.
239. Santiago A, García Río F, Gómez de Terreros Caro J, Lores V, Gómez Carrera L et al. Análisis de la actividad física de pacientes con EPOC mediante un acelerómetro. Relación con parámetros clínicos y funcionales. *Arch Bronconeumol* 2003; 39 (Supl. 2): 36.

240. Santiago A, García Río F, Lores V, Pino García JM, Mediano San Andrés O et al .
Relación entre diferentes modalidades de análisis de la tolerancia al ejercicio en la
EPOC y la actividad física cotidiana. *Arch Bronconeumol* 2004; 40 (Supl. 2): 45.
241. DuBois D, DuBois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height
and weight be known. *Arch Intern Med* 1916; 17: 863-871.
242. Quanjer H, Trammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R et al. Lung volumes
and forced ventilatory flows. *Eur Respir J* 1993; 6(Suppl. 16): 5-40.
243. Sanchís Aldas J. Normativa para la espirometría forzada. *Arch Bronconeumol*
1989;25:132-142
244. Brown R, Slutsky AS. Frequency dependence of plethysmographic measurements
of thoracic gas volume. *J Appl Physiol* 1984; 57: 1865-1871.
245. García-Río F, Pino-García JM, Serrano S, Racionero MA, Terreros-Caro JG et al.
Comparison of helium dilution and plethysmographic lung volumes in pregnant
women. *Eur Respir J* 1997; 10: 2371-2375.
246. Cotes JE, Chinn DJ, Quanjer PhH, Roca J, Yernault JC. Standardization of the
measurement of transfer factor (diffusing capacity). *Eur Respir J* 1993;6
(Suppl.16):41-52.
247. Cotes JE. Lung function: Assessment and application in medicine. 2ª ed. Oxford:
Blackwell Scientific Publications, 1968.
248. SEPAR. Normativa sobre gasometría arterial. Recomendaciones SEPAR.
Barcelona: Doyma SA, 1987.
249. ATS Statement: Guidelines for the six-Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care*
Med 2002;166:111-116.
250. ATS/ACCP Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing. *Am J Respir Crit Care*
Med 2003; 167:211-277.
251. Grupo de trabajo de la SEPAR. Pruebas de ejercicio cardiopulmonar. *Arch*
Bronconeumol 2001; 37:247-268.

252. Roca J, Whipp B. Exercise testing. Sheffield: European Respiratory Monograph; 1997.
253. Gorur K, Doven O, Unal M, Akkus N, Ozcan C. Preoperative and postoperative cardiac and clinical findings of patients with adenotonsillar hypertrophy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2001; 59:41-46.
254. Malone S, Liu PP, Holloway R, Rutherford R, Xie A et al. Obstructive sleep apnoea in patients with dilated cardiomyopathy: effects of continuous positive airway pressure. *Lancet* 1991; 338:1480-1484.
255. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Whipp BJ, Casaburi R. Principles of exercise testing and interpretation. Philadelphia: Lea and Febiger; 1994. p. 1-479.
256. Jones NL. Clinical exercise testing. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1988.
257. Jones NL, Makrides L, Hitchcock C, Chypchar T, McCartney N. Normal standards for an incremental progressive cycle ergometer test. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131:700-708.
258. O'Donnell DE, Lam M, Webb KA. Measurement of symptoms, lung hyperinflation and endurance during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1557-1565.
259. O'Donnell DE. Ventilatory limitations in chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33 (Suppl. 7):S647-S655.
260. Alison JA, Regnis JA, Donnelly PM, Adams RD, Sullivan CE et al. End-expiratory lung volume during arm and leg exercise in normal subjects and patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1450-8.
261. Altman DG, Gore SM, Gardner MJ, Pocock SJ. Statistical guidelines for contributors to medical journals. *Br Med J* 1983;286:1489-1493.
262. Sterk PJ, Fabbri LM, Quanjer PH, Cockcroft DW, O'Byrne PM et al. Airway responsiveness. Standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. *Eur Respir J* 1993;16 (Suppl 6):53-83.
263. Chupp GL. Pulmonary functional test. *Clin chest med* 2001;22:599-622.

