



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA

**VALOR PRONÓSTICO DE LA REVERSIBILIDAD
BRONQUIAL EN PACIENTES CON ENFERMEDAD
PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA**

TESIS DOCTORAL

PALOMA PARDO ROVIRA

2018

Dedicatoria

*A mis padres, a los que tanto debo.
Por estar siempre a mi lado. Por tantos valores inculcados.
Porque lo que soy es gracias a vosotros.*

*A mis hermanos, Joserra, Maripi y Javier.
Por el cariño con el que me cuidáis. Porque sois
incondicionales. La mejor herencia que se puede tener.*

*A mis hijos Pablo, Ana y María.
Por las horas robadas. Por entender la cantidad de
“deberes “ que tengo.
Sois mi mayor motivación y alegría de vivir.
Os quiero muchísimo.*

*A Bosco.
Por creer en mí y mis proyectos.
Por enseñarme a no rendirme y ser
mi mayor ejemplo de lucha.
Por compartir mis alegrías y darme fuerzas
cuando las necesito.*

AGRADECIMIENTOS

Al Dr Francisco García Río, mi director de Tesis, porque sin su profesionalidad, dedicación, capacidad de trabajo infinita y sobre todo amabilidad y cercanía, esta Tesis no hubiera sido posible. **GRACIAS.**

A la Dra Elena Tejero, compañera y gran amiga, por todo el apoyo que me has dado con este proyecto en estos años y por tantos buenos consejos, pero especialmente por enseñarme a ser paciente.

A la Dr Eva Prats, por estar siempre dispuesta a resolver mis dudas y porque gracias a ella me embarqué en este proyecto.

A Juan Medino y Montserrat Domínguez del Servicio de obtención de datos del Hospital Universitario de Fuenlabrada, por responder a mis peticiones y a mis dudas con el programa de recursos bibliográficos , siempre con una sonrisa.

A las Dras Sonia Gutiérrez y Sonia Sánchez por hacer mas llevadero el día a día de la Urgencia. Por tantos cafés. Gracias por vuestra amistad y compañerismo.

A los Dres. Jesús Canora, Eugenio Cerezo y David Chaparro, por inculcarme que no hay nada en la vida que no se pueda lograr. Porque siempre confiáis en mi.

A Emma, Antonio e Ignacio, adjuntos de la 15 izquierda del Hospital 12 de Octubre y mi primer contacto con la Medicina. Gracias por acogerme y enseñarme con tanta calidad humana. Nunca olvidaré vuestras palabras “El que sólo sabe de medicina, no sabe ni de eso”.

A Elena C, Alicia , Elena G y Vicky , mis amigas del alma. Gracias por formar parte de mi vida. Por reir y llorar cuando toca y por estar siempre pendientes. Sois geniales.

A la Dr Ana Montoya, confidente y compañera de aventuras. Porque es de las mejores cosas que me han pasado en la carrera.

La Dra Leonor Roa y al Dr Antonino Romano por insistirme tanto en la importancia de realizar la Tesis Doctoral.

A Sor Nieves, Sor Anuncia y resto de compañeras del Hospital de Camerún Sant Mary Soledad Health Center, por hacer de vuestro sitio el mío y enseñarme a luchar por lo imposible . Sois unas guerreras.

A Susana, Gema, Bárbara, Pía, Mimo, Elena y resto el de personas con las que comparto el día a día , por sus constantes gestos de ánimo.

A los que ya no están pero que siguen estando, porque seguro que estarían orgullosos de mí.

A todas las personas que quiero.

INDICE DE CONTENIDOS

I.	<u>INTRODUCCIÓN</u>	1
	A. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	3
	1. Definición	3
	2. Prevalencia	7
	3. Historia natural.....	15
	4. Morbi-mortalidad.....	18
	5. Factores pronósticos.....	24
	B. La reversibilidad bronquial en EPOC	47
	1. Métodos de evaluación	47
	2. Reversibilidad bronquial en la EPOC.....	55
II.	<u>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</u>	65
	A. Hipótesis	67
	B. Objetivos	69
III.	<u>PACIENTES Y MÉTODOS</u>	71
	A. Diseño	73
	1. Ámbito del estudio	73
	2. Estimación del tamaño muestral	75
	3. Consideraciones éticas.....	75
	B. Selección de la cohorte	77
	1. Criterios de inclusión	78
	2. Criterios de exclusión	79
	3. Criterios de retirada	81
	C. Procedimientos	83
	1. Análisis de los registros espirométricos	83

2. Registro de eventos en el periodo de seguimiento.....	85
3. Revisión individualizada de las historias clínicas electrónicas.....	88
D. Variables	91
E. Análisis estadístico	93
IV. <u>RESULTADOS</u>.....	95
A. Características generales	97
B. Capacidad pronóstica de los índices de reversibilidad bronquial.....	103
C. Utilidad pronóstica de la evaluación cuantitativa de la respuesta broncodilatadora.....	117
D. Evaluación del valor pronóstico del cambio del Z-score en la prueba broncodilatadora.....	123
E. Valor pronóstico de la FEV₆ en la prueba de broncodilatadores.....	139
V. <u>DISCUSIÓN</u>.....	143
A. Discusión del método	145
B. Discusión de los resultados	165
VI. <u>CONCLUSIONES</u>.....	183
VII. <u>BIBLIOGRAFÍA</u>	189
VIII. <u>CLAVE DE ABREVIATURAS MÁS FRECUENTE</u>.....	221
IX. <u>APÉNDICE</u>.....	227

I. INTRODUCCIÓN

A. **ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA**

1. **Definición**

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se caracteriza por la presencia de síntomas respiratorios crónicos y una limitación al flujo aéreo, generalmente poco reversible, y asociada de forma mayoritaria al humo del tabaco (1,2). Supone un problema de salud pública de gran magnitud, tratándose de una enfermedad infradiagnosticada (3) y con una elevada morbimortalidad (4–6), que constituye la cuarta causa de muerte en los hombres de los países de nuestro entorno y se prevé que su prevalencia siga aumentando (7). Por todo ello, origina un elevado coste sanitario.

El concepto de EPOC ha sido controvertido y, a lo largo del tiempo, se han utilizado múltiples definiciones y términos diferentes para referirse a un mismo conjunto de alteraciones. Esto ha dado lugar a una confusión terminológica que no ha favorecido el reconocimiento de la enfermedad ni un abordaje práctico de la misma.

Desde una perspectiva clásica, la EPOC incluye tanto a la bronquitis crónica como al enfisema, porque engloba el trastorno obstructivo que se observa en ambos tipos de pacientes. El término bronquitis crónica se define clínicamente por la presencia de tos y expectoración durante tres meses al año y durante más de dos años consecutivos, que no son debidas a otras causas conocidas. El enfisema corresponde a un criterio histológico, caracterizado por el agrandamiento permanente de los espacios aéreos distales a los bronquiolos terminales, con destrucción de la pared alveolar, sin fibrosis manifiesta (8). Ambos conceptos fueron introducidos por Badham y Laennec, respectivamente, y ampliamente utilizados en la práctica médica durante el siglo XIX (9).

Sin embargo, bajo el epígrafe EPOC no se incluyen otros procesos que cursan con limitación al flujo aéreo pero que tienen una causa específica, como es el caso de la obstrucción de la vía aérea superior, la fibrosis quística, las bronquiectasias o la bronquiolitis obliterante. El asma bronquial, enfermedad que cursa con obstrucción reversible al flujo aéreo que puede corregirse parcial o totalmente y en la que se producen mayores variaciones en los flujos aéreos, también queda conceptual y terminológicamente diferenciada de la EPOC (10,11).

En las últimas décadas, buena parte de la práctica clínica se apoya en numerosas recomendaciones y guías clínicas sobre EPOC, elaboradas por sociedades científicas o paneles de expertos, con la finalidad de mejorar el diagnóstico, la atención y la calidad de vida de estos pacientes. En España, la guía de referencia más utilizada ha sido elaborada por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) que, junto a otras sociedades científicas, desarrollaron en 2012 la Guía Española de la EPOC (GesEPOC) (12), que ha sido actualizada recientemente (2) .

A nivel mundial, las recomendaciones más utilizadas son las realizadas por el grupo de consenso de la *Global Obstructive Lung Disease (GOLD)* auspiciadas por el *National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI)* de los Estados Unidos y la Organización Mundial de la Salud (OMS) (13). Transcurridos 10 años desde la aparición del primer informe GOLD, en 2013, se definió la EPOC como “*una enfermedad común prevenible y tratable, caracterizada por limitación al flujo aéreo persistente que es generalmente progresiva y asociada a una respuesta inflamatoria exagerada de las vías aéreas y del parénquima pulmonar frente a partículas o gases nocivos. Las exacerbaciones y comorbilidades que presenta cada paciente influyen en la gravedad de la enfermedad*” (14). Esta nueva definición, en la que los efectos sistémicos fueron sustituidos por comorbilidades y se

reconocía la importancia de las agudizaciones en la historia natural de la enfermedad, ha sido nuevamente modificada en la última versión del documento GOLD. En el mismo, se considera a la EPOC como *“una enfermedad común, prevenible y tratable, caracterizada por síntomas respiratorios persistentes y limitación al flujo aéreo debida a alteraciones alveolares y/o de las vías aéreas causadas generalmente por una exposición significativa a partículas o gases nocivos”* (1)

Aunque a lo largo de estos años, se han destacado aspectos importantes de la enfermedad, como los síntomas respiratorios crónicos, las comorbilidades o las agudizaciones, la presencia de limitación al flujo aéreo es un factor constante en todas las versiones del documento GOLD, así como en las guías propuestas por la *American Thoracic Society* (ATS) (15), la *European Respiratory Society* (ERS) (16) o la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) (11).

La importancia de la limitación al flujo aéreo como elemento nuclear en la definición y el diagnóstico no sólo se mantiene, sino que queda reforzada al reconocer que la espirometría es un requisito indispensable para el diagnóstico de la EPOC (17), debiendo ser considerada su realización ante cualquier paciente que presente síntomas respiratorios, como tos, aumento de la producción de esputo o disnea, o antecedentes de exposición a los factores de riesgo de la enfermedad. La presencia de un cociente volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV_1)/capacidad vital forzada (FVC) post-broncodilatador menor de 0,70 confirma la existencia de una limitación al flujo aéreo y, por tanto, permite establecer el diagnóstico de EPOC. No obstante, también se reconoce que este punto de corte fijo puede dar lugar a un considerable sobre-diagnóstico de EPOC en ancianos y a un infra diagnóstico en adultos jóvenes, por lo que se sugiere complementar su interpretación considerando el límite inferior de la normalidad (18).

Sin embargo, la EPOC es una enfermedad muy heterogénea, que no puede describirse únicamente en términos del FEV₁. Por ello, se ha destacado la conveniencia de considerar sus variantes clínicas o fenotipos clínicos. Esta aproximación parte de una definición previa de fenotipos clínicos de EPOC, que fue realizada por expertos internacionales como “*aquellos atributos de la enfermedad que, solos o combinados, describen las diferencias entre individuos con EPOC en relación con parámetros que tienen significado clínico (síntomas, agudizaciones, respuesta al tratamiento, velocidad de progresión de la enfermedad, o muerte)*” (19). De este modo, se identifican distintos subgrupos de enfermos con una clínica y pronóstico diferenciados, en los que estaría justificada una actitud terapéutica diferente. Según esto, los cuatro fenotipos clínicos propuestos por GesEPOC son (2) :

- Fenotipo agudizador: Paciente con EPOC que presentan dos o más agudizaciones moderadas o graves al año (20). Estas exacerbaciones deben estar separadas al menos por cuatro semanas desde la finalización del tratamiento o seis semanas desde el inicio de la misma en los casos que no han recibido tratamiento (21)

- Fenotipo mixto EPOC-asma: Paciente que presenta una obstrucción no completamente reversible al flujo aéreo acompañada de síntomas o signos de incremento de la reversibilidad de la obstrucción (22). Estos enfermos durante años han sido descritos como “pacientes con EPOC con componente asmático prominente” o como “asma que se complica con EPOC”. Posteriormente, han sido individualizados bajo el término síndrome de solapamiento asma-EPOC (ACOS o *Asthma-COPD Overlap Syndrome*) (23,24). Todavía más recientemente, se ha aceptado el término solapamiento de asma y EPOC o *Asthma-COPD overlap* (ACO), propuesto inicialmente por Barnes (25).

- Fenotipo bronquitis crónica: Paciente con EPOC, en el que la bronquitis crónica es el

síndrome predominante.

- Fenotipo enfisema: Paciente con EPOC con evidencia radiológica y funcional de enfisema, que presenta disnea e intolerancia al ejercicio como síntomas predominantes. A su vez, es importante destacar que no se debe confundir fenotipo enfisema con enfisema, ya que este puede estar presente en los fenotipos anteriores.

2. Prevalencia

La EPOC es una enfermedad crónica que causa gran morbilidad, mortalidad y un elevado coste socio-sanitario en todo el mundo, aunque todavía existe limitada información sobre su prevalencia e impacto global (26). De hecho, aún siendo un trastorno reconocido desde el siglo XVIII, en 2002 sólo existían 32 estudios publicados acerca de la prevalencia de la EPOC (27). Si bien en los últimos años se ha producido un notable incremento del número de estudios, este dato sigue llamando la atención, sobre todo si se tiene en cuenta la numerosa información existente sobre la prevalencia de otros trastornos como el cáncer o las enfermedades cardiovasculares, por ejemplo.

En una revisión sistemática, se ha estimado que la prevalencia de la EPOC en la población general es de alrededor del 1% en todas las edades, incrementándose al 8-10% o incluso más en adultos mayores de 40 años (26). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima que en el mundo existen en torno a 210 millones de personas que padecen una EPOC (28).

La prevalencia y distribución de la EPOC está directamente ligada a dos factores: el tabaquismo y el envejecimiento paulatino de la población. Pese a tratarse de una

enfermedad prevenible mediante el abandono del hábito tabáquico, el consumo de cigarrillos ha experimentado un aumento en los últimos años (10), debido, sobre todo, al aumento del consumo en mujeres y a la iniciación cada vez más temprana. Lamentablemente, España se sitúa a la cabeza de Europa en tabaquismo en adolescentes y entre los primeros países del mundo en consumo de tabaco por mujeres (29). Esta circunstancia, junto con el envejecimiento paulatino de la población, justifica el progresivo incremento en la prevalencia de EPOC.

Es obvio que la prevalencia estimada de cualquier enfermedad depende de la definición usada para su diagnóstico. Debido a los distintos criterios utilizados a lo largo de los años para establecer el diagnóstico de la EPOC, existen estudios de prevalencia con resultados muy diferentes. Los enfoques utilizados en la identificación de casos incluyen diagnóstico clínico, diagnóstico basado en la presencia de síntomas respiratorios o diagnóstico basado en la existencia de limitación del flujo aéreo. De estas aproximaciones, el diagnóstico clínico de EPOC origina una menor prevalencia de la enfermedad (30), mientras que el diagnóstico basado en síntomas respiratorios determina una prevalencia más elevada y el basado en la limitación al flujo aéreo una prevalencia intermedia (31). Esta disparidad pone de manifiesto la necesidad de utilizar la espirometría, para objetivar la existencia de una alteración ventilatoria obstructiva persistente y cuantificar su gravedad. Tanto la historia clínica como las pruebas de imagen pueden ayudar a diferenciar la EPOC de otros procesos que se manifiestan con síntomas similares, pero hasta el momento no han demostrado su utilidad para la confirmación de los casos (32). A pesar de esto, el estudio IDENTEPOC (33), que evaluó la prevalencia de la enfermedad y las características de los pacientes diagnosticados en dos niveles asistenciales (atención primaria y neumología) de todo el territorio nacional,

detectó un elevado porcentaje de diagnósticos realizados inicialmente por métodos no funcionales, sobre todo en atención primaria (36% frente a 10,2 % en consultas de neumología). Esto puede deberse a que únicamente el 49,1% de los médicos de atención primaria disponían en dicho estudio de un espirómetro, frente al 97,8% de los médicos de atención especializada.

Actualmente, y a raíz de la publicación de los primeros documentos GOLD, en los que se establecía el requisito de la espirometría post-broncodilatadora para establecer el diagnóstico de la EPOC, se continúa utilizando como método de referencia. La iniciativa GOLD mantiene como criterio diagnóstico de EPOC un cociente FEV_1/FVC post-broncodilatador $< 0,7$ (77), pudiendo ser clasificada la limitación al flujo aéreo en leve, moderada, grave y muy grave según correspondan los valores de FEV_1 a más del 80% de su valor predicho, del 50-80%, del 30-50% y menos del 30%, respectivamente. Estos mismos umbrales espirométricos son aceptados por la recomendación conjunta *European Respiratory Society* (ERS) y de la *American Thoracic Society* (ATS) (34) .

En 2000, se publicó el estudio IBERPOC (35), que midió la prevalencia y la distribución geográfica de la EPOC en España. Se trataba de un estudio epidemiológico transversal, multicéntrico, de base poblacional, con selección probabilística de los participantes a partir de las poblaciones correspondientes a siete zonas geográficas distintas (Madrid, Burgos, Cáceres, Oviedo, Vizcaya, Manlleu y Sevilla) 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 a través del censo, una muestra estratificada por género y edad. En cada área se escogieron 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 y, en cada área,

el trabajo de campo fue realizado por un neumólogo 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, comprobando que no existía diferencias significativas en el consumo de tabaco ni en la existencia de un diagnóstico previo de EPOC.

Los resultados del estudio IBERPOC mostraron una prevalencia de la enfermedad del 9,1% en los sujetos de 40 a 69 años. Estas cifras extrapoladas a la población española suponen que 1.232.000 ciudadanos padecen la enfermedad. De los pacientes identificados como EPOC, un 22% tenía enfermedad grave, un 40% moderada y el 38% restante leve. Además, la enfermedad resultó tres veces y media más frecuente en varones que en mujeres. Según el hábito tabáquico, la prevalencia fue del 15% en fumadores, 12,8% en ex-fumadores y 4,1% en no-fumadores. La prevalencia más elevada, teniendo en cuenta el género, la edad y el consumo de tabaco, correspondía a varones mayores de 60 años y fumadores de más de 30 paquetes por año (Figura 1).

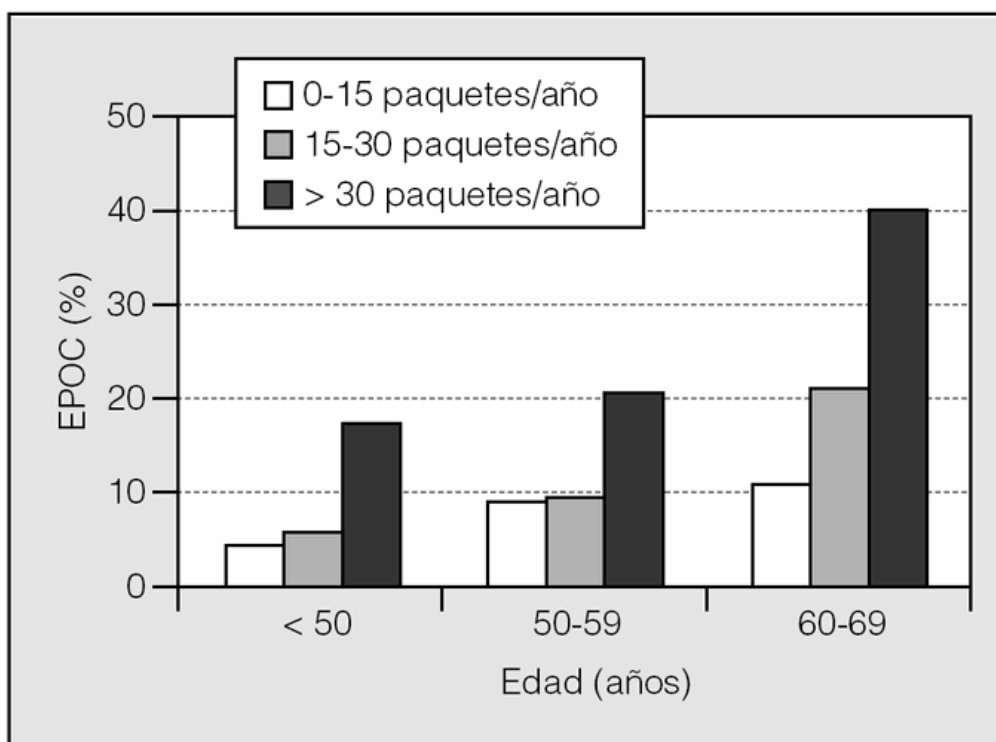


Figura 1. Prevalencia de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en España por grupos de edad y consumo acumulado de tabaco, según el estudio IBERPOC. Tomada de Sobradillo-Peña et al (35)

El estudio IBERPOC encontró además diferencias muy importantes y difíciles de justificar según el área geográfica, con una prevalencia que oscilaba desde el 4,9% en Cáceres hasta el 18% en Manlleu (Barcelona), posiblemente relacionadas con factores ambientales o laborales no estudiados. En este sentido, el exceso de casos detectados en algunas áreas geográficas solía corresponder a mujeres mayores de 55 años, no fumadoras, con antecedentes de enfermedades respiratorias en la infancia y que no padecían síntomas de expectoración o sibilantes. Otro aspecto muy llamativo e importante de los resultados del estudio IBERPOC fue el alto grado de infradiagnóstico, ya que el 78,2% de los casos confirmados por espirometría no tenían un diagnóstico previo de EPOC (35). A partir de este porcentaje, se estimó que en España podían existir hasta 921.000 personas de 40 a 69 años con una EPOC no diagnosticada.

En otros estudios de menor envergadura realizados en nuestro medio, se obtuvieron resultados similares. Así en el llevado a cabo en la comarca catalana del Vallés por Jaén et al (36), se obtuvo una prevalencia del 7,2% en adultos entre 20 y 70 años, siendo mayor en ancianos, fumadores y ex fumadores. En otros estudios realizados en Valencia (37) y en Guipúzcoa (38) se describieron cifras muy similares, pese a utilizar distintos criterios diagnósticos. De forma complementaria, en el estudio “*Confronting COPD*”, realizado en Norteamérica y Europa, se ha confirmado que en España y en los otros siete países estudiados, la EPOC es una enfermedad que afecta tanto a las mujeres como a los hombres y que la edad a la que empieza a manifestarse resulta cada vez menor (39). A pesar de la relevancia de las aportaciones comentadas, la variabilidad en la prevalencia de la EPOC, así como los cambios demográficos, sociales y de hábitos, requieren una actualización y seguimiento constante de la situación (40).

La última gran aproximación realizada en España para valorar la prevalencia de la EPOC es el proyecto EPI-SCAN (41), que fue un estudio epidemiológico, observacional, transversal y multicéntrico, de ámbito nacional y base poblacional realizado en 10 ciudades españolas (Barcelona, Burgos, Córdoba, Huesca, Madrid, Requena, Sevilla, Oviedo, Vic y Vigo), representantes de las diferentes regiones geográficas, climáticas y socioeconómicas del país (42). Se evaluaron 3.802 sujetos (47,1% hombres) con una edad media de 56,6 años, y se demostró una prevalencia de la EPOC en la población de 40 a 80 años del 10,2 %, definida por el criterio diagnóstico GOLD (cociente FEV_1/FVC postbroncodilatador $<0,70$) (Figura 2). Diez años después del estudio IBERPOC, los datos de EPI-SCAN confirman que la enfermedad sigue siendo más prevalente en hombres (15,1%) que en mujeres (5,6%) y resulta significativamente más elevada en personas mayores de 70 años (22,9%), fumadores (26%) y ex fumadores (30,9%), sobre todo si la cantidad de consumo de tabaco es superior a 30 paquetes x año.

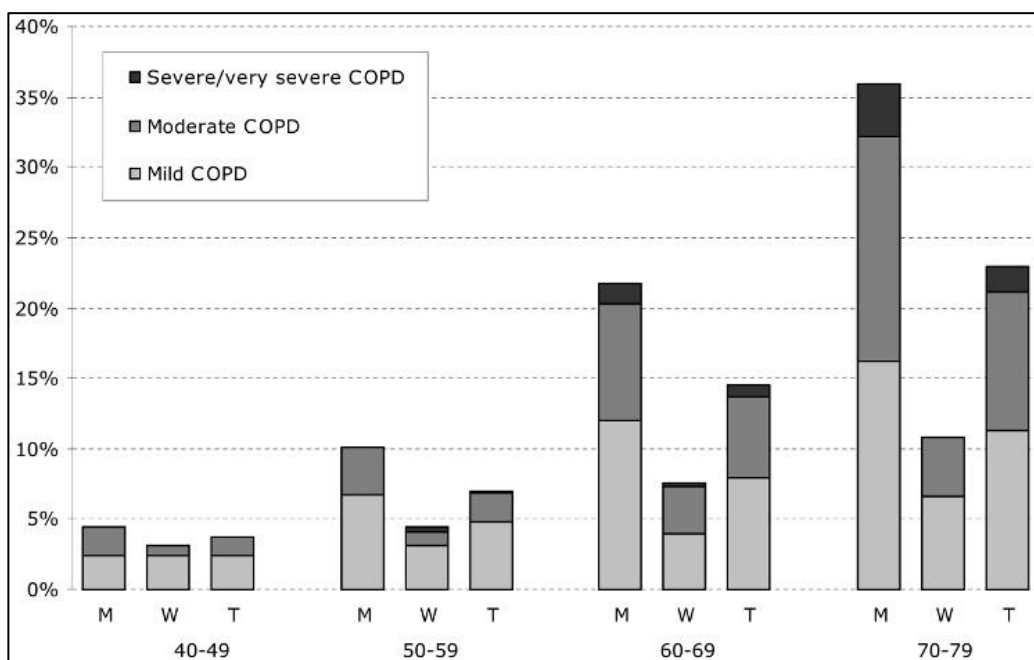


Figura 2. Prevalencia de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica según distintos niveles de gravedad, por grupos de edad y sexo. Abreviaturas: M=hombres, W=mujeres, T=total. Tomado de Miravittles et al (41)

En lo que se refiere al infradiagnóstico de la enfermedad, en comparación con el estudio IBERPOC esta sólo se redujo del 78 % al 73%, aunque se evidencia una disminución del infratratamiento, que ha pasado del 81% al 54% (30).

Por tanto, según el estudio EPI-SCAN, de los 21,4 millones de personas con edades comprendidas entre 40 y 80 años que viven en España, se estima que 2.185.764 padece una EPOC, siendo 1.571.868 hombres y 628.102 mujeres. Además, el número de enfermos no diagnosticados ascendería a 1.595,000.

A nivel mundial, en 2002 surgió el proyecto “*Burden of Lung Disease*” (BOLD) (43), con el fin de estimar mediante métodos estandarizados, rigurosos y válidos, la prevalencia mundial de la EPOC y de sus factores de riesgo en adultos mayores de 40 años, así como investigar las diferencias entre países por edad, sexo y tabaquismo, además de medir la

carga social y económica de la enfermedad. Esta iniciativa ha incluido un total de 9.425 participantes de los cinco continentes. La prevalencia de la enfermedad definida como estadio I o superior de la GOLD oscila entre el 11,5% y el 26,1% según el área geográfica. En estadio II o superior la prevalencia es del 10,1%. También, como en estudios previos, se encuentran diferencias en cuanto a la distribución por sexo, aunque con una menor disparidad (prevalencia del 11,8% en hombres y del 8,5% en mujeres).

Aunque el tabaquismo y la edad son factores de riesgo muy importantes, no bastan por sí solos para explicar las diferencias observadas entre distintos países, debiéndose probablemente a la exposición de otros factores de riesgo como contaminantes industriales (vapor, polvo o humo), ambientales o domésticos por la combustión de materiales orgánicos.

Por otro lado, el estudio BOLD resalta la importancia de estandarizar los métodos mundiales y trabaja en colaboración con PLATINO (44), una iniciativa de la Sociedad Latino-Americana del Tórax (ALAT). El proyecto PLATINO es el primer estudio de base poblacional sobre la prevalencia de la EPOC en Latinoamérica, contando con la participación de cinco países (Brasil, México, Uruguay, Chile y Venezuela), en el que el diagnóstico de EPOC se estableció siguiendo las normativas de la GOLD (FEV_1/FVC post-broncodilatador $< 0,7$). De un total de 5.529 individuos evaluados, se identificaron 758 pacientes con EPOC, de los que sólo 86 tenían un diagnóstico previo. En dicho estudio, la prevalencia de pacientes con estadio I o superior osciló entre el 7,8% y el 19,7%. En pacientes con estadio II o superior fue del 2,6% al 7,1%.

En resumen, la información disponible actualmente muestra una prevalencia de la EPOC entorno al 10%, siendo mayor en hombres, ancianos, fumadores y ex fumadores. En todos los estudios, llama la atención el elevado infradiagnóstico y, por tanto, el importante

número de pacientes que no reciben tratamiento. Aunque los principales factores de riesgo son el tabaco y el envejecimiento, existen diferencias en las cifras de prevalencia que podrían explicarse por la exposición a otros factores de riesgo.

3. Historia natural

El concepto historia natural de la enfermedad fue introducido por Sir MacFarlane Burnet en 1940 y se refiere a la progresión de un proceso patológico sin intervención médica. Representa el curso de acontecimientos biológicos desde la acción secuencial de las causas componentes (etiología) hasta que se desarrolla la enfermedad y ocurre el desenlace (curación, cronificación o muerte). El interés por conocer la evolución natural de cada enfermedad se centra en descubrir las diferentes etapas y componentes del proceso patológico, para intervenir lo más temprano posible y cambiar el curso de la enfermedad, con el objetivo de evitar el deterioro de la salud.

Dado que la EPOC es una importante causa de morbi-mortalidad y por ello supone un problema socio-sanitario de primera magnitud, cada vez resulta más importante definir y evaluar su historia natural y establecer intervenciones dirigidas a enlentecerla.

Según el grupo de trabajo de la *European Respiratory Society* (45), los parámetros que mejor permiten valorar la progresión de la EPOC son el deterioro anual del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV_1), la pérdida de la densidad de atenuación del parénquima pulmonar, el deterioro progresivo de la capacidad del ejercicio, la pérdida de calidad de vida relacionada con la salud y la creciente utilización de los servicios de salud, así como el coste ocasionado. En los últimos años, se han incorporado otros parámetros de evaluación, destacando entre todos las exacerbaciones, puesto que

contribuyen al deterioro funcional y a la progresión de la enfermedad (46). De todos los indicadores de progresión de la enfermedad, el deterioro anual del FEV₁ y el número de exacerbaciones parecen ser los más consistentes, por tratarse de variables sencillas y uniformes, con una estrecha relación con la mortalidad.

En relación a la disminución anual del FEV₁, existe información desde mediados del siglo pasado, que se ha desarrollado a partir del esquema propuesto por Fletcher y Peto (47). Según el mismo, la pérdida progresiva de la función pulmonar está condicionada por el hábito tabáquico y la susceptibilidad al mismo, siendo los fumadores susceptibles (25% de los fumadores) los que presentan una pendiente de caída del FEV₁ más pronunciada. En todos los grupos, el abandono del hábito tabáquico no mejora la capacidad funcional, pero hace que su curva de deterioro adopte la pendiente de los no fumadores, con lo que se ralentiza la evolución de la enfermedad. En cualquier caso, estos y otros estudios realizados en la misma época presentan problemas metodológicos relevantes, como la no inclusión de mujeres, el limitado intervalo de edad de los pacientes evaluados (30-59 años) y un escaso tiempo de seguimiento, junto con la falta de estandarización de la técnica espirométrica.

Otro hito en el conocimiento de la historia natural de la EPOC corresponde a la primera “*Nacional Health and Nutrition Examination Survey*” (NHANES I), que siguió una cohorte de 5.542 adultos durante 22 años, mostrando una supervivencia claramente diferente entre pacientes con EPOC leve, moderada o grave (48) (Figura 3).

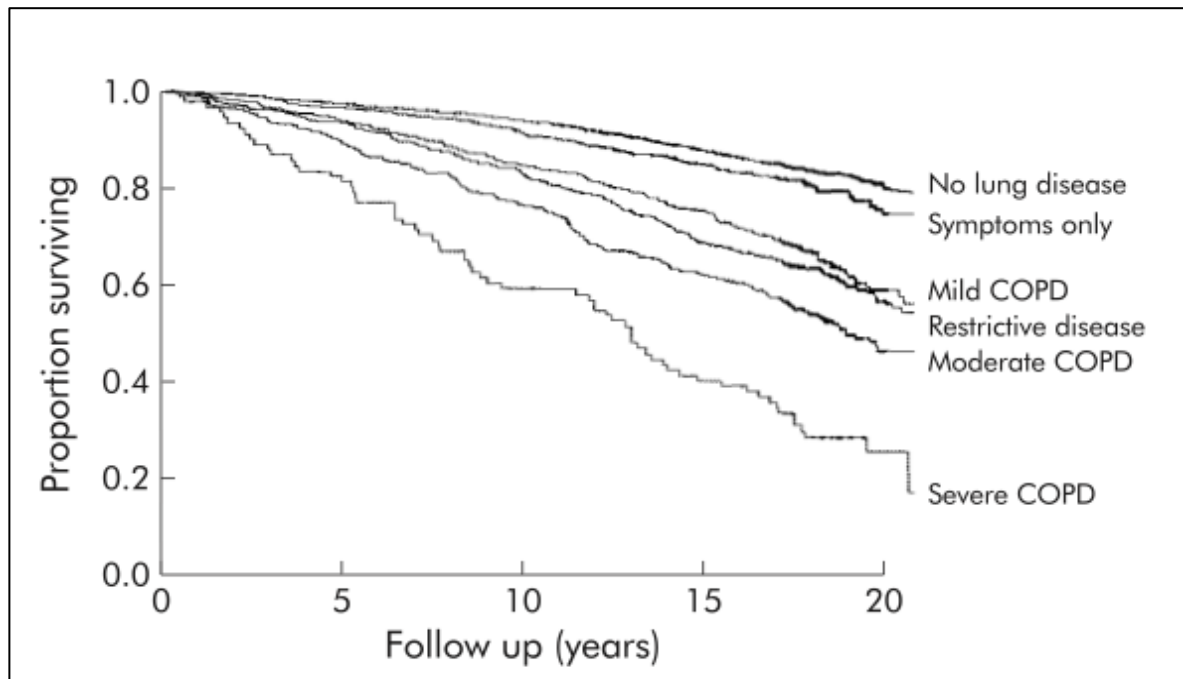


Figura 3. Curvas de supervivencia de una cohorte de 5.542 sujetos estratificados según la presencia de síntomas respiratorios y gravedad de la EPOC. Tomada de Mannino et al (48)

Con respecto a las exacerbaciones, la aportación más clásica proviene de un estudio nacional. Soler-Cataluña et al siguieron durante cinco años una cohorte de 304 varones con EPOC, demostrando que las curvas de supervivencia varían en función del número de exacerbaciones que presentan al año (49).

Teniendo en cuenta los principales determinantes de la evolución de la enfermedad, parece razonable que muchas intervenciones terapéuticas se centren en disminuir el hábito tabáquico y las exacerbaciones. De hecho, el análisis de la cohorte del *Framingham Heart Study* (50) mostró que los cambios de la función pulmonar en individuos sanos no fumadores desde la adolescencia hasta la vejez son distintos en ambos sexos, aunque muestran una caída similar del FEV₁, y que el abandono tabáquico tiene un mayor beneficio cuanto más precoz sea, especialmente si se deja el tabaco antes de los 40 años.

Por otro lado los diversos fenotipos intentan explicar la existencia de pacientes con EPOC

en los que predomina la destrucción parenquimatosa y la pérdida de elasticidad (enfisema) o la hiperrespuesta bronquial (solapamiento asma y EPOC) o pacientes agudizadores con pérdida acelerada de función pulmonar causada por las exacerbaciones. Con respecto a esto, los resultados del estudio ECLIPSE han mostrado que los tres factores pronósticos significativamente más asociados con una pérdida acelerada de función pulmonar son los que identifican y caracterizan a tres de los fenotipos descritos en GesEPOC: la presencia de enfisema, la positividad de la prueba broncodilatadora y las exacerbaciones frecuentes (51).

Por lo tanto y como conclusión, aunque la función pulmonar sin duda es un elemento destacado para entender el concepto y la progresión de la enfermedad, conviene destacar que pacientes con un grado de afectación funcional similar presentan diferente morbimortalidad (52) y que parámetros no explorados previamente como el índice de masa corporal, la disnea, la hiperinsuflación, la calidad de vida, las exacerbaciones, la inflamación sistémica y algunas escalas multidimensionales, predicen la mortalidad de forma independiente de la función pulmonar, siendo incluso mejores predictores que el propio FEV₁. Estos estudios abren nuevas expectativas y obligan a reinterpretar el concepto de historia natural de la enfermedad.

4. Morbi-mortalidad

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica es un trastorno que causa una gran morbilidad y mortalidad a escala global.

A pesar de que la muerte es una variable fácilmente reconocible, identificar su causa no lo es tanto. De hecho, diversos estudios han revisado este aspecto y todos ellos coinciden

en señalar la dificultad que supone especificar la causa última de muerte. Pues bien, en la EPOC resulta especialmente complejo, ya que con frecuencia estos pacientes tienen asociadas otras enfermedades graves, cuyas manifestaciones no siempre son fácilmente discernibles. Además, no hay una definición estandarizada que establezca cuando la muerte se produce por EPOC o cuando está relacionado con la misma. Jensen et al (53) revisaron las causas de muerte de 6.709 sujetos, de los cuales 243 estaban diagnosticados de EPOC. De los pacientes fallecidos con EPOC muy grave, solamente en el 21,7% de los casos figuraba la EPOC como causa principal de muerte en los certificados de defunción, mientras que en el 54,5% de los casos ni siquiera se mencionaba este diagnóstico. Estos datos reflejan la escasa fiabilidad de los registros oficiales de mortalidad. Por tanto, la EPOC es una causa infravalorada como desencadenante del fallecimiento, debido a que es frecuentemente citada como un factor contribuyente y no como causante del éxitus, e incluso puede ser no mencionada en absoluto.

Según la Organización Mundial de la Salud, la EPOC provoca anualmente la muerte de 2,9 millones de personas. De acuerdo a las estimaciones globales de mortalidad realizadas en 1990 (54) y las actualizadas posteriormente (55), se reitera que la EPOC era la quinta causa de muerte en el mundo en 1990, pasando a ser la cuarta desde 2000, por detrás de las enfermedades coronarias, cerebrovasculares y las neoplasias, siendo además la única enfermedad de este grupo cuya frecuencia está aumentando (56). Para el año 2020, se espera que la EPOC sea la tercera causa de muerte a nivel mundial. En estas proyecciones, la OMS estima que la EPOC será la causa del 7,8% de los fallecimientos y representará el 27% de las muertes relacionadas con el tabaco, siendo superada tan sólo por el cáncer (33%) y las enfermedades cardiovasculares (29%) (Tabla 1)

Tabla 1. Estimación de las causas mundiales de muerte debidas al tabaco, según escenario basal hasta 2030. Adaptada de Mathers y Loncar (57).

Causa de muerte	Millones	Total (%)
Todas las causas	6,43	100
Cáncer	2,12	33
Traquea, bronquios, cáncer de pulmón	1,18	18
Boca y orofaringe	0,18	3
Esófago	0,17	3
Estómago	0,12	2
Hígado	0,10	2
Otros	0,34	5
Enfermedades cardiovasculares	1,86	29
Enfermedad isquémica	0,93	14
Enfermedad cerebrovascular	0,52	8
Otras enfermedades cardiovasculares	0,24	4
Enfermedades respiratorias	1,87	29
EPOC	1,76	27
Infecciones respiratorias	0,25	3
Tuberculosis	0,09	1
Infecciones respiratorias de vías bajas	0,15	2
Enfermedades digestivas	0,20	3
Diabetes melitus	0,13	2
Otras	3,13	6

En España, se estima que cada año mueren más de 18.000 personas debido a la EPOC (58), suponiendo la quinta causa de muerte en varones y la séptima en mujeres. Con respecto a la Unión Europea, España ocupa una posición intermedia, por detrás de algunos países anglosajones y de la Europa del Este. De hecho, España se sitúa en la octava posición europea en cuanto a mortalidad en varones y en una de las últimas en cuanto a mortalidad en mujeres (Figura 4).

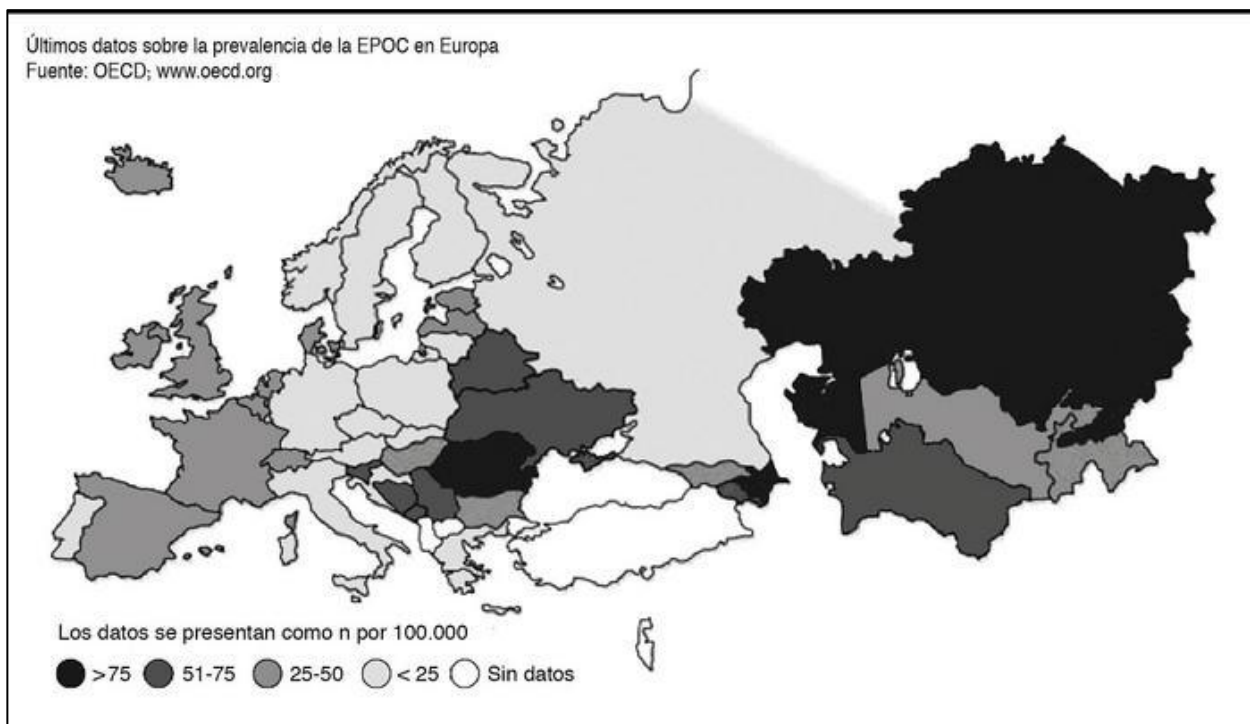


Figura 4. Mortalidad por enfermedad pulmonar obstructiva crónica en Europa. Adaptada de *European Respiratory Society* (59).

A nivel internacional y según datos procedentes del estudio BOLD (43), la menor tasa de mortalidad por EPOC la presenta Japón con 4,4 muertes por 100.000 habitantes, y la mayor China (130,5/100.000 habitantes), presentando ambos países porcentajes similares en cuanto a prevalencia de dicha enfermedad (16,4% frente a 15,3% para hombres y 5% frente a 7,6% para mujeres, respectivamente), lo que sugiere la implicación de otros factores asociados en el desarrollo de mortalidad.

En lo que se refiere a las causas de fallecimiento, diversos estudios señalan que la insuficiencia respiratoria es el factor más importante en los pacientes con enfermedad grave, mientras que en los pacientes con EPOC leve-moderada los principales responsables de la mortalidad son el cáncer de pulmón y las enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, como ya se ha comentado anteriormente, en muchas ocasiones resulta complicado establecer la causa real de muerte, sobre todo si se

evalúan únicamente certificados de defunción o registros estadísticos (60).

Moreno et al (61) evaluaron específicamente las causas de mortalidad en los pacientes con EPOC grave. A diferencia de otros estudios (49,62), la información acerca de las causas de fallecimiento no se recogió desde registros estadísticos, sino mediante la revisión exhaustiva de las historias clínicas. De 203 pacientes evaluados, un 18,3% falleció fuera del ámbito hospitalario, siendo por tanto la causa de su muerte desconocida. De las causas reconocidas, el 80,9% fueron respiratorias, entre las que destacó la exacerbación de EPOC (48,4%). Las causas no respiratorias resultaron mucho menos frecuentes, destacando entre ellas la cardiopatía isquémica (3,4%) y el abdomen agudo (6,7%) (Tabla 2). Estos resultados coinciden con los hallazgos referidos por otros autores (57,61,63). Por ejemplo, en un estudio realizado en Estados Unidos acerca de las causas de muerte en pacientes con EPOC, se encontró que en pacientes en estadio GOLD III o IV el 31,5% de las muertes se atribuía a causas respiratorias, el 23,9% eran debidas a cáncer de pulmón y el 31,5% correspondían a otras causas. Sin embargo, en pacientes con EPOC en estadio II, tan sólo el 3,5% de la muertes eran debidas a causas respiratorias (65).

Tabla 2. Causas de mortalidad en pacientes con EPOC grave. Tomada de Moreno et al (61).

Causas	Sujetos
Respiratorias	80,9%(72/89)
Exacerbación EPOC	48,44%(43/89)
Neumonía comunitaria	7,9%(7/89)
Neumonía nosocomial	14,6%(13/89)
Neoplasia pulmonar	8,9%(8/89)
Aspergilosis invasiva	1,1%(1/89)
Cardíacas	5,6%(5/89)
Cardiopatía isquémica	3,4%(3/89)
Insuficiencia cardíaca	1,1%(1/89)
Arritmia	1,1%(1/89)
Accidente vascular cerebral	1,2%(1/89)
Otras	12,4%(11,89)
Abdomen agudo	6,7%(6/89)
Shock séptico	2,3%(2/89)
Neoplasia extrapulmonar	2,38%(2/89)
Intoxicación opiáceos	1,1%(1/89)
Desconocida	18,3%(20/109)

La EPOC, además de ser una importante causa de mortalidad, también es fuente de morbilidad, siendo responsable de una parte importante de consultas médicas, visitas a urgencias y hospitalizaciones. Los pocos datos disponibles indican que la morbilidad debida a la EPOC aumenta con la edad y es mayor en hombres que en mujeres. El Estudio del Impacto Global de las Enfermedades, auspiciado por la Organización Mundial de la Salud, ha estimado la repercusión de la mortalidad e invalidez atribuibles a las principales enfermedades utilizando una medida compuesta que valora el impacto de cada problema de salud mediante los “años de vida ajustados 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 (Tabla 3) (13,55).

Tabla 3. Proyecciones de incapacidad atribuible a enfermedades en 1990 y 2020. Tomado del *US Department of Health and Human Services* (66).

Alteración	Ranking 1990	Ranking 2020	Cambio
Cardiopatía isquémica	1	1	0
Enfermedad cerebrovascular	2	2	0
Infección del 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↑

5. Factores pronósticos

Pese a que durante mucho tiempo ha persistido la idea de la escasa o nula capacidad para frenar la progresión de la EPOC, en los últimos años este concepto está cambiando debido al mejor conocimiento etiopatogénico de la enfermedad y de sus principales causas de muerte y, sobre todo, gracias a la identificación de distintos factores pronósticos. Este cambio conceptual es debido en su mayor parte a entender que además de la función pulmonar y, en concreto, su parámetro más relevante, el FEV₁, existen otros componentes de la enfermedad, algunos de ellos modificables, que varían su pronóstico (67).

A. Factores pronósticos no modificables

1. Edad

La función pulmonar alcanza su máximo nivel en los adultos jóvenes y comienza a declinar en la tercera y cuarta década de la vida (47). En varios estudios se ha demostrado que la mortalidad en la EPOC es mayor cuanto mayor es la edad, tanto en pacientes con enfermedad estable (49,68,69) como agudizada (70,71). Sin embargo, más recientemente, algunos estudios destacan la existencia de otros factores relacionados con la edad como son el apoyo social, la incapacidad física, la depresión o la calidad de vida que podrían ser responsables del pronóstico adverso que se atribuya al envejecimiento (72) pero que si resultan modificables. De hecho, en un estudio realizado por Almagro et al (62) se evaluaron los predictores de muerte tras hospitalización y se observó que la edad tenía valor pronóstico en el análisis univariante, pero perdía este valor cuando en el análisis multivariante se consideraban los factores relacionados con la misma previamente mencionados : apoyo social, incapacidad física, depresión o calidad de vida.

2. Sexo

La EPOC siempre ha sido una enfermedad más frecuente en varones, aunque este hecho está cambiando en los últimos años y, sobre todo, en los países occidentales ya que se está experimentando un aumento progresivo de las cifras de prevalencia en mujeres debido al mayor consumo de tabaco entre la población femenina. Además, la mujer podría tener mayor susceptibilidad para desarrollar la enfermedad (73), con mayor gravedad y mortalidad que el hombre (74), a pesar de ser más longevas (65). En un estudio realizado en pacientes con EPOC en tratamiento con oxígeno domiciliario, el riesgo relativo de muerte en mujeres fue del 54% en relación a los varones (74). Existen

estudios con resultados similares (75), aunque también hay datos discordantes (76,77). Por tanto, no es un tema completamente aclarado. Sin embargo es posible que algunas diferencias relacionadas con el sexo también resulten modificables, puesto que podrían estar condicionadas por una mayor disfunción muscular o una mayor prevalencia de depresión en las mujeres (78). De hecho, entre los pacientes con EPOC, las mujeres tienen casi tres veces más depresión que los varones (38% frente al 13%) (79) y el doble de depleción de la masa libre de grasa (40% frente al 20%) (80).

B. Factores pronósticos modificables

1. Tabaquismo

Desde mediados del siglo pasado, se conoce que el consumo del tabaco es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de EPOC (81,82). Entre el 75 y el 90% de los pacientes diagnosticados de EPOC son o han sido fumadores, si bien sólo un 15-20% de los fumadores son susceptibles de desarrollar EPOC a lo largo de su vida.

El consumo de tabaco está muy extendido, tanto en países industrializados como en los países en vías de desarrollo. En España, según los datos de la Encuesta Nacional de Salud de 2006, casi el 30% de la población adulta era fumadora, siendo el 26 % de ellos fumadores regulares y el 3-4 % fumadores esporádicos, con una clara tendencia hacia la disminución del consumo, más acusada en hombres que en mujeres. De los jóvenes con edades comprendidas entre los 16 y 24 años, fuma un 33%, lo que significa que 1,7 millones de jóvenes españoles son fumadores. La edad media de contacto con el primer cigarrillo es alrededor de los 13 años, estando relacionada esta fase de inicio con factores personales, de mercado y ambientales, fundamentalmente.

El tabaquismo es una enfermedad adictiva, crónica y recidivante que supone la primera causa evitable de muerte prematura en el mundo. De hecho, en el caso de la EPOC, el abandono tabáquico es la medida de prevención más eficaz y con un impacto determinante en la reducción de la mortalidad (83), ya que retrasa la pérdida de la función pulmonar y mejora la supervivencia, incluso en pacientes con EPOC grave (84). También mejora la respuesta al tratamiento con corticoides inhalados, reduce el riesgo de desarrollar cáncer y enfermedades cardiovasculares y mejora la salud de los pacientes EPOC. Por todos estos motivos, los profesionales sanitarios estamos obligados a diagnosticar y tratar correctamente a los fumadores para ayudarles a dejar de serlo.

Pese a que la información social sobre las graves consecuencias de fumar está extendida, la proporción de fumadores que espontáneamente deja de fumar es muy pequeña. Estos hechos ponen en evidencia la capacidad adictiva del tabaco y su dependencia. En un estudio realizado por Oga et al (69), observaron que existe relación entre tabaquismo acumulado (paquetes x año) y la mortalidad. Sin embargo, el estado de tabaquismo (activo o inactivo) al inicio de su estudio no influyó en la mortalidad. Esto mismo ha sido confirmado por otros autores (47).

Una pequeña proporción de casos de EPOC ocurre en personas que nunca han fumado. Entre estas personas no fumadoras, el tabaquismo pasivo es un factor de riesgo que se ha implicado en la patogenia de la enfermedad (85). Diversos estudios observacionales han demostrado que el tabaquismo pasivo se asocia a un mayor riesgo de EPOC (86,87), siendo el más definitivo uno realizado en China (87), con 6.000 participantes no fumadores, de los cuales más de la mitad afirmaron ser fumadores pasivos. En dicha muestra, el riesgo de EPOC resultó directamente proporcional a la duración de la exposición pasiva al tabaco. Del mismo modo, el humo procedente de la combustión de

biomasa (madera, carbón vegetal, otras materias vegetales o estiércol) también se ha descrito como un factor relacionado con el desarrollo de EPOC, sobre todo en países en vías de desarrollo, en los que el 90% de las casas utilizan biomasa como principal fuente de energía doméstica (88). Estudios recientes han demostrado que la mortalidad que produce la biomasa es similar a la observada en fumadores (89).

En definitiva, el mantenimiento del hábito tabáquico en el paciente con EPOC, además de repercutir en el pronóstico a través de la progresión acelerada del deterioro del FEV₁ (47), está asociado a una mayor mortalidad, fundamentalmente debida a procesos cardiovasculares y oncológicos (83).

2. Hipertensión pulmonar y *cor pulmonale*

La hipertensión pulmonar (HTP) es una situación que se asocia con relativa frecuencia a la EPOC, sobre todo en sus estadios más avanzados (90), y que influye negativamente en su pronóstico. Entre los factores contribuyentes al desarrollo de HTP en la EPOC, se incluye la vasoconstricción hipóxica, la disfunción endotelial, el remodelado de las arterias pulmonares (con hipertrofia e hiperplasia del músculo liso) y la destrucción del lecho capilar pulmonar (91). La hipertensión pulmonar sostenida causa una sobrecarga del ventrículo derecho y puede conducir al *cor pulmonale*, característico de los estadios avanzados de la enfermedad. La función del ventrículo izquierdo también puede afectarse por disminución del retorno venoso cardíaco secundario al incremento de presión intralveolar.

En pacientes con EPOC, la presencia de HTP se ha asociado a una menor supervivencia (92,93), hasta el punto que el riesgo de muerte se cuatriplica cuando se produce un

aumento de la presión media en la arteria pulmonar de 10 mm Hg. La oxigenoterapia puede estabilizar la presión en la arteria pulmonar e incluso frenar su progresión (94,95), esperándose por tanto un efecto beneficioso. Oswald-Mammosser et al (96) evaluaron la supervivencia a los cinco años de 84 pacientes con oxigenoterapia crónica domiciliaria, observando que fue del 15% en pacientes con presión pulmonar arterial mayor de 30 mm Hg y del 63,9% en aquellos con una presión arterial menor de 30 mm Hg. Según otros estudios más recientes, las alteraciones ecocardiográficas correspondientes a disfunción ventricular derecha se asocian a peor pronóstico (97). Del mismo modo, otros autores encontraron los mismos resultados en pacientes con signos electrocardiográficos de hipertrofia ventricular derecha o sobrecarga auricular derecha, siendo el patrón S1-S2-S3 el mayor predictor de mortalidad. Además, este patrón se ha asociado a la presencia de embolia pulmonar aguda y a hiperinsuflación (98).

3. Manifestaciones clínicas

3.1 . Hipersecreción bronquial crónica

La relevancia de la hipersecreción mucosa crónica como factor predictor de supervivencia ha sido motivo de debate a lo largo de los años. Mientras que algunos autores no encontraron relación alguna (99,100), otros si señalan un efecto perjudicial tanto sobre la mortalidad por todas las causas (101,102) como por EPOC (103,104). De todos estos estudios, el que mayor información ha aportado acerca de este tema es el *Copenhagen City Heart Study*. En una cohorte original de 90.000 pacientes, la prevalencia de hipersecreción bronquial fue del 8,2% en mujeres y del 12,5% en varones. Tras quince años de seguimiento, se demostró que la hipersecreción bronquial crónica fue un factor

independiente de muerte por EPOC y cáncer de pulmón con un riesgo relativo del 2,5 y 2,0, respectivamente. Además, se observó una estrecha relación entre la hipersecreción bronquial y la presencia de infecciones respiratorias. Con datos de la misma cohorte, Prescott et al (105) establecieron cierta asociación entre hipersecreción mucosa crónica, infección respiratoria y mortalidad, planteando que la hipersecreción bronquial podría desempeñar un papel significativo únicamente en pacientes con EPOC grave o terminal.

3.2. Disnea

La disnea constituye el principal síntoma de los pacientes con EPOC y es la primera causa de consulta médica (106). Se define como la conciencia de respiración difícil o desproporcionada para la actividad desarrollada. Es un parámetro subjetivo, ya que puede ser percibido de forma desigual en pacientes con el mismo grado de limitación del flujo aéreo, especialmente en los de mayor edad. Esto es debido a que a su génesis contribuyen factores fisiológicos, ambientales, sociales y psicológicos. La disnea aparece en las fases más avanzadas de la enfermedad y su intensidad aumenta a medida que esta progresa, conduciendo a un estado de ansiedad y a una limitación de las actividades de la vida cotidiana. Existen varios métodos para cuantificar la disnea, pero por su sencillez y su fácil registro se recomienda el empleo de la escala modificada propuesta por el *Medical Research Council* (MRC) británico (Tabla 4) (107).

Tabla 4. Escala de disnea del *British Medical Research Council* (MRC). Tomada de Casanova Macario et al (108).

0. Disnea sólo ante actividad física muy intensa.
1. Disnea al andar muy rápido o al subir una cuesta poco pronunciada.
2. Incapacidad de andar al mismo paso que otras personas de la misma edad.
3. Disnea que obliga a parar antes de los 100 m, a pesar de caminar a su paso y en terreno llano.
4. Disnea al realizar mínimos esfuerzos de la actividad diaria como vestirse o que impiden salir al paciente de su domicilio.

Debido a su origen multifactorial, la disnea puede aportar información pronóstica adicional. Mediante un seguimiento prospectivo de 227 pacientes durante cinco años, Nishimura et al (109) demostraron que el grado de disnea medido con la escala del MRC fue un factor predictor de muerte, incluso superior al nivel de limitación al flujo aéreo. En relación con la disnea grado 2, el riesgo relativo de muerte para los pacientes con disnea grado 3 fue 2,21, para los que tenían disnea grado 4 fue 8,31 y para los que presentaban disnea grado 5 fue de 61,3. Otros autores también han encontrado hallazgos similares (52).

3.3 Calidad de vida relacionada con la salud

El término calidad de vida es un concepto totalmente subjetivo y multifactorial que se refiere al bienestar físico, emocional y social de las personas, así como a la capacidad de

las mismas para desenvolverse y desarrollar las tareas típicas de la vida cotidiana. De este modo, lo que para unos pacientes pudiera ser una buena calidad de vida, para otros no lo sería. Por esta razón, en el ámbito sanitario se prefiere hablar de calidad de vida relativa a la salud (CVRS) centrándose más en los aspectos de la vida dominados o influenciados significativamente por la salud personal y en las actividades realizadas para mejorar o mantener dicha salud (110).

La definición de calidad de vida relacionada con la salud es controvertida. Bulpitt la considera como “*el grado subjetivo de bienestar atribuible o asociado a la carencia de síntomas, el estado psicológico y las actividades que se desea realizar*” (111). 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 con la limitación que le produce.

Para poder medir la CVRS se requieren herramientas adecuadas que permitan dotar de objetividad a las apreciaciones subjetivas de los pacientes. Esto es posible gracias a los cuestionarios de CVRS, que deben ser, como cualquier herramienta de medida, válidos, fiables, precisos, sensibles al cambio, disponer de estándares de referencia con quien comparar los resultados y estar adaptados al idioma y nivel cultural de la población a la que se aplican.

Los cuestionarios de CVRS pueden ser específicos o genéricos. Los específicos recogen síntomas respiratorios, siendo más sensibles que los genéricos, que evalúan aspectos más amplios de la CVRS, comunes a otras enfermedades, por lo que reflejan mejor las interacciones de la comorbilidad y permiten establecer comparaciones con otras enfermedades o con población no afecta de EPOC. Por tanto, un solo cuestionario no resulta suficiente en muchos casos para valorar todos los aspectos de la enfermedad,

siendo recomendable aplicar uno específico y otro genérico.

Dentro de las herramientas específicas diseñadas para la evaluación de la CRVS en pacientes con EPOC que han sido sometidas al proceso de traducción y adaptación transcultural al español destacan los cuestionarios *St George`s* (SGRQ) y *Chronic Respiratory Disease* (CRQ), siendo éste último más difícil de aplicar ya que requiere entrenamiento y precisa mucho tiempo. En los últimos años, se ha desarrollado un cuestionario estandarizado, breve y sencillo, el *COPD Assessment Test* (CAT), que resulta más idóneo para su uso en la práctica clínica asistencial (112). Este cuestionario consta de ocho preguntas sencillas que miden aspectos como la tos, la expectoración, la opresión torácica, la disnea, las actividades domésticas, la autoconfianza, el sueño y la energía. Cada una de estas preguntas se puntúa entre 0 (mejor situación posible) y 5 (peor), por lo que la puntuación global oscila de 0 a 40 puntos. Este cuestionario presenta una estrecha relación con la CVRS y tiene una buena fiabilidad y validez. Su consistencia interna es excelente y la correlación con el SGRQ alcanza unos coeficientes de 0,8, con diferencias significativas entre pacientes estables y agudizados (112). En España, además de la validación específica, también se han analizado otros aspectos, como la sensibilidad al cambio durante las exacerbaciones o la posibilidad de su uso autoadministrado, con buenos resultados.

Por otro lado, dentro de los cuestionarios genéricos adaptados a nuestro idioma utilizados en pacientes con EPOC, destacan el Euro-QoL-5D y la versión española del SF-36 (SF-36 Health survey). El primero es más frecuentemente utilizado, ya que su aplicación precisa menos tiempo y es el único instrumento adaptado al español capaz de medir la supervivencia modulada por calidad de vida.

La utilización de estos cuestionarios ha aumentado enormemente en los últimos años.

Varios estudios han relacionado estas medidas de la CVRS con la gravedad de la enfermedad (113–115), las exacerbaciones (116,117) y la supervivencia de estos pacientes (118,119). Domingo-Salvany et al (119) encontraron que las puntuaciones de los cuestionarios SF-36 y SGRQ se asociaron de forma independiente, tanto a mortalidad global como a mortalidad respiratoria de pacientes con EPOC. Según estos autores, por cada 4 puntos de aumento en la puntuación total del SGRQ, el riesgo de muerte por todas las causas aumenta un 5,1%, y la mortalidad respiratoria un 12,9%. Otros autores han encontrado resultados similares (69,118). En cambio, la puntuación total del *Chronic Respiratory Disease Questionnaire* (CRQ) resulta más controvertida como variable pronóstica. (120,121) .

4. Exacerbaciones

Según paneles de expertos, se define exacerbación de EPOC como un empeoramiento sostenido en el estado clínico del paciente desde una fase estable y más allá de las oscilaciones diarias, de inicio agudo y que requiere un cambio de la medicación habitual. También se ha acordado considerar una exacerbación como grave cuando requiere hospitalización (122).

Durante décadas las exacerbaciones de la EPOC se han considerado epifenómenos en la historia natural de la enfermedad. Sin embargo, evidencias recientes indican que tienen por sí mismas un efecto nocivo sobre la progresión de la enfermedad y su mortalidad (123). En un clásico estudio realizado sobre una cohorte de 304 varones con EPOC seguidos durante 5 años, se observó que la mortalidad aumentaba a medida que se incrementaban la frecuencia de las exacerbaciones y la gravedad de éstas. De hecho, en

los pacientes que presentaron una o dos exacerbaciones al año, el riesgo de muerte dobló al de aquellos que no habían experimentado exacerbación alguna. A su vez, los pacientes que presentaron tres o más agudizaciones al año tuvieron un riesgo de muerte cuatro veces mayor. La gravedad de la propia exacerbación también se asoció a mayor mortalidad, de tal manera que los casos que precisaban ingreso hospitalario tenían más mortalidad que los atendidos en urgencias sin necesidad de hospitalización (49).

Los mecanismos etiopatogénicos que condicionarían la muerte en los pacientes con exacerbaciones graves no se conocen en la actualidad. Se ha señalado que la inflamación, tanto local como sistémica, y las alteraciones cardiovasculares podrían desempeñar un papel importante (49). En cualquier caso, dado que las exacerbaciones parecen tener un papel mucho más relevante del que durante décadas se les ha asignado sobre la progresión de la enfermedad y su mortalidad inherente, deberían ser contempladas como un objetivo terapéutico prioritario.

5. Comorbilidades

Tradicionalmente, la EPOC se concebía exclusivamente como la obstrucción al flujo aéreo vinculada a alteraciones estructurales de las vías aéreas y del parénquima pulmonar. Sin embargo, se ha demostrado la existencia de una reacción inflamatoria, responsable de esos cambios estructurales y de los fenómenos inflamatorios sistémicos, que se relaciona con diversas formas de comorbilidad. Actualmente, son muchos los estudios que han establecido una asociación entre la EPOC y la inflamación sistémica de bajo grado, con leucocitosis y aumento de las concentraciones sanguíneas de reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva, fibrinógeno, interleuquinas y factor de necrosis tumoral (124).

Además, la intensidad de estos cambios se exagera durante las exacerbaciones. En un meta-análisis que incluía estudios de muestras seleccionadas de sujetos sanos y pacientes con EPOC ya se constató que ciertos biomarcadores inflamatorios se encontraban elevados en el grupo de enfermos (125).

A continuación, se resumen las comorbilidades de la EPOC más reconocidas como factores pronósticos.

5.1 Estado nutricional

El 20-30 % de los pacientes con EPOC avanzada presenta un bajo peso corporal (índice de masa corporal o IMC $<20 \text{ kg/m}^2$) (76). Además, se ha observado que la masa corporal influye a largo plazo en la supervivencia de los pacientes, de modo que un IMC $<25 \text{ kg/m}^2$ empeora significativamente la supervivencia, mientras que cierto grado de ganancia de peso y su posterior estabilidad mejoran la supervivencia (126). Por otro lado, independientemente del IMC, la pérdida de peso significativa en cualquier paciente con EPOC aumenta el riesgo de mortalidad. En España, la prevalencia de bajo peso corporal es sensiblemente inferior a la observada en otros países desarrollados con cifras que oscilan entre el 4 y el 7% (127). Aunque el índice de masa corporal es el parámetro más usado, no ofrece información acerca de la composición corporal. De hecho, el peso corporal consiste en la suma de la masa grasa, el agua extracelular y la masa celular corporal (MCC), siendo esta última la que representa la cantidad de tejido metabólicamente activo y contráctil y que se corresponde en un 60% a masa muscular. En la práctica, no resulta sencillo determinar la MCC, por lo que el parámetro que mejor refleja el estado nutricional es la masa libre de grasa. De los diferentes métodos para

medirla, el más empleado es la impedancia bioeléctrica. Schols et al (128), en un trabajo en el que evaluaron la composición corporal mediante bioimpedancia, demostraron que los pacientes que tienen menor masa libre de grasa presentan una mayor mortalidad .

La pérdida de masa muscular se ha asociado a un mayor deterioro de la función muscular esquelética (127), peor tolerancia al ejercicio (129), aumento de la disnea (130), peor calidad de vida relacionada con la salud (131) y más recientemente también a peor pronóstico (127,132,133), siendo incluso mejor marcador pronóstico que el IMC (132). Empleando la tomografía computarizada, se ha demostrado que un área transversa del muslo de 70 cm² o menos multiplica por cuatro el riesgo de muerte, con independencia de otros factores pronósticos. Soler et al (127) observaron que los pacientes que tenían un área muscular del brazo inferior al percentil 25 del valor de referencia tenían peor pronóstico, incluso aunque tuviesen peso normal o sobrepeso.

5.2 Comorbilidad cardiovascular

Entre los pacientes con EPOC leve-moderada, las enfermedades cardiovasculares y el cáncer de pulmón explican cerca de dos tercios de las defunciones (83). A medida que la enfermedad progresa, la insuficiencia respiratoria va cobrando protagonismo. No obstante, entre los pacientes con EPOC moderada-grave, la mortalidad de origen cardiovascular es también frecuente, sobre todo por cardiopatía isquémica, llegando a suponer hasta un 27% de las causas de muerte (134).

La EPOC y la cardiopatía isquémica comparten el tabaco como agente etiológico común y, en ambos casos, su incidencia aumenta con la edad. Los pacientes con EPOC tienen un mayor riesgo de sufrir eventos cardiovasculares, ya que la EPOC parece ser un

importante factor de riesgo para la arterioesclerosis. El mecanismo responsable de esta asociación podría radicar en la inflamación sistémica. De hecho, Sin y Man (135) han descrito una elevación de la proteína C reactiva (PCR) en pacientes con EPOC moderada-grave, siendo la PCR un marcador de inflamación sistémica que aumenta de forma notable el daño cardiaco. Estos hallazgos podrían tener implicaciones terapéuticas en un doble sentido. Por una parte, la reducción de la inflamación sistémica podría disminuir el riesgo cardiovascular. Además, la mejora en la prevención de los distintos factores de riesgo cardiovascular podría ayudar a prolongar la vida de los pacientes con EPOC.

5.3 Anemia

La OMS indica que existe anemia cuando la concentración de hemoglobina es inferior a 13 g/dl en varones ó 12 g/dl en mujeres. La anemia de trastornos crónicos es muy frecuente y suele aparecer en las enfermedades de larga evolución, sobre todo cuando son de naturaleza inflamatoria o neoplásica (136). Su relación patogénica con las interleucinas, el factor de necrosis tumoral y los mediadores inflamatorios celulares ha llevado a proponer denominarla anemia inflamatoria (137).

En la EPOC al igual que otras enfermedades crónicas, existen una serie de componentes inflamatorios como la PCR, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la interleucina-6 (IL-6) y un incremento de la actividad celular, que al interferir con la eritropoyesis normal, son responsables de la anemia inflamatoria. Aunque la poliglobulia secundaria a la hipoxia se ha considerado tradicionalmente como la alteración hematológica más característica de la EPOC, la prevalencia de la anemia parece ser mayor. John et al (138) detectaron en un

grupo de pacientes con EPOC que un 13% tenía anemia. Un estudio realizado sobre 2.524 pacientes con EPOC que iban a iniciar oxigenoterapia domiciliaria mostró que hasta el 12,6% de los varones y el 18,5% de las mujeres presentaban anemia (76). Además, destacó que la anemia es un factor de mal pronóstico en estos pacientes, puesto que se relaciona con una mayor tasa de reingresos, un aumento de la estancia media hospitalaria, un empeoramiento de la calidad de vida relacionada con la salud y, lo que es más importante, una mayor mortalidad, identificando una fuerte asociación entre hematocrito y supervivencia. La supervivencia a los 3 años era del 24% entre los pacientes con hematocrito inferior al 35%, mientras que superaba el 70% en los pacientes con hematocrito mayor del 55%.

5.4 Otras comorbilidades

De entre las comorbilidades más frecuentes asociadas a la EPOC, destacan las enfermedades cardiovasculares, la hipertensión, la diabetes mellitus, la insuficiencia renal, la osteoporosis, las enfermedades psiquiátricas, el deterioro cognitivo, la anemia y las neoplasias, en especial el cáncer de pulmón (139).

Resulta difícil establecer si la comorbilidad es un factor pronóstico independiente, debido a que en muchos estudios constituye un criterio de exclusión (68,76,140–142) y a que en muchas ocasiones resulta difícil distinguir si la coexistencia de la EPOC con otra enfermedad es producto del azar o bien consecuencia de la afectación respiratoria (143). Algunos autores (144) sugieren que tanto la insuficiencia renal como la cardiopatía isquémica son factores pronósticos relevantes.

Respecto al valor pronóstico de la comorbilidad global, evaluada mediante al empleo del

índice de Charlson (145), existe controversia. Este índice trata de cuantificar la comorbilidad con la intención de evaluar el riesgo de muerte en pacientes hospitalizados, y está demostrada su capacidad predictiva en población geriátrica con enfermedades crónicas (146), no consiguiéndose demostrar en otros estudios (71). Estas discrepancias pueden ser debidas, según algunos autores (147), a que se ha asumido una relación lineal entre el índice de Charlson y la mortalidad, cuando ésta es probablemente exponencial. Así, en un estudio nacional sobre 135 pacientes hospitalizados por EPOC, el índice de Charlson sí se asoció a una menor supervivencia (62), siendo la insuficiencia cardíaca la comorbilidad más frecuente entre los pacientes fallecidos. Por otro lado, Martí et al también demuestran que el índice de Charlson es un factor de riesgo para muerte en pacientes que reciben oxigenoterapia continua domiciliaria (148). Más recientemente, se ha desarrollado un índice de comorbilidad específico para la EPOC (índice COTE) (149), aunque la evidencia sobre su capacidad pronóstica todavía resulta limitada.

6. Función pulmonar

6.1 Limitación al flujo aéreo

El mejor indicador de la gravedad de la limitación al flujo aéreo es el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV_1), por lo que no es de extrañar que múltiples estudios hayan demostrado que tanto los valores basales como la caída anual de la función pulmonar son predictores de morbilidad y mortalidad (48,68,92), consolidándose el concepto de historia natural de la EPOC en términos del descenso de la función pulmonar a lo largo del tiempo (47).

No obstante, también se ha evidenciado que pacientes con deterioro similar de la función

pulmonar presentan diferente morbimortalidad (52) y que otros parámetros no estudiados anteriormente también predicen la mortalidad de forma independiente (49,69,150). Pese a todo ello, el FEV₁ es un parámetro imprescindible para el diagnóstico y la clasificación de la gravedad de la limitación al flujo aéreo, aunque no debe ser exclusivo en la evaluación de los pacientes con EPOC.

6.2 Hiperinsuflación pulmonar

La hiperinsuflación pulmonar se define como un incremento anormal del volumen de aire en los pulmones tras finalizar una espiración espontánea. Se asocia a una pérdida del soporte elástico del parénquima pulmonar, que al dar lugar a la obstrucción del flujo aéreo favorece que, al final de la espiración, cada vez quede más aire atrapado. Aunque no se conoce bien su desarrollo en la evolución natural de la EPOC, su prevalencia se incrementa conforme va disminuyendo el FEV₁ (151). En la espirometría lenta, la alteración de la mecánica inspiratoria que condiciona hiperinsuflación se manifiesta como una reducción de la capacidad inspiratoria.

En los últimos años, diversos trabajos han demostrado que la hiperinsuflación pulmonar estática y su aumento durante el ejercicio (hiperinsuflación dinámica) se asocian muy estrechamente con el grado de disnea y la disminución de la tolerancia al ejercicio que experimentan muchos pacientes con EPOC (152). Además, se han evidenciado implicaciones pronósticas de esta alteración fisiopatológica. De este modo, Casanova et al (150) observaron que la presencia de hiperinsuflación estática, expresada por el cociente capacidad inspiratoria (IC)/capacidad pulmonar total (TLC), es un factor de riesgo independiente de mortalidad. De hecho, la mortalidad a los cinco años en el grupo de

pacientes con IC/TLC $\leq 25\%$ fue del 71%, mientras que la de los pacientes con un IC/TLC mayor del 25% sólo alcanzaba el 29%. Conceptualmente, el cociente IC/TLC se describe como la fracción inspiratoria, ya que representa el volumen de aire inhalado, después de una inspiración máxima, en relación con la capacidad total de aire. En la misma línea, Martínez et al (52) observaron que los pacientes con un volumen residual más elevado tienen mayor mortalidad, al igual que los casos con una baja relación IC/TLC. Así mismo, otros estudios han evidenciado la capacidad predictiva de la hiperinsulación expresada como el cociente entre el volumen residual y la TLC (109). Pese a ello, en algunos estudios que utilizaron los valores absolutos de la IC, los resultados no fueron concordantes (153,154).

6.3 Hiperrespuesta bronquial

La hiperrespuesta bronquial (HB) consiste en el desarrollo de un estrechamiento excesivo de la luz de las vías aéreas producido por la contracción del músculo liso presente en la pared bronquial ante estímulos que habitualmente sólo provocan una respuesta escasa o incluso nula (155,156).

Existen pocos trabajos que hayan estudiado la posible relación entre hiperrespuesta bronquial y mortalidad en pacientes con EPOC. Hospers et al (157) siguieron a una cohorte poblacional de 2.008 sujetos durante 20 años y evidenciaron que la mortalidad fue más elevada en aquellos individuos con hiperrespuesta bronquial grave a la histamina. Debido a la importante asociación entre la hiperrespuesta bronquial y el diámetro de las vías aéreas, la función pulmonar fue una variable de confusión en estos estudios, de modo que según Vestbo et al (158), el estudio de la hiperrespuesta bronquial

tiene un valor relativo ya que no se ajustó adecuadamente según la función pulmonar basal. Es necesario considerar que los intervalos de categorización del FEV₁ utilizados por los autores holandeses (mayor del 100%, del 80 al 100% y menor del 80%) son muy amplios, por lo que la hiperrespuesta bronquial puede variar de forma muy importante dentro de cada grupo por modificaciones en el calibre de las vías aéreas.

6.4 Intercambio gaseoso

Desde hace décadas, se acepta que la hipoxemia y la hipercapnia son factores de riesgo de mortalidad y su tratamiento con oxigenoterapia implica una disminución del exceso de muertes. La información que sustenta esta afirmación procede de estudios antiguos, realizados en una época con pocos recursos terapéuticos, y, por tanto, su valor clínico como instrumento predictor del pronóstico de la EPOC en el momento actual es relativo.

Estos estudios, el *Nocturnal Oxygen Therapy Trial* (NOTT) (140) y el *British Medical Research Council* (MRC) (77), demostraron a principios de la década de los ochenta del siglo pasado, un aumento de la supervivencia de pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria al ser tratados con oxigenoterapia crónica domiciliaria (OCD) y señalaron que esta mejoría podría guardar relación con la prevención y estabilización de la hipertensión pulmonar (94,95,159).

Sin embargo, si se analizan en conjunto, el tratamiento con suplemento de oxígeno mejoraba la supervivencia en los pacientes con hipoxemia grave (94), no haciéndolo en los enfermos con hipoxemia moderada (160). Este hecho puede explicarse por una cuestión lógica, y es que los pacientes con hipoxemia grave tuviesen previamente a la aplicación de OCD una mayor mortalidad. No obstante, la aparición de nuevas variables

de confusión como la comorbilidad o la tolerancia al ejercicio también pueden influir en los resultados. En este sentido, también se ha demostrado que los enfermos con EPOC y oxigenoterapia desarrollan un bajo grado de actividad física y presentan un peor pronóstico (64).

En lo que se refiere a la hipercapnia, no influyó en la supervivencia en el estudio NOTT, mientras que la reducía en el estudio MRC. En un intento de clarificar esta controversia, el grupo ANTADIR (76) diferenció dos situaciones de hipercapnia: permisiva ($\text{PaCO}_2 \leq 55$ mm Hg), asociada a un mecanismo adaptativo que permite reducir el gasto energético del trabajo ventilatorio a expensas de aumentar la presión arterial de anhídrido carbónico en reposo, y progresiva ($\text{PaCO}_2 > 55$ mmHg), causada por insuficiencia respiratoria terminal y asociada a una mayor mortalidad.

6.5 Tolerancia al ejercicio

La capacidad de ejercicio de un individuo con EPOC puede verse afectada por alteraciones de la mecánica ventilatoria, el intercambio de gases, la circulación, la función muscular, el estado nutricional y los síntomas (161). La mayoría de estos factores ya han sido descritos como variables pronósticas (77,96,97,109,140,150,162), por lo que parece lógico pensar que la tolerancia al ejercicio pueda ser uno de los indicadores pronósticos más potentes.

El consumo de oxígeno máximo ($\dot{V}\text{O}_2 \text{ max}$) es el parámetro fundamental en la evaluación de la capacidad al ejercicio. Oga et al (69), en un estudio realizado sobre 150 pacientes con EPOC moderada-grave, observaron que la capacidad de ejercicio determinada por este parámetro no sólo se asociaba de forma significativa a mortalidad sino que fue el

mejor predictor de mortalidad de su cohorte. Estos autores también observaron que, al igual que el resto de parámetros de función pulmonar, la tolerancia al ejercicio se va deteriorando con los años, lo que añadió información sobre la historia natural de la enfermedad (163).

Para evaluar la capacidad de ejercicio pueden utilizarse diferentes procedimientos, cuya elección dependerá de los objetivos que se pretenda alcanzar. La prueba de la marcha de seis minutos es un procedimiento muy simple y accesible, que además de reflejar la actividad física diaria, también ha demostrado ser un buen predictor de mortalidad (153,164,165). De hecho, se ha descrito una estrecha correlación entre la distancia recorrida en seis minutos y el consumo máximo de oxígeno (166). La prueba de la marcha de seis minutos fue introducida en 1976 por McGavin y cols. (167), siendo en un principio una prueba de caminata durante 12 minutos. Más tarde, Butland y cols. (168) demostraron la posibilidad de acortar la duración de la prueba a seis minutos. Con este procedimiento, se ha demostrado que la distancia recorrida en seis minutos desciende claramente en los pacientes con EPOC, siendo este descenso más acelerado en los pacientes con una enfermedad grave y con mayor mortalidad (164). De hecho, los pacientes que fallecieron caminaron la mitad de distancia durante seis minutos que los supervivientes, independientemente del FEV₁ que tuvieran (164). Los mismos autores observaron que pacientes que recorren menos de 100 metros durante dicha prueba tienen una mortalidad anual superior al 80%.

Buena muestra de la relevancia pronóstica de la tolerancia al ejercicio es la incorporación de la distancia caminada durante seis minutos, junto con la espirometría, la disnea y el estado nutricional, a la escala pronóstica multidimensional más empleada (153), siendo la variable con mayor capacidad pronóstica.

6.6 Reversibilidad bronquial

El concepto de reversibilidad bronquial se refiere al cambio que experimentan en su calibre las vías aéreas cuando se administra un broncodilatador u otro tratamiento que permita revertir la obstrucción. Aunque falta por definir de forma clara su papel, existe una relación entre la reversibilidad y el grado de disminución anual de FEV₁ (51), de modo que se podría tener en cuenta como un factor pronóstico entre los pacientes con EPOC.

B. LA REVERSIBILIDAD BRONQUIAL

1. Métodos de evaluación

1.1 Procedimientos

El término de reversibilidad bronquial implica la corrección completa o casi completa de una alteración obstructiva tras la administración de un broncodilatador. Esto sucede más frecuentemente en los enfermos con asma, mientras que en los pacientes con EPOC resulta más difícil alcanzar la completa normalización, salvo que el FEV₁ basal se encuentre poco reducido, aunque en ocasiones se objetivan mejorías relevantes.

El estudio de reversibilidad bronquial está indicado ante la sospecha de asma y ante la identificación por primera vez de limitación al flujo aéreo (169,170). En pacientes con una alteración ventilatoria obstructiva ya conocida, también se recomienda para evaluar la posible respuesta a un tratamiento adicional, para determinar el grado de discapacidad y para la evaluación preoperatoria.

En esencia, la reversibilidad se evalúa habitualmente mediante la prueba de broncodilatación, que consiste en la medición de la función pulmonar antes y después de administrar un broncodilatador de acción rápida. Por tanto, además de las contraindicaciones de la espirometría (tabla 5), no debe realizarse en pacientes con reacciones adversas conocidas o probables al broncodilatador que se pretende utilizar (171).

Tabla 5. Contraindicaciones de la espirometría. Tomada de Garcia-Rio et al (171).

Absolutas:

- Inestabilidad hemodinámica
- Embolismo pulmonar (hasta estar adecuadamente anticoagulado)
- Neumotórax reciente (2 semanas tras la reexpansión)
- Hemoptisis aguda
- Infecciones respiratorias activas (tuberculosis, norovirus, influenza)
- Infarto de miocardio reciente (7 días)
- Angina inestable
- Aneurisma de la aorta torácica que ha crecido o de gran tamaño(>6 cm)
- Hipertensión intracraneal
- Desprendimiento agudo de retina

Relativas :

- Niños menores de 5-6 años
- Pacientes confusos o demenciados
- Cirugía abdominal o torácica reciente
- Cirugía cerebral , ocular u otorrinolaringológica reciente
- Diarrea o vómitos agudos , estados nauseosos
- Crisis hipertensiva
- Problemas bucodentales o faciales que impidan o dificulten la colocación y la sujeción de la boquilla

A pesar de que la prueba broncodilatadora tiene utilidad diagnóstica y terapéutica, resulta necesario tener en cuenta que el grado de reversibilidad obtenido puede variar en un mismo sujeto a lo largo del tiempo y en función del fármaco utilizado (68,172–174). Así, en muchos estudios se aprecia una notable variabilidad en el tipo de broncodilatador empleado, la dosis y el tiempo de espera para medir la respuesta. En general, se han utilizado mayoritariamente agonistas β_2 -adrenérgicos de acción rápida (SABA) y bromuro de ipratropio, asumiendo que los asmáticos respondían más a los SABA (175,176)

mientras que los pacientes con EPOC lo hacían más al bromuro de ipratropio (176) o a su combinación con SABA (177,178).

La recomendación vigente de la ATS/ERS aconseja emplear 400 mcg de salbutamol, en lugar de los 200 mcg que se venían empleando convencionalmente, o 160 mcg de bromuro de ipratropio y esperar 15 o 30 minutos, respectivamente, para repetir la espirometría (179). Ambos fármacos se administran en cuatro dosis o *puffs* de 100 mcg para el salbutamol y 40 mcg para el ipratropio y resulta preferible el uso de cartuchos presurizados con cámara de inhalación. Una alternativa al salbutamol puede ser la administración de terbutalina o incluso el formoterol.

El uso de dosis altas del agente broncodilatador asegura que el efecto obtenido se aproxime a la zona máxima de la curva dosis-respuesta, minimizándose así la variabilidad debida a la distribución del aerosol y a la técnica del paciente (180,181). Los documentos GOLD también recomiendan la utilización de dosis adecuadas de fármaco (400 mcg de salbutamol) por este mismo motivo (14). Pero incluso cabe considerar que con una pauta de broncodilatación más intensa, que combine agonistas β_2 -adrenérgicos y anticolinérgicos de acción prolongada, todavía se podría obtener un mayor grado de broncodilatación. De hecho, en el ensayo clínico "*Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium*" (UPLIFT) la combinación de 80 mcg de bromuro de ipratropio seguidos de 400 mcg de salbutamol a los sesenta minutos originó, una reversibilidad de hasta 53,9%, dependiendo del criterio elegido, en los 5.756 pacientes con EPOC moderada-muy grave incluidos (182). En un estudio realizado por Calverley et al hasta el 42% de los 660 pacientes con EPOC incluidos presentaron reversibilidad tras la administración de 400 mcg de salbutamol seguidos de 80 mcg de bromuro de ipratropio (173). Otro estudio en el que se evaluó la reversibilidad de 813 pacientes con EPOC

mostró diferentes resultados en función de los broncodilatadores usados (11% con bromuro de ipratropio, 27% con salbutamol y 35% con la combinación de ambos) (183).

En cualquier caso, las recomendaciones vigentes en la actualidad no establecen la recomendación de combinar broncodilatadores. Así, la normativa SEPAR aconseja realizar la prueba de broncodilatadores con un agonista β_2 -adrenérgico de acción corta, a dosis equivalentes de 400 mcg de salbutamol en cartucho presurizado con cámara de inhalación (171).

Como ya se ha mencionado antes, los cambios en el calibre de la vía aérea se determinan mediante la repetición de la espirometría y la evaluación del FEV₁ y la FVC. Se desaconseja la evaluación de los flujos mesoespiratorios o instantáneos, salvo en que su determinación se realice en condiciones de isovolumen, tanto antes como después del broncodilatador (171). Aunque no se recomiendan de forma sistemática, es interesante considerar que otros parámetros funcionales también pueden aportar información sobre la reversibilidad en los pacientes con EPOC. De hecho, pacientes que no cumplen criterios de reversibilidad basados en el FEV₁ pueden experimentar mejorías considerables de sus volúmenes pulmonares (182). Además, la mejoría de la capacidad inspiratoria se correlaciona con un incremento de la tolerancia al ejercicio y una disminución de la resistencia de las vías aéreas (14). Así un análisis retrospectivo de pacientes mayores de 55 años con hiperinsuflación grave, objetivó que sólo un 11% experimentó reversibilidad según el cambio del FEV₁, mientras que lo hacía el 26% cuando se analizó la capacidad inspiratoria y un 53% cuando se consideró la FVC (184). En otro estudio que incluyó a 168 pacientes con EPOC, se observó que el 34% de los pacientes que no presentaron reversibilidad midiendo el FEV₁, si la tuvieron cuando se evaluó la FVC (185). Estas diferencias resultan más acentuadas en los pacientes con una

limitación al flujo aéreo más grave, así Taskin et al demostraron que, tras la administración de los broncodilatadores, un 49% de los pacientes con EPOC muy grave presentaban una mejoría significativa de la FVC, mientras que muy pocos experimentaban una mejoría del FEV₁ (182).

En los últimos años, se ha propuesto utilizar el volumen espiratorio forzado a los seis segundos (FEV₆) como alternativa a la FVC, puesto que su registro presenta diversas ventajas técnicas y plantea menos requerimientos, por lo que puede ser efectuado por espirómetros de oficina, y tiene valor pronóstico por si mismo(186–193). Sin embargo, todavía se mantiene la incertidumbre sobre la utilidad del FEV₆ como alternativa a la FVC en la prueba broncodilatadora.

1.2 Variabilidad inter e intra-individual

Para interpretar adecuadamente una prueba de broncodilatadores es necesario conocer la variabilidad inter- e intra-individual de los parámetros determinados, para asegurar que la respuesta obtenida exceda este nivel de variación.

La variabilidad intra-individual se refiere a los cambios que un mismo individuo puede presentar en su respuesta broncodilatadora a lo largo del tiempo. Calverley et al (173) analizaron la variación de la respuesta broncodilatadora en sucesivas visitas, tras la administración de 400 mcg de salbutamol y 80 mcg de bromuro de ipratropio, y comprobaron que en gran parte estaban asociadas a cambios en el valor del FEV₁ pre-test . Por otro lado, Anthonisen y Wright (194) describieron que la variabilidad anual intra-individual del FEV₁ alcanza el 11%. En dicho estudio, también ratificaron los hallazgos previos, comprobando que la variabilidad es mayor en aquellos pacientes con un FEV₁

inicial más elevado.

Como cualquier otro parámetro de función pulmonar, la reversibilidad bronquial también presenta una importante variabilidad inter-individual, que depende de las características antropométricas del paciente (sexo, edad, peso y raza) e incluso de la asociación a factores de riesgo como el tabaquismo. En el ensayo clínico UPLIFT se objetivó que ciertos factores inherentes a cada paciente podían influir sobre la capacidad de respuesta broncodilatadora. En concreto, se objetivó que los hombres parecían tener una mayor respuesta broncodilatadora que las mujeres, que los fumadores activos presentaban en mayor porcentaje respuesta broncodilatadora frente a los ex-fumadores y que los pacientes con una menor respuesta broncodilatadora presentaban un índice de paquetes x año más bajo, una mayor duración de su EPOC y una puntuación del SGRQ mas alta (182). Sin embargo, estas asociaciones aparentes no deben entenderse de forma literal dada la amplia gama de valores y sesgos inherentes a su interpretación.

Una aproximación al análisis de la reversibilidad bronquial que trata de minimizar el efecto de la variabilidad inter-individual consiste en la normalización del cambio en función de los valores de referencia de los sujetos, obtenidos mediante la aplicación de ecuaciones de referencia (172). Al menos desde un punto de vista teórico, la normalización del cambio inducido por el broncodilatador en función del z-score de los parámetros evaluados también podría constituir otra alternativa, sobre todo por resultar una aproximación que es más independiente del sexo, edad, talla, peso y características étnicas de los sujetos (195,196). Sin embargo, en nuestro conocimiento, no existe información sobre la utilidad del z-score en la evaluación de la reversibilidad bronquial.

Por otro lado, la respuesta broncodilatadora también se puede ver afectada por otros medicamentos que haya tomado el paciente antes de la prueba, si no se suspenden con

un margen adecuado. Como consecuencia, se recomienda que los pacientes suspendan los broncodilatadores de acción corta y los productos que contienen cafeína durante al menos 6 horas antes de la prueba de reversibilidad y que dejen de utilizar broncodilatadores de acción prolongada 12-24 horas antes (194).

1.3 Criterios de reversibilidad

La reversibilidad entendida como un incremento del flujo aéreo tras la administración de un broncodilatador es una característica mucho más asociada al asma que a la EPOC. De hecho, antiguamente se usaba de forma inapropiada para distinguir ambas enfermedades (197). Actualmente, se ha demostrado que los pacientes con EPOC pueden presentar de forma significativa reversibilidad tras la administración de un broncodilatador. Diversos ensayos clínicos, han mostrado que pacientes con EPOC sin antecedentes de asma pueden tener reversibilidad bronquial hasta en un 44% (198) ó 65% de los casos (199).

Los índices más comúnmente utilizados para evaluar la respuesta broncodilatadora son el cambio en valor absoluto (177), el porcentaje de cambio con respecto al valor basal (176) y el porcentaje de cambio con respecto al valor predicho (171).

A su vez, la definición de reversibilidad tiene tres componentes. El primero es la evolución a corto plazo del cambio en la función pulmonar, por lo general el FEV₁, tras la inhalación de un fármaco broncodilatador. En segundo lugar, se requiere verificar que la magnitud de dicho cambio sea mayor de lo que cabría esperar por el mero azar. La forma habitual de expresar esto es como un aumento del FEV₁ superior al 12%, puesto que como se ha mencionado antes, la variabilidad intra-individual puede llegar al 11%. Sin embargo, cuando se utiliza sólo el porcentaje de cambio, variaciones de pequeña magnitud en un

paciente que tenga un FEV₁ muy bajo pueden suponer un porcentaje considerable. Para superar este problema se añadió un tercer componente a la definición, que es un cambio en valor absoluto de al menos 200 ml.

En la actualidad, coexisten diversas definiciones de reversibilidad bronquial basadas en los cambios absolutos o porcentuales del FEV₁, de la FVC o de ambos parámetros (Tabla 6) (14,16,172,200,201).

Tabla 6. Principales criterios de reversibilidad bronquial.

Guía/documento	Criterio
ATS	Incremento FEV ₁ o FVC ≥200 ml y ≥12% del basal
GOLD	Incremento del FEV ₁ ≥200 ml y ≥12% del basal
ERS	Aumento FEV ₁ ≥10% del valor predicho
ACCP	Aumento FEV ₁ ≥15% del valor basal
ATS/ERS	Incremento FEV ₁ y/o FVC ≥200 ml y ≥12% del basal

Abreviaturas: ATS=*American Thoracic Society*; GOLD=*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*; ERS=*European Respiratory Society*; ACCP=*American College of Chest Physicians*.