-
264. Newell JD. CT of emphysema. *Radiol Clin North Am* 2002;40 (1):31-42.
265. Kauczor H, Hast J, Heussel C, Schlegel J, Mildenerger P et al. CT attenuation of paired HRCT scans obtained at full inspiratory/expiratory position: comparison with pulmonary function tests. *Eur Radiol* 2002;12:2757-2763.
266. Crausman RS, Ferguson G, Irvin CG, Make B, Newell JD. Quantitative chest computed tomography as a means of predicting exercise performance in severe emphysema. *Acad Radiol* 1995;2 (6):463-469.
267. Zaporozhan J, Sebastian L, Eberhardt R, Weinheimer O, Iliyushenko S et al. Paired Inspiratory/Expiratory volumetric thin-slice CT scan for emphysema analysis. *Chest* 2005;128:3212-3220.
268. Horváth I, Hunt J, Barnes PJ, ATS/ERS Task Force. Exhaled breath condensate: methodological recommendations and unresolved questions. *Eur Respir J* 2005;26:523-548.
269. Kharitonov SA. Exhaled markers of inflammatory lung disease: ready for routine monitoring?. *Swiss Med Wkly* 2004;134:175-192.
270. Lores V, García-Río F, Rojo B, Alcolea S, Mediano O. Registro de la actividad física cotidiana mediante un acelerómetro en pacientes con EPOC. Análisis de concordancia y reproducibilidad. *Arch Bronch*. En prensa.
271. Gessner C, Scheibe R, Wotzel M, Hammerschmidt S, Kuhn H et al. Exhaled breath condensate cytokine patterns in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2005; 99: 1229-1240.
272. D'hulst AI, Bracke KR, Maes T, De Bleecker JL, Pauwels RA et al. Role of tumour necrosis factor-alpha receptor p75 in cigarette smoke-induced pulmonary inflammation and emphysema. *Eur Respir J* 2006; 28:102-112
273. de Vries SI, Bakker I, Hipman-Rock M, Hirasing RA, van Mechelen W. Clinimetric review of motion sensors in children and adolescents. *J Clin Epidemiol* 2006;59(7):670-680.

274. Riddoch CJ, Andersen L, Wedderkopp N, Harro M, Klasson-Heggebo L et al. Physical activity levels and patterns of 9 and 15 years old European children. *Med Sci Sports Exerc* 2004;36(1):86-92.
275. Kocherberger G, McConnell E, Kuchibhatla M, Pieper C. The reliability, validity and stability of a measure of physical activity in the elderly. *Arch Phys Med Rehabil* 1996;77:793-795.
276. Thompson CJ, Bembien MG. Reliability and comparability of the accelerometer as a measure of muscular power. *Med Sci Sports Exerc* 1999;31(6):897-902.
277. Culhane KM, O'Connor M, Lyons D, Lyons GM. Accelerometers in rehabilitation medicine for older adults. *Age Ageing* 2005;34(6):556-560.
278. van den Berg-Emons HJ, Bussmann JB, Balk AH, Stam HJ. Validity of ambulatory accelerometry to quantify physical activity in heart failure. *Scand J Rehabil Med* 2000;32(4):187-92.
279. Paschali AA, Goodrick GK, Kalantzi-Azizi A, Papadatou D, Balasubramanyam A. Accelerometer feedback to promote physical activity in adults with type 2 diabetes: a pilot study. *Percept Mot Skills* 2005;100(1):61-68.
280. Cooper AR, Page A, Fox KR, Misson J. Physical activity patterns in normal, overweight and obese individuals using minute by minute accelerometry. *Eur J Clin Nutr* 2000;54(12):887-894.
281. Steele BG, Belza B, Cain K, Warms C, Coppersmith J et al. Bodies in motion: monitoring daily activity and exercise with motion sensors in people with chronic pulmonary disease. *J Rehabil Res Dev* 2003;40(5 Suppl 2):45-58.
282. García-Aymerich J, Felez MA, Escarrabill J, Marrades RM, Morera J et al. Physical activity and its determinants in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Sports Exer* 2004;36(10):1667-1673.