La mayoría de las recomendaciones consideran el cambio de FEV₁ o FVC en valor absoluto o como porcentaje del valor previo (202,203). La medición del cambio como porcentaje del valor predicho normaliza el resultado para el sexo, el FEV₁ inicial y la edad y elimina el sesgo matemático que suponen valores basales muy bajos o muy altos, pero tiene una menor sensibilidad. A modo de ejemplo, en el ensayo clínico UPLIFT se encontró una mejoría substancial del FEV₁ tras la administración conjunta de salbutamol y bromuro de ipratropio, pero el porcentaje de pacientes con EPOC que tenía una respuesta broncodilatadora positiva variaba dependiendo del criterio aplicado. El 65,6%

de los pacientes presentaba un incremento del FEV₁ ≥15% del basal, el 53,9% mostraba un incremento del FEV₁ o de la FVC ≥200 ml y ≥12% del basal, mientras que sólo el 38% experimentaba un aumento del FEV₁ ≥10% del valor predicho (182).

2. Reversibilidad bronquial en la EPOC

Como ya se ha mencionado previamente, la reversibilidad bronquial es una característica asociada sobre todo a los pacientes asmáticos. De hecho, durante años este concepto fue utilizado erróneamente para distinguir entre enfermos con asma o EPOC (197). Actualmente, la evidencia disponible indica que también los pacientes con EPOC pueden presentar reversibilidad bronquial y que ésta no resulta suficientemente sensible ni específica para diferenciarlos de pacientes asmáticos (201).

Por otro lado, la respuesta broncodilatadora decrece en los pacientes con EPOC más grave. Así, Bleeckler et al comprobaron que la no reversibilidad bronquial es más frecuente en pacientes con EPOC moderada y grave (198). A su vez, Tashkin et al describieron que la gravedad de la limitación al flujo aéreo se asociaba con una disminución del porcentaje de pacientes con EPOC que tenían reversibilidad bronquial según los criterios de la ATS, mientras que este porcentaje se mantenía similar en todas las categorías de gravedad cuando utilizaban los criterios de la ACCP (182).

También se ha demostrado que la reversibilidad puede estar presente en sujetos sanos y que su intensidad disminuye con la edad. Johannessen et al valoraron los cambios medios de la función pulmonar en pacientes sanos a los 15 minutos de administrar un broncodilatador, objetivando variaciones del FEV₁ de 115 a 145 ml, de 56 a 78 ml y de 34 a 46 ml en individuos de 37 a 39 años, 40 a 59 años y 60 a 82 años, respectivamente

(204). En la misma línea, el ensayo UPLIFT comprobó que los pacientes con EPOC poco respondedores eran mayores que los respondedores. Por lo tanto, una limitación adicional de la mayoría de los análisis de reversibilidad bronquial radica en que no se utilizan valores de referencia ajustados a la edad.

Por todo ello, se necesita más información para evaluar los efectos de la gravedad de la limitación al flujo aéreo y de la edad sobre la reversibilidad bronquial en los pacientes con EPOC. No obstante, los datos disponibles hasta ahora sugieren que en general los pacientes con EPOC también pueden presentar una respuesta broncodilatadora significativa.

Pese a que, como se ha mencionado anteriormente, la evaluación de los volúmenes pulmonares, particularmente de la FVC y de la capacidad inspiratoria, puede resultar de interés en pacientes con escasa respuesta del FEV₁ a los broncodilatadores (179,180), la mayoría de ensayos clínicos continúan utilizando únicamente el FEV₁ para evaluar la respuesta broncodilatadora en pacientes con EPOC. Ello es debido a la mayor variabilidad de las medidas basadas en el volumen pulmonar, a la falta de valores de referencia para algunos de ellos (capacidad inspiratoria), a la insuficiente información previa sobre la respuesta basada en volúmenes pulmonares y la complejidad añadida que supone su determinación.

2.1 Implicaciones clínicas

Tradicionalmente, tanto el diagnóstico como la evaluación de la gravedad de la EPOC se basaban en la espirometría, utilizando únicamente el FEV₁ como parámetro guía. Sin embargo la utilización exclusiva del FEV₁ tiene sus limitaciones ya que sólo mide un

aspecto de la enfermedad y en fases tempranas puede no ser un predictor adecuado de su progresión. Por otro lado, pacientes con un FEV₁ similar pueden presentar distintos trastornos subyacentes o un estado funcional diferente, lo que hace a la EPOC una enfermedad muy heterogénea. Todo ello ha puesto de manifiesto la necesidad de subclasificar a estos pacientes en subgrupos o fenotipos que representen de forma más adecuada las formas clínicas de la enfermedad (19). Siguiendo estas directrices, GesEPOC propone 4 fenotipos que justifican un tratamiento diferenciado: no agudizador con enfisema o bronquitis crónica, mixto asma-EPOC (ACO o ACOS), agudizador con enfisema y agudizador con bronquitis crónica. Por supuesto, existen otros posibles fenotipos, pero su trascendencia a la hora de dirigir tratamiento está menos establecida.

El fenotipo ACO se corresponde a un grupo de pacientes que presentan características solapadas de EPOC y asma, y se define por la presencia de una limitación al flujo aéreo persistente que se acompaña de un considerable grado de reversibilidad bronquial, lo que supone un comportamiento diferencial con otros fenotipos de la enfermedad (2) . Dentro del espectro de la obstrucción al flujo aéreo se encuentran individuos asmáticos fumadores que desarrollan una obstrucción no completamente reversible y fumadores sin antecedentes de asma conocido cuyo patrón inflamatorio bronquial tiene un predominio de eosinófilos y se manifiesta clínicamente como un aumento de la reversibilidad al flujo aéreo.

Aunque la evidencia científica es escasa en algunos estudios este fenotipo se pone de manifiesto como una realidad clínica. Uno de ellos , realizado en atención primaria, analizaba la dificultad para realizar el diagnóstico diferencial entre EPOC y asma bronquial, y en el cual un 11% de los pacientes no podía ser clasificado por sus médicos por compartir características de ambas enfermedades (205). Esto mismo también se pone

de manifiesto en el estudio EPI-SCAN, en el que un 17% de los enfermos con EPOC mostraban características de un cuadro mixto y presentaban más disnea y sibilancias, peor calidad de vida, menor actividad física y un mayor número de agudizaciones (206). Hardin et al, en el estudio COPDgene, también observaron que el 13% de los pacientes con EPOC comparten un diagnóstico de asma y experimentan una peor calidad de vida relacionada con la salud y mayor probabilidad de padecer exacerbaciones graves en el último año o de presentar frecuentes exacerbaciones (207).

El grupo de trabajo GesEPOC fue pionero en proponer unos criterios de ACO (Tabla 7) (208), según los cuales se necesitaban 2 criterios mayores o uno mayor y dos menores para establecer el diagnóstico.

Tabla 7. Criterios para establecer el diagnóstico de fenotipo mixto EPOC-asma. Tomado de Soler-Cataluña et al (208) .

Criterios mayores Prueba de broncodilatadores muy positiva (incremento del FEV ₁ >15% y >400 ml) Eosinofilia en esputo Antecedentes personales de asma
Criterios menores Cifras elevadas de IgE total Antecedentes personales de atopia Prueba broncodilatadora positiva en al menos dos ocasiones (incremento del FEV ₁ >12% y >200 ml)

En lo que se refiere al tratamiento, no hay evidencia científica que contradiga que estos pacientes pueden beneficiarse de un tratamiento similar al del asma, ya que

tienen características clínicas que sugieren una mayor eficacia del tratamiento antiinflamatorio. En este sentido, se recomienda utilizar corticoesteroides inhalados de forma precoz en todos los pacientes con fenotipo mixto EPOC-asma y, al igual que sucede en el asma, también se recomienda ajustar la dosis según el control clínico, la función pulmonar y/o la presencia de eosinófilos en esputo. Por la naturaleza propia de la EPOC y a diferencia del asma, en todos los casos el uso de corticoides deberá ir asociado a un tratamiento broncodilatador de acción prolongada (208). En caso de empeoramiento clínico, el consenso también recomienda valorar la triple asociación de corticoesteroides inhalados, agonistas β_2 -adrenérgicos de acción prolongada y antimuscarínicos, también de larga duración (208). En un estudio realizado por Welte et al, se obtuvieron buenos resultados tras el uso de la triple terapia en pacientes con EPOC grave, muchos de ellos con gran reversibilidad al flujo aéreo, por lo que se prevén buenos resultados de esta combinación en pacientes con el fenotipo mixto en un estadio más grave de la enfermedad (209).

Teniendo en cuenta lo mencionado anteriormente, el hecho de que un grupo de pacientes con EPOC presenten un incremento del FEV_1 $>12\%$ y >200 ml tras la inhalación de un broncodilatador los define como reversibles (179), siendo esta característica funcional un elemento discriminante que podría identificar a un subgrupo o fenotipo de pacientes más propenso a responder a los broncodilatadores. Sin embargo, persiste la preocupación de usar el término reversibilidad en este sentido, porque aunque la normalización de la función pulmonar después de la prueba broncodilatadora excluye el diagnóstico de EPOC y pequeños cambios en la función pulmonar que cumplen los criterios de reversibilidad identifican a un subgrupo de

pacientes, la prevalencia de esta reversibilidad varía en función del broncodilatador utilizado, los pacientes seleccionados y la presencia o no de enfisema (173,182,210). Además en pacientes con EPOC, sobre todo en los más grave, la reversibilidad puede experimentar variaciones importantes a lo largo de los días (variabilidad intra-individual) (173).

Por todo ello, una serie de autores plantearon utilizar los datos del estudio ECLIPSE para valorar la estabilidad de la reversibilidad a lo largo del tiempo en los pacientes con EPOC, identificar los factores que contribuyen a ella y valorar si el estado de reversibilidad implica resultados clínicamente significativos. ECLIPSE es un estudio prospectivo, no intervencionista de 3 años de duración llevado a cabo en 46 centros de 12 países (211). Este estudio reclutó 2.164 pacientes con EPOC de edades comprendidas entre 40 y 75 años, así como a 337 fumadores y 245 no fumadores sin evidencia de limitación al flujo aéreo. Durante los tres años de seguimiento, se valoró la reversibilidad según los criterios ATS/ERS en siete ocasiones. Utilizando estos datos, Albert et al observaron que el aumento del FEV₁ post-salbutamol no es diferente entre pacientes con EPOC y fumadores sin limitación al flujo aéreo, siendo mayor en ambos casos que en no fumadores sanos (212). En cuanto a la estabilidad de la reversibilidad a lo largo del tiempo, detectaron una considerable variación individual entre las diferentes visitas, que disminuía cuando se aumentaba el umbral de respuesta broncodilatadora. Esta variación intra-individual era debida a la fluctuación espontánea y fisiológica del FEV₁ de todos los pacientes del estudio. La edad, el sexo y los antecedentes de tabaquismo no influyeron sobre el estado de reversibilidad de los pacientes con EPOC. Además, los pacientes no reversibles presentaban peor función pulmonar y un mayor grado de enfisema en la tomografía computarizada (212). Finalmente, el estudio no fue capaz de identificar

diferencias en mortalidad o exacerbaciones graves entre los pacientes con EPOC que presentaban reversibilidad bronquial y los que no la tenían. Según estos resultados, se podría plantear que la evaluación de la respuesta broncodilatadora según los criterios convencionales ATS/ERS, tanto en una única ocasión como en determinaciones repetidas, no logra identificar un fenotipo de EPOC clínicamente relevante en términos pronósticos (212). Por tanto, parece necesario evaluar el rendimiento pronóstico de otros criterios de reversibilidad en las diferentes categorías de gravedad de la EPOC.

2.2 Implicaciones terapéuticas

Una idea errónea acerca de la utilidad de la reversibilidad en los pacientes EPOC es la de que los pacientes con escasa o nula reversibilidad, no son buenos candidatos al tratamiento a largo plazo con broncodilatadores. Ciertamente es, que en líneas generales los pacientes que cumplen criterios de reversibilidad presentan en mayor proporción, una mejoría de la función pulmonar que los que no los cumplen tras el uso de broncodilatadores a largo plazo (213). A pesar de esto, existen estudios que han demostrado que la falta de respuesta inicial a los broncodilatadores no se opone al beneficio de recibir tratamiento broncodilatador.

Bleecker et al (198) analizaron a posteriori los datos obtenidos en un estudio en el que se comparó la variación de la función pulmonar utilizando fluticasona/salmeterol, 250/50 mcg dos veces al día, frente a ipratropio/albuterol, 36/206 mcg 4 veces al día, durante 8 semanas en pacientes con EPOC, con o sin reversibilidad bronquial. A pesar de que, independientemente del fármaco usado, la función pulmonar mejoró más en los enfermos

con reversibilidad (Figura 5), la mejoría subjetiva de la disnea y de los síntomas en general fue similar en ambos grupos.

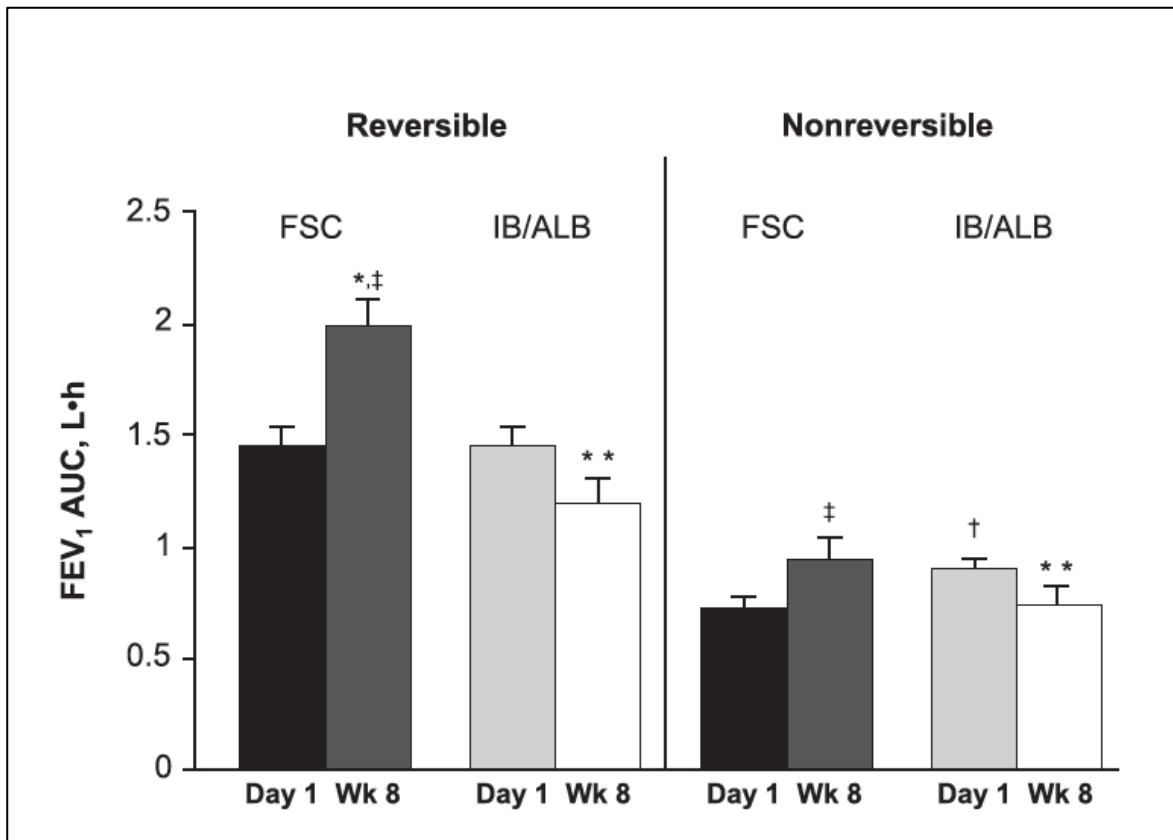


Figura 5. Respuesta de la función pulmonar al tratamiento en pacientes con EPOC que presentaban o no reversibilidad bronquial. Tomada de Bleecker et al (198). Abreviaturas: FSC=fluticasona/salmeterol; IB/ALB=ipratropio/albuterol.

De forma similar, Mahler et al (199) compararon la mejoría de la función pulmonar de pacientes con EPOC administrando durante 12 semanas salmeterol, 2 veces al día, frente a ipratropio, 4 veces al día. Demostraron que los pacientes con reversibilidad bronquial experimentaban una mejoría significativa de la función pulmonar con respecto a placebo, tanto con salmeterol como con ipratropio. Aunque también significativas con respecto a placebo, la mejoría en la función pulmonar ocasionadas por los broncodilatadores resultó

de mucha menor magnitud en los pacientes que no presentaban reversibilidad bronquial (Figura 6) (199).

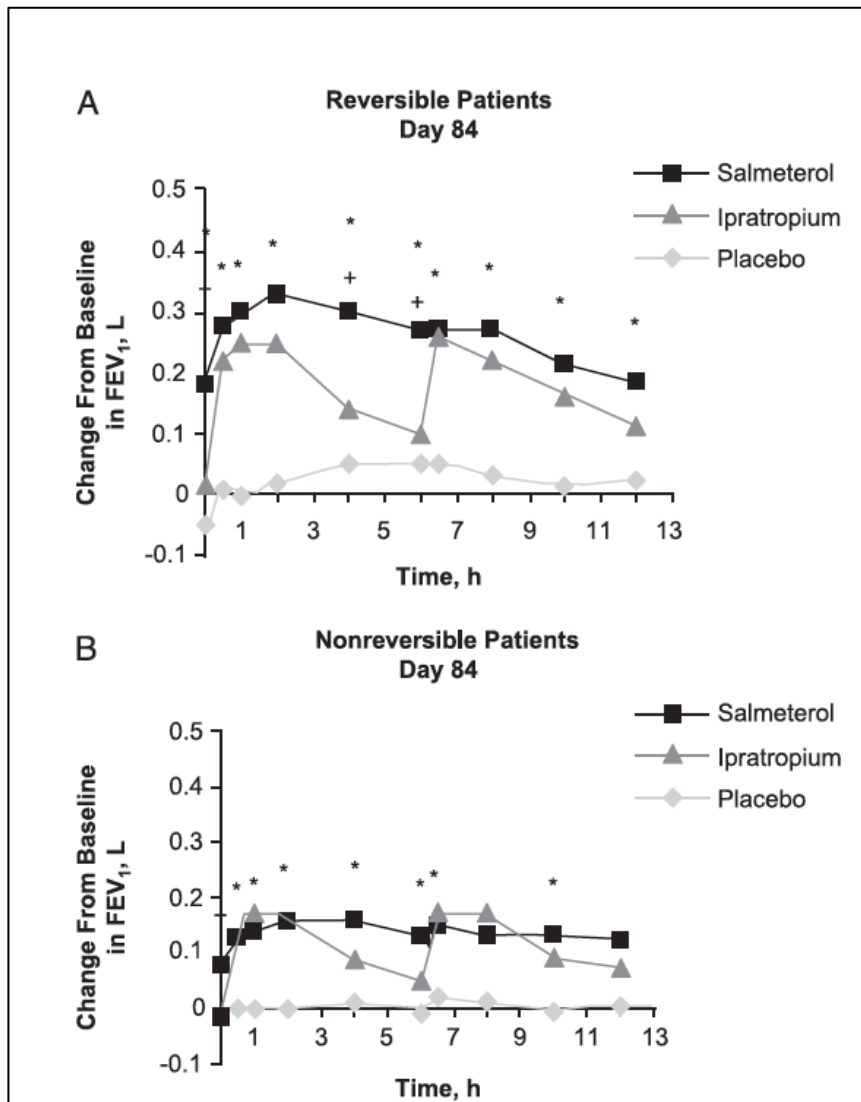


Figura 6. Comparación de la mejoría de la función pulmonar después del tratamiento a largo plazo con broncodilatadores en función de la presencia o no de reversibilidad bronquial. Tomada de Mahler et al (199).

En resumen, en la mayoría de los estudios en los que se ha valorado la mejoría de la función pulmonar debida al tratamiento broncodilatador se observa un efecto más

acusado en los pacientes que presentan reversibilidad bronquial que en los clasificados como no reversibles, aunque el grado de mejoría subjetiva fuera similar en ambos grupos.

Por todo ello, resulta interesante plantear que la reversibilidad bronquial puede identificar a pacientes con EPOC que presenten una mayor respuesta al tratamiento convencional y, por tanto, con un mejor pronóstico. Dado que los criterios combinados ATS/ERS de evaluación de la reversibilidad bronquial parecen no tener capacidad discriminante, se plantea la necesidad de explorar la rentabilidad de los diferentes parámetros e índices de reversibilidad.

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

A. HIPÓTESIS

Hipótesis conceptual

El análisis de la respuesta a la prueba de broncodilatadora tiene valor pronóstico en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Hipótesis operativa

La respuesta del volumen espiratorio forzado (FEV₁) o de la capacidad vital forzada (FVC) a la prueba de broncodilatadores discrimina de forma independiente riesgo de mortalidad o de hospitalización por agudización en pacientes diagnosticados de EPOC.

Hipótesis estadísticas

Hipótesis nula. Las hazard ratio ajustadas por los factores de confusión convencionales de los índices de reversibilidad bronquial para mortalidad u hospitalización por exacerbación de pacientes con EPOC engloban la unidad.

Hipótesis alternativa. Las hazard ratio ajustadas por los factores de confusión convencionales de los índices de reversibilidad bronquial para mortalidad u hospitalización por exacerbación de pacientes con EPOC no engloban la unidad.

B. OBJETIVOS

Objetivo principal

Evaluar la capacidad pronóstica de la respuesta de los distintos índices de reversibilidad bronquial para estimar el riesgo de mortalidad de pacientes con EPOC.

Objetivos secundarios

1. Comparar la capacidad pronóstica de los cambios del FEV₁ o de la FVC tras la prueba broncodilatadora para estimar mortalidad, hospitalización por exacerbación de EPOC o deterioro acelerado de la función pulmonar.
2. Analizar la capacidad pronóstica de la respuesta de los distintos índices de reversibilidad bronquial para estimar el tiempo libre hasta la primera hospitalización por exacerbación de EPOC
3. Comparar las tasas ponderadas de hospitalización por exacerbación de EPOC en función de la respuesta a los distintos índices de reversibilidad bronquial
4. Comparar las tasas ponderadas de hospitalización por neumonía en función de la respuesta a los distintos índices de reversibilidad bronquial
5. Relacionar los índices de reversibilidad bronquial con el deterioro anual de la función pulmonar
6. Comparar el deterioro anual del FEV₁ en función de la respuesta a los distintos índices de reversibilidad bronquial
7. Analizar la capacidad pronóstica de la evaluación de la respuesta broncodilatadora en función del cambio del z-score, tanto para estimar mortalidad, como hospitalización o deterioro de la función pulmonar.
8. Evaluar el rendimiento pronóstico de una evaluación no dicotómica de la respuesta broncodilatadora, mediante la comparación entre cuartiles de respuesta de los índices de reversibilidad bronquial.
9. Estimar el rendimiento diagnóstico del FEV₆ como alternativa a la FVC en la interpretación de la respuesta broncodilatadora convencional.

III. PACIENTES Y MÉTODOS

A. DISEÑO

Para alcanzar los objetivos previamente enumerados, se ha diseñado un estudio observacional longitudinal, sobre una cohorte de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. No se ha realizado intervención alguna sobre los sujetos del estudio, los cuales fueron tratados por sus médicos habituales siguiendo las pautas de tratamiento convencionales, sin realizar variaciones en ellas y pretendiendo únicamente evaluar la capacidad pronóstica de las variables objeto de estudio en la prueba broncodilatadora.

1. Ámbito del estudio

Fuenlabrada es un municipio situado en el sur de Madrid. En 2011, ocupaba la cuarta posición en cuanto a tamaño de la población de la comunidad de Madrid, tras Madrid capital, Móstoles y Alcalá de Henares. Según el Instituto Nacional de Estadística de 2014, en el padrón municipal constaban 195.864 habitantes y una densidad de población de 4.969,91 habitantes/km². En un corto periodo de tiempo, pasó de tener 18.442 habitantes en 1975 a 212.395 habitantes en 2001, con un crecimiento del 874,6 por ciento (Figura 7). La población del municipio se reparte entre las poblaciones de Fuenlabrada (170.018 habitantes) y Loranca (28.114 habitantes).

El estudio ha sido realizado en el Hospital Universitario de Fuenlabrada, utilizando la totalidad de sus registros clínicos. Este hospital fue inaugurado en 2004 y era el centro de referencia para el antigua área sanitaria 9 de la Comunidad de Madrid. Actualmente, tiene unas 400 camas de hospitalización y su población asignada es de unos unos 221.000 habitantes, procedentes de los municipios de Fuenlabrada, Humanes de Madrid y Moraleja de En medio (Tabla 8).

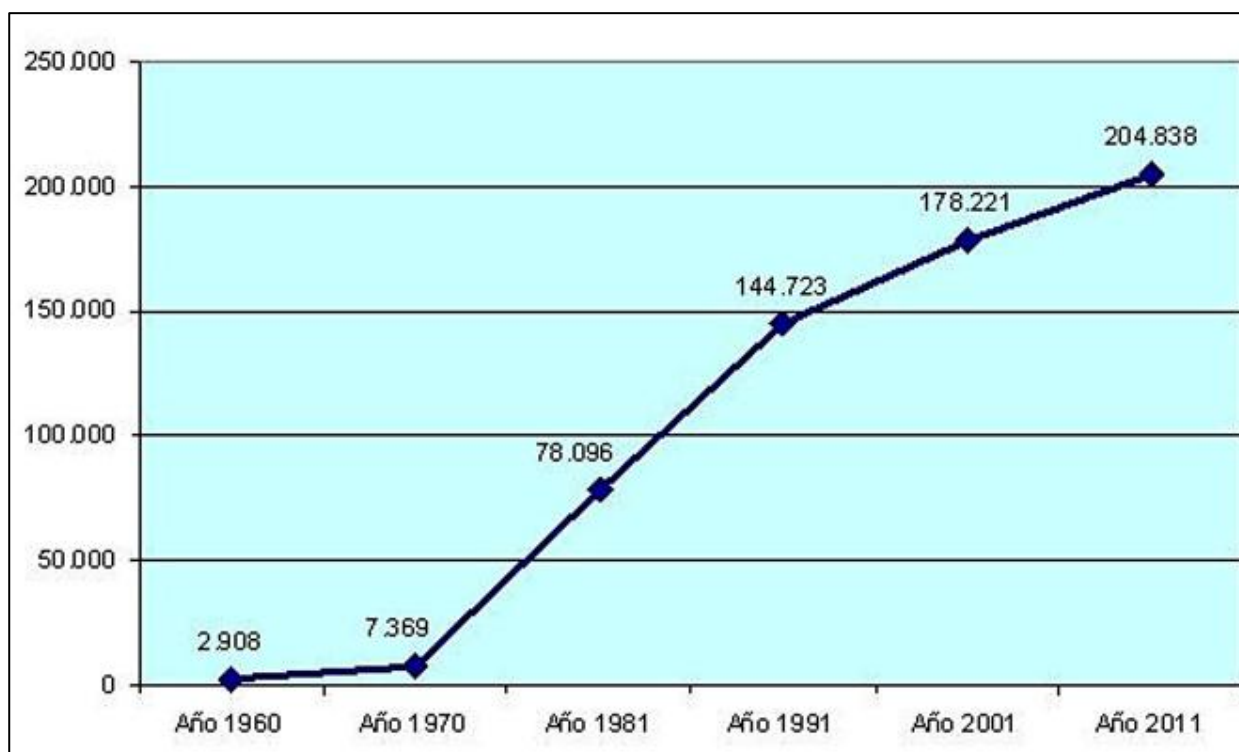


Figura 7. Evolución de la población de Fuenlabrada desde 1960 a 2011. Fuente: Datos del censo Ayuntamiento de Fuenlabrada

Tabla 8. Población asignada al Hospital de Fuenlabrada por sexo y municipios. Fuente: Instituto Nacional de Estadística, 1 de enero de 2012

	Total	Hombres	Mujeres
Comunidad de Madrid	6.498.560	3.130.241	3.368.319
Fuenlabrada	198.132	99.189	98.943
Humanes de Madrid	18.870	9.624	9.246
Moraleja de Enmedio	4.984	2.496	2.488
Total	221.986	111.309	110.677

2. Estimación del tamaño muestral

Se realiza la estimación del tamaño muestral para un análisis de supervivencia (Prueba del Log-rank) partiendo de la identificación previa de una tasa de mortalidad media en la cohorte del estudio de 9,6/1000 pacientes x año (214), durante un periodo de seguimiento de cinco años.

Aceptando un riesgo alfa de 0,05 y un riesgo beta de 0,2 en un contraste bilateral, con una tasa de pérdidas de seguimiento del 20%, y un porcentaje de pacientes con reversibilidad bronquial del 35%, para detectar un Hazard Ratio mínimo de 0,85 en el grupo con reversibilidad bronquial, se precisan 1620 pacientes.

3. Consideraciones éticas

Dado que se trata de un estudio observacional sobre registros clínicos, no se contempla la realización de una hoja de información al paciente ni la solicitud de consentimiento informado. La base de datos del estudio garantiza el mantenimiento del anonimato de los pacientes y dicha información ha sido tratada de forma confidencial, sin cederla ni permitir el acceso a la misma a personas ajenas al grupo investigador.

Bajo estas premisas, el proyecto de investigación ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación Clínica del área 9, Hospital Severo Ochoa-Hospital de Fuenlabrada (Apéndice).

B SELECCIÓN DE LA COHORTE

La cohorte de enfermos participantes en el estudio ha sido seleccionada de los registros de espirometrías del laboratorio de función respiratoria y de la base de datos del sistema clínico-asistencial y estación clínica del Hospital Universitario de Fuenlabrada.

La base de datos de función respiratoria se obtuvo por el volcado de los registros de pruebas del equipo MasterScreen (Jaeger-Viasys, Würzburg, Alemania), adquirido por el hospital desde el momento de su inauguración y que constituye el único equipo de función pulmonar disponible en el centro.

Desde el momento de su inauguración, toda la documentación clínica asistencial del Hospital Universitario de Fuenlabrada se ha tramitado a través de un sistema de historia clínica electrónica gestionado por el programa Selene (Siemens Healthcare Diagnostics, Deerfield, IL, Estados Unidos). Esta aplicación informática gestiona tanto los aspectos asistenciales en los circuitos de consultas externas, de hospitalización y de urgencias como la tramitación de citas, consultas administrativas y demográficas, derivaciones, distribución de camas o documentación clínica. Todos los profesionales relacionados con la atención sanitaria del Hospital Universitario de Fuenlabrada utilizan esta herramienta informática para registrar su actividad: desde el administrativo de los centros de salud en atención primaria que realizan la primera derivación al especialista, hasta los profesionales que realizan el pase de visita en las unidades de hospitalización, urgencias o en las unidades de consultas externas. Sin olvidar los registros de la actividad de cuidados realizados por enfermería.

Selene, como otros sistemas de información hospitalarios, es capaz de realizar la gestión de los procesos asistenciales o episodios de salud a través de los diferentes encuentros que un paciente tiene con el hospital (consultas, urgencias, hospitalizaciones, pruebas

diagnósticas, tratamientos, etc.) a los que se incorporan notas clínicas, formularios de registro de actividad e informes tanto de alta como de pruebas diagnósticas en cualquier ámbito. Todos ellos ordenados bajo la “carpeta” del proceso clínico, que es el concepto de nivel superior y que puede ser asimilado a un “problema de salud”.

Como gestor de peticiones, de citas y de solicitudes tanto de interconsultas como de derivaciones, el programa Selene es el encargado de enviar, de forma automática, todos los eventos que se producen en la atención sanitaria a otras aplicaciones informáticas como pueden ser las de farmacia, radiología, anatomía patológica, laboratorio, pacientes monitorizados en unidad de cuidados intensivos y otras muchas más con funcionalidades más específicas en las que se registran actividades de otros departamentos. Por último, este sistema recibe los resultados de las pruebas diagnósticas que son almacenadas en el mismo sistema y son presentadas en el mismo programa sin que los profesionales tengan que conectarse ni utilizar otras aplicaciones informáticas.

La selección de los participantes en el estudio, ha sido realizada según los siguientes criterios:

1. Criterios de inclusión

- Espirometría realizada entre 2004 y 2008
- Edad superior a 40 años
- Cociente FEV_1/FVC post-broncodilatador $< 0,70$ y menor del límite inferior de la normalidad.
- Existencia de una prueba de broncodilatadores

2. Criterios de exclusión

- Incumplimiento de los criterios de aceptabilidad espirométrica de la American Thoracic Society (215) inicio brusco (volumen de extrapolación retrógrada [VER] < 5% de la FVC); duración de la espiración de al menos 6 segundos; y meseta teleespiratoria en la finalización (cambio de volumen < 30 ml en el último segundo).
- Espirometría que no cumpla los criterios de repetibilidad, establecidos en una diferencia de los dos mejores valores de FVC y de FEV₁ menores de 150 ml.
- Ausencia de un diagnóstico previo de EPOC o en los tres meses siguientes a la realización de la espirometría. Se asume dicho diagnóstico ante la existencia en sus registros clínicos de los códigos 490, 491 ó 492 de la 9ª revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE9) (Tablas 9 y 10)(216)
- Infección respiratoria o ingreso hospitalario por cualquier causa en los 30 días previos a la espirometría seleccionada.
- Diagnóstico concomitante de asma, enfermedad pulmonar intersticial difusa, enfermedad de la caja torácica o enfermedad neuromuscular.
- Diagnóstico de enfermedad neoplásica o terminal previo a la fecha de realización de la espirometría por la que es seleccionado.

Tabla 9. Descripción de los códigos 490 y 491 de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE9) (216).

<p>490 Bronquitis no especificada como aguda ni como crónica Bronquitis NEOM - Catarral - Con traqueítis Traqueobronquitis NEOM <u>Excluye:</u> - Bronquitis: - - alérgica NEOM (493.9) - - asmática NEOM (493.9) - - debida a humos y vapores (506.0)</p>
<p>491 Bronquitis crónica <u>Excluye:</u> asma obstructiva crónica (493.2)</p> <ul style="list-style-type: none">▪ 491.0 Bronquitis crónica simple Bronquitis catarral, crónica Tos de fumador▪ 491.1 Bronquitis crónica mucopurulenta Bronquitis (crónica) (recurrente): - fétida - mucopurulenta - purulenta▪ 491.2 Bronquitis crónica obstructiva Bronquitis: - enfisematosa - obstructiva (crónica) (difusa) Bronquitis con: - enfisema - obstrucción de las vías respiratorias <u>Excluye:</u> - bronquitis asmática (aguda) NEOM (493.9) - asma obstructiva crónica (493.2)<ul style="list-style-type: none">▪ 491.20 Sin exacerbación Enfisema con bronquitis crónica▪ 491.21 Con exacerbación Exacerbación aguda de enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC] Enfermedad pulmonar obstructiva crónica descompensada [EPOC] Enfermedad pulmonar obstructiva crónica descompensada con exacerbación [EPOC] <u>Excluye:</u> Asma obstructiva crónica con exacerbación aguda (493.22) <ul style="list-style-type: none">▪ 491.8 Otra Bronquitis crónica Crónica: - traqueítis - traqueobronquitis▪ 491.9 Bronquitis crónica no especificada

Tabla 10. Descripción del código 492 de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE9)(216).

<p>492 Enfisema</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 492.0 Vesícula enfisematosa Bulla enfisematosa rota Enfisema bulloso gigante Neumatocele por tensión Pulmón hiperclaro ▪ 492.8 Otros enfisemas Enfisema (pulmón o pulmonar): - NEOM <ul style="list-style-type: none"> - centroacinar - centrolobular - obstructivo - panacinar - panlobular - unilateral - vesicular Pulmón hiperlúcido unilateral Síndrome de MacLeod Síndrome de Swyer-James <p><u>Excluye:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - enfisema: <ul style="list-style-type: none"> - - Compensatorio (<u>518.2</u>) - - - con bronquitis crónica (<u>491.20-491.22</u>) - - intersticial (<u>518.1</u>) - - del recién nacido (<u>770.2</u>) - - mediastínico (<u>518.1</u>) - - por hunos y vapores (<u>518.1</u>) - - quirúrgico (<i>subcutáneo</i>) (<u>998.81</u>) - - traumático (<u>958.7</u>)

3. Criterios de retirada

- Discrepancia entre las variables de filiación o fecha de nacimiento entre los diferentes registros clínicos
- Ausencia de datos en los campos de diagnóstico del programa Selene.
- Fallecimiento en los 30 días siguientes a la fecha de la espirometría de inclusión en el estudio

C. PROCEDIMIENTOS

1. Análisis de los registros espirométricos

Se recogieron las variables pre- y postbroncodilatador de la primera espirometría aceptable y reproducible realizada entre 2004-2008, así como los de la última espirometría efectuada hasta el 27 de octubre de 2009, siempre y cuando hubiesen transcurrido al menos 12 meses entre ellas.

En todos los casos, las espirometrías fueron realizadas con un equipo MasterScreen Body (Jaeger-Viasys, Würzburg, Alemania). Dicho aparato cumple todas las especificaciones requeridas por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) , por la *European Respiratory Society* (ERS) (180,217) y por la *American Thoracic Society* (ATS) (180,215).

Siguiendo las recomendaciones vigentes, se efectuaba una calibración diaria y el procedimiento seguido para la realización de la curva flujo-volumen forzada corresponde al descrito por la SEPAR (218). 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 8).

La selección de los valores de capacidad vital forzada (FVC) y volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV_1) se hizo automáticamente, según la normativa de la ATS (198,215) (mejor resultado de las tres maniobras satisfactorias). El análisis automático de la totalidad de las maniobras realizadas, permitió determinar en todas ellas el volumen espiratorio forzado a los seis segundos (FEV_6), que también fue seleccionado según el mismo criterio (mejor resultado de tres maniobras satisfactorias). El resultado fue

convertido a condiciones BTPS y para determinar los valores de referencia se utilizaron las ecuaciones de Global Lung Initiative (GLI) (196).

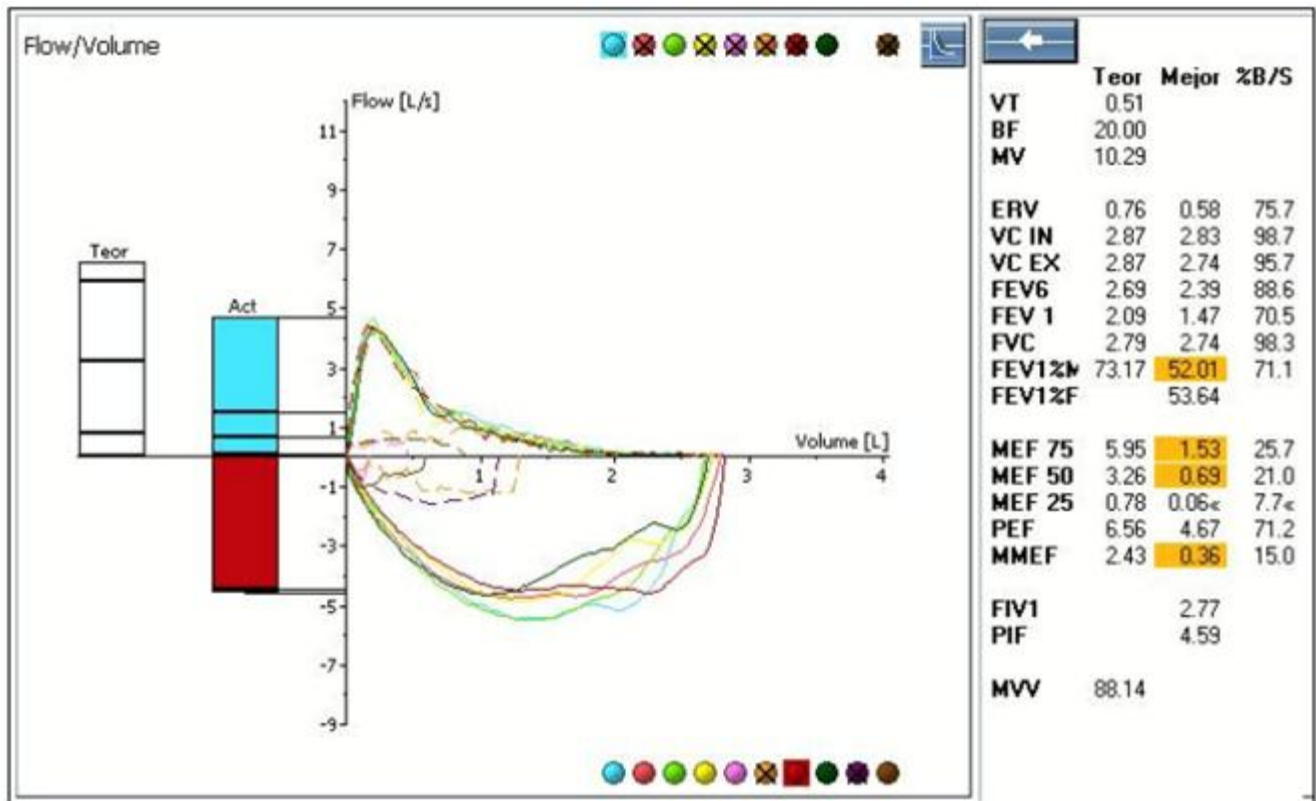


Figura 8. Registro de las maniobras de espiración forzada correspondientes a una curva flujovolumen.

Para la interpretación de los parámetros espirométricos, se consideró como criterio diagnóstico de EPOC un cociente FEV_1/FVC post-broncodilatador menor de 0,7 (219) y menor del límite inferior de la normalidad. El nivel de gravedad de la limitación al flujo aéreo se clasificó según los criterios GOLD (219), considerando afectación leve cuando el FEV_1 post-broncodilatador era $\geq 80\%$ del valor predicho, moderada entre 50 y 80%, grave entre 30 y 50% y muy grave cuando era menor del 30% del valor predicho.

Por último, en aquellos pacientes de los que existía una diferencia de al menos 12 meses entre la primera y la última espirometría disponible, se determinó la tasa de deterioro

anual del FEV₁ pre- y post-broncodilatador.

2. Registro de eventos en el periodo de seguimiento

Se realizó un análisis de los registros clínico-asistenciales de todos los pacientes seleccionados, incluyendo la información correspondiente a nuevos diagnósticos y prestación de asistencia, tanto en consultas como en hospitalización, desde 2004 hasta el 31 de diciembre de 2009. Durante dicho periodo de seguimiento, se recogió información sobre los siguientes episodios:

a. Ingresos hospitalarios por exacerbación de EPOC. De todos los ingresos hospitalarios de los pacientes, se consideraron que eran debidos a exacerbación de EPOC aquellos que estaban codificados con los siguientes códigos CIE9:

- 491.21: “Bronquitis crónica obstructiva con exacerbación”, incluye “Exacerbación aguda de enfermedad pulmonar obstructiva crónica EPOC ”, “Enfermedad pulmonar obstructiva crónica descompensada” y “Enfermedad pulmonar obstructiva crónica descompensada con exacerbación”
- 491.22: “Bronquitis crónica obstructiva con bronquitis aguda”

Además del primer ingreso hospitalario, se contabilizó el número total de ingresos durante el periodo de seguimiento y las fechas de los mismos.

Una hospitalización sucesiva fue considerada como un nuevo episodio cuando se presentaba con un intervalo de al menos un mes con respecto a la previa.

A su vez, se recopilaron los ingresos debidos a reagudización de EPOC por una neumonía. Se consideraron como tales aquellos a los que se le atribuyeron los códigos 480-486 de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE9) (Tablas 11-13) (216).

En dicho caso, se registró el número de episodios y la fecha de los mismos.

Tabla 11. Descripción de los códigos 480-482 de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE9) (216).

<p>480 Neumonía viral</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 480.0 Neumonía por adenovirus ▪ 480.1 Neumonía por virus sincitial respiratorio ▪ 480.2 Neumonía por virus de parainfluenza ▪ 480.3 Neumonía por conarovirus asociado a SARS ▪ 480.8 Neumonía por otro virus no clasificado bajo otros conceptos <p><u>Excluye:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - gripe con neumonía, cualquier forma (487.0) - neumonía que complica enfermedades virales clasificadas bajo otros conceptos (484.1-484.8) - <i>neumonitis congénita por rubeola</i> (771.0) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 480.9 Neumonía viral no especificada
<p>481 Neumonía neumocócica [neumonía por <i>Streptococo pneumoniae</i>] Neumonía lobar, organismo no especificado</p>
<p>482 Otra neumonía bacteriana</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 482.0 Neumonía por <i>Klebsiella pneumoniae</i> ▪ 482.1 Neumonía por <i>Pseudomonas</i> ▪ 482.2 Neumonía por <i>Haemophilus Influenzae</i> [H.influenzae] ▪ 482.3 Neumonía por <i>Streptococos</i> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 482.30 <i>Streptococo</i>, no especificado ▪ 482.31 Grupo A ▪ 482.32 Grupo B ▪ 482.39 Otros estreptococos ▪ 482.4 Neumonía por <i>Estafilococos</i> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 482.40 Neumonía por <i>Estafilococo</i> no especificado ▪ 482.41 Neumonía por <i>Estafilococo aureus</i> ▪ 482.49 Otra neumonía por <i>Estafilococo</i> ▪ 482.8 Neumonía por otra bacteria especificada <p><u>Excluye:</u> Neumonía que complica enfermedad infecciosa clasificada bajo otro concepto (484.1-484.8)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 482.81 <i>Anaerobios</i> Anaerobios gram-negativos <i>Bacteroides (melaninogenicus)</i> ▪ 482.82 <i>Escherichia Coli</i> [E.Coli] ▪ 482.83 Otras bacterias gram-negativas Neumonía gram-negativa NEOM <i>Proteus</i> <i>Serratia marcescens</i> <p><u>Excluye:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - anaerobios gram-negativos (482.81) - la enfermedad del legionario (482.84) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 482.84 Enfermedad del legionario ▪ 482.89 Otras bacterias especificadas ▪ 482.9 Neumonía bacteriana no especificada

Tabla 12. Descripción de los códigos 483-484 de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE9) (216).

<p>483 Neumonía por otro organismo especificado</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 483.0 Neumonía por mycoplasma Agente de Eaton Organismos semejantes a los de la pleuroneumonía [PPLO] ▪ 483.1 Chlamydia ▪ 483.8 Otro organismo especificado
<p>484 Neumonía en enfermedades infecciosas clasificadas bajo otros conceptos</p> <p><u>Excluye:</u> gripe con neumonía, cualquier forma (487.0)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 484.1 Neumonía en enfermedad de inclusiones citomegálicas Codificar primero la enfermedad subyacente (078.5) ▪ 484.3 Neumonía en tosferina Codificar primero la enfermedad subyacente (033.0-033.9) ▪ 484.5 Neumonía en ántrax Codificar primero la enfermedad subyacente (022.1) ▪ 484.6 Neumonía en aspergilosis Codificar primero la enfermedad subyacente (117.3) ▪ 484.7 Neumonía en otras micosis sistémicas Codificar primero la enfermedad subyacente <u>Excluye:</u> <ul style="list-style-type: none"> - neumonía en: <ul style="list-style-type: none"> -- candidiasis (112.4) -- coccidioidomicosis (114.0) -- histoplasmosis (115.0-115.9 con quinto dígito 5) ▪ 484.8 Neumonía en otras enfermedades infecciosas clasificadas bajo otros conceptos Codificar primero la enfermedad subyacente, tal como: <ul style="list-style-type: none"> - fiebre Q (083.0) - fiebre tifoidea (002.0) <u>Excluye:</u> <ul style="list-style-type: none"> - neumonía en: <ul style="list-style-type: none"> -- actinomicosis (039.1) -- nocardiosis (039.1) -- ornitosis (073.0) -- Pneumocystis carinii (136.3) -- salmonelosis (003.22) -- sarampión (055.1) -- toxoplasmosis (130.4) -- tuberculosis (011.6) -- tularemia (021.2) -- varicela (052.1)

Tabla 13. Descripción de los códigos 485-486 de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE9) (216).

<p>485 Bronconeumonía, organismo sin especificar Bronconeumonía: - hemorrágica - terminal Neumonía: - lobular - segmentaria Pleurobronconeumonía <u>Excluye:</u> - bronquiolitis (aguda) (466.11-466.19) - - crónica (491.8) - neumonía lipoidea (507.1)</p>
<p>486 Neumonía, organismo no especificado <u>Excluye:</u> - gripe con neumonía, cualquier forma (487.0) - neumonitis por humos y vapores (506.0) - neumonía hipostática o pasiva (514) - neumonía por inhalación o aspiración de cuerpos extraños (507.0-507.8)</p>

b. Fallecimiento. En aquellos pacientes que habían fallecido durante el periodo de seguimiento, se consignó esta circunstancia y la fecha del fallecimiento. Debido a las características del registro, no se consideró la causa del fallecimiento, ya que la misma no se detalla de forma específica en la historia electrónica.

3. Revisión individualizada de las historias clínicas electrónicas

Mediante la revisión individualizada de las historias clínicas de todos los pacientes seleccionados, se confirmó la existencia de un diagnóstico de EPOC y se incorporaron otros datos complementarios. En cada paciente, se registró el hábito tabáquico y su intensidad (paquetes x año) en el momento de su inclusión en el estudio. Se revisó su

comorbilidad y se determinó el índice de Charlson (145), en su nueva versión modificada con la incorporación de la edad (Tabla 14) (146).

Tabla 14. Criterios de puntuación de la versión modificada del índice de Charlson (146)

Patología	Puntuación	Patología	Puntuación
Enfermedad coronaria	1	Diabetes	1
Insuficiencia cardíaca congestiva	1	Hemiplejia	2
Enfermedad vascular periférica	1	Enfermedad renal moderada-grave	2
Enfermedad vascular cerebral	1	Diabetes con daño órganos diana	2
Demencia	1	Cualquier tumor, leucemia, linfoma	2
EPOC	1	Enfermedad hepática moderada-grave	3
Enfermedad del tejido conectivo	1	Tumor sólido metastático	6
Úlcera péptica	1	SIDA	6
Enfermedad hepática grave	1		

Por cada década de edad > 40 años, se añade 1 punto

Por último, se consignó el tratamiento realizado por el paciente, prescrito por su médico habitual según las directrices de la *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) (220).

D. VARIABLES

1. Datos de filiación: género, edad, peso, talla e índice de masa corporal.
2. Datos clínicos: tabaquismo (fumador activo, exfumador, no fumador), paquetes x año, fecha diagnóstico EPOC, otras enfermedades, índice de Charlson, tratamiento habitual (agonistas β_2 adrenérgicos acción corta, agonistas β_2 adrenérgicos de larga duración, anticolinérgicos de acción corta, anticolinérgicos de larga duración, metilxantinas, corticoides inhalados, mucolíticos, oxigenoterapia domiciliaria)
3. Gravedad de la limitación al flujo aéreo: leve, moderada, grave o muy grave.
4. Datos espirométricos: fecha de la espirometría inicial y final, tipo de exploración (pre o post-broncodilatadora), FVC, FEV₁, FEV₁/FVC, FEV₆ y FEV₁/FEV₆.
5. Datos evolutivos: número de ingresos hospitalarios por exacerbación de EPOC, fecha primer y último ingreso, número de ingresos hospitalarios por neumonía, fecha primer y último ingreso, muerte (no/si), fecha de fallecimiento.

E. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

1. Determinación de los índices de reversibilidad bronquial

En función de los datos obtenidos, se calcularon los siguientes índices de reactividad bronquial, tanto para el volumen espiratorio forzado (FEV₁) como para la capacidad vital forzada (FVC): cambio en valor absoluto (valor post-Bd – valor pre-Bd), porcentaje de cambio con respecto al previo (valor post-Bd – valor pre-Bd/valor pre-Bd) y porcentaje de cambio con respecto al teórico (valor post-Bd – valor pre-Bd/valor teórico). A su vez, se determinó el cambio en valor absoluto y como porcentaje del previo para el z-score de FEV₁ y FVC, siguiendo las directrices *Global Lung Initiative*.

La respuesta broncodilatadora fue evaluada de forma cualitativa, considerándose positivo un incremento en valor absoluto superior a 200 ml, mayor del 12% con respecto al valor previo o mayor del 9% con respecto al teórico. A su vez, los cambios del z-score fueron considerados positivos cuando superaban el valor del percentil 50 correspondiente. Por otra parte, se realizó una evaluación cuantitativa de la respuesta, mediante la determinación de los cuartiles de todos los índices de reversibilidad bronquial.

2. Análisis

Los datos se presentan como media y desviación estándar, mediana y rango intercuartílico o porcentaje, según su tipo y distribución. Para la comparación de variables cuantitativas se utilizó la prueba de la t-Student y el análisis de varianza con comparación múltiple de medias por la prueba de Bonferroni. Las variables cualitativas han sido comparadas mediante la prueba de la chi-cuadrado. La relación entre variables se determinó mediante el análisis de correlación de Pearson y mediante modelos multivariantes de regresión lineal múltiple y regresión logística múltiple.

Para la evaluación pronóstica se empleó el análisis de supervivencia mediante tablas de supervivencia, curvas de Kaplan-Meier y el análisis de regresión de Cox. De forma específica, se ha analizado durante el periodo de seguimiento el tiempo hasta el fallecimiento y el tiempo hasta el primer ingreso hospitalario por exacerbación de EPOC. En ambos casos, se calcularon las hazard ratio crudas y ajustadas por edad, sexo, tabaquismo, índice de masa corporal, índice de comorbilidad de Charlson y FEV₁ basal. También se compararon las tasas ponderadas de hospitalizaciones para la respuesta a los distintos índices de reversibilidad bronquial, determinadas mediante un modelo de regresión de Poisson. Por último, se calculó la tasa de deterioro anual del FEV₁ post-broncodilatador, también según la respuesta a los distintos índices de reversibilidad bronquial.

Para la evaluación de la rentabilidad diagnóstica del FEV₆ como alternativa a la FVC en la prueba de broncodilatadores, se siguieron las directrices STARD, utilizando el análisis de concordancia de Bland y Altman y determinando los parámetros de rendimiento diagnóstico.

Todo el análisis se llevó a cabo mediante el programa “Statistical Package for the Social Sciences” versión 15.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, Estados Unidos) y se consideró significativo un valor de p menor de 0,05.

IV. RESULTADOS

A. CARACTERÍSTICAS GENERALES

En la Figura 9, se presenta un diagrama de flujo que resume el proceso de selección de los pacientes del estudio. A partir de un total de 10.768 sujetos mayores de 40 años con una espirometría realizada entre los años 2004 y 2008, se retiraron 3.553 sujetos (33%) por no cumplir la totalidad de criterios de aceptabilidad o reproducibilidad establecidos.

De los 7.215 sujetos con espirometrías de alta calidad, se retiraron 1.540 por carecer de espirometría post-broncodilatador. Continuando con este proceso, se seleccionaron 2.515 sujetos con un cociente FEV₁/FVC post-broncodilatador menor de 0,7 y menor de su límite inferior de la normalidad (LIN).

El proceso de selección de la muestra continuó con la exclusión de 314 sujetos con limitación al flujo aéreo que carecían de un diagnóstico de EPOC en sus registros clínicos. A su vez, fueron retirados nueve pacientes por evidencia de registros incompletos o errores de filiación que impedían su identificación inequívoca en las dos bases de datos utilizadas para el estudio.

Finalmente, de los 2.506 pacientes evaluables con limitación al flujo aéreo y diagnóstico clínico de EPOC, se retiraron 886 por carecer de prueba de broncodilatadores completa. Una vez completado todo este proceso, se obtuvo una muestra final de 1.620 enfermos con un cociente FEV₁/FVC post-broncodilatador reducido y un diagnóstico clínico de EPOC, en los que se disponía de prueba broncodilatadora. Estos pacientes constituyeron la muestra del estudio.

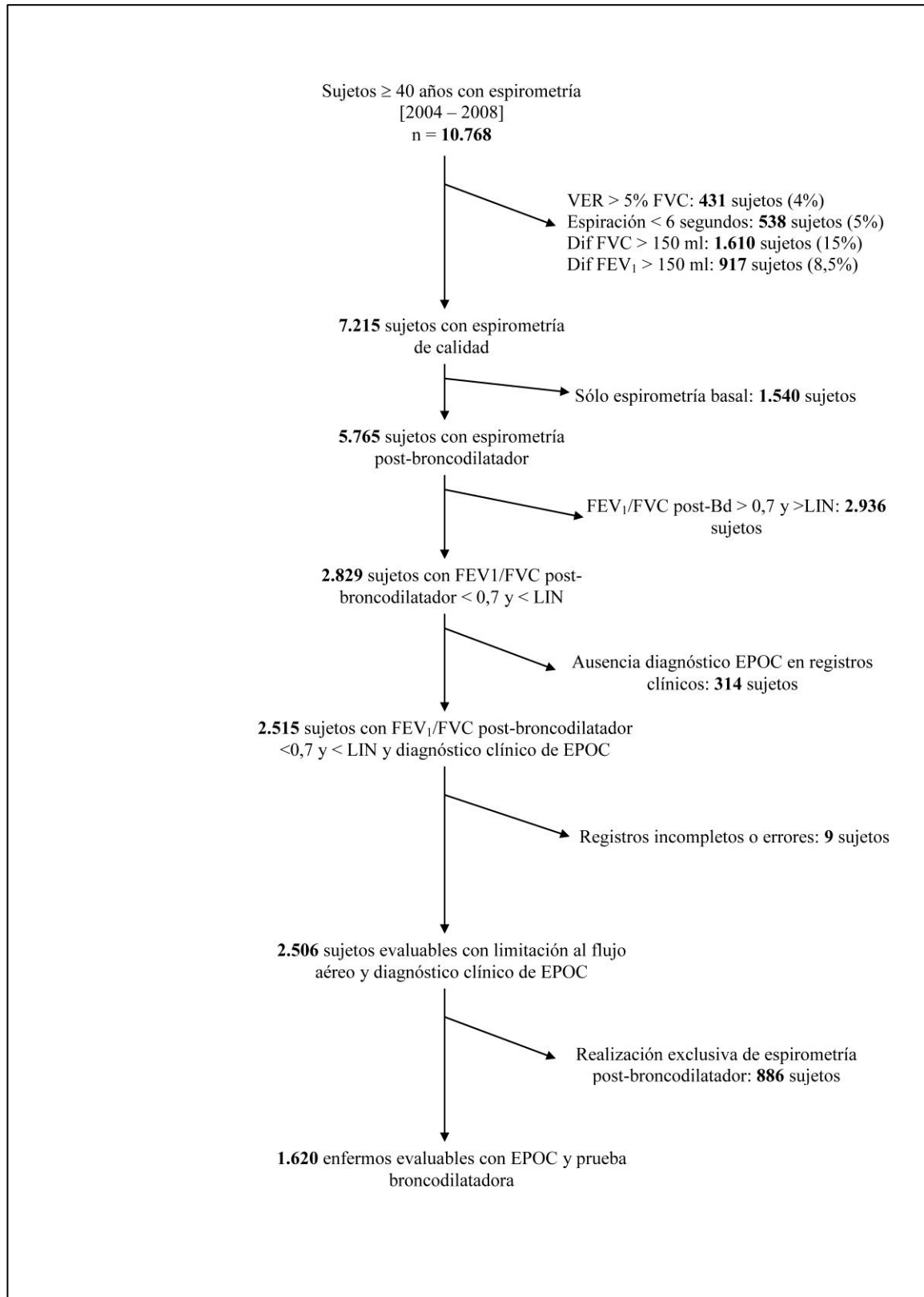


Figura 9. Diagrama de flujo del proceso de selección de pacientes

En las tablas 15 y 16 se resumen las principales características de la muestra de 1.620 pacientes con EPOC incluidos en nuestro estudio, de acuerdo a la gravedad de su limitación al flujo aéreo según la clasificación GOLD. Son predominantemente varones (73,2%), con una edad media de 63 ± 12 años, aumentando la edad en estadios más graves. En su mayoría, tenían historia de exposición al tabaco, siendo un 39% fumadores activos. Además, presentan un amplio espectro de comorbilidades, destacando la diabetes mellitus (14,6%), la cardiopatía isquémica (6,6%) y la insuficiencia cardiaca (6%) como las más habituales (Figura 10).

Tabla 15. Comparación de las características antropométricas y hábito tabáquico de los sujetos del estudio según la clasificación GOLD de gravedad

	Total	Leve	Moderada	Grave	Muy grave	p
N	1620	521	669	368	62	-
Hombres, %	73,2	74,9	74,0	76,6	82,3	0,455
Edad, años,	63 ± 12	61 ± 12	63 ± 11	66 ± 11	66 ± 10	<0,001
IMC, Kg/m ²	$28,5 \pm 5,5$	$28,0 \pm 5,3$	$29,1 \pm 5,5$	$28,3 \pm 5,7$	$26,2 \pm 4,7$	0,001
Hábito tabáquico						0,087
Fumador activo, %	38,6	43,3	36,7	36,2	34,5	
Exfumador, %	45,3	40,1	46,6	48,2	56,4	
No fumador, %	16,1	16,6	16,7	15,6	9,1	
Paquetes por año	50 ± 27	43 ± 25	51 ± 27	56 ± 28	51 ± 22	<0,001

Abreviatura: IMC = índice de masa corporal.

Tabla 16. Principales comorbilidades de los sujetos del estudio según la clasificación GOLD de gravedad

	Total	Leve	Moderada	Grave	Muy grave	p
Cardiopatía Isquémica, %	6,6	4,4	8,2	6,6	8,1	0,071
Insuficiencia Cardíaca, %	6,0	3,3	4,8	12,1	6,5	<0,001
Diabetes, %	14,6	13,1	13,0	19,7	12,9	0,018
Índice de Charlson	4,1 ± 2,1	3,5 ± 2,1	4,0 ± 2,1	4,3 ± 2,0	4,1 ± 2,1	<0,001

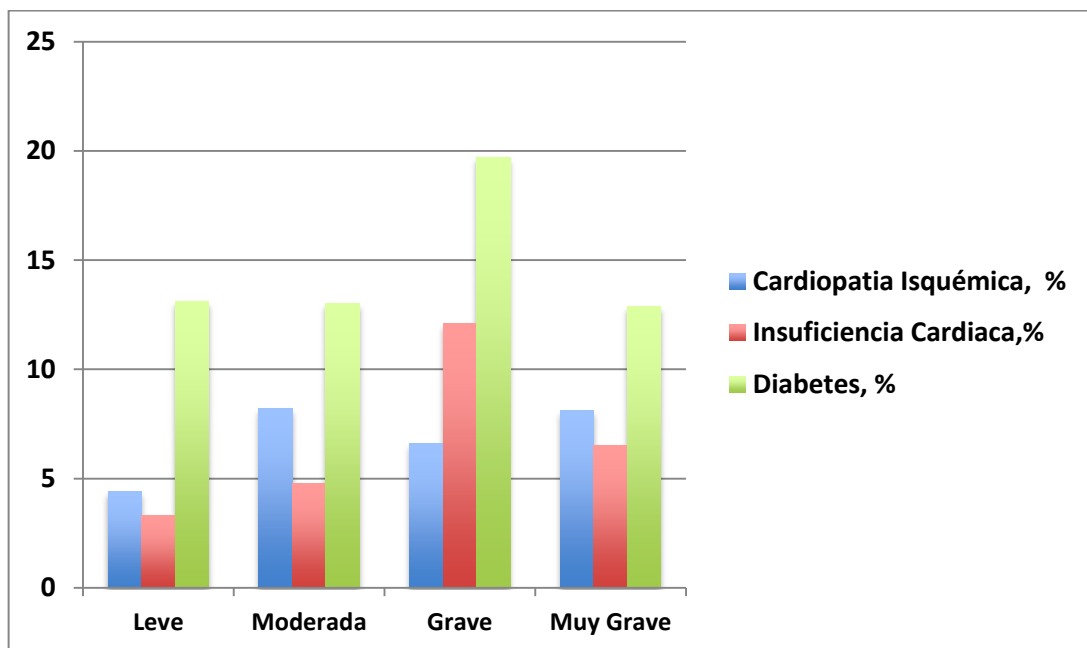


Figura 10. Distribución de las principales comorbilidades según criterios de gravedad GOLD

Las características espirométricas pre y post broncodilatador , se resumen en la tabla 17, apreciándose un grado más acusado de limitación del flujo aéreo en pacientes con EPOC en estadios mas severos .

Tabla 17. Comparación de los parámetros espirométricos de los pacientes con EPOC seleccionados en función de su clasificación de gravedad GOLD

	Total	Leve	Moderada	Grave	Muy grave	p
N	1620	521	669	368	62	-
Función pulmonar prebroncodilatación						
FEV ₁ , l	1,59 ± 0,65	2,19 ± 0,59	1,53 ± 0,39	1,00 ± 0,28	0,65 ± 0,14	<0,001
FEV ₁ , % pred,	56 ± 17	75 ± 10	55 ± 7	38 ± 6	24 ± 3	<0,001
FEV ₁ , z-score	-2,70 ± 1,03	-1,65 ± 0,68	-2,83 ± 0,55	-3,70 ± 0,57	-4,37 ± 0,50	<0,001
FVC, l	2,72 ± 0,96	3,45 ± 0,94	2,63 ± 0,70	2,02 ± 0,62	1,67 ± 0,50	<0,001
FVC, % pred,	75 ± 18	93 ± 12	74 ± 10	59 ± 11	47 ± 11	<0,001
FVC, z-score	-1,65 ± 1,20	-0,50 ± 0,83	-1,78 ± 0,72	-2,74 ± 0,76	-3,52 ± 0,75	<0,001
FEV ₁ /FVC	0,58 ± 0,09	0,64 ± 0,05	0,59 ± 0,07	0,51 ± 0,09	0,41 ± 0,10	<0,001
FEV ₁ /FVC, z-score	-2,45 ± 0,94	-1,93 ± 0,66	-2,37 ± 0,79	-3,07 ± 0,94	-3,88 ± 0,97	<0,001
FEV ₆ , l	2,60 ± 0,91	3,32 ± 0,88	2,50 ± 0,66	1,91 ± 0,53	1,49 ± 0,37	<0,001
FEV ₆ , % pred,	75 ± 18	93 ± 13	73 ± 10	58 ± 10	44 ± 7	<0,001
FEV ₁ /FEV ₆	0,61 ± 0,09	0,67 ± 0,05	0,62 ± 0,07	0,54 ± 0,08	0,45 ± 0,07	<0,001
Función pulmonar postbroncodilatador						
FEV ₁ , l	1,74 ± 0,68	2,37 ± 0,61	1,68 ± 0,40	1,11 ± 0,29	0,71 ± 0,15	<0,001
FEV ₁ , % pred,	62 ± 18	81 ± 9	60 ± 6	42 ± 6	26 ± 3	<0,001
FEV ₁ , z-score	-2,39 ± 1,06	-1,24 ± 0,61	-2,51 ± 0,44	-3,50 ± 0,51	-4,26 ± 0,48	<0,001
FVC, l	2,89 ± 0,98	3,62 ± 0,96	2,81 ± 0,74	2,19 ± 0,67	1,84 ± 0,54	<0,001
FVC, % pred,	80 ± 18	97 ± 12	78 ± 10	64 ± 12	52 ± 10	<0,001
FVC, z-score	-1,32 ± 1,18	-0,16 ± 0,80	-1,44 ± 0,69	-2,41 ± 0,79	-3,18 ± 0,69	<0,001
FEV ₁ /FVC	0,59 ± 0,09	0,66 ± 0,04	0,61 ± 0,07	0,52 ± 0,09	0,41 ± 0,09	<0,001
FEV ₁ /FVC, z-score	-2,27 ± 0,96	-1,71 ± 0,61	-2,19 ± 0,77	-2,96 ± 0,96	-3,95 ± 0,90	<0,001
FEV ₆ , l	2,54 ± 0,89	3,25 ± 0,97	2,58 ± 0,75	2,08 ± 0,65	1,73 ± 0,40	<0,001
FEV ₆ , % pred,	79 ± 17	96 ± 11	78 ± 10	62 ± 10	48 ± 7	<0,001
FEV ₁ /FEV ₆	0,61 ± 0,09	0,67 ± 0,05	0,64 ± 0,07	0,56 ± 0,09	0,47 ± 0,08	<0,001

Abreviaturas: FEV₁ = volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC = capacidad vital forzada; FEV₆ = volumen espiratorio forzado a los 6 segundos,

Por otra parte, la reversibilidad bronquial, evaluada mediante una prueba de broncodilatadores, resultó más frecuente en los pacientes con EPOC moderada y grave, siendo menos frecuente en los pacientes con limitación al flujo aéreo leve (28,4%) (Figura 11), reflejando posiblemente que los pacientes con mejor situación basal tienen menos margen de mejoría tras la administración de broncodilatadores.

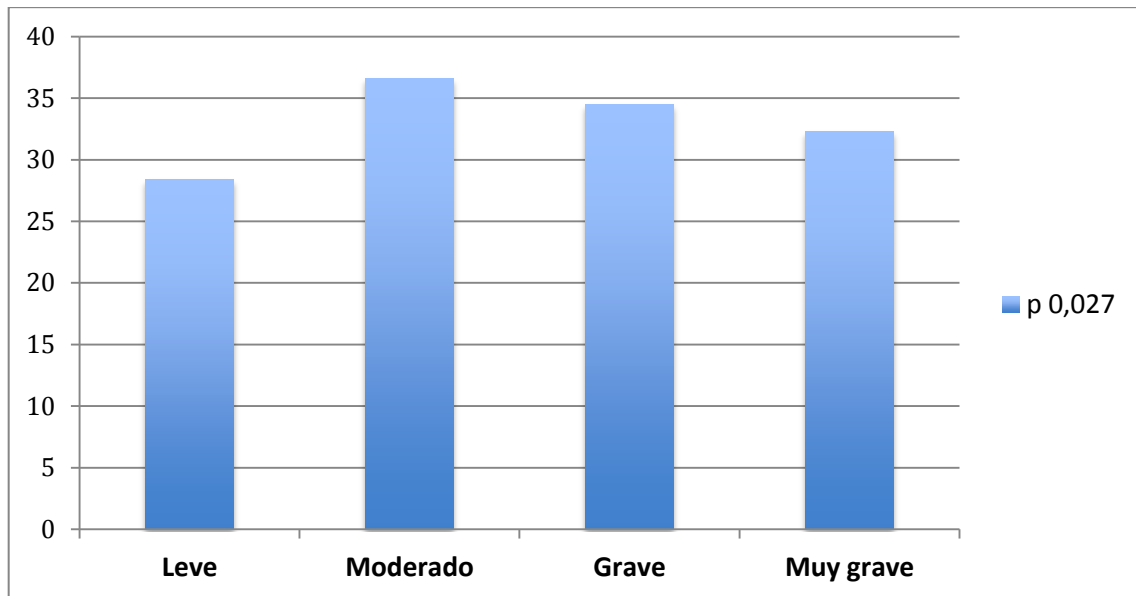


Figura 11. Porcentaje de pacientes con reversibilidad bronquial según criterios de gravedad de recomendaciones GOLD

La distribución del tratamiento realizado por los pacientes se presenta en la Tabla 18. Es conveniente recordar que, en ningún caso, se realizó intervención alguna durante el estudio. En todas las situaciones, el tratamiento fue prescrito por los médicos habituales de los pacientes, según las guías clínicas vigentes en el momento de su asistencia clínica.

Tabla 18. Distribución del tratamiento realizado por los pacientes con EPOC del estudio en función de su clasificación de gravedad GOLD.

	Total	Leve	Moderada	Grave	Muy grave	p
N	1620	521	669	368	62	-
Tratamiento habitual						
Broncodilatadores de acción corta , %	47,1	39,9	45,7	57,0	64,5	<0,001
Broncodilatadores de acción larga						<0,001
LABA o LAMA, %	28,1	32,0	29,9	20,0	22,6	
LABA y LAMA, %	43,1	22,0	46,7	62,7	66,1	
Corticoides inhalados , %	61,3	42,0	64,7	78,9	83,9	<0,001

Abreviaturas: LABA = agonistas β 2 -adrenérgicos de larga duración; LAMA = anticolinérgicos de larga duración.

B. CAPACIDAD PRONÓSTICA DE LOS ÍNDICES DE REVERSIBILIDAD BRONQUIAL

El periodo de seguimiento de los pacientes del estudio fue 44 ± 19 meses, lo que supone 5.942 pacientes x año.

Como primera aproximación a la capacidad pronóstica de los índices de reversibilidad bronquial basados en el FEV₁ y la FVC, se determinó su capacidad para identificar mortalidad, hospitalización por exacerbación de EPOC o deterioro acelerado de la función pulmonar mediante el análisis de las áreas bajo sus curvas ROC (*Receiver Operating Characteristics*).

La figura 12 y tabla 19 muestran los resultados correspondientes a la identificación de pacientes que fallecieron durante el seguimiento. En las mismas, se comprueba que únicamente los parámetros de reversibilidad bronquial basados en el FEV₁ tienen capacidad discriminante significativa.

Tabla 19. Áreas bajo la curva ROC para la estimación de mortalidad mediante los índices de reversibilidad bronquial aplicados a la capacidad vital forzada y al volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

	Área \pm error típico	Intervalo de confianza asintótico al 95%	p
Dif. FEV ₁ (ml)	0,607 \pm 0,028	0,552 - 0,661	0,001
Dif. FEV ₁ (% previo)	0,557 \pm 0,032	0,494 - 0,619	0,090
Dif. FEV ₁ (% pred.)	0,605 \pm 0,028	0,550 - 0,660	0,002
Dif. FVC (ml)	0,507 \pm 0,034	0,440 - 0,575	0,824
Dif. FVC (% previo)	0,495 \pm 0,035	0,426 - 0,564	0,885
Dif. FVC (% pred.)	0,508 \pm 0,035	0,440 - 0,575	0,818

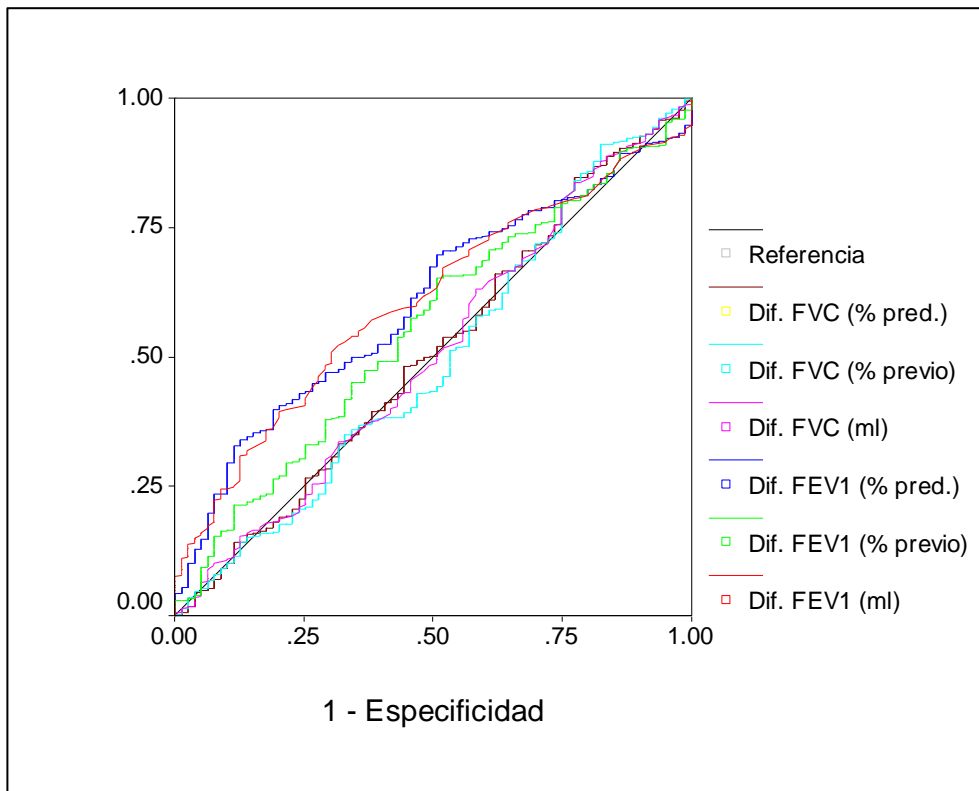


Figura 12. Curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para la estimación de mortalidad mediante los índices de reversibilidad bronquial aplicados a la capacidad vital forzada y al volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

Los índices basados en el FEV₁ también discriminaron mejor a los pacientes que tenían un ingreso hospitalario por exacerbación de EPOC (figura 13), alcanzando áreas bajo la curva superiores (tabla 20). En la misma línea, las áreas bajo la curva ROC para la identificación de deterioro acelerado de la función pulmonar también fueron mayores para los índices de reversibilidad bronquial basados en el FEV₁ que en la FVC (figura 14, tabla 21).

Asumida la superioridad pronóstica del FEV₁ con respecto a la FVC, al menos en los pacientes del presente estudio, los sucesivos análisis de supervivencia se han realizado exclusivamente sobre los índices de reversibilidad bronquial derivados del FEV₁.

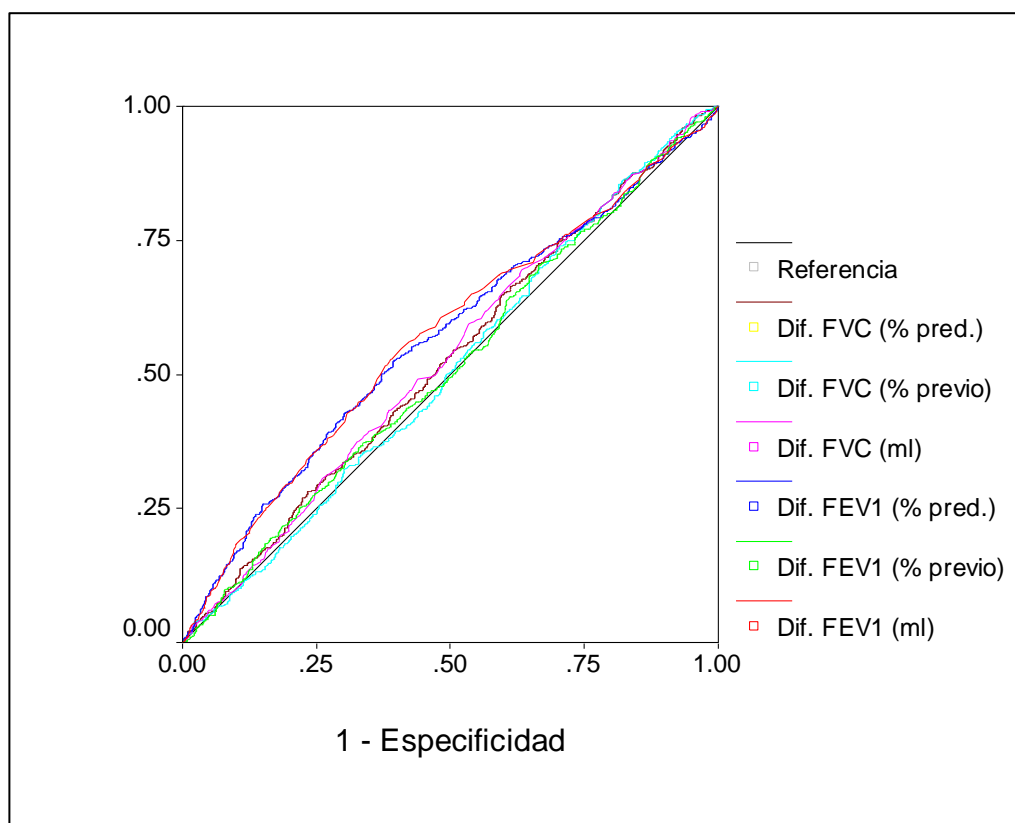


Figura 13. Curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para la estimación de hospitalización por exacerbación de EPOC mediante los índices de reversibilidad bronquial de la capacidad vital forzada y del volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

Tabla 20. Áreas bajo la curva ROC para la estimación de hospitalización por exacerbación de EPOC mediante los índices de reversibilidad bronquial de la capacidad vital forzada y del volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

	Área \pm error típico	Intervalo de confianza asintótico al 95%	p
Dif. FEV ₁ (ml)	0,570 \pm 0,015	0,541 - 0,598	<0,001
Dif. FEV ₁ (% previo)	0,514 \pm 0,015	0,485 - 0,543	0,352
Dif. FEV ₁ (% pred.)	0,566 \pm 0,015	0,538 - 0,595	<0,001
Dif. FVC (ml)	0,530 \pm 0,015	0,500 - 0,559	0,047
Dif. FVC (% previo)	0,509 \pm 0,015	0,479 - 0,539	0,559
Dif. FVC (% pred.)	0,527 \pm 0,015	0,497 - 0,556	0,073

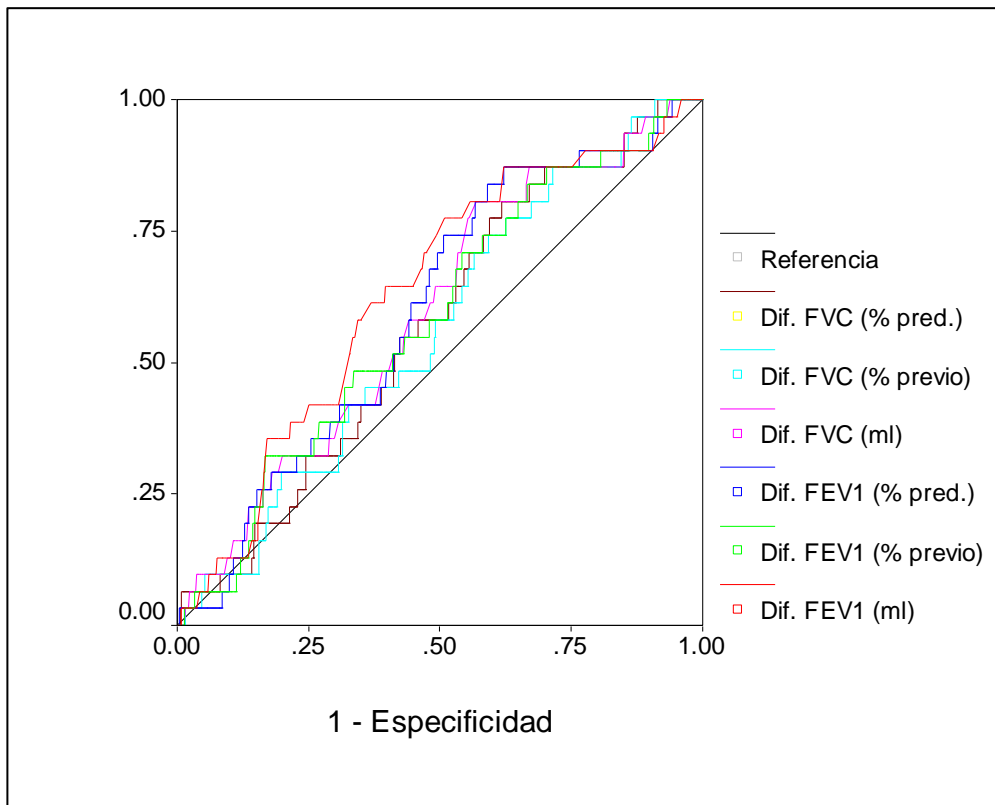


Figura 14. Curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para la estimación de deterioro acelerado de la función pulmonar mediante los índices de reversibilidad bronquial de la capacidad vital forzada y del volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

Tabla 21. Áreas bajo la curva ROC para la estimación de deterioro acelerado de la función pulmonar mediante los índices de reversibilidad bronquial de la capacidad vital forzada y del volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

	Área \pm error típico	Intervalo de confianza asintótico al 95%	p
Dif. FEV ₁ (ml)	0,633 \pm 0,047	0,540 - 0,726	0,011
Dif. FEV ₁ (% previo)	0,584 \pm 0,048	0,489 - 0,678	0,110
Dif. FEV ₁ (% pred.)	0,599 \pm 0,046	0,510 - 0,689	0,058
Dif. FVC (ml)	0,595 \pm 0,047	0,502 - 0,688	0,070
Dif. FVC (% previo)	0,560 \pm 0,047	0,469 - 0,652	0,251
Dif. FVC (% pred.)	0,569 \pm 0,046	0,479 - 0,659	0,188

1. Riesgo de mortalidad

Durante el periodo de seguimiento, se produjeron 79 fallecimientos, lo que determina una tasa de mortalidad de 1,33/100 pacientes x año.

En la tabla 22 se presenta la estimación del riesgo de mortalidad determinada para la respuesta a los distintos índices de reversibilidad bronquial. Mientras que el criterio convencional de reversibilidad bronquial establecido por la ERS/ATS no discrimina riesgo de mortalidad, los índices específicos basados en el FEV₁ sí lo hacen. Una vez ajustado el análisis por los factores de confusión predeterminados, únicamente resultaron predictores independientes de mortalidad un incremento del FEV₁ menor de 200 ml (Figura 15) o menor del 9% del valor predicho (Figura 16).

Tabla 22. Valoración de los índices de reversibilidad bronquial como factores de riesgo para mortalidad en pacientes con EPOC.

	Hazard Ratio cruda (IC 95%)	p	Hazard Ratio ajustada[†] (IC 95%)	p
Criterio de reversibilidad ERS/ATS	0,958 (0,596 a 1,542)	0,861	0,827 (0,499 a 1,372)	0,462
Reversibilidad FEV ₁ (criterio ERS/ATS)	0,479 (0,247 a 0,931)	0,030	0,512 (0,253 a 1,035)	0,062
Incremento FEV ₁ > 200 ml	0,356 (0,183 a 0,691)	0,002	0,448 (0,221 a 0,909)	0,026
Incremento FEV ₁ > 12% previo	0,808 (0,496 a 1,314)	0,390	0,613 (0,362 a 1,041)	0,070
Incremento FEV ₁ > 9% predicho	0,360 (0,157 a 0,829)	0,016	0,392 (0,158 a 0,975)	0,044

[†]Ajustada por sexo, edad, paquetes x año, índice de comorbilidad de Charlson y FEV₁ basal.

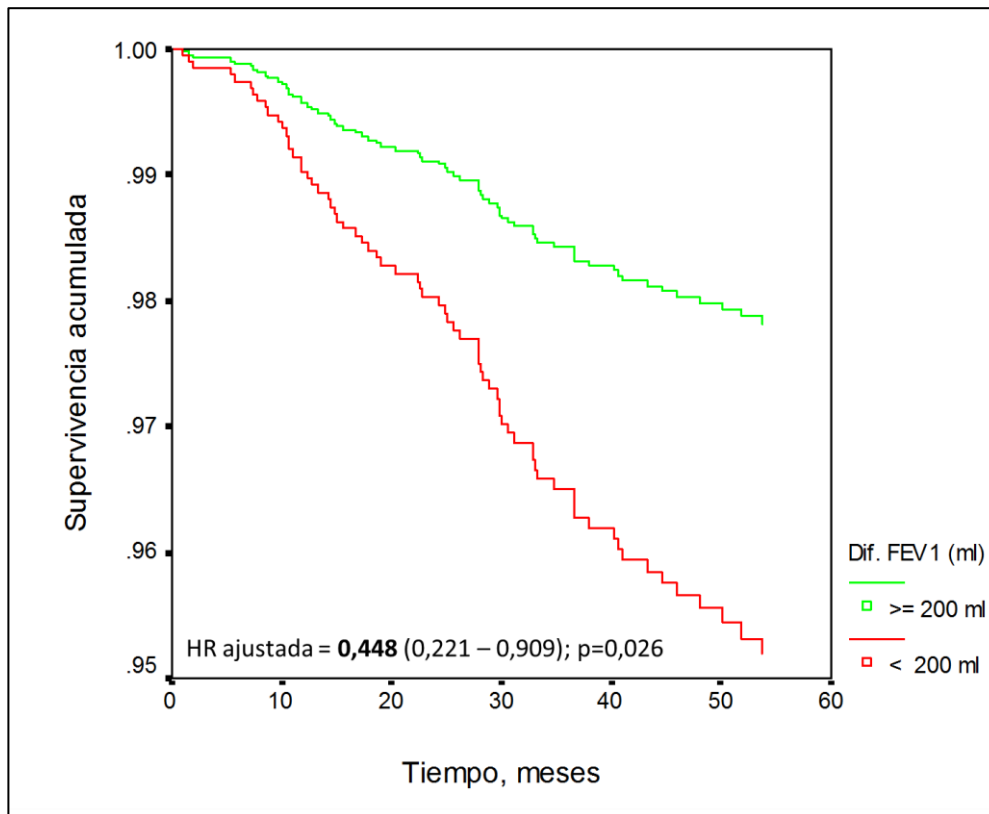


Figura 15. Curvas de supervivencia ajustada en función de la respuesta del FEV₁ a la prueba de broncodilatadores en valor absoluto.

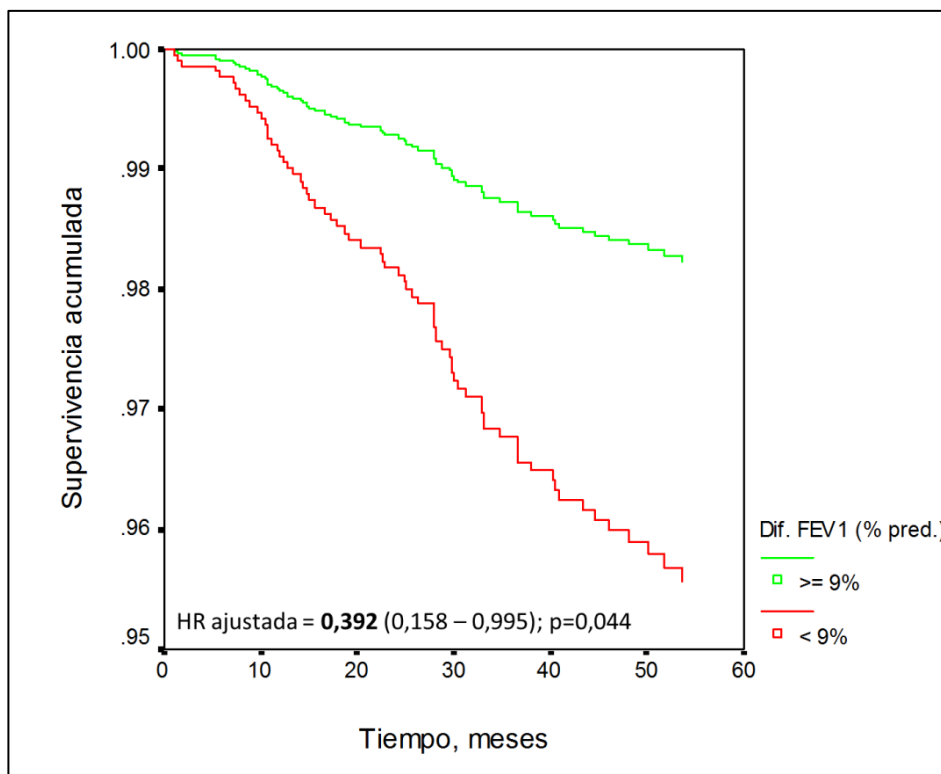


Figura 16. Curvas de supervivencia ajustada en función de la respuesta del FEV₁ a la prueba de broncodilatadores como porcentaje de su valor predicho.

2. Riesgo de hospitalización por exacerbación de EPOC

A lo largo del periodo de seguimiento, 573 pacientes requirieron un ingreso hospitalario por exacerbación de EPOC (tasa de hospitalización: 96,4/1000 pacientes x año). La tasa ponderada de ingresos por año fue de $0,41 \pm 1,07$. En 160 de estos pacientes, el ingreso fue debido a una neumonía (26,9/1000 pacientes x año).

Tanto el criterio de reversibilidad convencional como los basados exclusivamente en el FEV₁ tienen capacidad para detectar riesgo de hospitalización (Tabla 23). Al igual que con la mortalidad, los pacientes con una respuesta broncodilatadora positiva tienen menos riesgo de hospitalización (Figuras 17-21).

Tabla 23. Valoración de los índices de reversibilidad bronquial como factores de riesgo para hospitalización por exacerbación de EPOC.

	Hazard Ratio cruda (IC 95%)	p		Hazard Ratio ajustada[†] (IC 95%)	p
Criterio de reversibilidad ERS/ATS	0,793 (0,654 a 0,961)	0,018		0,643 (0,520 a 0,796)	<0,001
Reversibilidad FEV ₁ (criterio ERS/ATS)	0,684 (0,547 a 0,856)	0,001		0,642 (0,502 a 0,820)	<0,001
Incremento FEV ₁ > 200 ml	0,626 (0,508 a 0,772)	<0,001		0,676 (0,537 a 0,851)	0,001
Incremento FEV ₁ > 12% previo	0,853 (0,707 a 1,029)	0,097		0,610 (0,491 a 0,759)	<0,001
Incremento FEV ₁ > 9% predicho	0,592 (0,457 a 0,767)	<0,001		0,677 (0,511 a 0,896)	0,006

[†]Ajustada por sexo, edad, paquetes x año, índice de comorbilidad de Charlson y FEV₁ basal.

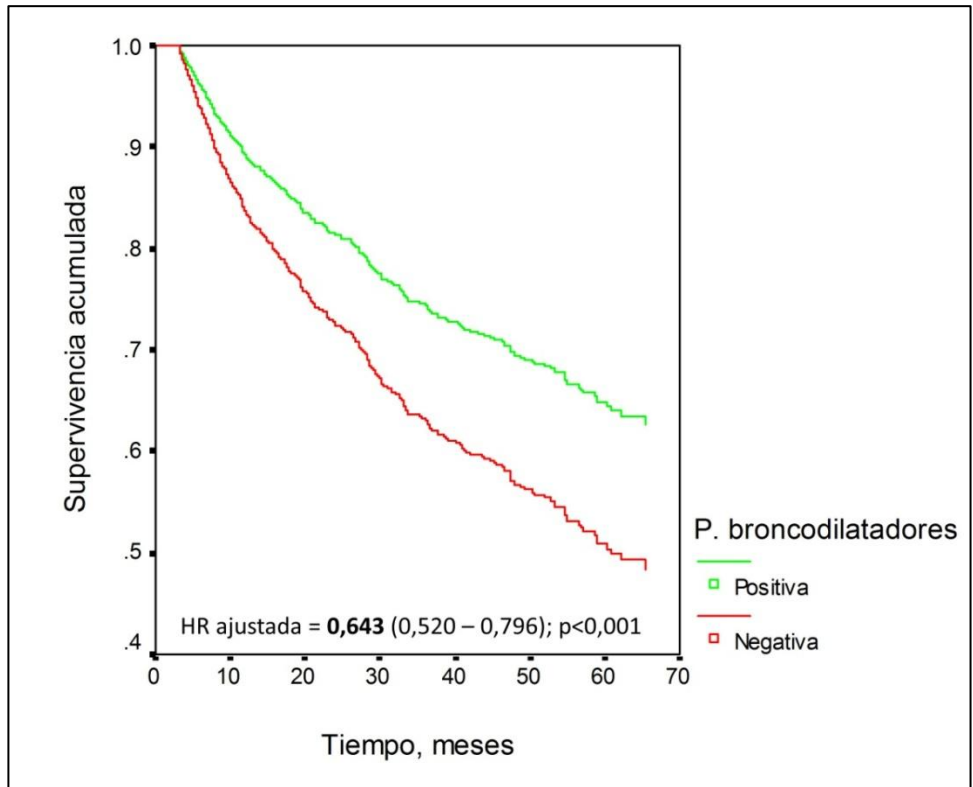


Figura 17. Curvas ajustadas de tiempo libre hasta la primera hospitalización en función de la respuesta de la prueba de broncodilatadores según los criterios ERS/ATS.