-
283. Schönhofer B, Ardes P, Geibel M, Köhler D, Jones PW. Evaluation of a movement detector to measure daily activity in patients with chronic lung disease. *Eur Respir J* 1997;10:2814-2819.
284. Janssens JP, Rochat T, Frey JG, Dousse N, Pichard C et al. Health-related quality of life in patients under long-term oxygen therapy: a home-based descriptive study. *Respir Med* 1997;91:592-602.
285. Singh S, Morgan MD. Activity monitors can detect brisk walking in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil* 2001;21(3):143-148.
286. Coronado M, Janssens JP, Muralt B, Terrier P, Schutz Y et al. Walking activity measured by accelerometry during respiratory rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil* 2003;33:357-364.
287. Sandland CJ, Singh SJ, Curcio A, Jones PM, Morgan MD. A profile of daily activity in chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil* 2005;25(3):181-183.
288. Pitta F, Troosters T, Spruit MA, Probst VS, Decramer M et al. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:972-977.
289. Pitta F, Troosters T, Spruit MA, Probst VS, Decramer M et al. Quantifying physical activity in daily life with questionnaires and motion sensors in COPD. *Eur Respir J* 2006;27:1040-1055.
290. Pitta F, Troosters T, Spruit MA, Probst VS, Decramer M et al. Physical activity and hospitalization for exacerbation of COPD. *Chest* 2006;129:536-544.

291. Perrault H. Efficiency of movement in health and chronic disease. *Clin Invest Med* 2006;29(2):117-121.
292. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Hajiro T, Ikeda A, Mishima M. Relationship between different indices of exercise capacity and clinical measures in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Heart Lung* 2002;31(5):374-81.
293. Belza B, Steel BG, Hunziker J, Lakshminaryan S, Holt L et al. Correlates of activity in chronic obstructive pulmonary disease. *Nurs Res* 2001;50(4):195-202.
294. Steel BG, Belza B, Junziker J, Holt L, Legro M et al. Monitoring daily activity during pulmonary rehabilitation using a triaxial accelerometer. *J Cardiopulm Rehabil* 2003;23:139-142.
295. Pitta F, Troosters T, Spruit MA, Decramer M, Gosselink R. Activity monitoring for assessment of physical activities in daily life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86:1979-1985.
296. Goris A, Vermeeren M, Wouter E, Schols A, Westerterp K. Energy balance in depleted ambulatory patients with chronic obstructive pulmonary disease: the effects of physical activity and oral nutritional supplementation. *Br J Nutr* 2003;89:725-729.
297. Barchfeld T, Schonhofer B, Jones P, Kohler D. Evaluation of daily activity in patients with COPD. *Med Klin* 1999;94(1):93-95.
298. Behnke M, Wewel A, Kirsten D, Jörres RA, Magnussen. Exercise training raises daily activity stronger than predicted from exercise capacity in patients with COPD. *Respir Med* 2005;99:711-717.

-
299. Koulouris NG, Valta P, Lavoie A, Corbeil C, Chasse M, Braidy J, Milic-Emili J. A simple method to detect expiratory flow limitation during spontaneous breathing. *Eur Respir J* 1995;8:306-313.
300. Pride NB, Macklem PT. Lung mechanics in disease. In: Macklem PT, Mead J, eds. Handbook of physiology. Section 3, Vol III, Part 2. The respiratory system: mechanics of breathing. Bethesda, MD; American Physiological Society, 1986;659-692.
301. O'Donnell DE. Assessment of bronchodilator efficacy in symptomatic COPD. *Chest* 2000;117:42-47.
302. Eltayara L, Becklake MR, Volta CA, Milic-Emili J. Relationship between chronic dyspnea and expiratory flow-limitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit. Care Med.* 1996;154:1726–1734.
303. Koulouris NG, Dimopoulou I, Valta P, Finkelstein R, Cosio MG, Milic-Emili J. Detection of expiratory flow limitation during exercise in COPD patients. *J Appl Physiol* 1997;82:723–731.
304. O'Donnell DE. Hyperinflation, Dyspnea, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3:180-184.
305. Marín JM, Carrizo SJ, Gascon M, Sanchez A, Gallego B et al. Inspiratory capacity, dynamic hyperinflation, breathlessness, and exercise performance during the 6-minute-walk test in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1395-1399.
306. Schwaiblmair M, Beinert T, Seemann M, Behr J, Reiser M et al. Relations between cardiopulmonary exercise testing with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Eur J Med Res* 1998;17(11):527-532. 305