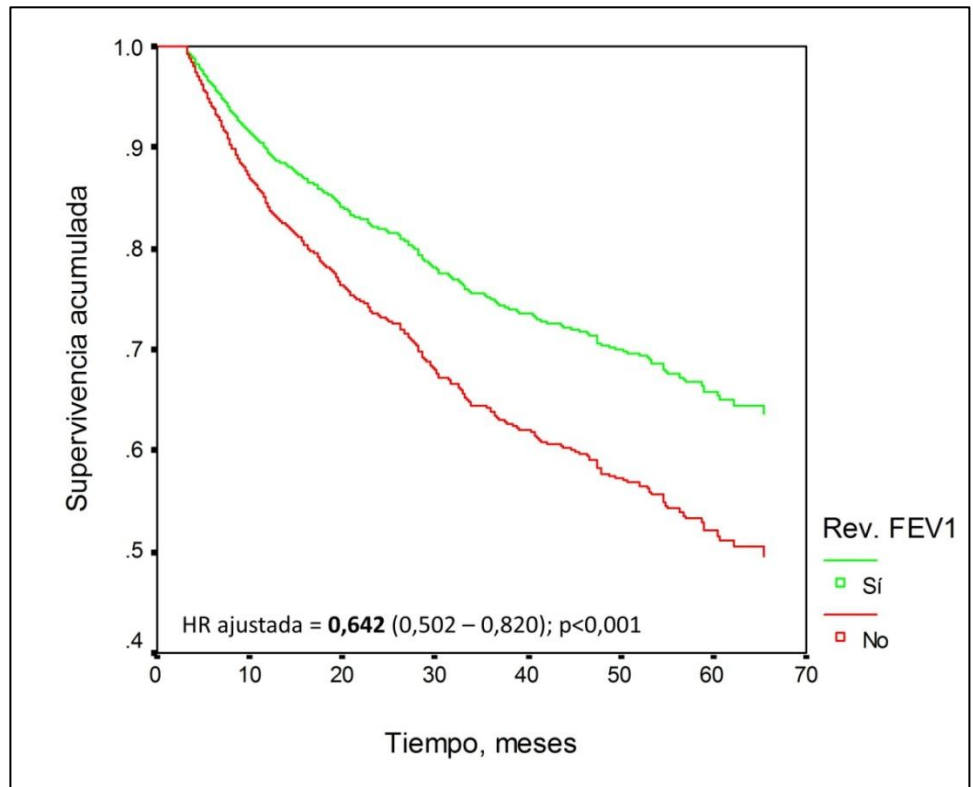


Figura 18. Curvas ajustadas de tiempo libre hasta la primera hospitalización en función de la respuesta del FEV₁ a la prueba de broncodilatadores según los criterios ERS/ATS.

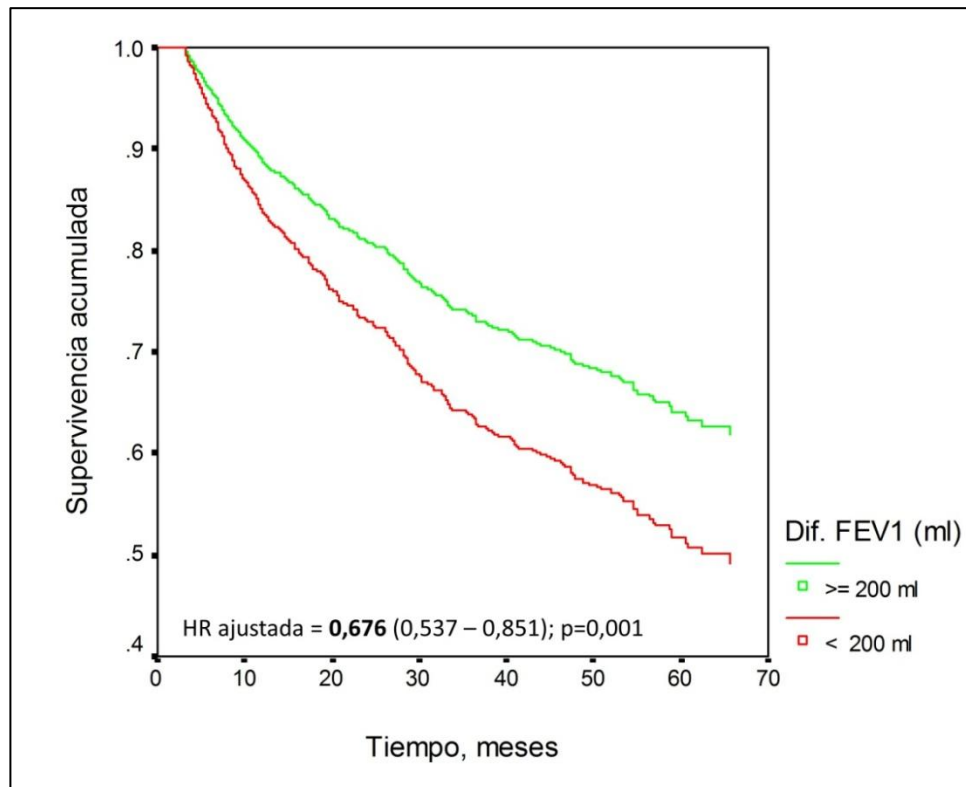


Figura 19. Curvas ajustadas de tiempo libre hasta la primera hospitalización en función de la respuesta del FEV₁ a la prueba de broncodilatadores en valor absoluto.

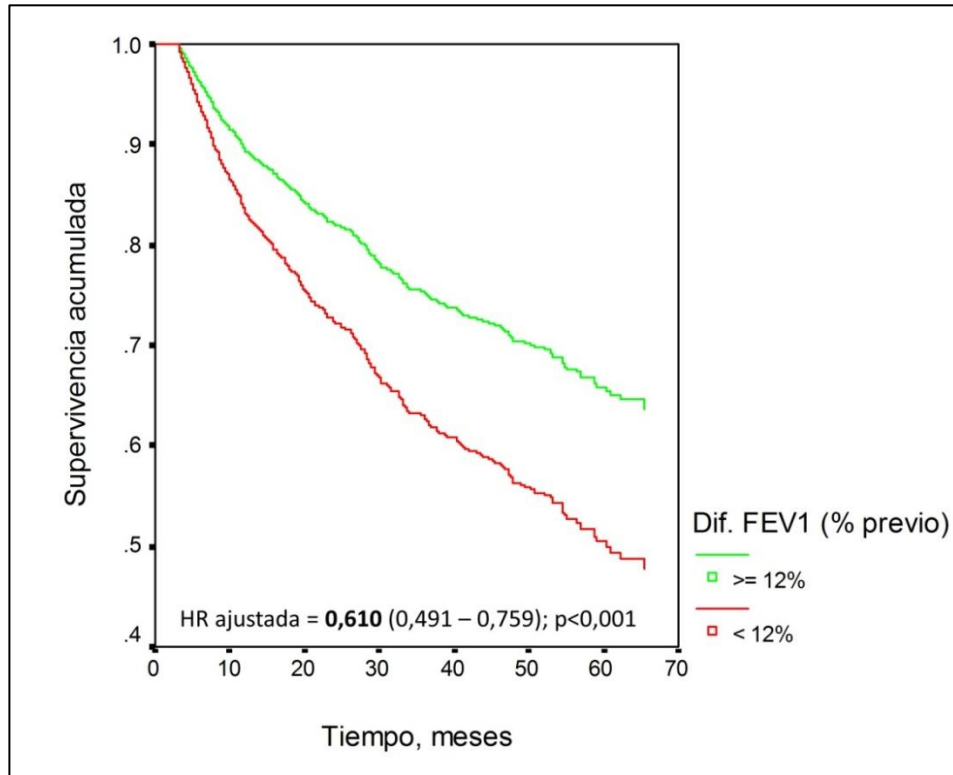


Figura 20. Curvas ajustadas de tiempo libre hasta la primera hospitalización en función de la respuesta del FEV₁ a la prueba de broncodilatadores como porcentaje del valor previo.

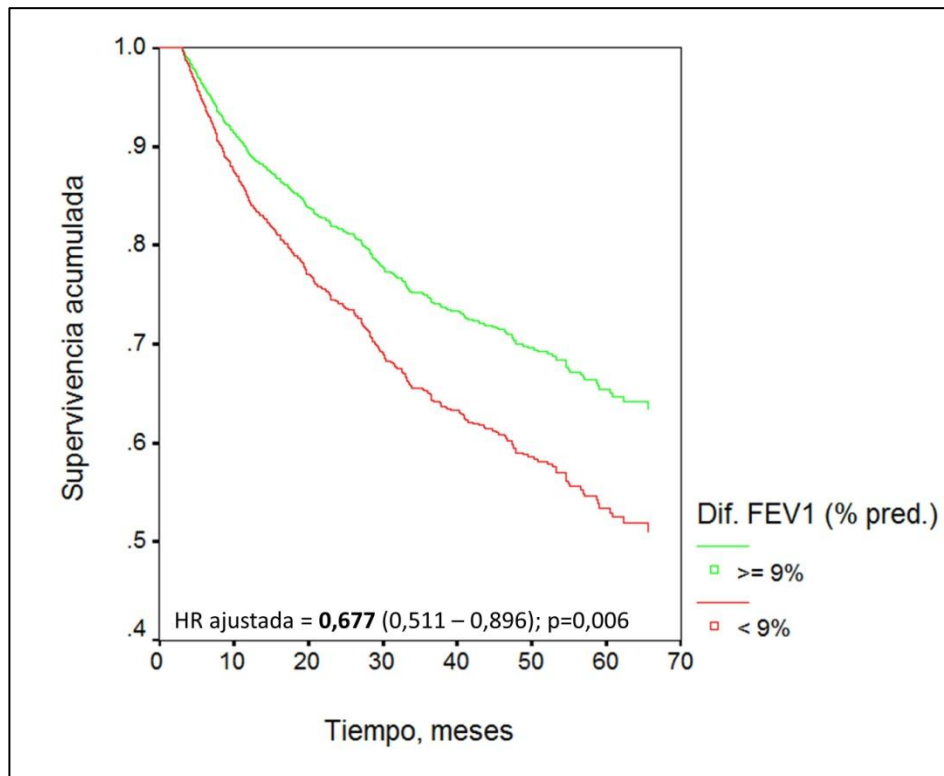


Figura 21. Curvas ajustadas de tiempo libre hasta la primera hospitalización en función de la respuesta del FEV₁ a la prueba de broncodilatadores como porcentaje de su valor teórico.

Cuando se comparan las tasas de hospitalización en función de la respuesta broncodilatadora, se comprueba que la evaluación convencional de reversibilidad no discrimina ni el porcentaje de incremento del FEV₁ con respecto a su valor previo. Sin embargo, los pacientes con reversibilidad del FEV₁ según criterios ERS/ATS, así como los que experimentan un incremento del FEV₁ mayor de 200 ml o del 9% del predicho tienen un menor número de hospitalizaciones durante el periodo de seguimiento (Tabla 24).

Tabla 24. Comparación de las tasas de hospitalización en función de la respuesta a la prueba de broncodilatadores según los distintos índices de reversibilidad bronquial.

	Positiva	Negativa	p
Criterio de reversibilidad ERS/ATS	0,332 ± 0,991	0,445 ± 1,110	0,057
Reversibilidad FEV ₁ (criterio ERS/ATS)	0,219 ± 0,791	0,467 ± 1,142	<0,001
Incremento FEV ₁ > 200 ml	0,215 ± 0,765	0,492 ± 1,173	<0,001
Incremento FEV ₁ > 12% previo	0,366 ± 1,028	0,430 ± 1,096	0,303
Incremento FEV ₁ > 9% predicho	0,204 ± 0,824	0,459 ± 1,121	<0,001

Por el contrario, ninguno de los índices de reversibilidad bronquial evaluados mostró capacidad discriminativa en la tasas de hospitalización por neumonía de los pacientes evaluados (Tabla 25).

Tabla 25. Comparación de las tasas de neumonía en función de la respuesta a la prueba de broncodilatadores según los distintos índices de reversibilidad bronquial.

	Positiva	Negativa	p
Criterio de reversibilidad ERS/ATS	0,064 ± 0,577	0,067 ± 0,415	0,901
Reversibilidad FEV ₁ (criterio ERS/ATS)	0,058 ± 0,657	0,069 ± 0,401	0,686
Incremento FEV ₁ > 200 ml	0,049 ± 0,589	0,074 ± 0,417	0,348
Incremento FEV ₁ > 12% previo	0,066 ± 0,580	0,066 ± 0,411	0,983
Incremento FEV ₁ > 9% predicho	0,062 ± 0,731	0,067 ± 0,390	0,846

3. Deterioro de la función pulmonar

En la tabla 26, se presentan los coeficientes de correlación entre el cambio de los índices de reversibilidad tras la prueba de broncodilatadores y el deterioro anual del FEV₁ o de la FVC. Aunque discreta, el deterioro anual del FEV₁ se relaciona de forma directamente proporcional con el cambio del FEV₁ durante la prueba broncodilatadora, tanto en valor absoluto (Figura 22) como en porcentaje con respecto a su valor de referencia (Figura 23).

Tabla 26. Relación entre los índices de reversibilidad bronquial del FEV₁ y las tasas de deterioro anual de la función pulmonar.

	Deterioro anual FEV ₁ post-broncodilatador, ml/año	Deterioro anual FVC post-broncodilatador, ml/año
Δ FEV ₁ (ml)	r=0,162; p<0,001	r=0,103; p=0,028
Δ FEV ₁ (% previo)	r=0,039; p=0,376	r=0,045; p=0,335
Δ FEV ₁ (% predicho)	r=0,109; p=0,014	r=0,075; p=0,110

A su vez, los pacientes que durante la prueba de broncodilatadores experimentan un incremento del FEV₁ superior a 200 ml sufren un deterioro más acusado del FEV₁ que los pacientes con una menor respuesta a la broncodilatación (Tabla 27).

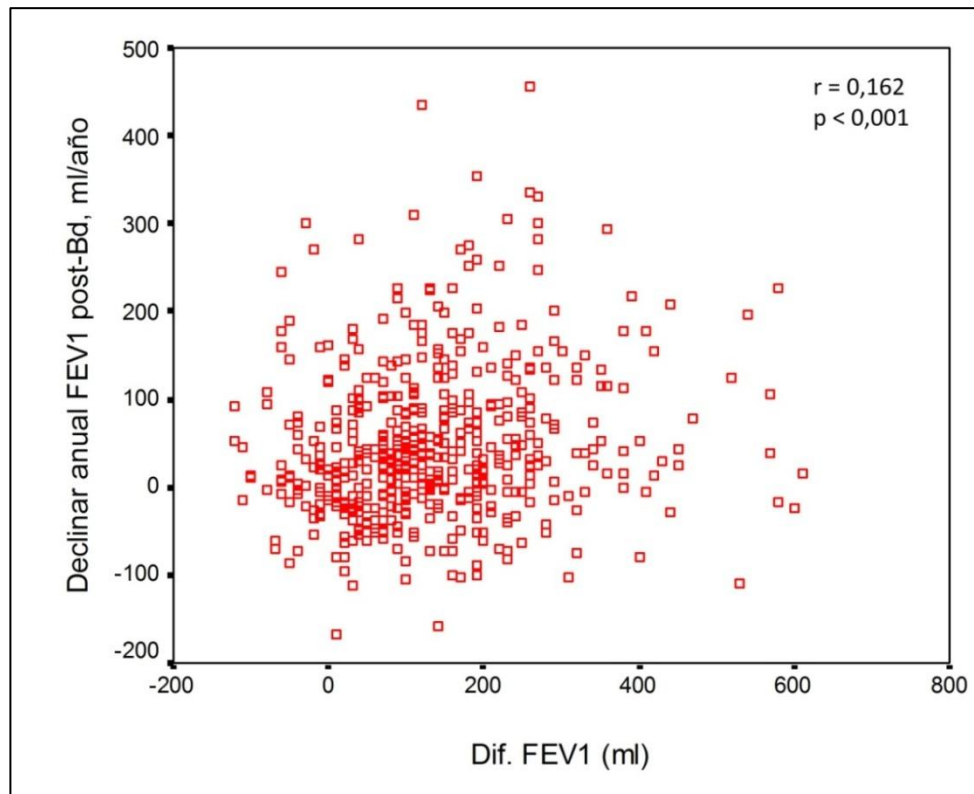


Figura 22. Relación entre el cambio del FEV₁ en valor absoluto en la prueba de broncodilatadores y el deterioro anual del FEV₁ post-broncodilatador

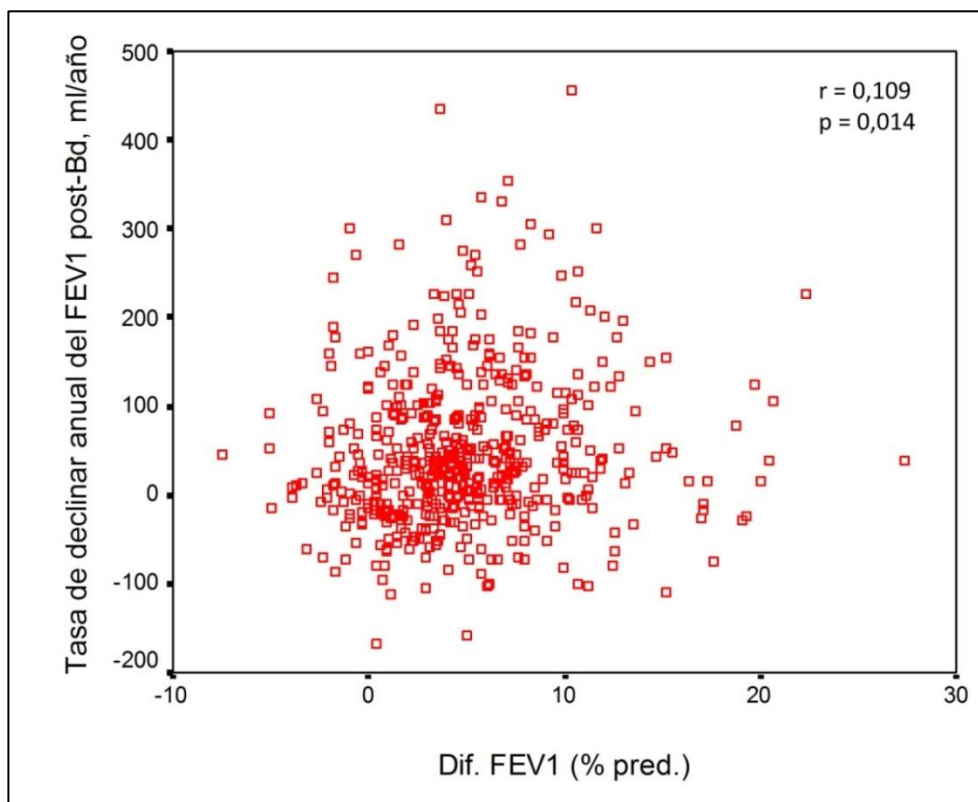


Figura 23. Relación entre el cambio del FEV₁ con respecto a su valor predicho en la prueba de broncodilatadores y el deterioro anual del FEV₁ post-broncodilatador

Tabla 27. Comparación del deterioro anual del FEV₁ post-broncodilatador (ml/año) en función de la respuesta a la prueba de broncodilatadores según los distintos índices de reversibilidad

	Positiva	Negativa	p
Criterio de reversibilidad ERS/ATS	60 ± 95	44 ± 84	0,052
Reversibilidad FEV ₁ (criterio ERS/ATS)	70 ± 99	43 ± 84	0,011
Incremento FEV ₁ > 200 ml	71 ± 99	42 ± 83	0,003
Incremento FEV ₁ > 12% previo	55 ± 93	46 ± 85	0,283
Incremento FEV ₁ > 9% predicho	64 ± 100	46 ± 85	0,097

Finalmente, 62 enfermos (3,8%) presentaron un deterioro acelerado del FEV₁ (> 100 ml/año) durante el periodo de seguimiento. En la tabla 28, se comprueba que ninguno de los índices de reversibilidad bronquial se relaciona de forma independiente con esta circunstancia.

Tabla 28. Valoración de la relación entre la respuesta a los índices de reversibilidad bronquial y el deterioro acelerado de la función pulmonar en pacientes con EPOC.

	Odds Ratio cruda (IC 95%)	p	Odds Ratio ajustada [†] (IC 95%)	p
Criterio de reversibilidad ERS/ATS	1,90 (0,932 a 3,873)	0,057	-	-
Reversibilidad FEV ₁ (criterio ERS/ATS)	2,023 (0,973 a 4,207)	0,048	1,232 (0,522 a 2,904)	0,634
Incremento FEV ₁ > 200 ml	1,699 (0,826 a 3,495)	1,106	-	-
Incremento FEV ₁ > 12% previo	1,826 (0,896 a 3,722)	0,070	-	-
Incremento FEV ₁ > 9% predicho	1,729 (0,788 a 3,793)	0,126	-	-

[†]Ajustada por sexo, edad, paquetes x año, índice de comorbilidad de Charlson y FEV₁ basal.

C. UTILIDAD PRONÓSTICA DE LA EVALUACIÓN CUANTITATIVA DE LA RESPUESTA BRONCODILATADORA

Además de la evaluación dicotómica de respuesta positiva o negativa a la prueba de broncodilatadores, a continuación se muestran los resultados de explorar el valor pronóstico de un análisis más cuantitativo, comparando los cuartiles de respuesta de los distintos índices de reversibilidad bronquial.

1. Riesgo de mortalidad

La comparación de los cuartiles de respuesta del FEV₁ a la prueba de broncodilatadores no muestra diferencias significativas en la estimación del riesgo de mortalidad (Tabla 29).

Tabla 29. Valoración de la distribución por cuartiles de los índices de reversibilidad bronquial como factores de riesgo de mortalidad

	Hazard Ratio cruda (IC 95%)	p	Hazard Ratio ajustada[†] (IC 95%)	p
Incremento FEV ₁ (valor absoluto)		0,013		0,109
Q1 (< 50 ml)	1 (ref)	-	1 (ref)	-
Q2 (50-120 ml)	0,964 (0,556 a 1,671)	0,896	1,013 (0,566 a 1,813)	0,965
Q3 (120-220 ml)	0,548 (0,295 a 1,017)	0,056	0,599 (0,313 a 1,147)	0,122
Q4 (≥ 220 ml)	0,343 (0,161 a 0,729)	0,005	0,450 (0,199 a 1,019)	0,056
Incremento FEV ₁ (% previo)		0,485		0,132
Q1 (<3,284 %)	1 (ref)	-	1 (ref)	-
Q2 (3,284-8,383 %)	0,804 (0,444 a 1,455)	0,470	1,123 (0,593 a 2,128)	0,722
Q3 (8,383-15,105 %)	0,742 (0,407 a 1,355)	0,332	0,808 (0,428 a 1,526)	0,512
Q4 (≥ 15,105 %)	0,607 (0,318 a 1,157)	0,129	0,495 (0,246 a 0,995)	0,048
Incremento FEV ₁ (% predicho)		0,033		0,135
Q1 (< 1,751 %)	1 (ref)	-	1 (ref)	-
Q2 (1,751-4,628 %)	0,787 (0,446 a 1,388)	0,408	0,816 (0,443 a 1,504)	0,515
Q3 (4,628-7,850 %)	0,813 (0,461 a 1,434)	0,474	0,901 (0,501 a 1,622)	0,729
Q4 (≥7,850 %)	0,304 (0,138 a 0,671)	0,003	0,368 (0,158 a 0,858)	0,021

[†]Ajustada por sexo, edad, paquetes x año, índice de comorbilidad de Charlson y FEV₁ basal

2. Riesgo de hospitalización por exacerbación de EPOC

En el caso de la hospitalización por exacerbación de EPOC, los tres índices de reversibilidad del FEV₁ mostraron capacidad discriminante (Tabla 30), aunque ésta mayoritariamente se limitaba a la comparación del tercer y cuarto cuartil con el primero (Figuras 24-26), por lo que su aumento de la capacidad pronóstica con respecto a la evaluación dicotómica resulta poco relevante.

Tabla 30. Valoración de la distribución por cuartiles de los índices de reversibilidad bronquial como factores de riesgo de hospitalización.

	Hazard Ratio cruda (IC 95%)	p	Hazard Ratio ajustada[†] (IC 95%)	p
Incremento FEV ₁ (valor absoluto)		<0,0001		0,001
Q1 (< 50 ml)	1 (ref)	-	1 (ref)	-
Q2 (50-120 ml)	1,141 (0,902 a 1,442)	0,271	0,852 (0,732 a 1,237)	0,713
Q3 (120-220 ml)	0,749 (0,587 a 0,956)	0,020	0,726 (0,557 a 0,946)	0,018
Q4 (≥ 220 ml)	0,591 (0,453 a 0,772)	<0,001	0,579 (0,430 a 0,779)	<0,001
Incremento FEV ₁ (% previo)		0,273		0,002
Q1 (<3,284 %)	1 (ref)	-	1 (ref)	-
Q2 (3,284-8,383 %)	0,819 (0,641 a 1,048)	0,113	0,911 (0,694 a 1,196)	0,502
Q3 (8,383-15,105 %)	0,946 (0,747 a 1,199)	0,647	0,789 (0,607 a 1,025)	0,076
Q4 (≥ 15,105 %)	0,820 (0,640 a 1,051)	0,118	0,587 (0,442 a 0,778)	<0,001
Incremento FEV ₁ (% predicho)		<0,0001		0,002
Q1 (< 1,751 %)	1 (ref)	-	1 (ref)	-
Q2 (1,751-4,628 %)	1,077 (0,857 a 1,354)	0,523	0,948 (0,735 a 1,223)	0,680
Q3 (4,628-7,850 %)	0,775 (0,606 a 0,990)	0,041	0,740 (0,567 a 0,964)	0,026
Q4 (≥7,850 %)	0,608 (0,468 a 0,790)	<0,001	0,614 (0,460 a 0,820)	0,001

[†]Ajustada por sexo, edad, paquetes x año, índice de comorbilidad de Charlson y FEV₁ basal.

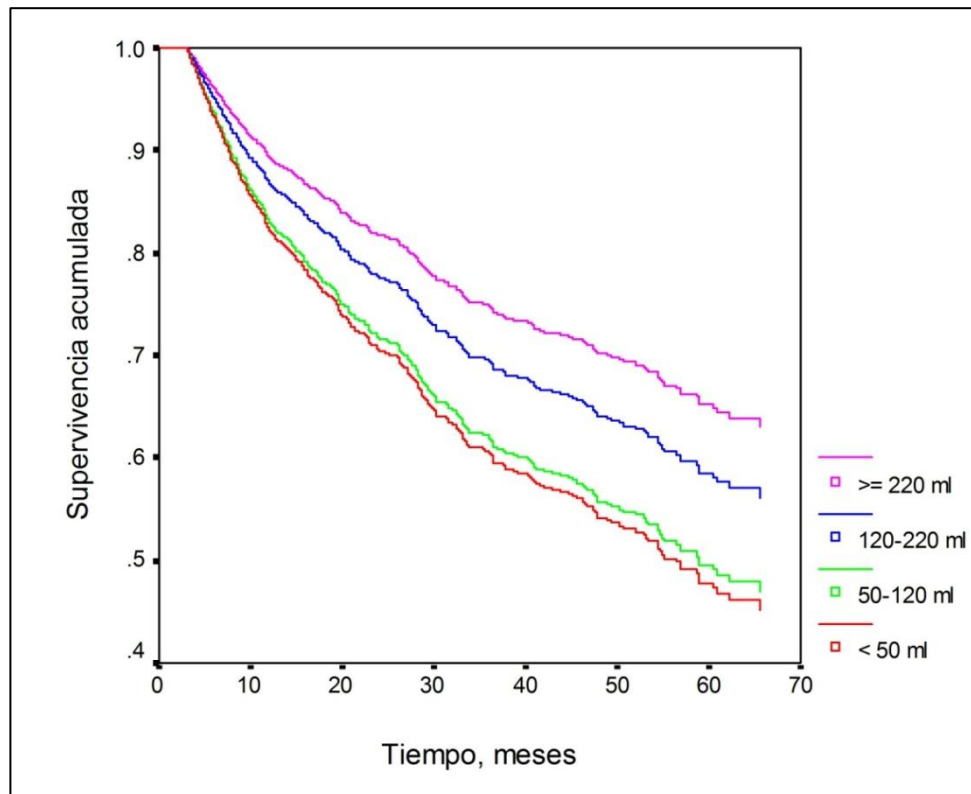


Figura 24. Tiempo libre hasta la primera hospitalización según la distribución por cuantiles del incremento del FEV₁ en la prueba de broncodilatadores en valor absoluto.

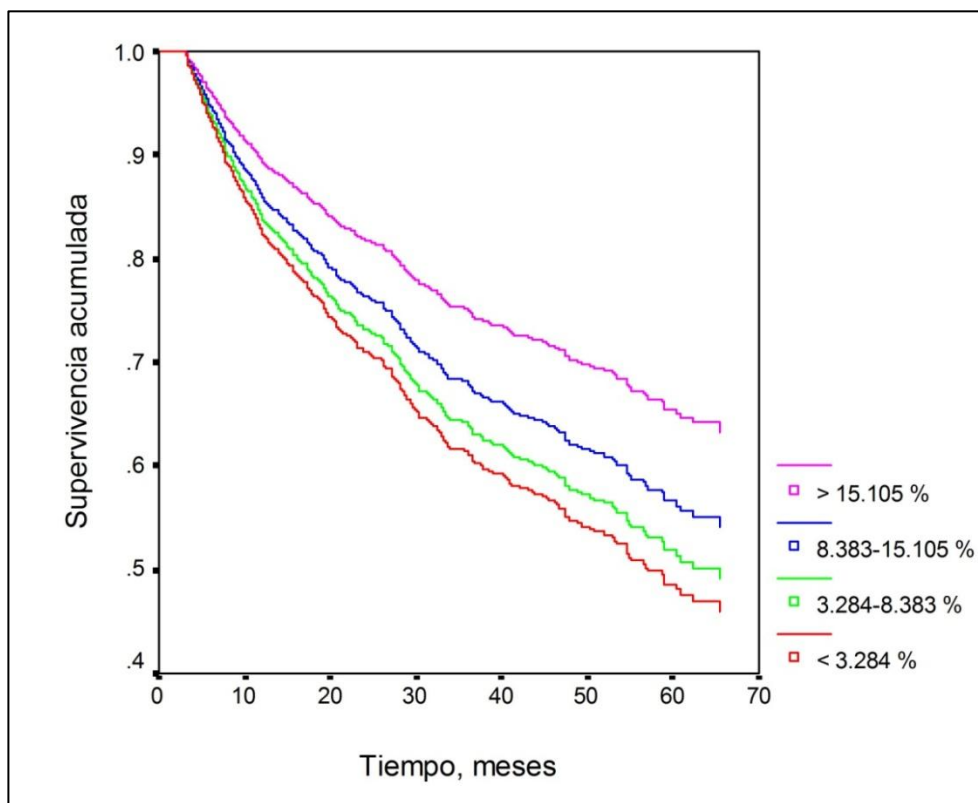


Figura 25. Tiempo libre hasta la primera hospitalización según la distribución por cuantiles del incremento del FEV₁ en la prueba de broncodilatadores como porcentaje del valor previo.

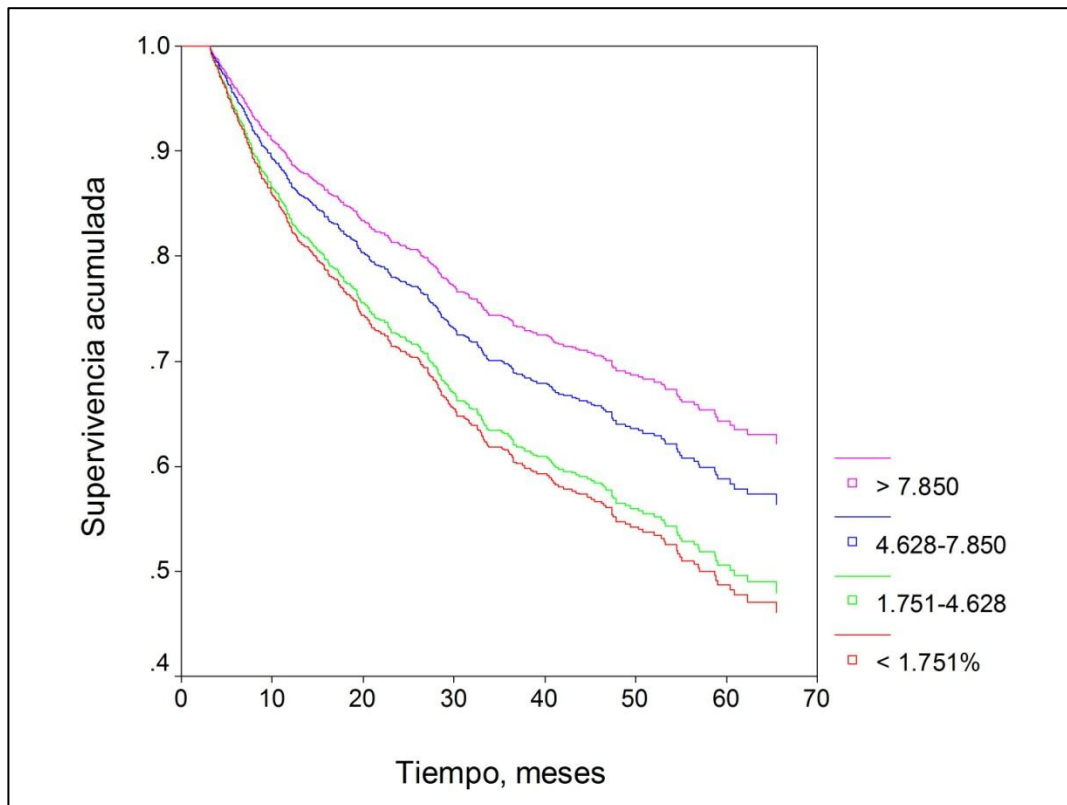


Figura 26. Tiempo libre hasta la primera hospitalización según la distribución por cuartiles del incremento del FEV₁ en la prueba de broncodilatadores como porcentaje de su valor predicho.

En la misma línea, el cuartil 4 mostró diferencias en la tasa de hospitalización con respecto a los restantes cuartiles, tanto para el incremento del FEV₁ en valor absoluto como con respecto a su valor predicho (Tabla 31). Este hallazgo también confirma el carácter dicotómico de la respuesta, puesto que no existe una diferencia escalonada entre cuartiles.

Tabla 31. Comparación de las tasas de hospitalización y de ingreso por neumonía según la distribución por cuartiles de la respuesta a la prueba de broncodilatadores de los índices de reversibilidad bronquial.

Incremento FEV₁ (valor absoluto)					
	Q1 (<50 ml)	Q2 (50-120 ml)	Q3 (120-220 ml)	Q4 (≥ 220 ml)	p
Tasa de hospitalización	0,575 ± 1,385	0,484 ± 0,958	0,388 ± 1,071	0,209 ± 0,488 †¶	<0,001
Tasa de neumonía	0,102 ± 0,621	0,064 ± 0,227	0,048 ± 0,237	0,053 ± 0,651	0,370
Incremento FEV₁ (% previo)					
	Q1 (<3.284 %)	Q2 (3,284-8,383 %)	Q3 (8,383-15,105 %)	Q4 (≥ 15,105 %)	p
Tasa de hospitalización	0,463 ± 1,130	0,389 ± 1,110	0,423 ± 1,063	0,355 ± 0,984	0,602
Tasa de neumonía	0,088 ± 0,606	0,051 ± 0,222	0,060 ± 0,254	0,066 ± 0,651	0,719
Incremento FEV₁ (% predicho)					
	Q1 (<1.751 %)	Q2 (1,751-4,628 %)	Q3 (4,628-7,850 %)	Q4 (≥7,850 %)	p
Tasa de hospitalización	0,554 ± 1,355	0,458 ± 0,951	0,424 ± 1,099	0,197 ± 0,768 †¶#	<0,001
Tasa de neumonía	0,099 ± 0,617	0,057 ± 0,199	0,052 ± 0,255	0,057 ± 0,647	0,454

Claves comparaciones entre cuartiles: † p<0.01 vs. Q1; ‡ p<0.05 vs. Q1; § p<0.01 vs. Q2;

¶ p<0.05 vs. Q2; # p<0.05 vs. Q3.

3. Deterioro anual de la función pulmonar

En la tabla 32 también se comprueba que las diferencias en el deterioro de la función pulmonar entre los diferentes cuartiles de respuesta broncodilatadora se limitan esencialmente a la comparación entre el cuarto y el primero.

Tabla 32. Comparación del deterioro anual del FEV₁ post-broncodilatador (ml/año) según la distribución en cuartiles de los distintos índices de reversibilidad bronquial.

	Q1	Q2	Q3	Q4	p
Incremento FEV ₁ (valor absoluto)	32 ± 80	35 ± 70	56 ± 94	77 ± 102 †§	<0,001
Incremento FEV ₁ (% previo)	33 ± 81	60 ± 92	44 ± 84	61 ± 93	0,030
Incremento FEV ₁ (% predicho)	32 ± 81	44 ± 80	59 ± 93	63 ± 97 ‡	0,022

Claves comparaciones entre cuartiles: † p<0.01 vs. Q1; ‡ p<0.05 vs. Q1; § p<0.01 vs. Q2; ¶ p<0.05 vs. Q2; # p<0.05 vs. Q3.

D. EVALUACIÓN DEL VALOR PRONÓSTICO DEL CAMBIO DEL Z-SCORE EN LA PRUEBA BRONCODILATADORA

Como alternativa a los índices de reversibilidad bronquial clásicos, se explora la utilidad pronóstica de explorar la prueba broncodilatadora en función del cambio en el z-score del FEV₁. Dado que para este índice no existen puntos de corte preestablecidos, se ha optado por establecerlos en los percentiles 50 y 75, tanto del incremento absoluto como porcentual. A su vez, también se valoraron las distintas combinaciones.

1. Riesgo de mortalidad

En la tabla 33 se muestra el riesgo crudo y ajustado de mortalidad para los distintos puntos de corte establecidos de la respuesta broncodilatadora basada en el cambio del z-score del FEV₁. Se comprueba que un aumento del z-score mayor del 10% (Figura 27) o la combinación de un incremento mayor de 0,457 y superior al 20% (Figura 28) permiten discriminar mortalidad.

Tabla 33 Valoración de los índices de reversibilidad bronquial basados en el cambio del z-score del FEV₁ como factores de riesgo de mortalidad.

	Hazard Ratio cruda (IC 95%)	p	Hazard Ratio ajustada[†] (IC 95%)	p
Incremento z-score FEV ₁ >0,2627 [P50]	0,457 (0,283 a 0,739)	0,001	0,663 (0,398 a 1,103)	0,113
Incremento z-score FEV ₁ >0,4670 [P75]	0,302 (0,139 a 0,657)	0,003	0,471 (0,202 a 1,099)	0,081
Incremento z-score FEV ₁ >10% previo [P50]	0,384 (0,233 a 0,634)	0,0002	0,551 (0,315 a 0,965)	0,037
Incremento z-score FEV ₁ >20% previo [P75]	0,257 (0,112 a 0,591)	0,001	0,367 (0,130 a 1,039)	0,059
Reversibilidad z-score FEV ₁ (>0,467 y >20% previo)	0,127 (0,031 a 0,515)	0,004	0,127 (0,017 a 0,918)	0,041
Reversibilidad z-score FEV ₁ (>0,467 y >10% previo)	0,307 (0,141 a 0,668)	0,003	0,478 (0,205 a 1,114)	0,087

[†]Ajustada por sexo, edad, paquetes x año, índice de comorbilidad de Charlson y FEV₁ basal.

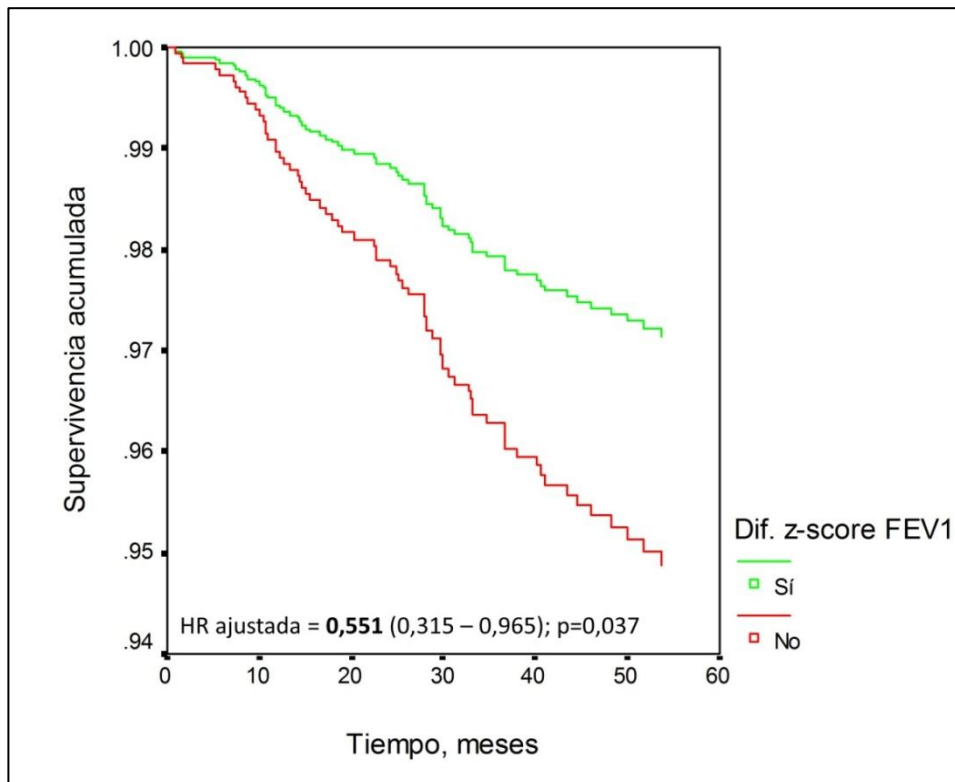


Figura 27. Curvas de supervivencia ajustada de los pacientes que en la prueba de broncodilatadores experimentan o no un incremento del z-score del FEV₁ mayor del 10% de su valor previo

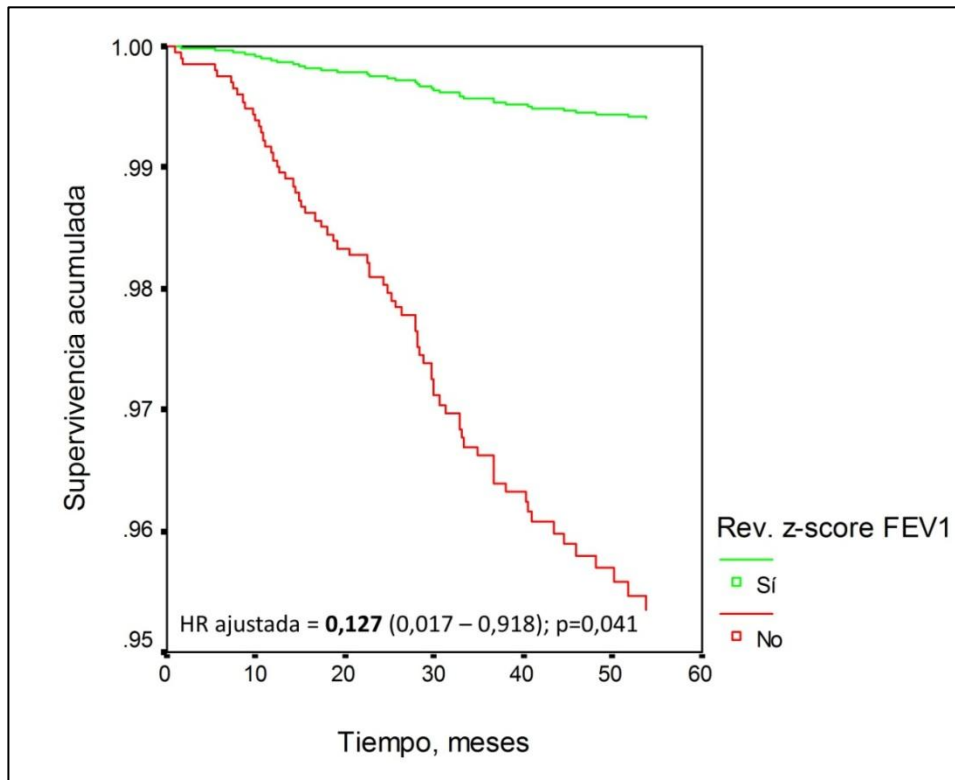


Figura 28. Curvas de supervivencia ajustada de los pacientes que en la prueba de broncodilatadores en función de la existencia de un incremento del z-score del FEV₁ mayor de 0,467 y del 20% de su valor previo

El análisis por cuartiles de la respuesta del z-score del FEV₁ a la prueba broncodilatadora no diferencia mortalidad (Tabla 34).

Tabla 34. Valoración de la distribución por cuartiles de los índices de reversibilidad basados en el z-score del FEV₁ como factores de riesgo de mortalidad

	Hazard Ratio cruda (95% IC)	p	Hazard Ratio ajustada[†] (95% IC)	p
Incremento z-score FEV ₁		0,005		0,210
Q1 (<0,1022)	1 (ref)	-	1 (ref)	-
Q2 (0,1022-0,2627)	0,804 (0,471 to 1,373)	0,425	0,772 (0,438 to 1,361)	0,371
Q3 (0,2627-0,4670)	0,580 (0,319 to 1,056)	0,075	0,708 (0,379 to 1,323)	0,279
Q4 (≥0,4670)	0,240 (0,105 to 0,548)	0,001	0,388 (0,157 to 0,957)	0,040
Incremento z-score FEV ₁ (% previo)		0,001		0,079
Q1 (<3,559 %)	1 (ref)	-	1 (ref)	-
Q2 (3,559-9,8633 %)	0,851 (0,506 to 1,432)	0,544	0,761 (0,443 to 1,310)	0,325
Q3 (9,8633-19,9217 %)	0,496 (0,267 to 0,922)	0,027	0,571 (0,300 to 1,089)	0,089
Q4 (≥19,9217 %)	0,200 (0,083 to 0,481)	<0,001	0,280 (0,095 to 0,826)	0,021

[†]Ajustada por sexo, edad, paquetes x año, índice de comorbilidad de Charlson y FEV₁ basal

Por último, se han introducido en un modelo de regresión de Cox multivariante los índices de reversibilidad del FEV₁ convencionales (Tabla 22) y basados en el z-score (Tabla 33), para determinar los predictores independientes de mortalidad. De todos ellos, el modelo ajustado por sexo, edad, paquetes x año, índice de comorbilidad de Charlson y FEV₁ basal, únicamente retuvo como predictor independiente de mortalidad al incremento del z-score del FEV₁ mayor de 0,467 y del 20% de su valor previo (*Hazard ratio* ajustada: 0,123 [0,017 a 0,891]; p=0,038).

2. Riesgo de hospitalización

Todos los índices de reversibilidad bronquial basados en el cambio del z-score del FEV₁ mostraron capacidad para discriminar riesgo de hospitalización por exacerbación de EPOC (Tabla 35, Figuras 29-34).

Tabla 35. Valoración de los índices de reversibilidad bronquial basados en el cambio del z-score del FEV₁ como factores de riesgo de hospitalización por exacerbación de EPOC.

	Hazard Ratio cruda (IC 95%)	p		Hazard Ratio ajustada[†] (IC 95%)	p
Incremento z-score FEV ₁ >0,2627 [P50]	0,609 (0,510 a 0,727)	<0,001		0,731 (0,600 a 0,892)	0,002
Incremento z-score FEV ₁ >0,4670 [P75]	0,508 (0,400 a 0,644)	<0,001		0,632 (0,486 a 0,823)	0,001
Incremento z-score FEV ₁ >10% previo [P50]	0,556 (0,465 a 0,666)	<0,001		0,706 (0,573 a 0,869)	0,001
Incremento z-score FEV ₁ >20% previo [P75]	0,444 (0,346 a 0,568)	<0,001		0,716 (0,538 a 0,952)	0,021
Reversibilidad z-score FEV ₁ (>0,467 y >20% previo)	0,445 (0,331 a 0,597)	<0,001		0,631 (0,457 a 0,873)	0,005
Reversibilidad z-score FEV ₁ (>0,467 y >10% previo)	0,510 (0,402 a 0,648)	<0,001		0,643 (0,494 a 0,837)	0,001

[†]Ajustada por sexo, edad, paquetes x año, índice de comorbilidad de Charlson y FEV1 basal.

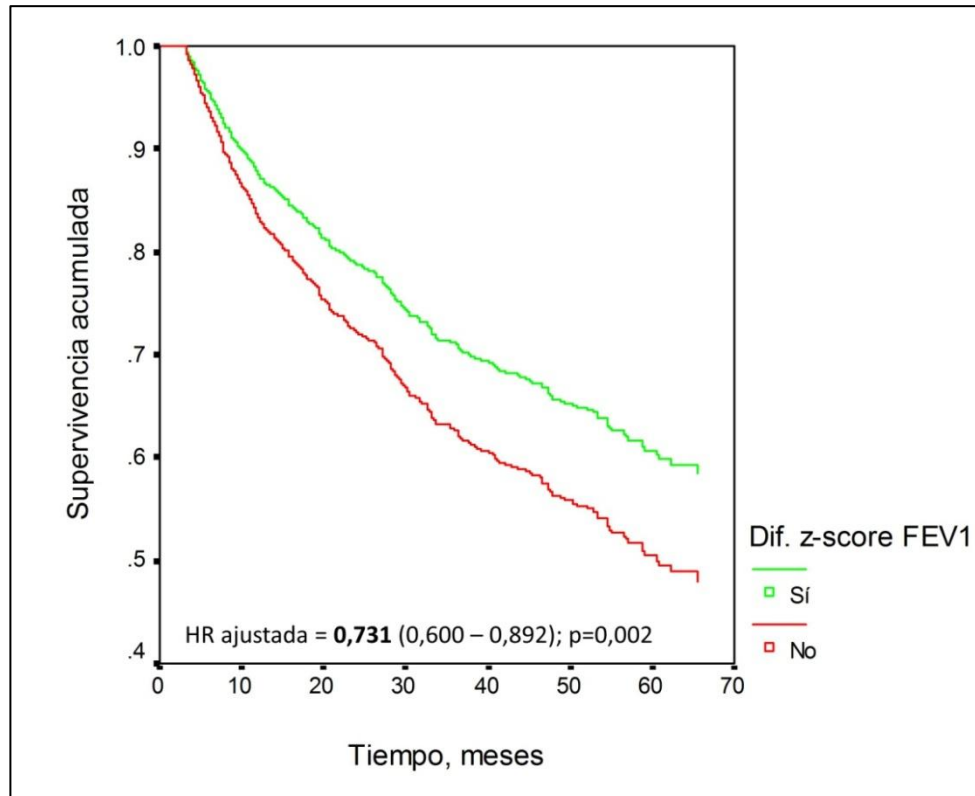


Figura 29. Curvas ajustadas de tiempo libre hasta la primera hospitalización en función de la existencia de un incremento del z-score del FEV₁ mayor del percentil 50 (0,2627).

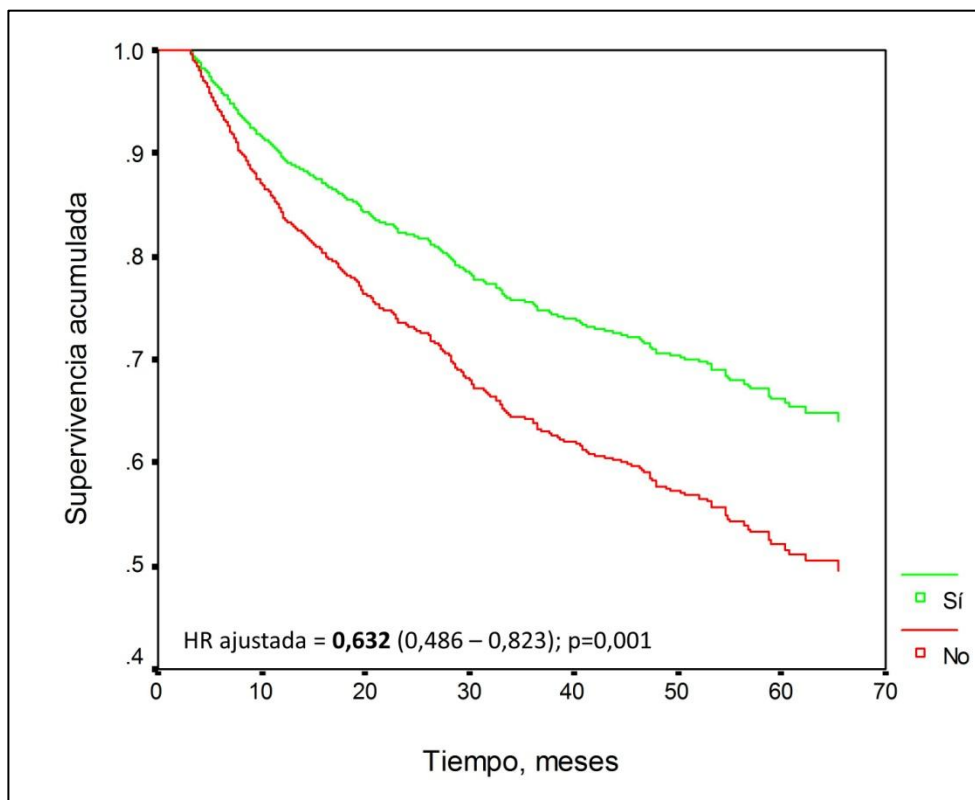


Figura 30. Curvas ajustadas de tiempo libre hasta la primera hospitalización en función de la existencia de un incremento del z-score del FEV₁ mayor del percentil 75 (0,4670).

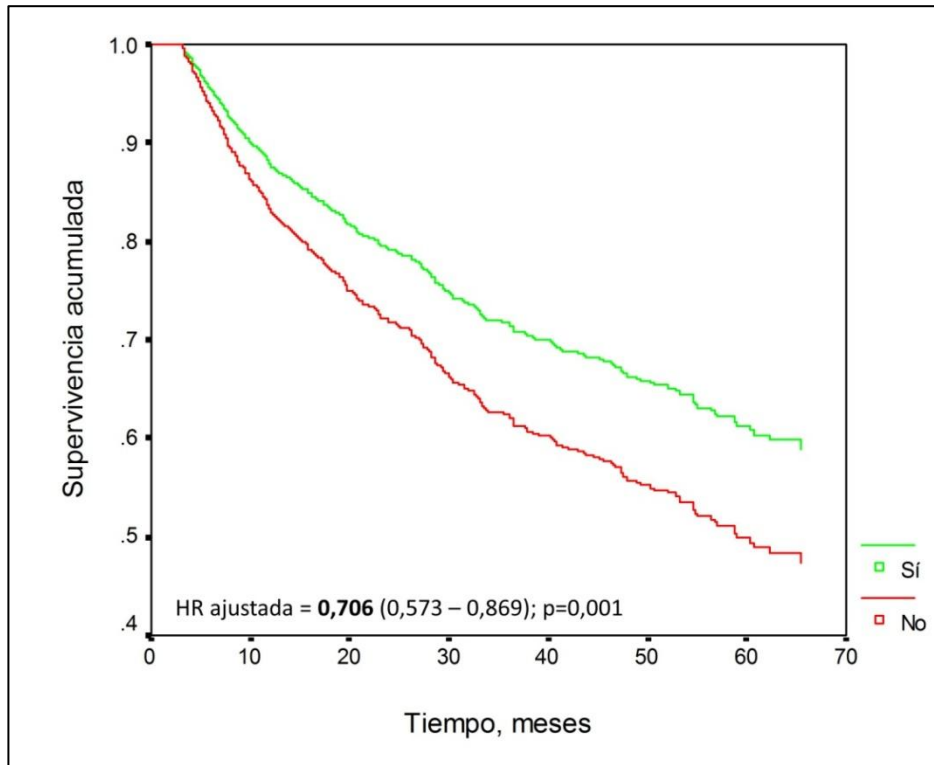


Figura 31. Curvas ajustadas de tiempo libre hasta la primera hospitalización en función de la existencia de un incremento del z-score del FEV₁ mayor del 10% del valor previo

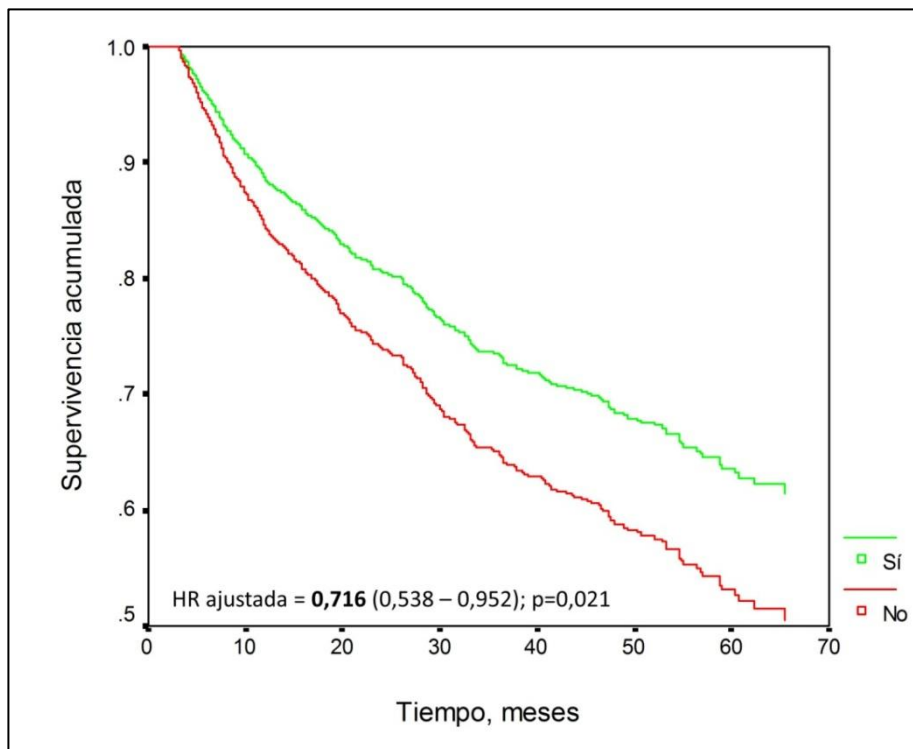


Figura 32. Curvas ajustadas de tiempo libre hasta la primera hospitalización en función de la existencia de un incremento del z-score del FEV₁ mayor del 20% del valor previo

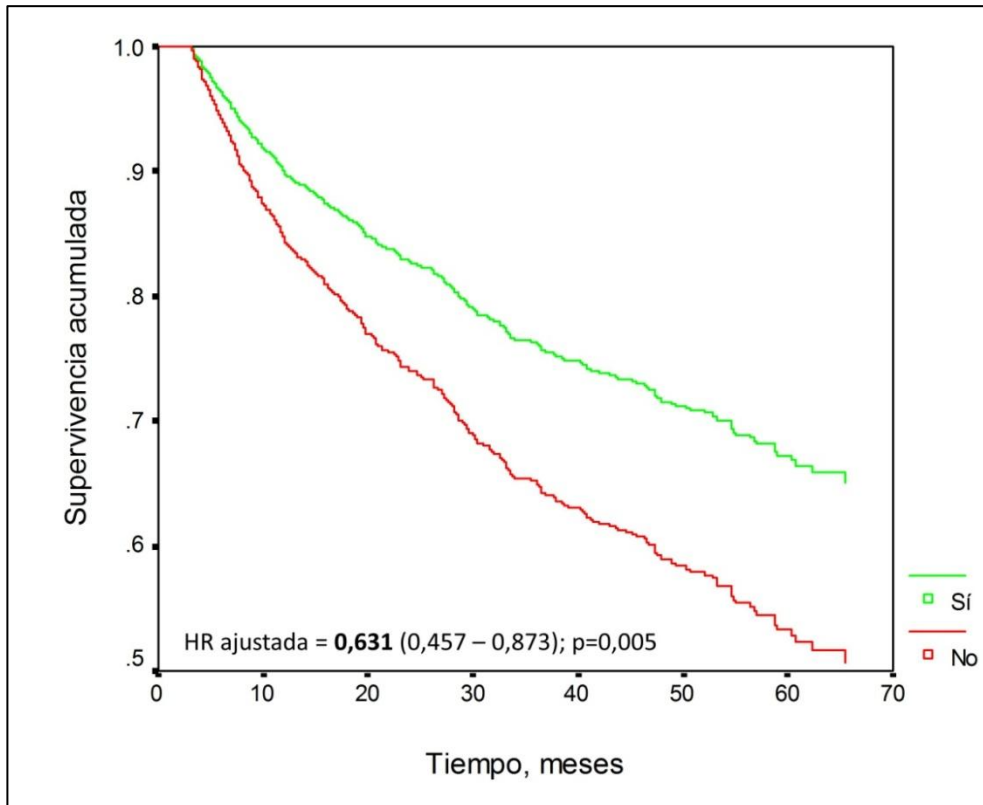


Figura 33. Curvas ajustadas de tiempo libre hasta la primera hospitalización en función de la existencia de un incremento del z-score del FEV₁ mayor de 0,467 y del 20% de su valor previo

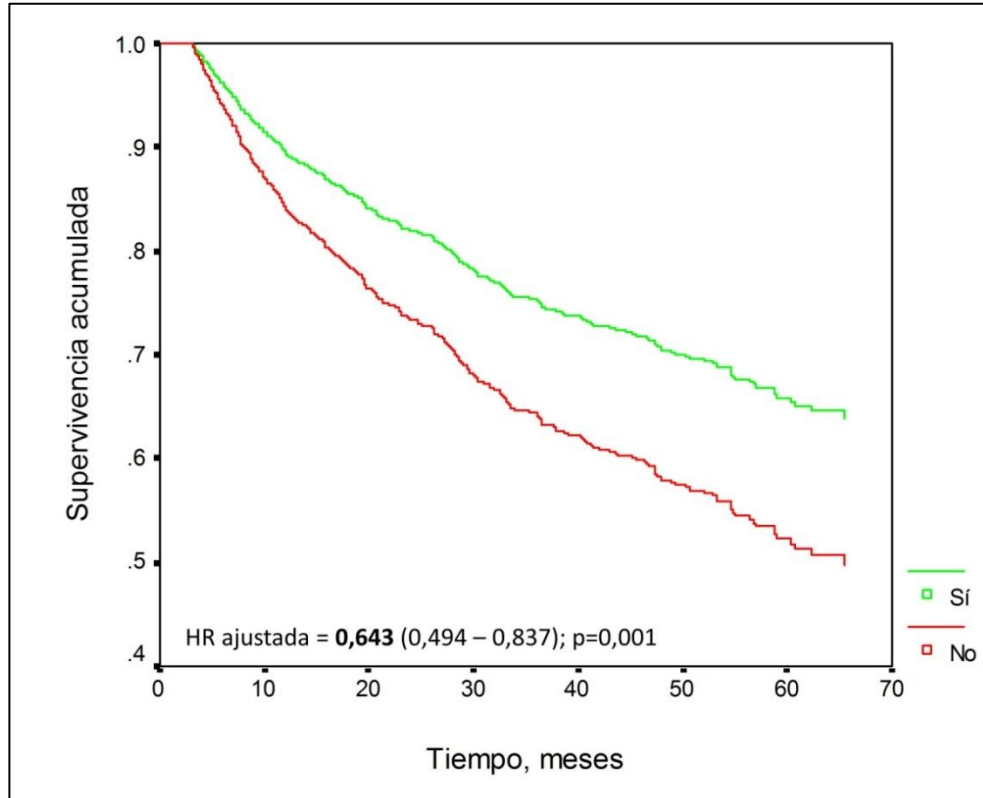


Figura 34. Curvas ajustadas de tiempo libre hasta la primera hospitalización en función de la existencia de un incremento del z-score del FEV₁ mayor de 0,467 y del 10% de su valor previo

Resultados

La comparación por cuartiles también mostró diferencias en el riesgo de hospitalización (Tabla 36), aunque en el caso del incremento de z-score del FEV₁ en valor absoluto se limitaban a la comparación entre el cuarto y el primer cuartil (Figura 35). En el caso del incremento del z-score como porcentaje del valor previo, los cuartiles de respuesta cuatro y tres mostraron un menor riesgo de hospitalización que los pacientes localizados en el primer cuartil (Figura 36).

Tabla 36. Valoración de la distribución por cuartiles de los índices de reversibilidad basados en el z-score del FEV₁ como factores de riesgo de hospitalización por exacerbación de EPOC.

		Hazard Ratio cruda (95% IC)	p	Hazard Ratio ajustada[†] (95% IC)	p
Incremento z-score FEV ₁		<0,0001		0,002	
	Q1 (<0,1022)	1 (ref)	-	1 (ref)	-
	Q2 (0,1022-0,2627)	1,073 (0,858 a 1,343)	0,537	0,888 (0,692 a 1,141)	0,353
	Q3 (0,2627-0,4670)	0,792 (0,622 a 1,009)	0,059	0,799 (0,613 a 1,042)	0,097
	Q4 (≥0,4670)	0,484 (0,369 a 0,636)	<0,001	0,564 (0,417 a 0,762)	<0,001
Incremento z-score FEV ₁ (% previo)		<0,0001		0,003	
	Q1 (<3,559 %)	1 (ref)	-	1 (ref)	-
	Q2 (3,559-9,8633 %)	0,953 (0,763 a 1,189)	0,668	0,806 (0,631 a 1,029)	0,083
	Q3 (9,8633-19,9217 %)	0,724 (0,572 a 0,917)	0,007	0,682 (0,525 a 0,886)	0,004
	Q4 (≥19,9217 %)	0,392 (0,297 a 0,517)	<0,001	0,583 (0,425 a 0,800)	0,001

[†]Ajustada por sexo, edad, paquetes x año, índice de comorbilidad de Charlson y FEV₁ basal.

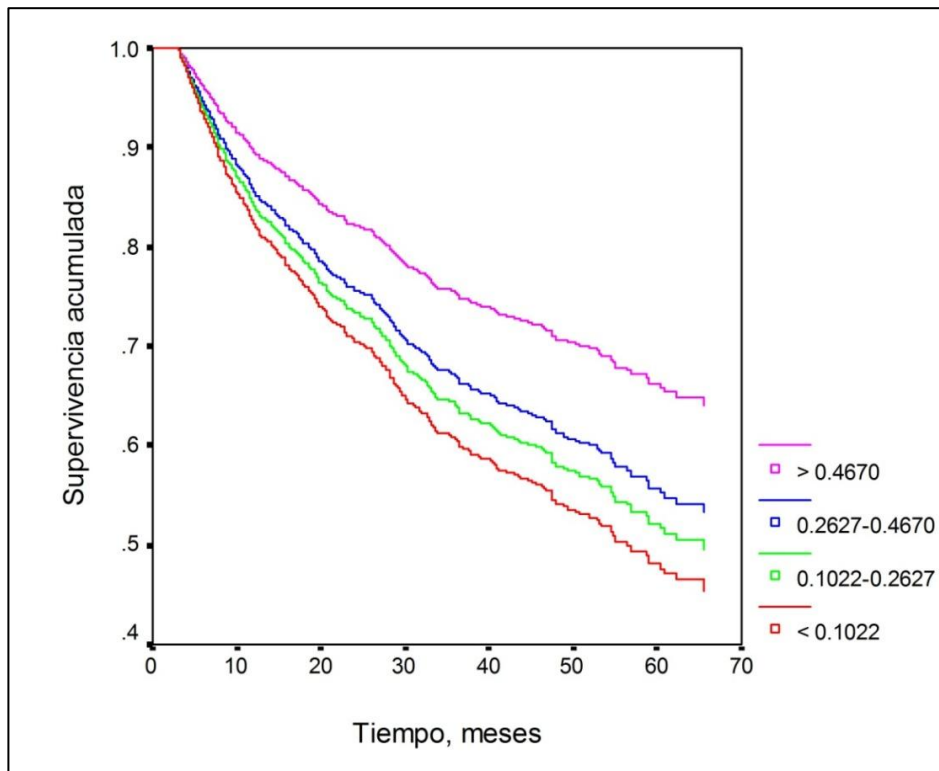


Figura 35. Curvas ajustadas de tiempo libre hasta la primera hospitalización en función de la distribución por cuantiles del incremento del z-score del FEV₁ durante la prueba de broncodilatadores.

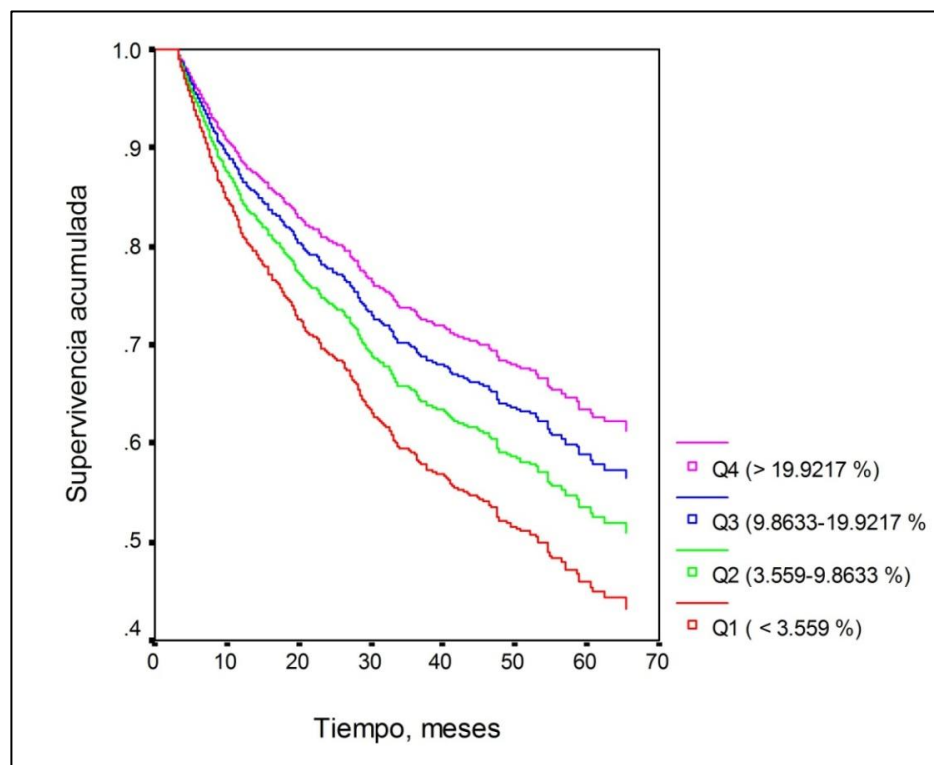


Figura 36. Curvas ajustadas de tiempo libre hasta la primera hospitalización en función de la distribución por cuantiles del incremento del z-score del FEV₁, expresado como porcentaje del valor previo, durante la prueba de broncodilatadores.

Resultados

En este caso, el análisis de regresión de Cox multivariable, ajustada para edad, sexo, paquetes x año, Charlson y FEV₁ basal, de todas las variables con capacidad de predicción (Tablas 23 y 35), identificó como único predictor independiente al incremento del FEV₁ mayor del 12% previo (*Hazard ratio* ajustada: 0,615 [0,496-0,764]; p<0,001).

Por último, la respuesta broncodilatadora basada en los puntos de corte preestablecidos para el cambio del z-score del FEV₁ también permitió diferenciar la tasa de hospitalizaciones y de ingresos por neumonía. Los pacientes con una respuesta positiva a la prueba broncodilatadora presentaban menos hospitalizaciones por exacerbación de EPOC (Tabla 37) y menos ingresos hospitalarios por neumonía (Tabla 38).

Tabla 37. Comparación de las tasas de hospitalización en función de la respuesta a la prueba broncodilatadora valorada por índices de reversibilidad basados en el z-score del FEV₁.

	Positiva	Negativa	p
Incremento z-score FEV ₁ >0,2627 [P50]	0,269 ± 0,891	0,551 ± 1,217	<0,001
Incremento z-score FEV ₁ >0,4670 [P75]	0,160 ± 0,727	0,494 ± 1,157	<0,001
Incremento z-score FEV ₁ >10% previo [P50]	0,224 ± 0,786	0,596 ± 1,276	<0,001
Incremento z-score FEV ₁ >20% previo [P75]	0,165 ± 0,811	0,495 ± 1,140	<0,001
Reversibilidad z-score FEV ₁ (>0,467 y >20% previo)	0,135 ± 0,750	0,470 ± 1,125	<0,001
Reversibilidad z-score FEV ₁ (>0,467 y >10% previo)	0,161 ± 0,730	0,492 ± 1,156	<0,001

Tabla 38. Comparación de las tasas de hospitalización por neumonía en función de la respuesta a la prueba broncodilatadora valorada por índices de reversibilidad basados en el z-score del FEV₁.

	Positiva	Negativa	p
Incremento z-score FEV ₁ >0,2627 [P50]	0,044 ± 0,480	0,088 ± 0,470	0,065
Incremento z-score FEV ₁ >0,4670 [P75]	0,048 ± 0,643	0,072 ± 0,404	0,363
Incremento z-score FEV ₁ >10% previo [P50]	0,043 ± 0,473	0,089 ± 0,476	0,051
Incremento z-score FEV ₁ >20% previo [P75]	0,022 ± 0,132	0,081 ± 0,542	0,001
Reversibilidad z-score FEV ₁ (>0,467 y >20% previo)	0,013 ± 0,085	0,078 ± 0,522	<0,001
Reversibilidad z-score FEV ₁ (>0,467 y >10% previo)	0,048 ± 0,646	0,072 ± 0,404	0,378

La comparación de los cuartiles de respuesta del z-score no diferenció la tasa de neumonías y sólo se detectaron diferencias en la tasa de hospitalización entre el primer y los últimos cuartiles (Tabla 39).

Tabla 39. Comparación de las tasas de hospitalización y de ingreso por neumonía según la distribución por cuartiles de los índices de reversibilidad bronquial basados en el z-score del FEV₁.

Incremento z-score FEV ₁ (valor absoluto)					
	Q1 (<0,1022)	Q2 (0,1022-0,2627)	Q3 (0,2627-0,4670)	Q4 (≥0,4670)	p
Tasa de hospitalización	0,0592 ± 1,390	0,510 ± 1,013	0,381 ± 1,023	0,160 ± 0,727 †§#	<0,001
Tasa de neumonía	0,103 ± 0,619	0,073 ± 0,242	0,041 ± 0,218	0,048 ± 0,643	0,239
Incremento z-score FEV ₁ (% previo)					
	Q1 (<3,559 %)	Q2 (3,559-9,8633 %)	Q3 (9,8633-19,9217%)	Q4 (≥19,9217 %)	p
Tasa de hospitalización	0,666 ± 1,446	0,523 ± 1,080	0,295 ± 0,758 †¶	0,165 ± 0,810 †§	<0,001
Tasa de neumonía	0,111 ± 0,622	0,068 ± 0,262	0,064 ± 0,654	0,022 ± 0,132 ‡	0,067

Claves comparaciones entre cuartiles: † p<0.01 vs. Q1; ‡ p<0.05 vs. Q1; § p<0.01 vs. Q2; ¶ p<0.05 vs. Q2; # p<0.05 vs. Q3.

3. Deterioro de la función pulmonar

Se identifica una débil relación entre el cambio del z-score del FEV₁ durante la prueba de broncodilatadores y el deterioro anual del FEV₁ (Tabla 40, Figuras 37 y 38).

Tabla 40. Relación entre los índices de reversibilidad bronquial basados en el z-score del FEV₁ y las tasas de deterioro de la función pulmonar.

	Declinar anual del FEV ₁ post-broncodilatador, ml/año	Declinar anual de la FVC post-broncodilatador, ml/año
Δ z-score FEV ₁	r=0,138; p=0,002	r=0,078; p=0,094
Δ z-score FEV ₁ (% basal)	r=0,140; p=0,002	r=0,088; p=0,061

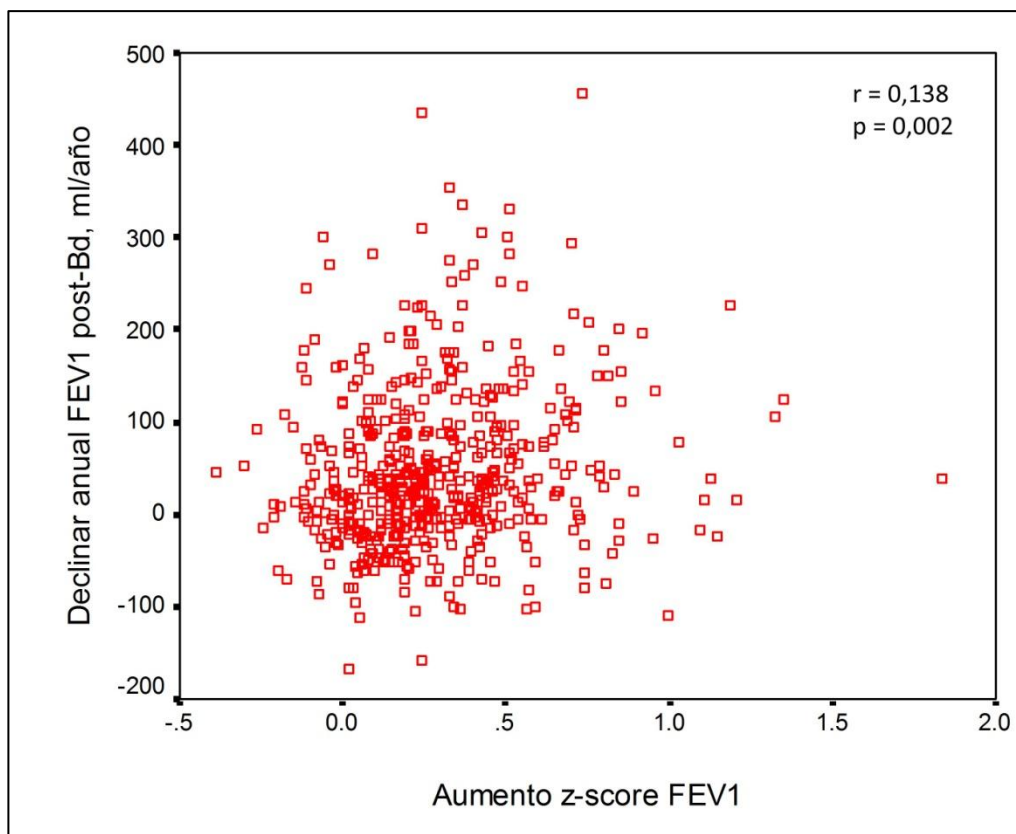


Figura 37. Relación entre el cambio del z-score FEV₁ durante la prueba de broncodilatadores y el deterioro anual del FEV₁ post-broncodilatador.

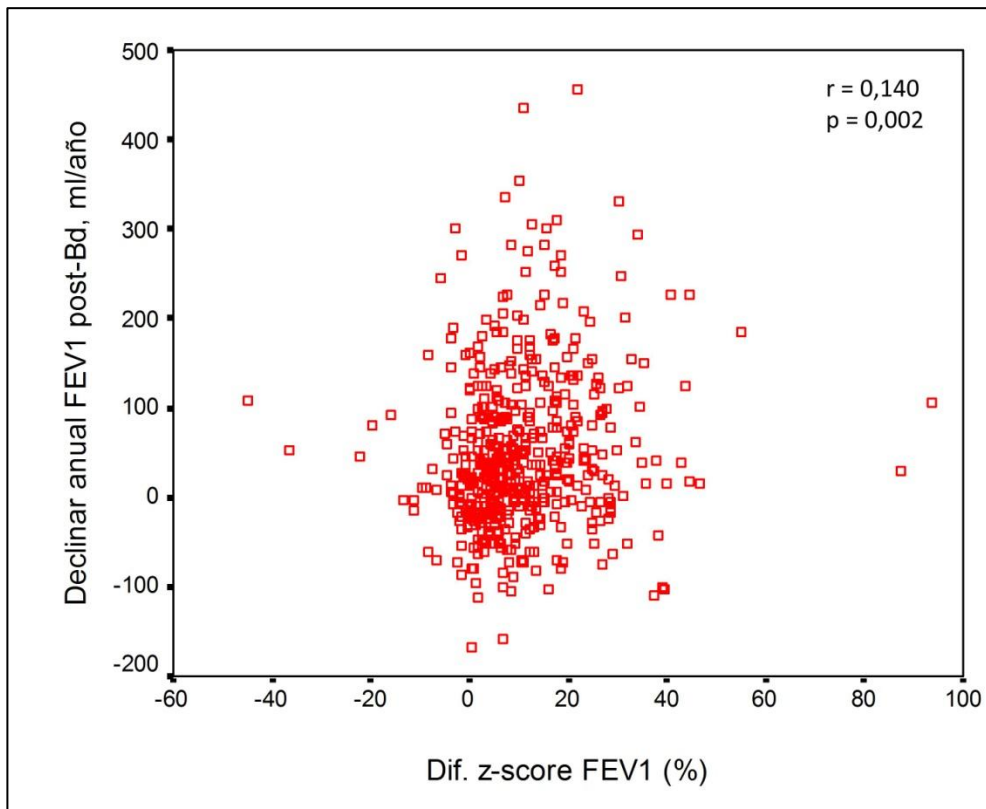


Figura 38. Relación entre el porcentaje de cambio del z-score FEV₁ durante la prueba de broncodilatadores y el deterioro anual del FEV₁ post-broncodilatador

En general, se comprobó que los pacientes que tenían una respuesta positiva a la prueba broncodilatadora, evaluada mediante el cambio en el z-score del FEV₁, experimentaban una mayor pérdida anual de la función pulmonar (Tabla 41). De igual modo, aquellos pacientes con una respuesta broncodilatadora de mayor magnitud, también presentaban una caída de la función pulmonar más acusada (Tabla 42).

Tabla 41. Comparación de las tasas de deterioro anual del FEV₁ (ml/año) según la respuesta a la prueba broncodilatadora evaluada mediante los índices de reversibilidad bronquial basados en el z-score del FEV₁

	Positiva	Negativa	p
Incremento z-score FEV ₁ >0,2627 [P50]	64 ± 95	37 ± 80	0,001
Incremento z-score FEV ₁ >0,4670 [P75]	73 ± 97	43 ± 84	0,002
Incremento z-score FEV ₁ >10% previo [P50]	70 ± 99	34 ± 76	<0,001
Incremento z-score FEV ₁ >20% previo [P75]	69 ± 95	45 ± 86	0,015
Reversibilidad z-score FEV ₁ (>0,467 y >20% previo)	74 ± 101	45 ± 85	0,011
Reversibilidad z-score FEV ₁ (>0,467 y >10% previo)	73 ± 98	43 ± 84	0,002

Tabla 42. Comparación del deterioro anual del FEV₁ (ml/año) según la distribución en cuartiles de los índices de reversibilidad bronquial basados en el z-score del FEV₁

	Q1	Q2	Q3	Q4	p
Incremento z-score FEV ₁	33 ± 80	41 ± 80	56 ± 92	73 ± 97 †¶	0,002
Incremento z-score FEV ₁ (% previo)	31 ± 76	36 ± 74	71 ± 102 †§	69 ± 95 †¶	<0,001

Claves comparaciones entre cuartiles: † p<0.01 vs. Q1; ‡ p<0.05 vs. Q1; § p<0.01 vs. Q2; ¶ p<0.05 vs. Q2; # p<0.05 vs. Q3.

Cuando se analizaron específicamente los indicadores de reversibilidad bronquial relacionados con la presencia de un deterioro acelerado del FEV₁ (caída anual > 100 ml), sólo un incremento del z-score del FEV₁ mayor del 10% fue retenido como predictor independiente (Tabla 43).

Tabla 43. Valoración de los índices de reversibilidad bronquial basados en el z-score del FEV₁ para la identificación de deterioro acelerado de la función pulmonar

	Odds Ratio cruda (IC 95%)	p	Odds Ratio ajustada[†] (IC 95%)	p
Incremento z-score FEV ₁ >0,2627 [P50]	2,491 (1,140 a 5,444)	0,014	1,496 (0,402 a 5,563)	0,548
Incremento z-score FEV ₁ >0,4670 [P75]	1,668 (0,792 a 3,512)	0,126	-	-
Incremento z-score FEV ₁ >10% previo [P50]	2,523 (1,154 a 5,513)	0,013	2,600 (1,103 a 6,131)	0,029
Incremento z-score FEV ₁ >20% previo [P75]	1,048 (0,465 a 2,361)	0,525	-	-
Reversibilidad z-score FEV ₁ (>0,467 y >20% previo)	1,369 (0,584 a 3,210)	0,300	-	-
Reversibilidad z-score FEV ₁ (>0,467 y >10% previo)	1,691 (0,803 a 3,560)	0,119	-	-

[†]Ajustada para sexo, edad, paquetes x año, índice de comorbilidad de Charlson y FEV₁ basal

E. VALOR DIAGNÓSTICO DEL FEV₆ EN LA PRUEBA DE BRONCODILATADORES

El último objetivo planteado en el presente proyecto consiste en evaluar la rentabilidad diagnóstica del FEV₆ como alternativa a la FVC en la evaluación de la respuesta broncodilatadora según los criterios ERS/ATS convencionales.

Inicialmente, se comprobó que existía una relación significativa entre el cambio experimentado por la FVC y el FEV₆ durante la prueba broncodilatadora, considerados tanto en valor absoluto ($r=0,892$; $p<0,001$) (Figura 39) como en porcentaje del valor previo ($r=0,901$; $p<0,001$) (Figura 40).

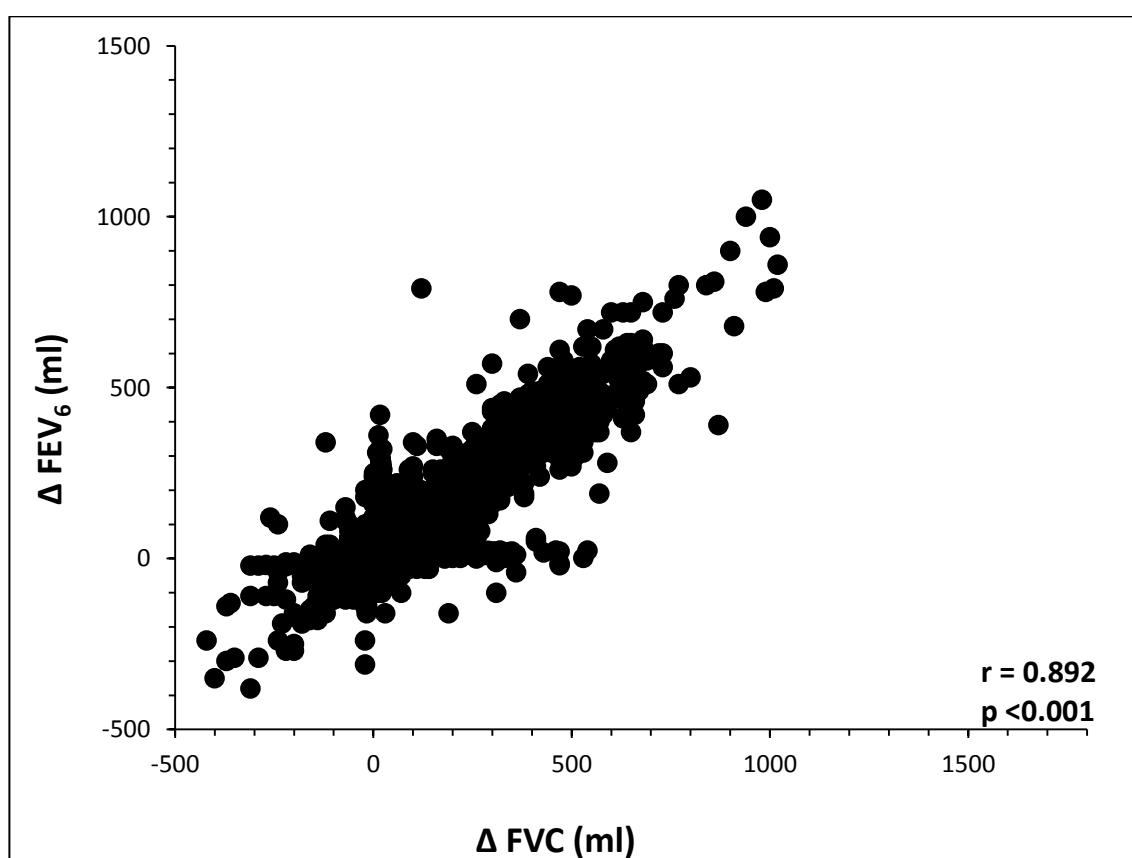


Figura 39. Relación entre el cambio en valor absoluto de la capacidad vital forzada (FVC) y del volumen espiratorio forzado a los seis segundos (FEV₆) durante la prueba broncodilatadora.

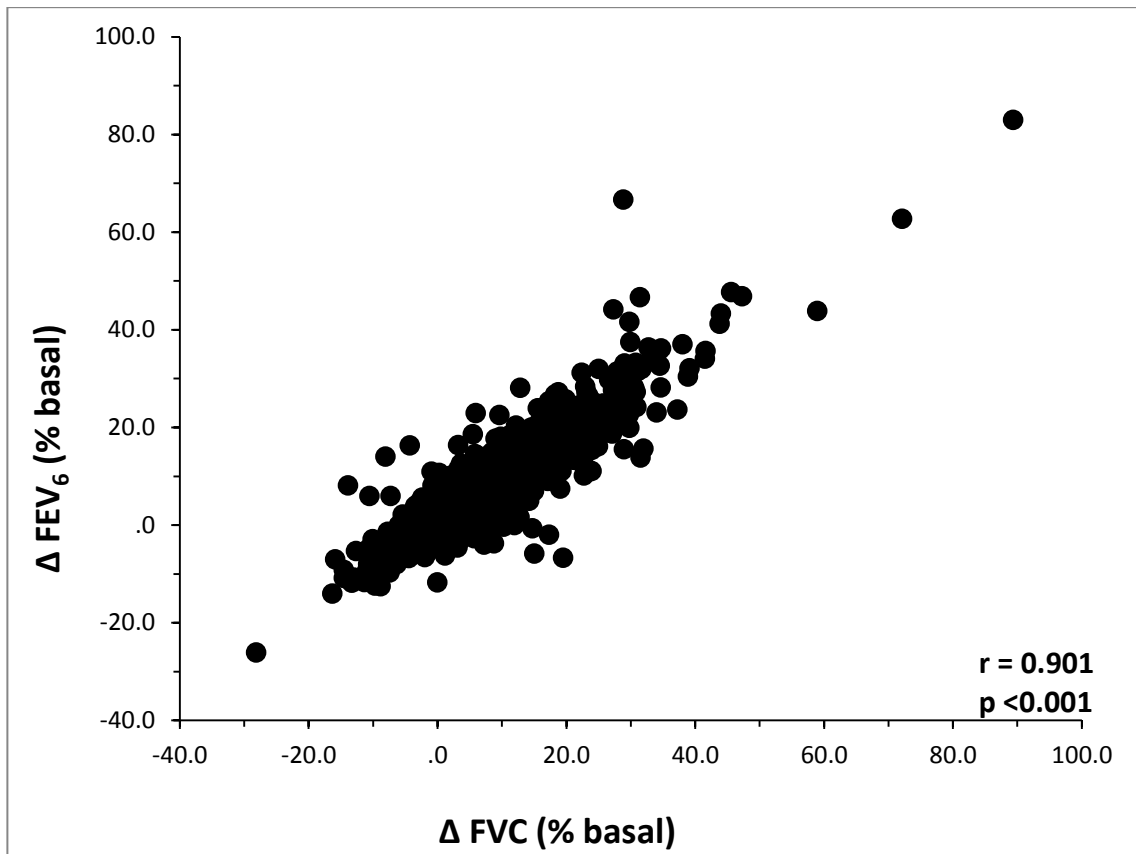


Figura 40. Relación entre el porcentaje de cambio de la capacidad vital forzada (FVC) y del volumen espiratorio forzado a los seis segundos (FEV₆) durante la prueba broncodilatadora.

El análisis de concordancia entre los cambios de ambas variable espirométricas durante la prueba de broncodilatadores mostró unos intervalos de concordancia bastante contenidos (-166 a 153 ml y -6,6 a 7,0%) (Figuras 41 y 42).