307. Yende S, Waterer GW, Tolley EA, Newman AB, Bauer DC et al. Inflammatory markers are associated with ventilatory limitation and muscle dysfunction in obstructive lung disease in well functioning elderly subjects. *Thorax* 2006;61:10-16.306
308. Ramel a, Wagner KH, Elmadfa I. Plasma antioxidants and lipid oxidation after submaximal resistance exercise in men. *Eur J Nutr* 2004;43:2-6. 307.
309. Rabinovich R, Ardite E, Troosters T, Carbó N, Alonso J et al. Reduced muscle redox capacity after endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1114-1118. 308.
310. Rabinovich R, Vilaró J, Roca J. Evaluación de la tolerancia al ejercicio en pacientes con EPOC. Prueba de marcha de seis minutos. *Arch Brononeumol* 2004;40:80-85. 309.
311. Sewell L, Singh SJ, Williams J, Collier R, Morgan M. Can individualized rehabilitation improve functional independence in elderly patients with COPD. *Chest* 2005;128:1194-1200. 310.
312. Yohannes AM, Baldwin RC, Connolly M. Mortality predictors in disabling chronic obstructive pulmonary disease in old age. *Age and Ageing* 2002;31:137-140. 311.
313. García-Aymerich J, Farrero E, Félez MA, Izquierdo J, Marrades RM et al. Risk factors of readmission to hospital for a COPD exacerbation: a prospective study. *Thorax* 2003;58:100-105. 312.
314. García-Aymerich J, Lange P, Bener M, Schnohr P, Antó JM. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic

- obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study. *Thorax* 2006;May 3(Epub).313.
315. Casaburi R. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33(Suppl 7):662-670. 314.
316. Das UN. Anti-inflammatory nature of exercise. *Nutrition* 2004;20:323-326. 315.
317. de Block BM, de Greef MH, ten Hacken NH, Sprenger SR, Postema K et al. The effects of a lifestyle physical activity counselling program with feedback of a pedometer during pulmonary rehabilitation in patients with COPD: a pilot study. *Patient Educ Couns* 2006;61:48-55. 316.

VIII

CLAVE DE ABREVIATURAS MÁS UTILIZADAS

- $\Delta P_{0.1}/P_{ET}CO_2$: respuesta del impulso inspiratorio central a la hipercapnia
- $\Delta P_{0.1}/SaO_2$: respuesta del impulso inspiratorio central a la hipoxia
- $\Delta V_E/P_{ET}CO_2$: respuesta ventilatoria a la hipercapnia
- $\Delta V_E/SaO_2$: respuesta ventilatoria a la hipoxia
- 6'WT: prueba de la caminata de los seis minutos
- AC: anticolinérgicos
- AIF: factor inductor de la apoptosis
- AP-1: proteína activadora 1
- Apaf-1: factor activador de proteasas apoptóticas
- AT: Umbral anaeróbico
- ATS: *American Thoracic Society*
- BDI: Índice basal de disnea
- Bid: proteína que activa la apoptosis
- BMI: Índice de masa corporal
- BR: Reserva ventilatoria
- CO-Hb: carboxihemoglobina
- CRQ: cuestionario de enfermedades respiratorias crónicas
- CVRS: calidad de vida relacionada con la salud
- E/I: relación espiración/inspiración
- EELV: volumen pulmonar tele-espiratorio
- EGF: factor de crecimiento epidérmico
- EILV: volumen pulmonar tele-inspiratorio
- ENA-78: proteína activadora del neutrófilo epitelial de 78 kDa
- EPID: enfermedad pulmonar intersticial difusa
- EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

- EqCO₂: equivalente ventilatorio de dióxido de carbono
- EqO₂: equivalente ventilatorio de oxígeno
- ERS: *European Respiratory Society*
- ERV: volumen de reserva espiratoria
- extFVL: curva flujo-volumen a volumen corriente durante el ejercicio
- f: frecuencia respiratoria
- FCmax: frecuencia cardiaca máxima
- FEF_{25-75%}: flujo mesoespiratorio
- FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo
- FRC: capacidad residual funcional
- Ft: formoterol
- FVC: capacidad vital forzada
- GM-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos
- GOLD: *Global Initiative for Obstructive Lung Disease*
- GRO: oncogén relacionado con el crecimiento
- GSH: glutation reducido
- GSSG: glutation oxidativo
- Hb: hemoglobina
- HR slope: pendiente de la respuesta cardiovascular
- HR: frecuencia cardiaca
- HRB: hiperrespuesta bronquial
- HRR: reserva cardiaca
- IAP: proteína inhibidora de la apoptosis
- IC: capacidad inspiratoria
- IFN: interferón