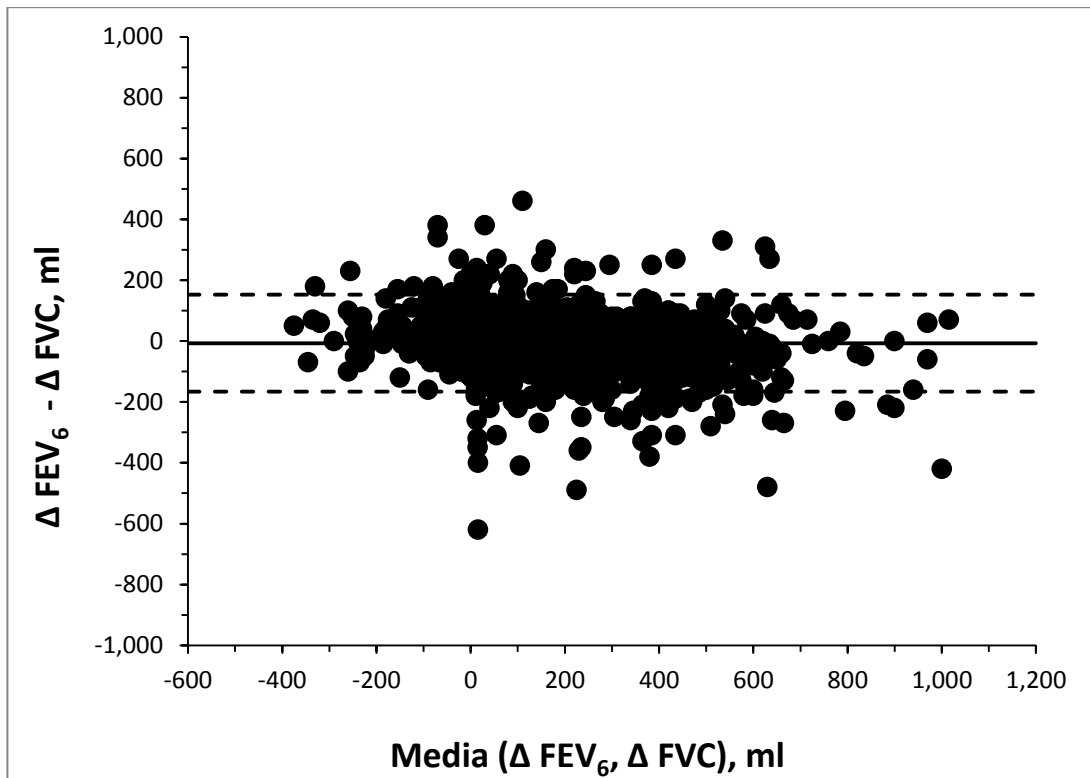


Figura 41. Representación de Bland-Altman entre la media y la diferencia en los cambios en valor absoluto experimentados por la FVC y el FEV₆ durante la prueba broncodilatadores

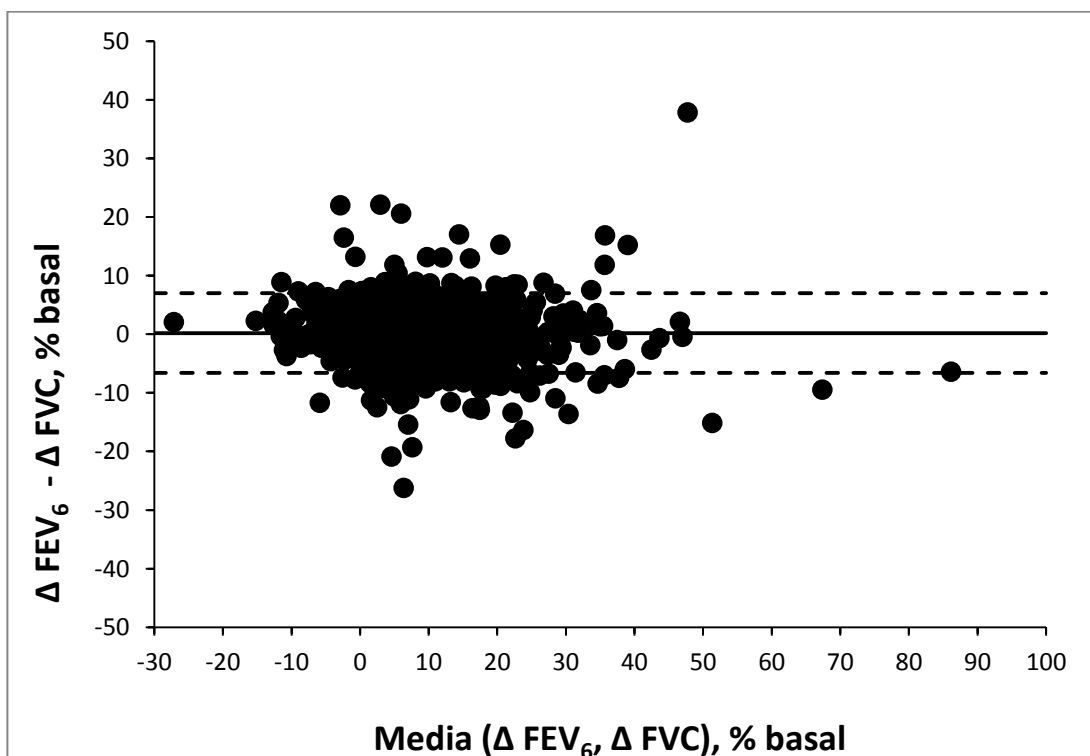


Figura 42. Representación de Bland-Altman entre la media y la diferencia en los porcentajes de cambio experimentados por la FVC y el FEV₆ durante la prueba broncodilatadores

En función de la relación entre ambos parámetros (Figuras 39 y 40), mediante un modelo de regresión lineal, se determinaron los valores de FEV₆ correspondientes a un incremento de la FVC de 200 ml o del 12%. Al aplicar dicho modelo, se comprobó que los equivalentes más adecuados de FEV₆ son un aumento mayor de 190 ml o superior al 12% del valor previo.

Según estos puntos de corte, la evaluación de la reversibilidad bronquial mediante el FEV₆ mantuvo una elevada concordancia con la establecida a partir de la FVC, tanto para este parámetro aislado (índice kappa 0,777 ± 0,021) como para la interpretación basada en la FVC o el FEV₁ (índice kappa 0,886 ± 0,013).

Por último, en la tabla 44 se muestra la rentabilidad diagnóstica de la interpretación de la prueba de broncodilatadores mediante los criterios convencionales ERS/ATS cuando se utiliza el FEV₆ en lugar de la FVC. Se comprueba que esta aproximación permite obtener una sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo superiores al 90%.

Tabla 44. Rentabilidad diagnóstica del volumen espiratorio forzado a los seis segundos (FEV₆) como alternativa a la capacidad vital forzada (FVC) en la prueba de broncodilatadores

		Criterio ERS/ATS (FEV ₁ o FVC)		Total
		Positivo	Negativo	
Criterio alternativo (FEV ₁ o FEV ₆)	Positivo	405	23	428
	Negativo	45	896	941
Total		450	919	1369
Pacientes diagnosticados correctamente		95,03 %	93,71 – 96,10 %	
Sensibilidad		90,00 %	86,76 – 92,54 %	
Especificidad		97,50 %	96,21 – 98,37 %	
Valor predictivo positivo		94,63 %	91,93 – 96,49 %	
Valor predictivo negativo		95,22 %	93,60 – 96,45 %	
Cociente de probabilidades positivo		35,96	23,99 – 53,90	
Cociente de probabilidades negativo		0,10	0,08 – 0,14	

V. DISCUSIÓN

A. DISCUSIÓN DEL MÉTODO

Algunos aspectos metodológicos de nuestro estudio requieren un comentario específico:

1. Criterio diagnóstico de EPOC

De forma convencional, se define a la EPOC como una enfermedad frecuente, prevenible y tratable, caracterizada por la presencia de unos síntomas respiratorios y una limitación del flujo aéreo persistentes, que se deben a anomalías bronquiales o alveolares causadas generalmente por una exposición importante a partículas o gases nocivos (1). Por tanto, el diagnóstico de esta enfermedad debe establecerse ante la verificación de limitación al flujo aéreo acompañada de síntomas respiratorios o antecedentes de exposición a factores de riesgo.

Esto resulta particularmente importante, puesto que los síntomas (disnea, tos o aumento del esputo) determinan la percepción del paciente sobre la gravedad de su enfermedad, y por tanto, condicionan en gran medida su calidad de vida. Además, suponen la principal diana terapéutica, al margen del abandono del tabaco y la oxigenoterapia, que hasta el momento han sido las dos únicas actuaciones capaces de frenar la progresión de la enfermedad. Este aspecto resulta particularmente destacado y supone una diferencia de nuestro estudio con otros análisis epidemiológicos en los que el diagnóstico de EPOC fue directamente asumido ante la identificación de limitación al flujo aéreo (41). El requerimiento de la presencia de síntomas respiratorios que desencadenen un diagnóstico clínico de EPOC supone una mayor garantía en la selección de los pacientes, le confiere un carácter de muestra clínica a nuestros pacientes y resulta más concordante con la definición de EPOC vigente en la actualidad. Aunque la mayoría de las definiciones de la EPOC vigentes actualmente comparten elementos conceptuales muy similares, en las últimas décadas han surgido multitud de

criterios diagnósticos con algunas diferencias en los parámetros utilizados y los puntos de corte espirométricos que podrían tener cierta relevancia clínica.

Uno de los aspectos más debatidos ha sido la utilización de los valores pre- o post-broncodilatador para diagnosticar la EPOC. En este sentido, Johannessen et al (221) comprobaron, sobre una muestra poblacional de 2235 sujetos entre 26 y 82 años, que la prevalencia de la EPOC disminuye un 27 % al utilizar la espirometría post-broncodilatador. También cabe mencionar el trabajo de Schermer et al (222), quienes tras comparar la rentabilidad del cociente FEV₁/FVC pre- y post-broncodilatador en 14056 espirometrías obstructivas, concluyeron que los valores basales originan una elevada tasa de falsos positivos. Debido a ello, hoy por hoy, para establecer el diagnóstico de EPOC, se recomienda utilizar la espirometría post-broncodilatador ya que que atenúa el efecto de la reversibilidad (223). En concordancia con las recomendaciones internacionales vigentes, los pacientes de nuestro estudio se seleccionaron en función del cociente FEV₁/FVC post-broncodilatador, aunque esta circunstancia posiblemente habrá contribuido a la identificación de una menor respuesta broncodilatadora.

Asumida la conveniencia de utilizar los valores espirométricos post-broncodilatador, la siguiente cuestión que se plantea se refiere a la decisión de utilizar un criterio fijo (FEV₁/FVC post-broncodilatador < 0,7) frente al límite inferior de la normalidad (LLN o *lower limit of normality*), el cual se determina a partir de las ecuaciones de referencia y corresponde al percentil cinco del valor predicho o a su valor menos el producto de la desviación estándar de sus residuales por 1,645. La dependencia de la edad del cociente FEV₁/FVC ha sido ampliamente demostrada, de forma que, a medida que un sujeto sano envejece, su cociente disminuye (224). Esto plantea un problema cuando se utiliza el criterio fijo para definir la limitación al flujo aéreo, puesto que el LLN de dicho

parámetro puede encontrarse por debajo de 0,7 en ancianos sanos. En este sentido, Swanney et al (225), tras analizar a 40.646 adultos de 17-90 años de bases poblacionales americanas, británicas y alemanas, comprobaron que el límite inferior de la normalidad del cociente FEV₁/FVC desciende por debajo de 0,7 a los 42 años en los hombres y a los 48 en las mujeres. La magnitud de la discordancia entre el criterio fijo y el límite inferior de la normalidad oscila, según las ecuaciones de referencia empleadas para su determinación, entre el 6,9% y el 7,5%, según demostraron Roberts et al (226). En nuestro medio, el estudio EPI-SCAN evaluó la prevalencia de EPOC en una muestra poblacional de 4274 sujetos entre 40 y 80 años, variando la cifras de prevalencia obtenidas desde 10,2% según el criterio fijo hasta 5,6% según el LLN (41). Estudios más recientes consideran que el sobrediagnóstico de EPOC originado por el uso del criterio fijo alcanza el 4,6% en sujetos entre 40 y 80 años de edad (227). Por tanto, es evidente que el diagnóstico de EPOC basado en la identificación de una limitación al flujo aéreo a partir de un corte fijo de 0,7 origina un importante sobrediagnóstico en ancianos, aunque también puede originar cierto grado de infradiagnóstico en sujetos jóvenes (Figura 43). Este aspecto ha sido analizado por Cerveri y cols (228) en una muestra de 6249 sujetos de 20-44 años participantes en el *European Community Respiratory Health Survey*, que fueron evaluados revisados en 1991-93 y, posteriormente, 1999-2002. Comprobaron que un 5,1% de los sujetos de esta edad eran identificados como obstructivos por el LLN, pero no por el criterio fijo. Sin embargo, no está suficientemente aclarado hasta que punto contribuye la concurrencia de asma bronquial al infradiagnóstico de obstrucción cuando se emplea el criterio fijo en sujetos jóvenes. De hecho, los jóvenes infradiagnosticados por el criterio fijo tienen más hiperrespuesta bronquial, mayores concentraciones de IgE total y específicas y más asma auto-referida, así como un menor porcentaje de consumo de tabaco (228).

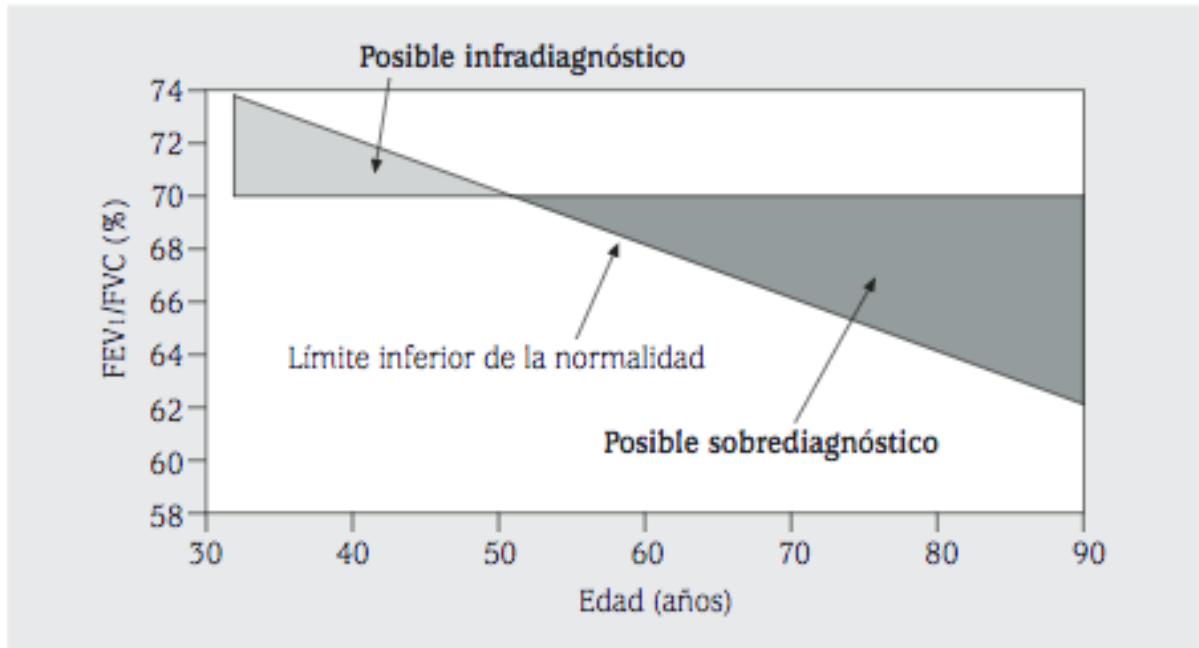


Figura 43. Tomada de García Río et al (223).

Ante la falta de más argumentos definitivos, la recomendación sobre la utilización del criterio fijo o del LLN se basa en recomendaciones de expertos. Por tanto, en nuestro estudio hemos utilizado para identificar la limitación al flujo aéreo tanto el criterio fijo como el LLN. Con ello creemos haber minimizado posibles falsos diagnósticos de EPOC en ancianos, circunstancia particularmente importante si se considera que la edad media de nuestra muestra fueron 63 años. Garantizamos la inclusión de paciente con limitación al flujo aéreo “real” y, por tanto, más subsidiarios de responder a la prueba de broncodilatadores.

Es obvio que la existencia de una prueba de broncodilatadores resulta un requisito crítico adicional para la selección de nuestra muestra y ha limitado el número de pacientes finalmente seleccionados, puesto que en enfermos con un diagnóstico ya establecido ocasionalmente sólo se recurre a la espirometría post-broncodilatador.

2. Características de la cohorte del estudio

Los pacientes incluidos en el estudio son enfermos previamente diagnosticados de EPOC a los que se les realizó una espirometría en el Hospital Universitario de Fuenlabrada como parte de su seguimiento clínico. Debido a las características de la dotación del hospital y de su sistema de gestión informática con el programa Selene, se registraron todas las espirometrías solicitadas desde las consultas de atención primaria, neumología, medicina interna o cualquier otro servicio. En el proceso de selección, se excluyeron todas las exploraciones realizadas durante un ingreso hospitalario, como medida para garantizar la estabilidad clínica de los pacientes durante la realización de la prueba.

La muestra final del estudio está constituida por 1620 enfermos con un diagnóstico clínico de EPOC, un cociente FEV₁/FVC post-broncodilatador menor del LLN y de 0,7 y una prueba broncodilatadora en el momento de la inclusión.

En la tabla 45 se comparan las principales características antropométricas y clínicas de nuestra muestra con las obtenidas en los estudios más relevantes realizados hasta el momento en España, IBERPOC y EPI-SCAN (35,42), apreciándose algunas similitudes y otras diferencias.

Nuestros pacientes son homogéneos con los dos estudios previos en edad media y al género, si bien hay que destacar un ligero aumento de mujeres sobre todo con respecto al estudio IBERPOC, que podría ser debido al aumento del hábito tabáquico de las mujeres en las últimas décadas. En cuanto al tabaquismo, en nuestro caso existe un mayor número de fumadores. Esto podría explicarse porque la muestra de nuestro estudio corresponde a pacientes diagnosticados de EPOC, cuya principal causa etiológica es el tabaco, mientras que en los otros estudios los sujetos fueron extraídos de la población general con limitación al flujo aéreo, pero sin necesidad de un diagnóstico

previo de EPOC. De hecho en ambos estudios se objetivó una tasa de infradiagnóstico cercana al 75% pudiendo reflejar esto la existencia de un porcentaje de enfermos con limitación al flujo aéreo no reversible debida a una causa distinta a la EPOC. Por tanto, podría considerarse que nuestra muestra proporciona una mejor representación de los enfermos con un diagnóstico real de EPOC.

Tabla 45. Comparación de las características de la cohorte de estudio con los principales estudios epidemiológicos de nuestro país.

	IBERPOC	EPI-SCAN	Presente estudio
Fecha de estudio	1996-1997	2006-2007	2004-2008
Nº de pacientes	4030	3802	1620
Género (hombres/mujeres)	78/22%	74/25,6%	73,2/26,8%
Edad media	53.4 ± 8.6 ^a	64 ± 10 ^b	63 ± 12
Hábito tabáquico			
Fumadores	15 %	26%	38,6%
Exfumadores	12,8%	30,9%	45,3%
No fumadores	4,1%	6,1%	16,1%
Gravedad limitación al flujo aéreo			
Leve	38,3%	56,4%	32,1%
Moderada	39,7%	38,3%	41,2%
Grave o muy grave	22%	5,1%	26,5%

^aEn el estudio IBERPOC sólo se incluyeron pacientes entre 40 y 69 años; ^b En el estudio EPI-SCAN sólo se incluyeron pacientes entre 40 y 80 años.

En cuanto a la gravedad se observa que en nuestra muestra hay un porcentaje mayor de pacientes graves o muy graves, pudiendo interpretarse de modo similar a lo anterior.

Además, otro aspecto que podría contribuir a la mayor gravedad de nuestros pacientes es que en nuestra área sanitaria, los médicos de atención primaria disponen de un espirómetro independiente del servicio de Neumología, dando lugar a que parte de los pacientes con EPOC más leve del área puedan no haber sido seleccionados por no haber sido remitidos al hospital ni requerir ingresos.

En resumen, nuestro estudio refleja un porcentaje de tabaquismo y de EPOC grave mayor que el de los dos principales estudios epidemiológicos, probablemente debido a que éstos son de base poblacional, mientras que nuestra cohorte está integrada por pacientes con un diagnóstico clínico de la enfermedad, que son quienes originan una mayor carga asistencial y un mayor consumo de recursos.

3. Estudio en situación clínica real

Una de las ventajas de nuestro estudio es que se ha realizado sobre la totalidad de pacientes atendidos en el Hospital Universitario de Fuenlabrada, que acuden para la realización de una espirometría y, por tanto, no supone la selección de una muestra especial que podría no ser representativa del conjunto o ser tratada según criterios o cuidados especiales, como eventualmente acontece en algunos ensayos clínicos. Además, los pacientes incluidos fueron atendidos por sus médicos habituales, siguiendo el protocolo del área sanitaria, que se adapta a la normativa GOLD. Se trata, por tanto, de un estudio en situación clínica real.

La distribución del tratamiento pautado a los enfermos de nuestra cohorte se adecúa a lo indicado por las guías internacionales vigentes durante el periodo de realización del seguimiento. A pesar de ello, se evidencian algunas diferencias con respecto a estudios realizados con anterioridad (tabla 46).

Tabla 46. Distribución del tratamiento realizado por pacientes con EPOC en distintos estudios.

	Esteban (229)	IDENTEPOC (33)	iMPAC (230)	EIME (231)	UPLIFT (232)	Presente tesis
Fecha estudio	1998-1999	2000	2001	2004-2005	2003-2004	2004-2008
Nº pacientes	611	460	441	1057	3006	1620
Edad media (años)	67	68	67	67	64	63
FEV ₁ (% pred)	49,7	43,5	32,4	41,8	42,1	62
SABA (%)	88,5	65,2	64,9	67,4	68,1	41,1
LABA (%)	73,3	46,5		82,9	60,1	62,5
SAMA (%)	86,4	81,1		88,9	44,1	7,6
LAMA (%)	-	-			1,6	51,8
CI (%)	66,1	60,9	69,4	75,2	61,9	61,3
Teofilinas (%)	14,2	42,0		-	28,5	4,6
NAC (%)	-	11,3		-	6,9	5,9
OCD (%)	4,26			17,5	1,9	10,0

Abreviaturas: FEV₁=volumen espiratorio forzado en el primer segundo; SABA=β₂-adrenérgicos de acción rápida; SAM=anticolinérgicos de acción rápida; LABA: β₂-adrenérgicos de acción prolongada; SAMA: anticolinérgicos de acción corta; LAMA: aticolinérgicos de acción prolongada; CI: corticoides inhalados; NAC: N-acetilcisteína; OCD: oxigenoterapia continua domiciliaria

Como se aprecia en la tabla, el uso de corticoides inhalados se mantiene sin grandes cambios en los distintos estudios. Aunque el uso de anticolinérgicos de acción prolongada aumenta con claridad con respecto al estudio UPLIFT, en el que específicamente se seleccionaron a pacientes que no eran tratados con estos fármacos, posiblemente incluso se encuentre por debajo de los porcentajes de prescripción existentes en la actualidad. Ello se debe a que la realización del presente estudio es posterior a la comercialización en nuestro país del bromuro de tiotropio, un anticolinérgico de acción prolongada que ha pasado a ser el broncodilatador de elección en muchos de estos enfermos. Ello justifica la progresiva tendencia al uso de LAMA frente a LABA, sobre todo en monoterapia, lo que es concordante con las

recomendaciones realizadas por las más recientes guías clínicas. Con respecto a las teofilinas, se evidencia un lógico descenso dada su sustitución por la aparición de los nuevos broncodilatadores.

4. Procedimientos del estudio

4.1 Control de calidad de las espirometrías

En nuestro estudio, se analizaron un total de 23945 maniobras espirométricas, correspondientes a 10768 sujetos con edad mayor o igual a 40 años. De todos estos sujetos, y tras realizar el proceso de selección, se obtuvo una muestra de 1620 pacientes, de los que se disponía de 12150 maniobras. En la tabla 47, se resumen las características de aceptabilidad y repetibilidad según los criterios ATS (15) del grupo total de sujetos y de la muestra final.

Tabla 47. Comparación de las espirometrías con mala aceptabilidad o repetibilidad en la población total y en la muestra seleccionada.

	Poblacion total	Muestra seleccionada
VER >5% FVC	16%	4%
Espiración < 6 seg	17%	5%
Ausencia de meseta teleespiratoria	10,4%	6,3%
Diferencia FVC > 150 ml	16%	15%
Diferencia FEV ₁ >150 ml	15%	8,5%

Abreviaturas: VER: volumen de extrapolación retrógrada; FVC: capacidad vital forzada; FEV₁:volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

Como se puede observar, un 85% de las espirometrías consideradas para la selección de los pacientes del estudio cumplía los criterios de aceptabilidad y repetibilidad, siendo este porcentaje muy superior en la muestra seleccionada finalmente para integrar la cohorte. Esta destacada calidad de las maniobras espirométricas resulta particularmente importante y podría ser debida al uso de un mismo equipo de función pulmonar y al entrenamiento y cualificación del personal encargado de realizar las pruebas.

La comparación de los datos de aceptabilidad y repetibilidad con los alcanzados en el estudio EPI-SCAN se muestra en la tabla 48.

Tabla 48. Comparación de los errores de aceptabilidad o repetibilidad entre el estudio EPI-SCAN y los pacientes del presente estudio.

	EPI-SCAN (42)	TESIS
Nº de maniobras	1.745	12.150
VER >5% FVC	10,9%	4%
Espiración < 6 seg	14,4%	6,8%
Diferencia FVC > 150 ml	4,6%	15%
Diferencia FEV ₁ > 150 ml	4,7%	10%

Abreviaturas: VER: volumen de extrapolación retrógrada; FVC: capacidad vital forzada; FEV₁:volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

En dicha comparación se objetiva que nuestro estudio presenta un mayor porcentaje de maniobras aceptables, pero también alcanza un menor número de maniobras repetibles. Esto puede ser debido a diversos motivos. La muestra del estudio EPI-SCAN es poblacional, a diferencia de la nuestra que incluye enfermos reales y con una mayor gravedad, lo que potencialmente los podría convertir en menos colaboradores. Además,

las espirometrías realizadas en nuestro estudio formaban parte de su seguimiento habitual y no en un contexto de investigación, en el que los sujetos se saben participantes y podrían estar más motivados. Por otro lado, en el estudio EPI-SCAN las espirometrías fueron realizadas por neumólogos entrenados y con equipos que no permitían finalizar la exploración hasta que no fuera repetible. A pesar de esto, las diferencias existentes se pueden considerar poco relevantes clínicamente, dado que en nuestra muestra se obtuvo una repetibilidad del 85% para la FVC y del 90% para el FEV₁.

De cualquier forma, para evitar posible interferencias sobre los resultados, en nuestro estudio se excluyeron las espirometrías que no cumplían criterios de aceptabilidad o repetibilidad.

4.2 Ecuaciones de referencia

Los parámetros de función pulmonar presentan un gran variabilidad interindividual y dependen de las características antropométricas de los sujetos (edad, sexo, talla, peso y raza). Por tanto, la interpretación de la espirometría se basa en la comparación de los valores producidos por el paciente con los que le corresponderían a un individuo sano con las mismas características antropométricas; es lo que se conoce como valores teóricos o valores de referencia. Este valor teórico o de referencia se obtiene a partir de unas ecuaciones de predicción (172) .

Existen diversas ecuaciones de referencia, debiendo escogerse aquellas que mejor se adapten a los individuos estudiados. Esta elección resulta de vital importancia clínica, dado que no tratamos anomalías espirométricas sino pacientes con síntomas. En el ámbito americano, las ecuaciones más clásicamente utilizadas eran las de Knudson (233) y las de Crapo (234), aunque más recientemente se han visto superadas por las

de Hankinson (235), que fueron obtenidas del estudio poblacional *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), y por las derivadas del estudio PLATINO, para la población hispana (236). En Europa, predominan las ecuaciones de la *European Coal and Steel Community* (ECSC) (217) y, en ámbitos más limitados, las de Roca (237), Paoletti (238), Brändli (239) y Langhammer (240). En España, la SEPAR recomendaba inicialmente las ecuaciones de Roca, pese a resultar únicamente válidas en el rango de edad del que fueron obtenidas, es decir, entre 20 y 70 años. La aplicación de estas ecuaciones fuera de este intervalo de edad induce sesgos de interpretación, que pueden ser relevantes si se tienen en cuenta que cada vez existe una población más envejecida y que la edad no supone una limitación para realizar una espirometría. En el entorno europeo, nuestro grupo generó ecuaciones de referencia específicas para sujetos de 65 a 85 años (241). Teniendo en cuenta estas circunstancias, la SEPAR recomienda utilizar los valores de referencia de Casan (237) para niños (6-20 años), los de Roca (237) para adultos (20-65 años) y los de García-Río (241) para ancianos (65-85 años).

Recientemente, la *Global Lung Function Initiative* ha creado unas ecuaciones de referencia multiétnicas y para un rango de edad de 3 a 95 años denominadas GLI-2012 (196), obtenidas a partir de datos de función pulmonar de 74.187 individuos europeos, afroamericanos y asiáticos. Utilizando los datos del estudio SARA (*Salute respiratoria ne ll anciano*), Pedone et al (242) compararon el grado de acuerdo y la utilidad de las ecuaciones de referencia GLI (196), ERS (217), NHANES (243) y SARA (244), además de evaluar el valor pronóstico de las mismas para mortalidad a 5 años. A partir del seguimiento durante 20 años de 264 pacientes con 76 años de edad media e importante historia de tabaquismo, concluyeron que los resultados obtenidos con las ecuaciones GLI eran similares a las generadas a partir de los sujetos del propio estudio SARA y superiores a las ecuaciones ERS y NHANES.

Por tanto y teniendo en cuenta que nuestra muestra consta de sujetos con una edad media de 63 años, con importante historia de tabaquismo y que, además, en el área de Fuenlabrada existe una gran cantidad de población inmigrante, hemos seleccionado para este estudio las ecuaciones GLI ya que presentan una mayor universalidad, pudiendo ser aplicadas a cualquier edad y grupo étnico. No obstante, hemos comprobado que los resultados alcanzados no varían con el uso de otras ecuaciones de referencia.

4.3 Prueba de broncodilatadores

La prueba broncodilatadora o de reversibilidad de la limitación al flujo aéreo consiste en la medición de la función pulmonar antes y después de administrar un broncodilatador de acción rápida. La recomendación vigente de la ATS/ERS aconseja emplear 400 mcg de salbutamol, en lugar de los 200 mcg que se venían empleando anteriormente, ó 160 mcg de bromuro de ipratropio y esperar 15 ó 30 minutos, respectivamente para repetir la espirometría (179). Ambos fármacos se administran en cuatro dosis o *puffs*, de 100 mcg para el sabutamol y 40 mcg para el ipratropio, resultando preferible el uso de cartuchos presurizados con cámara de inhalación. No obstante, también se han propuesto otras dosis y combinaciones de fármacos broncodilatadores. Así, en el ensayo clínico UPLIFT (182) se midió la reversibilidad tras la administración de ipratropio y sabultamol, mientras que Spicuzza et al (245) recurrieron a la administración de corticosteroides inhalados junto con broncodilatadores de acción corta o de acción prolongada.

No obstante, y a pesar de las diferentes alternativas utilizadas, las recomendaciones vigentes en la actualidad sugieren no combinar broncodilatadores. Por ello, y dada su universalidad, hemos optado por la utilización de las recomendaciones ATS/ERS para incrementar la consistencia de nuestros resultados y su capacidad de extrapolación.

Aunque son varios los parámetros espirométricos que se pueden evaluar en la prueba de broncodilatadores, los más aceptados son el FEV₁ y la FVC (246). En los últimos años, se ha propuesto utilizar el FEV₆ como alternativa a la FVC por presentar una serie de ventajas técnicas (186,187,189–191,193,247). Por ello, nuestro estudio se ha basado en la medición de los cambios de los parámetros espirométricos clásicos (FVC y FEV₁), planteando un análisis secundario para evaluar la rentabilidad del FEV₆ frente a la FVC. Los tres índices más comunes para evaluar la respuesta broncodilatadora y, por tanto, los utilizados en nuestro estudio son el cambio absoluto (248,249), el porcentaje de cambio con respecto al predicho (178) y el porcentaje de cambio con respecto al basal (248–250). A partir de estas variaciones, en la actualidad coexisten diferentes criterios o definiciones de reversibilidad (Tabla 6). No obstante, somos conscientes de la existencia de otros índices de reversibilidad, como el incremento ponderado $[2 \text{ (post-pre)/(post+pre)}]$, el porcentaje del posible $[(\text{post-pre})/(\text{teórico-pre})]$ o porcentaje alcanzable $[(\text{post-pre})/(\text{mejor-pre})]$, aunque aportan poco valor añadido y su uso está poco generalizado, por lo que hemos desestimado su cálculo en el presente análisis.

5. Definición de las variables del estudio

5.1 Exacerbaciones

Las exacerbaciones de los pacientes con EPOC son la causa más frecuente de hospitalización, aumentan la mortalidad y se asocian a un deterioro tanto de la calidad de vida (251) como de la función pulmonar (46,252). A pesar de ello, no existen criterios universalmente aceptados que las definan. Ciertamente es que los profesionales sabemos reconocer a un paciente con EPOC reagudizada, sin embargo la existencia de una definición objetiva de las exacerbaciones y de su gravedad facilitaría el diseño de

ensayos clínicos consistentes y comparables y facilitaría su identificación, tanto por parte de los pacientes como de los profesionales, optimizándose los recursos.

Fundamentalmente, existen dos tipos de definiciones de exacerbación (253): las basadas en los síntomas que presenta el paciente (principalmente, aumento de la disnea, la cantidad de esputo o su purulencia) (122,254) y las basadas en eventos, entendiendo como tal la necesidad de acudir a urgencias, ingresar o modificar la medicación habitual (255). No se ha definido de forma categórica cuál de estas dos aproximaciones resulta más adecuada, debido a que ambas presentan inconvenientes.

Las definiciones de exacerbación basadas en los síntomas y signos están limitadas ya que estos no son específicos, pudiendo corresponder a otras situaciones clínicas tales como broncoespasmo, infecciones respiratorias o insuficiencia cardíaca. Además, en muchas ocasiones las reagudizaciones leves no son percibidas por los pacientes. Por otro lado, las definiciones basadas en eventos pueden estar condicionadas por la accesibilidad de los pacientes a la asistencia sanitaria y varían según las áreas geográficas. Por consiguiente, las tasas anuales de exacerbación difieren en distintos estudios según la definición utilizada.

La iniciativa GOLD (220) propone considerar como exacerbación a un evento de instauración brusca que, en el curso natural de la enfermedad, sea capaz de producir un cambio en la disnea, tos o expectoración del paciente y requiera un cambio en la medicación habitual. Esta definición permite basar la identificación de una exacerbación tanto en la presencia de síntomas clínicos como en el aumento en la utilización de recursos sanitarios (122), y resulta similar a las formuladas por otros paneles de expertos, como CTS, ATS/ARS y BTS. En todos estos documentos, se estratifica la gravedad de las exacerbaciones dependiendo de la necesidad o no de hospitalización y del patógeno a tratar.

Otros parámetros que se consideran importantes a la hora de matizar una definición de exacerbación sería incluir la presencia de inflamación en las vías aéreas o a nivel sistémico. A pesar de no resultar específico, un incremento de la concentración sérica de proteína C reactiva podría corroborar la presencia de una exacerbación (20,252), habiéndose demostrado además que una elevación de la misma a las dos semanas de la reagudización precide una recaída temprana (256).

En nuestro estudio, nos hemos centrado en el análisis de las exacerbaciones graves, entendiendo como tales aquellas que requieren ingreso hospitalario, para evitar la variabilidad en el diagnóstico o en la recogida de la información, tanto por parte de los investigadores como la referirla por los enfermos. De esta manera, además, nos hemos centrado en las exacerbaciones graves, que son las que demuestran una mayor influencia sobre la evolución y supervivencia de la EPOC .

Podría existir la posibilidad que alguna reagudización grave no haya sido registrada por haber ingresado el paciente en otro centro hospitalario. Sin embargo, consideramos que esta opción resulta mínima dada la escasa movilidad geográfica de la población asignada y por tratarse del único centro hospitalario existente en el área, en el que además existe centralización del registro informático.

El Registro de exacerbación de EPOC se estableció a través de los códigos CIE9 491.21 y 492.22 (Tablas 9 y 10). Estos códigos fueron asignados por el médico responsable del alta y posteriormente constatados por el servicio de codificación del centro, lo cual hace que la posibilidad de error en la asignación sea mínima. Por tanto, se trata de una información segura, fiable y clínicamente relevante.

5.2 Causas de mortalidad

En todos los sujetos incluidos en el estudio se comprobó la situación vital al terminar el periodo de seguimiento. En caso de fallecimiento, se registró en la historia clínica tanto cuando había ocurrido durante un ingreso hospitalario como si el éxitus se produjo fuera del hospital, siendo asignado esto directamente por el médico responsable del paciente en el momento del fallecimiento. Sin embargo, el motivo o causa desencadenante no ha sido tenido en cuenta dado que en un elevado número de casos no existe una causa de fallecimiento concreta, circunstancia particularmente elevada en enfermedades respiratorias.

Como criterio de exclusión se consideró el fallecimiento en los 30 días posteriores a la realización de la espirometría inicial para descartar posibles situaciones de inestabilidad clínica o procesos terminales concomitantes en el momento de la selección de los pacientes.

5.3 Deterioro de la función pulmonar

Como ya se ha comentado con anterioridad, alrededor del 85% de las maniobras espirométricas cumplieron criterios de aceptabilidad y repetibilidad. Todas las maniobras fueron realizadas con el mismo equipo, el mismo personal y el mismo procedimiento tras una calibración diaria, siguiendo las recomendaciones vigentes. El tiempo mínimo establecido entre dos pruebas para valorar el deterioro de la función pulmonar fue de 12 meses por considerarse suficiente para calcular la tasa de deterioro anual. Las variables analizadas fueron la FVC y el FEV₁, por ser las variables espirométricas con menor variabilidad y con mayor importancia pronóstica. No se consideraron los flujos mesoespiratorios ni los instantáneos por ser variables dependientes de la FVC y no poder registrarse en situación de isovolumen.

6 Limitaciones

Reconocemos que nuestro estudio presenta diversas limitaciones, que deben ser identificadas. Una de las principales proviene de su carácter de estudio observacional, por lo que del mismo no es posible desprender información acerca de la eficacia de cualquier tipo de intervención o tratamiento.

Por otro lado, al no presentar un carácter multicéntrico la extrapolación de los resultados a la población general debe ser cautelosa. De hecho la mayoría de los sujetos son varones, de origen caucásico y con antecedentes de tabaquismo, lo que puede considerarse representativo del patrón típico del paciente con EPOC en España, pero no necesariamente en otras poblaciones.

Se ha realizado un esfuerzo por recoger de forma sistemática y precisa toda la información clínica, pero dado el largo periodo de seguimiento, no es posible descartar la existencia de alguna pérdida de información.

Por último y dado que un elevado porcentaje de nuestros pacientes presentaban una EPOC grave, la magnitud de la reversibilidad bronquial podría resultar más acusada en muestras de pacientes con afectación más leve, lo que obliga a tener cautela en la extrapolación de nuestros resultados a este tipo de enfermos.

7 Fortalezas

Pese a todo lo comentado, consideramos que nuestro estudio también plantea diversas fortalezas, que creemos oportuno destacar. Cuenta con un elevado número de pacientes y un largo periodo de seguimiento, alcanzando un total de 5942 pacientes x año, lo que le confiere una considerable potencia estadística para las variables analizadas.

El hecho de que el estudio se haya realizado en un ambiente hospitalario pero seleccionando también a pacientes procedentes de atención primaria hace que nuestra

cohorte sea altamente representativa de la población general con EPOC. Además es un estudio realizado sobre la práctica clínica real, es decir, sin intervención adicional alguna sobre los pacientes.

El carácter unicéntrico, que previamente hemos reconocido como una limitación, da un valor de uniformidad al estudio, ya que en el seguimiento de los pacientes se han utilizado los mismos protocolos clínicos, los mismo registros de gestión y el mismo espirómetro, basándose en todo momento en las recomendaciones vigentes. Por último, el análisis del impacto pronóstico de la reversibilidad se centra sobre variables bien definidas, consistentes y robustas, además de clínicamente muy relevantes.

B. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Los resultados obtenidos en el presente proyecto de investigación muestran en una primera aproximación superioridad pronóstica de la respuesta broncodilatadora de los índices basados en el FEV₁ frente a los basados en la FVC, resultando ser la respuesta broncodilatadora positiva para algunos de los índices de reversibilidad bronquial un predictor independiente de mortalidad, exacerbaciones y deterioro de la función pulmonar. Diversos aspectos de nuestros resultados merecen algunos comentarios específicos.

1. Reversibilidad bronquial en la EPOC

a. Prevalencia

El término reversibilidad bronquial implica la corrección completa o casi completa de una alteración obstructiva, siendo una característica asociada sobre todo a enfermos asmáticos, pero que también está presente en muchos pacientes con EPOC. Según las directrices actuales, en el presente estudio se ha considerado como positivo un incremento del FEV₁ o de la FVC superior a 200 ml, mayor del 12% con respecto al valor previo o superior al 9% con respecto al teórico. La prevalencia de reversibilidad bronquial en los pacientes analizados varió dependiendo del criterio de reversibilidad empleado.

Según el criterio de reversibilidad convencional ERS/ATS (incremento del FEV₁ o de la FVC \geq 200 ml y \geq 12% del previo), 540 pacientes de nuestra muestra fueron considerados respondedores (33%). Al aplicar este mismo criterio, el 24,1% de nuestros

pacientes con EPOC presentaron reversibilidad del FEV₁, mientras que el 23,6% lo hicieron para la FVC.

La prevalencia de reversibilidad teniendo en cuenta criterios individuales alternativos fue del 30,1% para un incremento superior a 200 ml en el valor absoluto del FEV₁, mientras que el 34,2% presentaron un aumento del FEV₁ mayor del 12 % con respecto al valor previo y el 19,3% presentó un incremento del FEV₁ superior al 9% con respecto al predicho. Al considerar de forma aislada la FVC, un 41,4% de los pacientes mostró reversibilidad en función del valor absoluto, un 24,4% según el porcentaje del valor previo y un 19,3% según el porcentaje del valor teórico. Por tanto, la prevalencia de reversibilidad bronquial cambia de forma considerable en los pacientes con EPOC dependiendo del criterio utilizado.

Estudios previos han aportado resultados muy dispares en la evaluación de la prevalencia de reversibilidad bronquial en pacientes con EPOC. En un estudio longitudinal a lo largo de 11 años sobre una muestra de 4194 enfermos, Anthonisen et al objetivaron una prevalencia media de reversibilidad del 5% tras la administración de 200 mcg de isoproterenol (210). En otro estudio realizado por Marin et al (257) sobre 1203 pacientes, el 27,8% presentó respuesta broncodilatadora positiva tras la administración de 400 mcg de salbutamol. A su vez, Calverley et al identificaron en una muestra de 660 pacientes fumadores con EPOC de 40 a 75 años una prevalencia de respuesta broncodilatadora positiva tras administración de salbutamol e ipratropio del 52,1% según el criterio ATS y del 38,2% según el criterio ERS (173). Por último, en el ensayo clínico UPLIFT la combinación de 80 mcg de bromuro de ipratropio con 400 mcg de salbutamol originó una prevalencia de reversibilidad del 50% sobre la muestra de 5756 pacientes con EPOC moderada-muy grave, variando esta prevalencia del 38,6 al 65,6% dependiendo del criterio elegido (232).

En conclusión, existe una notable disparidad en la prevalencia de la reversibilidad bronquial identificada en diferentes estudios realizados sobre pacientes con EPOC. Esto puede ser debido a que, pese a que la valoración de la reversibilidad consiste básicamente en medir la función pulmonar antes y después de la administración de un broncodilatador, existen notables diferencias de procedimiento entre los diferentes estudios como son la propia definición de reversibilidad, la función pulmonar basal, el uso previo de broncodilatadores, el tiempo transcurrido entre la administración del broncodilatador y la realización de la espirometría e incluso la técnica de inhalación.

En lo que se refiere a la definición o parámetro a utilizar también existe cierta discrepancia. En pacientes con EPOC grave o muy grave, pequeños cambios en el valor absoluto del FEV₁ o la FVC corresponden a grandes cambios en el valor porcentual, por lo que un criterio que combine ambas medidas parece más adecuado para proporcionar una mejor estimación de la prevalencia de reversibilidad. La medición del cambio con respecto al predicho podría constituir una alternativa, pero parece tener una menor sensibilidad. En nuestro estudio hemos valorado la prevalencia bajo distintos criterios, presentado como era de esperar y dado que nuestra muestra presenta en su mayoría pacientes graves y muy graves, prevalencias más elevadas al basarnos en cambios absolutos, más bajas al basarnos en cambios del porcentaje con respecto al teórico e intermedias cuando nos basamos en el criterio convencional ATS/ERS que combina un cambio absoluto con un cambio porcentual.

Por otro lado, la interpretación de la prueba de la reversibilidad y por tanto su prevalencia va ligada a la variabilidad intra- e inter-individual de los parámetros determinados. Variabilidad intra-individual se refiere a cambios que un mismo individuo presenta a lo largo del tiempo y parece ligada a las variaciones del FEV₁ pre-test (173), resultando mayor en pacientes con un FEV₁ más elevado (210). Teniendo en cuenta el

nivel de gravedad de nuestros pacientes, parece razonable asumir que en nuestro estudio esta variabilidad sea relativamente baja. La variabilidad inter-individual depende de las características antropométricas e incluso de factores de riesgo como el tabaquismo. Para minimizar esta última, en el presente estudio hemos incorporado la determinación del cambio de la función pulmonar con respecto a los valores de referencia, a pesar de resultar un índice menos sensible.

b. Valoración cuantitativa frente a cualitativa de la reversibilidad

En el momento actual, la mayoría de estudios valoran la reversibilidad únicamente de forma dicotómica, considerando a la respuesta broncodilatadora positiva o negativa según produzca una mejoría del valor absoluto o porcentual del FEV₁ o de la FVC (1,172). Sin embargo, es posible que una valoración más cuantitativa sea capaz de generar información adicional. Diversos ensayos clínicos realizados en los últimos años sugieren que la presencia o ausencia de broncodilatación no parece predecir con suficiente exactitud ni el alivio sintomático, ni cambios en la capacidad de ejercicio, ni la respuesta a largo plazo a corticosteroides o broncodilatadores (173,258). No obstante, recientemente se ha encontrado que la reversibilidad se asocia a una disminución acelerada del FEV₁ y que dicho efecto es dependiente de la magnitud de la respuesta a los broncodilatadores (51). Por otro lado, en un estudio realizado por Marin et al (257) se dividió a los pacientes según los cuartiles de su respuesta broncodilatadora (Q1 incremento < 40 ml, Q2 40-120 ml, Q3 120-220 ml y Q4 > 220 ml), comprobando que aquellos pacientes que tienen una mayor respuesta broncodilatadora presentan un menor número de hospitalizaciones, más tiempo hasta el primer ingreso y menor mortalidad por cualquier causa.

Por dichos motivos, planteamos nuevamente si un análisis estratificado de la prueba de

broncodilatadores en lugar de una evaluación dicotómica podría tener más valor pronóstico. En nuestros pacientes, tras ser estratificados por cuartiles, la diferencia entre la máxima respuesta (Q4) y el resto resultó ser prácticamente similar a los puntos de corte empleados en una evaluación dicotómica. De hecho, el cuartil 4 del FEV₁ correspondió a un incremento ≥ 220 ml, $\geq 15\%$ con respecto al previo o \geq del 7,8% con respecto al teórico, mientras que para la FVC se estableció en un aumento ≥ 290 ml, $\geq 11,8\%$ con respecto al previo o $\geq 8,3\%$ con respecto al teórico. A su vez, los resultados de este análisis más cuantitativo no alcanzaron diferencias significativas en la estimación de riesgo de mortalidad, mientras que en el caso de estimación de riesgo de ingreso por exacerbación o deterioro de la función pulmonar mayoritariamente se limitaba a la comparación del último cuartil con el primero, no mejorando la capacidad pronóstica frente a la evaluación dicotómica.

c. Relación entre reversibilidad y gravedad de la limitación al flujo aéreo

Nuestros resultados muestran una curiosa relación entre la gravedad de la limitación al flujo aéreo y la prevalencia de la reversibilidad bronquial. Mientras que ésta resulta menor en los pacientes más leves, los enfermos con una limitación al flujo aéreo moderada tienen más prevalencia de reversibilidad bronquial que los pacientes con afectación grave o muy grave (Figura 11).