- IGF: factor de crecimiento insulinoide
- IL: interleucina
- IRV: volumen de reserva inspiratoria
- Kco: capacidad de difusión de monóxido de carbono corregido por el volumen alveolar
- L: litros
- LABA: agonistas beta-2 adrenérgicos de acción prolongada
- LFA: limitación al flujo aéreo
- LI: lóbulos inferiores
- LS: lóbulos superiores
- MAPK: proteincinasa activadora de mitógeno
- MIP: proteína inhibidora de macrófagos
- MPC: proteína quimiotáctica de monocitos
- MRC: *Medical Research Council*
- NEP: presión negativa espiratoria
- NF-kB: factor nuclear kappa
- O₂/HR: pulso de oxígeno
- PaCO₂: presión arterial de dióxido de carbono
- PaO₂: presión arterial de oxígeno
- PDGF: factor de crecimiento derivado de plaquetas
- PEEP: autopresión positiva al final de la espiración
- PEF: flujo espiratorio pico
- PEmax: presión espiratoria máxima
- PImax: presión inspiratoria máxima
- O₂Pu pico: pulso de oxígeno pico

- Raw: resistencias de la vía aérea
- Q_s/Q_t : fracción de mezcla venosa
- Q_t : gasto cardiaco
- r: coeficiente de correlación de Pearson
- Raw: resistencias de la vía aérea
- REM: fase de movimientos oculares rápidos
- RER: cociente de intercambio respiratorio
- ROS: especies reactivas de oxígeno
- RV: volumen residual
- SABA: agonistas beta-2 adrenérgicos de acción corta
- SaO_2 : saturación arterial de oxihemoglobina
- Sb: salbutamol
- SEPAR: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica
- SGRQ: cuestionario respiratorio de *St. George*
- SpO_2 : saturación arterial de oxihemoglobina
- St: salmeterol
- TCAR: tomografía computerizada de alta resolución
- Tb: terbutalina
- TGF: factor transformador del crecimiento
- TLC: capacidad pulmonar total
- TLC_{Oc}/VA : factor de transferencia de monóxido de carbono en función del volumen alveolar
- TLC_{Oc} : factor de transferencia de monóxido de carbono
- t_{LIM} : tiempo de resistencia límite
- TNF: factor de necrosis tumoral

- TNF α -IR: receptor soluble 1 del factor de necrosis tumoral alfa
- UH: unidades Hounsfield
- VC: capacidad vital
- $\dot{V}CO_2$ max: consumo de dióxido de carbono máximo
- $\dot{V}E$: ventilación minuto
- $\dot{V}O_2$: consumo de oxígeno
- $\dot{V}O_2$ max: consumo de oxígeno máximo
- V_D/V_T : cociente espacio muerto-volumen corriente
- V_E : ventilación minuto
- V_{ECPAP} : capacidad ventilatoria
- V_{Emax} : ventilación máxima
- V_{FL} : limitación al flujo ventilatorio
- VM: vector de magnitud de desplazamiento
- VVM: ventilación voluntaria máxima
- V_T : volumen corriente
- W: potencia
- Wmax: potencia máxima

IX

APÉNDICES

A. HOJA INFORMATIVA, CONSENTIMIENTO INFORMADO Y APROBACIÓN COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

*Análisis de la magnitud del ejercicio en pacientes con EPOC mediante un acelerómetro.
Relación con parámetros clínicos y funcionales*

HOJA DE INFORMACION AL PACIENTE

¿Cuál es el objetivo de este estudio?

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), caracterizada por la existencia de una obstrucción al flujo de aire a través de las vías aéreas, es una enfermedad muy frecuente con importantes repercusiones sobre la calidad de vida. De modo fundamental, origina una sensación de ahogo o falta de aire, denominada disnea, y limita la capacidad para realizar muchas actividades físicas.

Un problema habitual en la valoración de la limitación al ejercicio de la enfermedad viene dado por la dificultad de obtener medidas objetivas y fiables de la misma. En los últimos años, se han desarrollado unos aparatos denominados acelerómetros que miden el desplazamiento realizado por los enfermos. Hasta la fecha, se han empleado fundamentalmente en ancianos y en enfermos con invalidez grave.

En este estudio de investigación se medirá la actividad física realizada por enfermos con EPOC mediante un acelerómetro y se comparará con diversas pruebas de función respiratoria.

¿Qué supondrá para usted la participación en el estudio?

Su inclusión en este estudio es totalmente voluntaria. Si usted tiene una enfermedad pulmonar obstructiva crónica y acepta participar en el estudio, se le colocará un acelerómetro durante cinco días (de jueves a lunes). Se trata de un aparato de pequeño tamaño, menor que un teléfono móvil, que se puede colgar del cinturón y que no precisa la colocación de ningún tipo de cable o electrodo. Podrá desconectar el aparato cuando duerma o cuando se duche, pero es necesario que el resto del tiempo lo lleve conectado. Durante los días del estudio, deberá realizar las tareas habituales de su vida cotidiana. Además, continuará con la misma medicación que usted tomaba previamente y no se le introducirá ningún medicamento nuevo.

Una vez completados los días de registro con el acelerómetro, se le realizarán diversas pruebas de función pulmonar.

¿Qué pruebas de función pulmonar se le realizarán?

El lunes que acuda al hospital para la retirada del acelerómetro se le suministrará un cuestionario de calidad de vida y dos escalas de disnea que deberá rellenar personalmente. El tiempo medio requerido para cumplimentar dichos cuestionarios está en torno a 20 minutos.

En el estudio de función respiratoria se le practicará un análisis de oxígeno en sangre (gasometría), mediante una punción en la muñeca. También, deberá efectuar diversas pruebas soplando a través de una boquilla, para medir la capacidad de su aparato respiratorio. Realizará dos pruebas de caminata de seis minutos por un pasillo del hospital, separadas por un intervalo de 30 minutos, para determinar la distancia recorrida.

Por último, se le someterá una prueba de ejercicio pedaleando sobre una bicicleta. El grado de esfuerzo comenzará a un nivel muy leve, para ir aumentando de intensidad cada minuto. Durante la prueba se medirán sus gases en sangre mediante una punción en la arteria radial. El ejercicio se mantendrá hasta que necesite parar por fatiga, cansancio muscular o alguna otra molestia. A modo de orientación la duración habitual de la prueba suele ser inferior a diez minutos. Si el médico que supervisa la prueba aprecia algún motivo para detenerla prematuramente, lo hará de modo inmediato. Durante la prueba pueden producirse ciertas alteraciones, que incluyen cambios en la tensión arterial, agotamiento, desvanecimiento, trastornos de la frecuencia cardíaca y, en casos muy raros, episodios de angina.

Cada prueba será realizada para minimizar estos riesgos, en función de la exploración preliminar y de los parámetros registrados durante la prueba. Si usted aprecia alguna molestia durante las pruebas, debe continuar realizándolas pero advertir al médico de la sensación que esté notando. Por supuesto, si usted considera que debe interrumpirlas, puede hacerlo en cualquier momento con total libertad.

¿Habrá algún efecto sobre su tratamiento?

No. Si no desea participar en este estudio, su tratamiento no se verá afectado en absoluto. Si sufre algún tipo de reagudización, se le realizará el mismo tratamiento que si no participase en el estudio, incluyendo ingreso hospitalario en caso necesario. También puede decidir abandonar en cualquier momento el estudio, o su médico puede decidir retirarle del mismo en cualquier momento en que lo considere oportuno. Se informará a su médico de cabecera si toma parte en el estudio.

¿Qué otra información se recogerá?

Toda la información registrada es confidencial. Su nombre no aparecerá en ninguna publicación ni informe generados por este estudio. Sin embargo, las autoridades sanitarias pueden necesitar el acceso directo a su historia clínica. Esto sólo se hará con autorización de su médico. No se comprobará ninguna otra información que no se refiera al estudio. En caso de obtenerse algún dato relevante para su enfermedad, se le informará puntualmente a usted y a su médico de cabecera. Los resultados finales del estudio serán publicados preservando su anonimato.

¿Qué ocurre si cambio de idea?

Su decisión de participar en este estudio es totalmente voluntaria, y la negativa a participar no supone ningún deterioro o pérdida de los beneficios a los que pudiera tener derecho. Además, puede retirarse del estudio en cualquier momento y se le continuará tratando de la forma habitual.

Si durante el curso de este estudio tiene alguna duda relativa a la naturaleza de la investigación o a sus derechos como paciente, o cree que ha sufrido una lesión relacionada con la investigación, debe ponerse en contacto con la Dra. de Santiago o con el Dr. García Río en el teléfono 917 277 253.

CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO DEL PACIENTE

TITULO: “Análisis de la magnitud del ejercicio en pacientes con EPOC mediante un acelerómetro. Relación con parámetros clínicos y funcionales”

Yo, (nombre y apellidos)

He leído la Hoja de Información que se me ha entregado

He podido hacer preguntas sobre el estudio

He recibido suficiente información sobre el estudio

He hablado con: (nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

Cuando quiera

Sin tener que dar explicaciones

Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio

Fecha: .../.../....

Firma del participante



INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Don Antonio Gil Aguado, Presidente del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario La Paz

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del investigador, el Dr. Francisco J. García Río del Servicio de Neumología del Hospital General, para que se realice el proyecto de investigación titulado **'ANÁLISIS DE LA MAGNITUD DEL EJERCICIO EN PACIENTES CON EPOC MEDIANTE UN ACELERÓMETRO. RELACIÓN CON PARÁMETROS CLÍNICOS Y FUNCIONALES'**, código HULP: **PI-222**,

y considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.

Y que este Comité acepta que dicho proyecto de investigación sea realizado por el Dr. Francisco J. García Río del Servicio de Neumología del Hospital General, como investigador principal.

Lo que firmo en Madrid a 18 de julio de 2002



Firmado: Don Antonio Gil Aguado

Apéndices

Nº	TLC	RV	TLC	KCC	pH	PaO ₂	PaCO ₂	COH	Hb	Borg-p1	Borg-p2	SaO ₂ p1	SaO ₂ p2	Distanc	MRC	BDIfun	BDItar	BDIma
73	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	354	3	-	-	-
74	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	332	2	-	-	-
75	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	334	2	-	-	-
76	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	285	2	-	-	-
77	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	480	2	-	-	-
78	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	205	2	-	-	-
79	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	380	2	-	-	-
80	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	540	2	-	-	-
81	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	328	2	-	-	-
82	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	232	4	-	-	-
83	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	167	2	-	-	-
84	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	321	4	-	-	-
85	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	126	4	-	-	-
86	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	552	1	-	-	-
87	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	266	2	-	-	-
88	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	594	1	-	-	-
89	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	490	1	-	-	-
90	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	510	2	-	-	-
91	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	550	1	-	-	-
92	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	420	1	-	-	-
93	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	212	4	-	-	-
94	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	328	3	-	-	-
95	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	396	1	-	-	-
96	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	576	1	-	-	-
97	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	592	1	-	-	-
98	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	540	1	-	-	-
99	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	146	3	-	-	-
100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	138	3	-	-	-
101	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	444	1	-	-	-
102	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	486	1	-	-	-
103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	231	2	-	-	-
104	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	466	3	-	-	-
105	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	385	2	-	-	-
106	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	343	3	-	-	-
107	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	421	2	-	-	-
108	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	364	3	-	-	-
109	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	374	2	-	-	-
110	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	447	2	-	-	-
111	4610	1610	8,23	1,7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
112	7500	3420	11,1	1,6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
113	4790	1420	9,58	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
114	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
115	5630	1970	10,3	1,8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
116	4990	1260	9,91	1,7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
117	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
118	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
119	4540	1480	6,67	1,4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
120	5940	2040	7,73	1,2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
121	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
122	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
123	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
124	6740	2140	13	1,8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
125	5720	1340	11,6	1,8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
126	5480	2120	9,5	1,6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
127	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
128	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
129	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
130	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
131	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
132	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
133	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
134	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
135	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
136	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
137	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
138	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
139	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

N°	SGRQs	SGRQa	SGRQi	SGRQi	VM	VD/V	VO2H	RERH	HRb	SaO2	Wpic	VEpi	BR	fpico	VTpic	EqCO	EqO2	VD/V	HRpic
73	-	-	-	-	273	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
74	-	-	-	-	202	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
75	-	-	-	-	245	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
76	-	-	-	-	212	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
77	-	-	-	-	277	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
78	-	-	-	-	197	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
79	-	-	-	-	150	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
80	-	-	-	-	201	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
81	-	-	-	-	261	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
82	-	-	-	-	148	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
83	-	-	-	-	159	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
84	-	-	-	-	275	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
85	-	-	-	-	91	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
86	-	-	-	-	375	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
87	-	-	-	-	171	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
88	-	-	-	-	209	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
89	-	-	-	-	239	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
90	-	-	-	-	309	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
91	-	-	-	-	330	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
92	-	-	-	-	407	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
93	-	-	-	-	119	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
94	-	-	-	-	259	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
95	-	-	-	-	268	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
96	-	-	-	-	241	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
97	-	-	-	-	371	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
98	-	-	-	-	243	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
99	-	-	-	-	102	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
100	-	-	-	-	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
101	-	-	-	-	335	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
102	-	-	-	-	241	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
103	-	-	-	-	110	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
104	-	-	-	-	206	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
105	-	-	-	-	103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
106	-	-	-	-	128	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
107	-	-	-	-	81	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
108	-	-	-	-	247	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
109	-	-	-	-	309	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
110	-	-	-	-	312	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
111	-	-	-	-	219	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
112	-	-	-	-	337	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
113	-	-	-	-	294	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
114	-	-	-	-	311	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
115	-	-	-	-	419	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
116	-	-	-	-	356	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
117	-	-	-	-	266	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
118	-	-	-	-	219	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
119	-	-	-	-	311	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
120	-	-	-	-	228	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
121	-	-	-	-	310	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
122	-	-	-	-	367	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
123	-	-	-	-	413	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
124	-	-	-	-	356	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
125	-	-	-	-	292	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
126	-	-	-	-	218	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
127	-	-	-	-	365	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
128	-	-	-	-	268	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
129	-	-	-	-	456	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
130	-	-	-	-	310	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
131	-	-	-	-	299	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
132	-	-	-	-	387	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
133	-	-	-	-	324	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
134	-	-	-	-	210	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
135	-	-	-	-	308	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
136	-	-	-	-	356	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
137	-	-	-	-	396	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
138	-	-	-	-	235	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
139	-	-	-	-	221	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Apéndices

N°	HRR	HRslo	O2Pu	VO2pi	AT	SaO2p	Pa(C	Pa(EEL	EILV	TLIM	LSins	LSesp	LIins	Liesp	TNF	IL6	8-isop
73	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	5,2	13,5
74	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0,3	-
75	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0,1	24
76	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
77	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
78	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
79	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
80	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	7,6	57,2
81	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
82	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
83	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
84	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
85	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
86	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
87	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
88	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
89	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
90	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
91	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
92	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
93	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	7,2	10,7
94	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
95	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
96	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
97	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
98	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
99	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
101	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
102	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
104	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
105	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
106	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
107	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
108	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
109	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
110	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
111	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-881	-831	-867	-853	-	-	-	-
112	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-846	-763	-800	-751	-	-	-	-
113	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-883	-868	-890	-868	-	-	-	-
114	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-891	-875	-890	-872	-	-	-	-
115	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-907	-850	-887	-832	-	-	-	-
116	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-892	-829	-883	-856	-	-	-	-
117	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-890	-864	-881	-860	-	-	-	-
118	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-855	-846	-852	-846	-	-	-	-
119	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-842	-833	-836	-835	-	-	-	-
120	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-908	-878	-890	-864	-	-	-	-
121	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-879	-826	-867	-834	-	-	-	-
122	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-914	-901	-890	-871	-	-	-	-
123	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-870	-855	-860	-855	-	-	-	-
124	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-891	-822	-884	-795	-	-	-	-
125	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-880	-833	-870	-840	-	-	-	-
126	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-955	-949	-948	-943	-	-	-	-
127	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-899	-878	-868	-848	-	-	-	-
128	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
129	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
130	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
131	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
132	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
133	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
134	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
135	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
136	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
137	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
138	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
139	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Claves de la base de datos: Dco: años desde el diagnóstico; Ft: formoterol; St: salmeterol; CI: corticoides inhalados; AC: anticolinérgicos; Tf: teofilinas; Sb: salbutamol; Tb: terbutalina; KCO: TLCOc/VA: factor de transferencia de monóxido de carbono en función del volumen alveolar; O2Pu pico: pulso de oxígeno pico; EELV: cambio en el EELV; EILV: cambio en el EILV