La interpretación de este hallazgo podría ser debida a dos causas principales. En primer lugar, los pacientes con limitación al flujo aéreo leve parten de niveles cuasi normales de FEV₁, por lo que a priori presentan poco margen para la mejoría de este parámetro. Por otra parte, nuestros resultados son concordantes con estudios previos (212,198,182), que describen una menor reversibilidad en pacientes graves o muy graves que en los más moderados. Parece asumible que esta última circunstancia sea debida a que

cuando se ha producido una pérdida más acusada de la estructura de las vías aéreas, exista una menor capacidad de respuesta a una intervención aguda con broncodilatadores.

2. Valor pronóstico de la reversibilidad bronquial sobre el desarrollo de exacerbaciones

De los pacientes con EPOC analizados en el presente estudio 573 requirieron un ingreso hospitalario por exacerbación, siendo 160 de los casos secundarios a neumonía, lo que representa una tasa de hospitalización por exacerbación de 96,4/1000 pacientes por año y una tasa de hospitalización por neumonía de 26,9/1000 pacientes por año.

Una vez analizada la capacidad discriminativa de los distintos índices de reversibilidad bronquial, tanto el criterio ERS/ATS como los basados exclusivamente en el FEV₁ son predictores independientes de ingreso por exacerbación de la EPOC, presentando menos riesgo de ingreso los pacientes con respuesta broncodilatadora positiva (Tabla 23). A su vez las tasas de ingreso por exacerbación son menores de forma significativa en pacientes con respuesta broncodilatadora positiva según los criterios ATS/ERS basados en el FEV₁, así como los que presentan un incremento del FEV₁ mayor de 200 ml o del 9% con respecto al predicho (Tabla 24). Por el contrario, ninguno de los índices de reversibilidad bronquial presentó capacidad discriminativa en las tasas de hospitalización por neumonía (Tabla 25).

Además, y como se ha mencionado previamente, se realizó un análisis cuantitativo del valor pronóstico para hospitalización, comparando los cuartiles de respuesta de los distintos índices de reversibilidad bronquial (Tabla 30). Los tres índices explorados mostraron cierta capacidad pronóstica, pero poco relevante en comparación con el

análisis dicotómico, debido a que las diferencias se limitaban a la comparación del tercer y cuarto cuartil con respecto al primero. Igualmente, la comparación de las tasas de hospitalización con respecto a los diferentes cuartiles de la respuesta a la prueba de broncodilatadores mostró diferencias para el incremento del FEV₁, tanto en valor absoluto como con respecto al teórico, no siendo esta diferencia escalonada, por lo que no aporta mayor interés que el análisis dicotómico. Por el contrario, ninguno de los índices de reversibilidad bronquial mostró diferencias en las tasas de hospitalización por neumonía en su análisis por cuartiles (Tabla 31).

En conclusión, nuestros resultados muestran que los pacientes con una mayor reversibilidad bronquial tienen menor riesgo de hospitalización por exacerbación de EPOC.

Nuestros resultados son contradictorios con los hallazgos de Hanania et al (174). Mediante un análisis de una submuestra de los 5783 pacientes del estudio UPLIFT de los que se disponía de prueba de broncodilatadores, estos autores evaluaron la prevalencia de la respuesta broncodilatadora según diferentes criterios, su variabilidad a lo largo de cuatro años y su relación con la función pulmonar, la calidad de vida relacionada con la salud, la mortalidad y las exacerbaciones. Según sus hallazgos, la respuesta broncodilatadora no influye en el número de exacerbaciones. Es posible que diferencias en la gravedad basal de los pacientes y en las características del tratamiento realizado durante el período de seguimiento contribuyan a explicar esta aparente contradicción.

Por el contrario, tres estudios previos proporcionaron resultados que pueden considerarse concordantes con nuestros hallazgos. A partir de la base de datos del estudio ECLIPSE, que incluía a 2164 pacientes con EPOC, 337 fumadores y 245 no fumadores, Albert et al analizaron la frecuencia y distribución de la respuesta

broncodilatadora, su estabilidad a lo largo del tiempo y su relación con distintos aspectos clínicos. Sus hallazgos mostraron que los pacientes considerados consistentemente reversibles, es decir con una prueba broncodilatadora positiva en tres de las cuatro ocasiones en las que fueron explorados, presentaron de forma significativa una menor tasa de exacerbaciones, mientras que no existían diferencias en los ingresos. Incluso comprobaron que la reversibilidad es un factor protector frente a exacerbaciones frecuentes (odds ratio 0,57; intervalo de confianza al 95% 0,377 a 0,764; $p < 0,001$) (212).

Marin et al analizaron la evolución durante 12 años de una muestra de 1203 pacientes con EPOC concluyendo que la reversibilidad bronquial se asociaba de forma significativa a una menor tasa de hospitalización y a un mayor tiempo hasta la primera hospitalización (257). A su vez, en un reciente estudio llevado a cabo por Calverley et al, mediante la recopilación de datos de tres estudios previos en los que se comparaba la eficacia de formoterol frente a su combinación con budesonida, se concluye que los pacientes respondedores presentan menor riesgo de exacerbaciones, independientemente del tratamiento recibido (259).

En definitiva, la mayoría de los estudios al igual que nuestro análisis, apoyan que los pacientes con EPOC con un prueba broncodilatadora positiva presentan menos exacerbaciones. El motivo de esta relación no se conoce con precisión, pero se podría especular sobre distintos factores. En un estudio retrospectivo realizado en 406 pacientes con EPOC, se objetivó que la reversibilidad bronquial se asocia a una mayor hiperinsuflación (260). El efecto identificado podría ser simplemente el reflejo de que los pacientes más graves tienen menos reversibilidad que los moderados y, por sus características basales, tienen más riesgo y peor tolerancia de las exacerbaciones. Sin embargo, y a diferencia de otros estudios (212), nuestros resultados se mantienen al

ajustarlos por el FEV₁ basal, por lo que parece que la contribución de la mayor gravedad de la EPOC no justifica nuestros hallazgos.

Como ya se ha mencionado, la hiperinsuflación afecta a la calidad de vida y a la tolerancia al ejercicio y, por tanto, origina una mayor percepción sintomática. En esta situación, los pacientes con mayor percepción sintomática es posible que resulten más cumplidores y, en cualquier caso, según las recomendaciones actuales recibirían un tratamiento más intensivo, lo que podría suponer un elemento de protección frente a exacerbaciones. Por otro lado, la reversibilidad podría ser un marcador de inflamación de las vías aéreas y, por tanto, hacer de los pacientes respondedores, enfermos con mayor capacidad de respuesta al tratamiento anti-inflamatorio. En su contra, parece que la reversibilidad bronquial no tiene relación con la eosinofilia de las vías aéreas ni con los efectos antiinflamatorios de los corticoides inhalados (261), por lo que no podemos concluir que esta vía tenga un papel relevante. Por último, la reversibilidad refleja una mayor capacidad de respuesta mecánica de las vías aéreas, lo que podría suponer un cierto grado de protección frente a las mayores demandas ventilatorias que requiere una exacerbación, originando una mejor tolerancia de la misma sin necesitar recursos sanitarios adicionales.

3. Capacidad de precisión de mortalidad de la reversibilidad bronquial

En nuestro estudio, durante el periodo de seguimiento de 4 años, se produjeron 79 fallecimientos, lo que significa una tasa de mortalidad de 1,33/100 pacientes por año. Los resultados obtenidos muestran que tanto el criterio de reversibilidad bronquial basado en un incremento del FEV₁ mayor de 200 ml, como el aumento del 9% con respecto al valor teórico son predictores independientes de mortalidad, una vez ajustada por factores de confusión reconocidos (edad, sexo, paquetes x año, índice de

comorbilidad de Charlson y FEV₁ basal) (Tabla 22). Por tanto, al igual que sucedía con la hospitalización, los pacientes con reversibilidad bronquial tienen menos riesgo de mortalidad. Por último, el análisis más cuantitativo, basado en los cuartiles de respuesta de los distintos índices de reversibilidad, no resultó significativo (Tabla 29), por lo que no mejora la capacidad pronóstica de la evaluación dicotómica.

También en este caso, nuestro hallazgo podría resultar discordante con lo referido por publicaciones previas. Mediante un subanálisis del subgrupo de pacientes sometidos a tratamiento con tiotropio durante el estudio UPLIFT, Hanania et al (174) no identificaron una relación entre reversibilidad y mortalidad. No obstante, debe destacarse que en este estudio, aunque no de forma significativa, los pacientes con menor respuesta broncodilatadora mostraron un mayor porcentaje de mortalidad (174). En la misma línea, en otro subanálisis del estudio ECLIPSE, Albert et al identificaron que los pacientes con reversibilidad bronquial presentaban una tendencia no significativa a tener menos mortalidad (212). La incapacidad para alcanzar significación estadística en estos dos estudios podría estar en relación con el menor tiempo de seguimiento de sus respectivos pacientes.

Por el contrario, otros estudios apoyan el efecto protector de la reversibilidad frente a la mortalidad. Hansen et al (262) efectuaron un seguimiento durante 11 años de 1095 pacientes diagnosticados de EPOC y asma en diversos centros de Copenhague. Identificaron como factores de riesgo para mortalidad por cualquier causa la edad, el tabaquismo activo y el FEV₁. En dicho estudio, también evaluaron la reversibilidad bronquial utilizando distintas expresiones del cambio del FEV₁ (absoluto, porcentaje del previo, porcentaje del predicho o ponderado), tanto después de la administración de broncodilatadores como tras un ciclo de 30 mg de prednisona oral al día, durante siete días. En todos los casos, la reversibilidad bronquial fue retenida como un predictor

independiente de mortalidad. Sin embargo, dejaba de serlo cuando en el análisis de regresión de Cox multivariable se sustituyó el FEV₁ basal por el mejor FEV₁. Utilizando datos del *Lung Health Study*, Mannino et al evaluaron la relación entre el FEV₁ pre- y post-broncodilatador y la mortalidad, concluyendo que el FEV₁ post-broncodilatador es un mejor predictor de muerte (263). En el mismo sentido, Marin et al también comunicaron que la reversibilidad bronquial se asocia a una menor mortalidad por todas las causas, mientras que no alcanza capacidad predictiva significativa para la mortalidad por EPOC (257).

Al igual que sucede con las exacerbaciones, este hallazgo podría estar influido por el hecho de que los pacientes con limitación al flujo aéreo grave o muy grave tienen menos reversibilidad que los pacientes con EPOC moderada. Sin embargo, al mantenerse después de ajustarlo por el FEV₁ basal, parece razonable considerar que existan otras explicaciones a la asociación entre reversibilidad y menor mortalidad. Sin duda, algunas diferencias en el tipo de pacientes o en el procedimiento para evaluar y analizar la reversibilidad podrían contribuir a esta relación.

No obstante, también tiene interés considerar que uno de los criterios propuestos para identificar el fenotipo ACO, que corresponde a un grupo de pacientes con características solapadas de EPOC y asma, es la presencia de una prueba broncodilatadora muy positiva (incremento del FEV₁ >15% y 400 ml) o positiva en dos ocasiones (incremento de FEV₁ >12% y >200 ml). Esto plantea la posibilidad de que buena parte de los pacientes con EPOC que presenten reversibilidad podrán ser clasificados dentro de este fenotipo. Aunque este grupo de pacientes presentan más síntomas, peor calidad de vida y mayor riesgo de exacerbaciones, son tratados de forma sistemática con corticosteroides inhalados, que podrían asociarse a una mayor supervivencia por su efecto en la prevención de infecciones respiratorias o en el desarrollo de complicaciones

sistémicas. En concreto, la mayor utilización de corticosteroides inhalados podría tener un efecto protector sobre la mortalidad de origen cardiovascular, siendo este uno de los grupos de trastornos sistémicos más frecuentes en pacientes con EPOC.

4. Reversibilidad bronquial se asocia a un mayor grado de deterioro de la función pulmonar

En nuestros pacientes con EPOC, comprobamos que el deterioro anual del FEV₁ se relaciona de forma directamente proporcional con el cambio del FEV₁ tras la administración de un broncodilatador, tanto en valor absoluto como en porcentaje con respecto al predicho. Además, los pacientes que experimentan un incremento del FEV₁ mayor de 200 ml presentan un deterioro anual de FEV₁ más acusado. Por último, el 3,8% de nuestros pacientes sufrieron un deterioro acelerado de la función pulmonar (tasa de caída FEV₁ post-broncodilatador > 100 ml/año), pero ninguno de los índices de reversibilidad se relacionó con esta circunstancia.

Los resultados de la mayoría de estudios previos coinciden con nuestros resultados. El estudio *Intermittent positive pressure breathing therapy of chronic obstructive pulmonary disease*, que analizó la respuesta broncodilatadora tras administrar 250 mcg de isoproterenol sobre una muestra de 985 sujetos, mostró que los pacientes clasificados como reversibles presentaban una pérdida anual del FEV₁ de 52 ml/año mientras que los no reversibles presentaban un deterioro anual de 27 ml/año (264). Mas recientemente, Hannania et al, en su análisis del subgrupo de pacientes del estudio UPLIFT, también describieron un mayor deterioro anual del FEV₁ en pacientes respondedores frente a no respondedores (174). De la misma manera, Vestbo et al

analizaron la caída del FEV₁ post-broncodilatador durante un período de tres años en una cohorte 2163 pacientes con EPOC del estudio “*Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints*” (ECLIPSE), comprobando que la caída más acelerada del FEV₁ correspondía a pacientes con menor gravedad según la clasificación GOLD, fumadores activos, sujetos con fenotipo enfisema, y aquellos que presentaban una prueba de broncodilatadores positiva (51).

Las razones por las que la reversibilidad se asocia a un deterioro más acelerado de la función pulmonar podrían radicar en que refleja una mayor variabilidad de la función de las vías aéreas, por lo que podrían estar sujetas a un potencial deterioro de mayor magnitud. También es posible que la propia reversibilidad excluya a pacientes con una función pulmonar muy deteriorada en situación basal, con poco margen para el empeoramiento de la misma. Por último, la presencia de reversibilidad bronquial en pacientes ya diagnosticados y tratados por una EPOC podría ser un reflejo de un inadecuado control de la enfermedad, probablemente por un tratamiento subóptimo. En este caso, también parece razonable asumir que los pacientes con peor control de la enfermedad están expuestos a una pérdida más acelerada de la función pulmonar.

5. Aportaciones adicionales al análisis de reversibilidad

a. Papel del z-score en la evaluación e la reversibilidad bronquial

De forma pionera, hemos analizado el valor pronóstico de la prueba broncodilatadora en función de los cambios del z-score, ya que este parámetro resulta menos dependiente de la edad, sexo, talla, peso y demás características antropométricas. Debido a que no existen puntos de corte previamente acordados, exploramos arbitrariamente la

rentabilidad de puntos de corte basados en los percentiles 50 y 75, tanto para el incremento en valor absoluto como para el incremento en porcentaje del valor previo. Los resultados obtenidos muestran que los pacientes con un aumento del z-score por encima del 10% con respecto al previo o superior a 0,457 y al 20% con respecto al previo tenían significativamente un menor riesgo de mortalidad (Tabla 33). En la misma línea, el análisis de hospitalización mostró que todos los índices planteados en función del cambio del z-score del FEV₁ tenían capacidad discriminante, aunque no aportaban información adicional con respecto a los análisis basados en los índices convencionales. Por último, se identificó una relación directamente proporcional entre el deterioro anual del FEV₁ y los cambios del z-score tras la prueba de broncodilatadores, comprobándose que los pacientes con una respuesta broncodilatadora positiva al z-score del FEV₁ experimentan una mayor pérdida anual de la función pulmonar.

En resumen, la evaluación de la reversibilidad bronquial mediante el z-score del FEV₁ precide mejor la mortalidad y el deterioro de la función pulmonar que los índices analizados previamente, pero no aporta información adicional frente a exacerbaciones.

En nuestro conocimiento, no hemos identificado información previa acerca de la capacidad pronóstica de este índice. Las técnicas de regresión lineal habitualmente empleadas para el manejo estadístico de los patrones de referencia asumen que la función pulmonar varía de manera simétrica sobre el valor medio, acercándose a una distribución normal. Si esto fuera así, este rango del 80% del valor predicho se acercaría al LIN para un intervalo de confianza del 90%. Sin embargo, la realidad es que la distribución sólo es simétrica en los rangos medios de la vida, lo que produce un aumento de falsos positivos en personas ancianas, en adultos jóvenes o en personas muy altas o muy bajas (195). Una aproximación más acertada al LIN es utilizar el z-score, el cual indica cuántas desviaciones estándar difiere un valor respecto a la media

del valor observado. Una ventaja del z-score es que permite la comparación con otros sujetos independientemente de su sexo, talla o raza, y también la interpretación de diferentes resultados de función pulmonar en un mismo sujeto. Por estos motivos el z-score debería ser un parámetro a considerar, aunque se necesitan más estudios en este sentido.

b. FEV₆ como alternativa a la FVC

Dado que las maniobras de función pulmonar pueden resultar en ocasiones complejas y difíciles de reproducir, en los últimos años se ha propuesto la utilización del volumen espiratorio forzado a los 6 segundos (FEV₆) en lugar de la capacidad vital forzada (FVC). El FEV₆ es un parámetro más fácilmente reproducible que la FVC, dado que su determinación está sujeta a menos artefactos técnicos por una mala finalización de la maniobra espiratoria. No requiere, por tanto, un estricto control de aceptabilidad de la finalización de la espiración forzada, siempre y cuando alcance los seis segundos, y resulta mejor tolerada por los pacientes. Además, precisa menores requerimientos de hardware de los espirómetros (memoria, capacidad de análisis, etc.), lo que les confiere una mayor portabilidad. Sin embargo, hasta el momento se dispone de pocas ecuaciones de referencia que incluyan al FEV₆ y al cociente FEV₁/FEV₆. Por este motivo, en un reciente estudio sobre una muestra de 767 sujetos, Wang et al concluyeron que un FEV₁/FEV₆ < 0,72 es un equivalente válido a un FVE₁/FVC < 0,7, presentando una elevada rentabilidad diagnóstica, con sensibilidades y especificidades superiores al 95% (265).

Diversos estudios previos han evaluado la capacidad diagnóstica del cociente FEV₁/FEV₆ como alternativa al FEV₁/FVC. Sobre un total de 11.676 espirometrías realizadas en un laboratorio de función pulmonar a pacientes de 20 a 80 años,

Vandevorde et al (247) comprobaron que el FEV_1/FEV_6 alcanza un 94% de sensibilidad, un 93% de especificidad, un valor predictivo positivo del 89,8% y un valor predictivo negativo del 96,0% para la identificación de obstrucción, definida por un cociente FEV_1/FVC menor al límite inferior de la normalidad.

Jing et al realizaron un metaanálisis, proporcionando una visión integrada de los estudios que han analizado la rentabilidad diagnóstica de los dos cocientes (189). A partir de una muestra global de 31.333 participantes (10.171 con obstrucción y 21.162 sin ella), el FEV_1/FEV_6 como alternativa diagnóstica al FEV_1/FVC alcanza una sensibilidad del 89% (IC95%: 83-93%), una especificidad del 98% (IC95%: 95-99%), una razón de verosimilitud positiva de 45,46 (IC95%: 18,26-113,21), una razón de verosimilitud negativa de 0,11 (IC95%: 0,08-0,17) y una *odds ratio* diagnóstica de 396,02 (IC95%: 167,32-937,31) (172). Por tanto, el cociente FEV_1/FEV_6 es una alternativa real y válida al FEV_1/FVC .

Más recientemente, Perez-Padilla et al compararon las estimaciones de prevalencia de EPOC basándose en distintos índices de obstrucción ($FEV_1/FVC < 0,7$, $FEV_1/FVC < LIN$ y $FEV_1/FEV_6 < LIN$) en de 3 de los 5 países incluidos en el estudio PLATINO. Los resultados obtenidos fueron que el cociente FEV_1/FEV_6 es un índice más fiable en el diagnóstico de EPOC que el cociente FEV_1/FVC , ya que la FVC depende del tiempo expiratorio forzado (266).

Asumida por tanto la utilidad del FEV_1/FEV_6 en el diagnóstico de la EPOC, existe poca información acerca de su valor pronóstico. Este parámetro ha mostrado su capacidad para predecir el declinar de la función pulmonar en adultos fumadores. En un grupo de 2.827 fumadores de 35-60 años reclutados en EEUU y Canadá por el *Lung Health Study* que continuaron fumando tras cinco años de seguimiento, el grado de obstrucción evaluado por el cociente FEV_1/FEV_6 resultó ser un predictor independiente

del deterioro anual del FEV₁, además de la edad, género, cigarrillos/día, educación e hiperrespuesta bronquial (267). Otro estudio realizado por Prats et al sobre una muestra de 2614 sujetos con diagnóstico de EPOC concluyó que la obstrucción del flujo aéreo evaluada por el FEV₁/FEV₆ es un factor de riesgo independiente tanto para muerte como para hospitalización (191).

Por todos estos motivos, en el presente estudio planteamos como objetivo valorar la rentabilidad diagnóstica del FVE₆ como alternativa a la FVC en la evaluación de la respuesta broncodilatadora según los criterios ERS/ATS convencionales. Para ello, se verificó la existencia de una relación entre el cambio experimentado por la FVC y el FEV₆ durante la prueba broncodilatadora, tanto en valor absoluto ($r= 0,892$; $p<0,001$) como en porcentaje con respecto al previo ($r=0,901$; $p< 0,001$), mostrando además unos intervalos de concordancia bastante estrechos. En función de la relación entre ambos parámetros, se determinó que un incremento del FVE₆ > 190 ml o $> 12\%$ con respecto al previo equivalía a un incremento de la FVC > 200 ml ó $> 12\%$ previo. Según estos puntos de corte, se comprobó que la evaluación de la reversibilidad bronquial mediante el FEV₆ presentaba una elevada concordancia con la establecida a partir de la FVC, proporcionando una elevada sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivos y negativos.

Por todo ello, se puede concluir que el FEV₆ podría ser una alternativa fiable a la FVC para la valoración de reversibilidad bronquial, lo que supone un aval para el uso de espirómetros portátiles de oficina para la realización de la prueba de broncodilatadores.

VI. CONCLUSIONES

1. Globalmente, los cambios inducidos por la prueba broncodilatadora en el FEV₁ tienen más capacidad para predecir mortalidad, hospitalización por exacerbación de EPOC o deterioro acelerado de la función pulmonar que las modificaciones originadas en la capacidad vital forzada (FVC).
2. La reversibilidad bronquial evaluada mediante el criterio convencional establecido en la normativa de la *European Respiratory Society (ERS)/American Thoracic Society (ATS)* no discrimina riesgo de mortalidad de pacientes con EPOC. Sin embargo, un incremento del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) tras la administración de broncodilatadores mayor de 200 ml o superior al 9% de su valor predicho permite identificar de forma independiente pacientes con menor riesgo de mortalidad.
3. La existencia de reversibilidad bronquial evaluada mediante los criterios convencionales ERS/ATS aumenta el tiempo libre hasta la primera exacerbación grave de EPOC. A su vez, todos los índices de reversibilidad bronquial basados en el FEV₁, esto es el cambio en valor absoluto, en porcentaje del valor previo o en porcentaje del valor predicho, también son predictores independientes de tiempo libre hasta la primera hospitalización por EPOC.
4. Las tasas ponderadas de exacerbación grave de EPOC son menores en aquellos pacientes que en la prueba broncodilatadora experimentan un incremento del FEV₁ mayor de 200 ml o superior al 9% de su valor previo. Por el contrario, no existen diferencias en las tasas ponderadas de exacerbación grave en función del criterio convencional de reversibilidad basado en las recomendaciones ERS/ATS.

5. Ninguno de los índices de reversibilidad bronquial explorados permite discriminar tasas de hospitalización por neumonía en pacientes con EPOC
6. El aumento del FEV₁ durante la prueba broncodilatadora, expresado tanto en valor absoluto como en porcentaje del valor predicho, se relaciona de forma directamente proporcional con la pérdida de función pulmonar de los pacientes con EPOC, determinada mediante el deterioro anual del FEV₁ post-broncodilatador.
7. La disminución anual del FEV₁ post-broncodilatador resulta mayor en los pacientes con EPOC que en la prueba de broncodilatadores experimentan un aumento del FEV₁ superior a 200 ml. Sin embargo, ningún parámetro de reversibilidad bronquial alcanza capacidad pronóstica independiente para identificar enfermos con riesgo de deterioro acelerado de la función pulmonar.
8. En nuestra cohorte, una evaluación más cuantitativa de la función pulmonar, basada en los cuartiles de cambio de los índices de reversibilidad bronquial, no aporta ventajas sobre la evaluación dicotómica (positiva frente a negativa) en la predicción de riesgo de mortalidad, exacerbación grave de EPOC o deterioro de la función pulmonar.
9. En pacientes con EPOC, un incremento del z-score del FEV₁ tras la administración de broncodilatadores mayor de 0,467 y superior al 20% del valor previo identifica mejor riesgo de mortalidad que los índices clásicos de reversibilidad bronquial.

10. La evaluación de la reversibilidad bronquial en función del z-score del FEV₁ discrimina pacientes con menores tasas de hospitalización por exacerbación grave de EPOC, pero no predice mejor que los índices convencionales el tiempo libre hasta el primer ingreso.
11. Por el contrario, un incremento del z-score del FEV₁ tras la administración de broncodilatadores mayor del 10% de su valor previo constituye el único índice de reversibilidad bronquial predictor independiente de un deterioro acelerado de la función pulmonar de pacientes con EPOC.
12. En definitiva, nuestros datos muestran que la interpretación cualitativa de la prueba de broncodilatadores en función de diversos índices del FEV₁ tiene capacidad pronóstica para identificar mortalidad, exacerbaciones graves y pérdida de la función pulmonar en pacientes con EPOC. La incorporación del z-score del FEV₁ podría aumentar el rendimiento de la prueba en la identificación de riesgo de mortalidad o deterioro acelerado de la función pulmonar.
13. Por último, la sustitución de la FVC por el volumen espiratorio forzado a los seis segundos (FEV₆) alcanza un elevado rendimiento diagnóstico en la identificación de reversibilidad bronquial, por lo que se podría considerar la realización de prueba de broncodilatadores con espirómetros portátiles.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martínez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary. *Arch Bronconeumol.* 2017;53(3):128-49.
2. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Guía española de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (GesEPOC) 2017. Tratamiento farmacológico en fase estable. *Arch Bronconeumol.* 2017;53(6):324-35.
3. Bernd L, Joan BS, Michael S, Bernhard K, Lowie EV, Louisa G, et al. Determinants of underdiagnosis of COPD in national and international surveys. *Chest.* 2015;148(4):971-85.
4. Chapman KR, Mannino DM, Soriano JB, Vermeire PA, Buist AS, Thun MJ, et al. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2006;27(1):188-207.
5. Global, regional, and national age–sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015;385(9963):117-171.
6. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012;380(9859):2095-128.
7. National Heart L. Global initiative for chronic obstructive lung disease pocket guide to COPD diagnosis, management, and prevention. Bethesda, MD: U.S. Dept. of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute; 2011.
8. Sneider GL, Kleinerman J, Thurlbeck WM, Bengali ZH. The definition of emphysema. Report of a National Heart, Lung, and Blood Institute, Division of Lung Diseases

workshop. Am Rev Respir Dis. 1985;132(1):182-5.

9. Snider GL. Emphysema: the first two centuries--and beyond. A historical overview, with suggestions for future research: Part 1. Am Rev Respir Dis. n 1992;146(5 Pt 1):1334-44.

10. Barberà JA, Peces-Barba G, Agustí AG, Izquierdo JL, Monsó E, Montemayor T, et al. [Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease]. Arch Bronconeumol. 2001;37(6):297-316.

11. Peces-Barba G, Barberà JA, Agustí A, Casanova C, Casas A, Izquierdo JL, et al. [Diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease: joint guidelines of the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR) and the Latin American Thoracic Society (ALAT)]. Arch Bronconeumol. 2008;44(5):271-81.

12. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): pharmacological treatment of stable COPD. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. Arch Bronconeumol. 2012;48(7):247-57.

13. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, 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(5):1256-76.

14. GOLD - the Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease [Internet]. [citado 30 de enero de 2013]. Disponible en: <http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html>

15. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. American Thoracic Society. Am J Respir Crit Care Med. 1995;152(5 Pt 2):S77-121.

16. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J, Howard P, et al. Optimal

assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J.* 1995;8(8):1398-420.

17. Rodríguez-Roisin R, Agustí A. The GOLD Initiative 2011: A Change of Paradigm? *Archivos De Bronconeumologia* [Internet]. 2012 [citado 5 de julio de 2012]; Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22537593>

18. Mannino DM, Sonia Buist A, Vollmer WM. Chronic obstructive pulmonary disease in the older adult: what defines abnormal lung function? *Thorax.* marzo de 2007;62(3):237-41.

19. Han MK, Agustí A, Calverley PM, Celli BR, Criner G, Curtis JL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(5):598-604.

20. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2010;363(12):1128-38.

21. Cataluña S, Martínez García MA, Catalá Serra. The frequent exacerbator. A new phenotype in COPD. *Hot Topics Respir Med.* 2011;184:662-71.

22. Gibson PG, Simpson JL. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? *Thorax.* 2009;64(8):728-35.

23. Diagnosis of Diseases of Chronic Airflow Limitation: Asthma, COPD and Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS). GINA reports are available at <http://www.ginasthma.org>. GOLD reports are available at <http://www.goldcopd.org> [2014].

24. Plaza V, Álvarez F, Calle M, Casanova C, Cosío BG, López-Viña A, et al. Consensus on the Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS) Between the Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) and the Spanish Guidelines on the Management of Asthma (GEMA). *Arch Bronconeumol.* 2017;53(8):443-9.

- 25.** Barnes PJ. Asthma-COPD Overlap. *Chest*. 2016;149(1):7-8.
- 26.** Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2006;28(3):523-32.
- 27.** Halbert RJ, Isonaka S, George D, Iqbal A. Interpreting COPD prevalence estimates: what is the true burden of disease? *Chest*. 2003;123(5):1684-92.
- 28.** Bousquet J, Kiley J, Bateman ED, Viegi G, Cruz AA, Khaltayev N, et al. Prioritised research agenda for prevention and control of chronic respiratory diseases. *Eur Respir J*. 2010;36(5):995-1001.
- 29.** Cerveri I, Accordini S, Verlato G, Corsico A, Zoia MC, Casali L, et al. Variations in the prevalence across countries of chronic bronchitis and smoking habits in young adults. *Eur Respir J*. 2001;18(1):85-92.
- 30.** Soriano JB, Maier WC, Egger P, Visick G, Thakrar B, Sykes J, et al. Recent trends in physician diagnosed COPD in women and men in the UK. *Thorax*. 2000;55(9):789-94.
- 31.** Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Ford ES, Redd SC. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance--United States, 1971-2000. *Respir Care*. 2002;47(10):1184-99.
- 32.** Alvarez-Sala J, Cimas E, Masa J, Miravittles M, Molina J, Naberan K, et al. Recommendations for the care of the patient with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Bronconeumol*. 2001;37(7):269-78.
- 33.** de Miguel Díez J, Izquierdo Alonso JL, Molina París J, Rodríguez González-Moro JM, de Lucas Ramos P, Gaspar Alonso-Vega G. Reliability of chronic obstructive pulmonary disease diagnosis by primary care physicians and pneumologists in Spain. Predictive factors. *Arch Bronconeumol*. 2003;39(5):203-8.
- 34.** Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J*. 2004;23(6):932-46.

- 35.** Peña VS, Miravittles M, Gabriel R, Jiménez-Ruiz CA, Villasante C, Masa JF, et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest*. 2000;118(4):981-9.
- 36.** Jaén A, Ferrer A, Ormaza I, Rué M, Domingo C, Marín A. Prevalence of chronic bronchitis, asthma and airflow limitation in an urban-industrial area of Catalonia. *Arch Bronconeumol*. 1999;35(3):122-8.
- 37.** Brotons B, Pérez JA, Sánchez-Toril F, Soriano S, Hernández J, Belenguer JL. The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. A cross-sectional study. *Arch Bronconeumol*. 1994;30(3):149-52.
- 38.** Marco Jordán L, Martín Berra JC, Corres Iñigo M, Luque Díez R, Zubillaga Garmendia G. Chronic obstructive lung disease in the general population. An epidemiologic study performed in Guipúzcoa. *Arch Bronconeumol*. 1998;34(1):23-7.
- 39.** Izquierdo JL. The burden of COPD in Spain: results from the Confronting COPD survey. *Respir Med*. 2003;97 Suppl C:S61-69.
- 40.** Chapman KR, Mannino DM, Soriano JB, Vermeire PA, Buist AS, Thun MJ, et al. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2006;27(1):188-207.
- 41.** Miravittles M, Soriano JB, Garcia-Rio F, Muñoz L, Duran-Tauleria E, Sanchez G, et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax*. 2009;64(10):863-8.
- 42.** Ancochea J, Badiola C, Duran-Tauleria E, Garcia Rio F, Miravittles M, Muñoz L, et al. The EPI-SCAN survey to assess the prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Spanish 40-to-80-year-olds: protocol summary. *Arch Bronconeumol*. 2009;45(1):41-7.
- 43.** Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based

prevalence study. *Lancet*. 2007;370(9589):741-50.

44. López Varela MV, Muiño A, Pérez Padilla R, Jardim JR, Tálamo C, Montes de Oca M, et al. Treatment of chronic obstructive pulmonary disease in 5 Latin American cities: the PLATINO study. *Arch Bronconeumol*. 2008;44(2):58-64.

45. Decramer M, Gosselink R, Mólken MR-V, Buffels J, Schayck OV, Gevenois P-A, et al. Assessment of progression of COPD: report of a workshop held in Leuven, 11–12 March 2004. *Thorax*. 2005;60(4):335-42.

46. Donaldson G, Seemungal T, Bhowmik A, Wedzicha J. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2002;57(10):847-52.

47. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J*. 1977;1(6077):1645-8.

48. Mannino DM, Buist AS, Petty TL, Enright PL, Redd SC. Lung function and mortality in the United States: data from the First National Health and Nutrition Examination Survey follow up study. *Thorax*. 2003;58(5):388-93.

49. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60(11):925-31.

50. Kohansal R, Martinez-Cambor P, Agustí A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(1):3-10.

51. Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD, Yates JC, Agusti A, Bakke P, et al. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. *N Engl J Med*. 2011;365(13):1184-92.

52. Martinez FJ, Foster G, Curtis JL, Criner G, Weinmann G, Fishman A, et al. Predictors

of mortality in patients with emphysema and severe airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(12):1326-34.

53. Jensen HH, Godtfredsen NS, Lange P, Vestbo J. Potential misclassification of causes of death from COPD. *Eur Respir J.* 2006;28(4):781-5.

54. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet.* 1997;349(9064):1498-504.

55. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, Mathers CD, Hansell AL, Held LS, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J.* 2006;27(2):397-412.

56. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet.* 1997;349(9061):1269-76.

57. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006;3(11):e442.

58. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Mortalidad. España y comunidades autónomas. Mortalidad por causas y sexo (1989-1998). Disponible en: <http://cne.isciii.es/mortal/mortal98/Cau8098.html>.

59. European Respiratory Society, European Lung Foundation. European lung white book. European lung white book. 2003;

60. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG. Mortality in COPD: Role of comorbidities. *Eur Respir J.* 2006;28(6):1245-57.

61. Moreno A, Montón C, Belmonte Y, Gallego M, Pomares X, Real J. Causes of death and risk factors for mortality in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Bronconeumol.* 2009;45(4):181-6.

62. Almagro P, Calbo E, Ochoa de Echagüen A, Barreiro B, Quintana S, Heredia JL, et al. Mortality after hospitalization for COPD. *Chest.* 2002;121(5):1441-8.

- 63.** Zielinski J, MacNee W, Wedzicha J, Ambrosino N, Braghiroli A, Dolensky J, et al. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure. *Monaldi Arch Chest Dis.* 1997;52(1):43-7.
- 64.** Garcia-Aymerich J, Farrero E, Félez MA, Izquierdo J, Marrades RM, Antó JM. Risk factors of readmission to hospital for a COPD exacerbation: a prospective study. *Thorax.* 2003;58(2):100-5.
- 65.** Mannino DM, Doherty DE, Sonia Buist A. Global Initiative on Obstructive Lung Disease (GOLD) classification of lung disease and mortality: findings from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Respir Med.* 2006;100(1):115-22.
- 66.** 2012_ChartBook.pdf [Internet]. [citado 30 de enero de 2013]. Disponible en: http://www.nhlbi.nih.gov/resources/docs/2012_ChartBook.pdf
- 67.** Soler Cataluña JJ, Martínez García MA. Prognostic factors in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Bronconeumol.* 2007;43(12):680-91.
- 68.** Anthonisen NR. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease: results from multicenter clinical trials. *Am Rev Respir Dis.* septiembre de 1989;140(3 Pt 2):S95-99.
- 69.** Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(4):544-9.
- 70.** Connors AF Jr, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE Jr, Desbiens N, Fulkerson WJ, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154(4 Pt 1):959-67.
- 71.** Groenewegen KH, Schols AMWJ, Wouters EFM. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest.* 2003;124(2):459-67.

- 72.** Yohannes AM, Connolly MJ. Effect of dichotomising age in multivariate model analysis. *Thorax*. 2006;61(6):548; author reply 548-549.
- 73.** Chen Y, Horne SL, Dosman JA. Increased susceptibility to lung dysfunction in female smokers. *Am Rev Respir Dis*. 1991;143(6):1224-30.
- 74.** Machado M-CL, Krishnan JA, Buist SA, Bilderback AL, Fazolo GP, Santarosa MG, et al. Sex differences in survival of oxygen-dependent patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(5):524-9.
- 75.** Ström K. Survival of patients with chronic obstructive pulmonary disease receiving long-term domiciliary oxygen therapy. *Am Rev Respir Dis*. 1993;147(3):585-91.
- 76.** Chailleux E, Laaban J-P, Veale D. Prognostic value of nutritional depletion in patients with COPD treated by long-term oxygen therapy: data from the ANTADIR observatory. *Chest*. 2003;123(5):1460-6.
- 77.** Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet*. 1981;1(8222):681-6.
- 78.** Mannino DM. Women and chronic obstructive pulmonary disease: does sex influence survival? *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(5):488-9.
- 79.** Di Marco F, Verga M, Reggente M, Maria Casanova F, Santus P, Blasi F, et al. Anxiety and depression in COPD patients: The roles of gender and disease severity. *Respir Med*. 2006;100(10):1767-74.
- 80.** Vermeeren MAP, Creutzberg EC, Schols AMWJ, Postma DS, Pieters WR, Roldaan AC, et al. Prevalence of nutritional depletion in a large out-patient population of patients with COPD. *Respir Med*. 2006;100(8):1349-55.
- 81.** OSWALD NC, MEDVEI VC. Chronic bronchitis; the effect of cigarette-smoking. *Lancet*. 1955;269(6895):843-4.

- 82.** ANDERSON DO, FERRIS BG Jr. Role of tobacco smoking in the causation of chronic respiratory disease. *N Engl J Med.* 1962;267:787-94.
- 83.** Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med.* 2005;142(4):233-9.
- 84.** Godtfredsen NS, Lam TH, Hansel TT, Leon ME, Gray N, Dresler C, et al. COPD-related morbidity and mortality after smoking cessation: status of the evidence. *Eur Respir J.* 2008;32(4):844-53.
- 85.** Larsson ML, Loit HM, Meren M, Pölluste J, Magnusson A, Larsson K, et al. Passive smoking and respiratory symptoms in the FinEsS Study. *Eur Respir J.* 2003;21(4):672-6.
- 86.** Yin P, Jiang CQ, Cheng KK, Lam TH, Lam KH, Miller MR, et al. Passive smoking exposure and risk of COPD among adults in China: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Lancet.* 2007;370(9589):751-7.
- 87.** Ho SY, Lam TH, Chung SF, Lam TP. Cross-sectional and prospective associations between passive smoking and respiratory symptoms at the workplace. *Ann Epidemiol.* 2007;17(2):126-31.
- 88.** Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Nonsmokers. *Annals of allergy.* 1996;76(1):56.
- 89.** Ramírez-Venegas A, Sansores RH, Pérez-Padilla R, Regalado J, Velázquez A, Sánchez C, et al. Survival of patients with chronic obstructive pulmonary disease due to biomass smoke and tobacco. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(4):393-7.
- 90.** Weitzenblum E, Hirth C, Ducolone A, Mirhom R, Rasaholinjanahary J, Ehrhart M. Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 1981;36(10):752-8.
- 91.** Barberá Mir JA, Cosío MG. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. En: Farreras P,

Rozman C, eds. Medicina Interna. 15a edición. Barcelona, Elsevier, 2004: 740-750. En: Farreras P, Rozman C,.

92. Traver GA, Cline MG, Burrows B. Predictors of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. A 15-year follow-up study. *Am Rev Respir Dis.* 1979;119(6):895-902.

93. Burrows B, Kettel LJ, Niden AH, Rabinowitz M, Diener CF. Patterns of cardiovascular dysfunction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med.* 1972;286(17):912-8.

94. Timms RM, Khaja FU, Williams GW. Hemodynamic response to oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med.* 1985;102(1):29-36.

95. Weitzenblum E, Sautegeau A, Ehrhart M, Mammosser M, Pelletier A. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1985;131(4):493-8.

96. Oswald-Mammosser M, Weitzenblum E, Quoix E, Moser G, Chaouat A, Charpentier C, et al. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. *Chest.* 1995;107(5):1193-8.

97. Burgess MI, Mogulkoc N, Bright-Thomas RJ, Bishop P, Egan JJ, Ray SG. Comparison of echocardiographic markers of right ventricular function in determining prognosis in chronic pulmonary disease. *J Am Soc Echocardiogr.* 2002;15(6):633-9.

98. Incalzi RA, Fuso L, De Rosa M, Di Napoli A, Basso S, Pagliari G, et al. Electrocardiographic signs of chronic cor pulmonale: A negative prognostic finding in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation.* 1999;99(12):1600-5.

99. Peto R, Speizer FE, Cochrane AL, Moore F, Fletcher CM, Tinker CM, et al. The relevance in adults of air-flow obstruction, but not of mucus hypersecretion, to mortality from chronic lung disease. Results from 20 years of prospective observation. *Am Rev Respir Dis.* 1983;128(3):491-500.

100. Ebi-Kryston KL. Respiratory symptoms and pulmonary function as predictors of 10-

year mortality from respiratory disease, cardiovascular disease, and all causes in the Whitehall Study. *J Clin Epidemiol.* 1988;41(3):251-60.

101. Wiles FJ, Hnizdo E. Relevance of airflow obstruction and mucus hypersecretion to mortality. *Respir Med.* 1991;85(1):27-35.

102. Vollmer WM, McCamant LE, Johnson LR, Buist AS. Respiratory symptoms, lung function, and mortality in a screening center cohort. *Am J Epidemiol.* 1989;129(6):1157-69.

103. Lange P, Nyboe J, Appleyard M, Jensen G, Schnohr P. Relation of ventilatory impairment and of chronic mucus hypersecretion to mortality from obstructive lung disease and from all causes. *Thorax.* 1990;45(8):579-85.

104. Pistelli R, Lange P, Miller DL. Determinants of prognosis of COPD in the elderly: mucus hypersecretion, infections, cardiovascular comorbidity. *Eur Respir J Suppl.* 2003;40:10s-14s.

105. Prescott E, Lange P, Vestbo J. Chronic mucus hypersecretion in COPD and death from pulmonary infection. *Eur Respir J.* 1995;8(8):1333-8.

106. Wolkove N, Dajczman E, Colacone A, Kreisman H. The relationship between pulmonary function and dyspnea in obstructive lung disease. *Chest.* 1989;96(6):1247-51.

107. Kesten S, Chapman KR. Physician perceptions and management of COPD. *Chest.* 1993;104(1):254-8.

108. C Casanova Macario, García-Talavera Martín, JP de Torres Tajés. La disnea en la EPOC. *Arch Bronconeumol.* 2005;41:24-32.

109. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest.* 2002;121(5):1434-40.

110. Bootman JL, Townsend RJ, McGhan WF. Principles of pharmacoeconomics. Cincinnati, OH, USA: Harvey Whitney Books Co.; 1996.

111. Bulpitt CJ. Quality of life as an outcome measure. *Postgrad Med J.*

1997;73(864):613-6.

112. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen W-H, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J.* 2009;34(3):648-54.

113. Engström CP, Persson LO, Larsson S, Rydén A, Sullivan M. Functional status and well being in chronic obstructive pulmonary disease with regard to clinical parameters and smoking: a descriptive and comparative study. *Thorax.* 1996;51(8):825-30.

114. Ferrer M, Alonso J, Morera J, Marrades RM, Khalaf A, Aguar MC, et al. Chronic obstructive pulmonary disease stage and health-related quality of life. The Quality of Life of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1997;127(12):1072-9.

115. Kauffmann F, Annesi I, Chwalow J. Validity of subjective assessment of changes in respiratory health status: a 30 year epidemiological study of workers in Paris. *Eur Respir J.* 1997;10(11):2508-14.

116. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(5 Pt 1):1418-22.

117. Soler JJ, Sánchez L, Román P, Martínez MA, Perpiñá M. Risk factors of emergency care and admissions in COPD patients with high consumption of health resources. *Respir Med.* 2004;98(4):318-29.

118. Gudmundsson G, Gislason T, Lindberg E, Hallin R, Ulrik CS, Brøndum E, et al. Mortality in COPD patients discharged from hospital: the role of treatment and co-morbidity. *Respir Res.* 2006;7:109.

119. Domingo-Salvany A, Lamarca R, Ferrer M, Garcia-Aymerich J, Alonso J, Félez M, et al. Health-related quality of life and mortality in male patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(5):680-5.

- 120.** Gerardi DA, Lovett L, Benoit-Connors ML, Reardon JZ, ZuWallack RL. Variables related to increased mortality following out-patient pulmonary rehabilitation. *Eur Respir J.* 1996;9(3):431-5.
- 121.** Esteban C, Quintana JM, Aburto M, Moraza J, Capelastegui A. A simple score for assessing stable chronic obstructive pulmonary disease. *QJM.* 2006;99(11):751-9.
- 122.** Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest.* 2000;117(5 Suppl 2):398S-401S.
- 123.** Soler Cataluña JJ. [The role played by exacerbations in the natural history of chronic obstructive pulmonary disease]. *Arch Bronconeumol.* 2007;43(2):55-8.
- 124.** Garcia-Rio F, Miravittles M, Soriano JB, Muñoz L, Duran-Tauleria E, Sánchez G, et al. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study. *Respir Res.* 2010;11:63.
- 125.** Gan WQ, Man SFP, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax.* 2004;59(7):574-80.
- 126.** Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(6 Pt 1):1791-7.
- 127.** Soler JJ, Sánchez L, Román P, Martínez MA, Perpiñá M. [Prevalence of malnutrition in outpatients with stable chronic obstructive pulmonary disease]. *Arch Bronconeumol.* 2004;40(6):250-8.
- 128.** Schols AMWJ, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CA, Wouters EF. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr.* 2005;82(1):53-9.
- 129.** 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(12):2807-13.

130. Sahebji H, Sathianpitayakul E. Influence of body weight on the severity of dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(3 Pt 1):886-90.

131. Shoup R, Dalsky G, Warner S, Davies M, Connors M, Khan M, et al. Body composition and health-related quality of life in patients with obstructive airways disease. *Eur Respir J.* 1997;10(7):1576-80.

132. Marquis K, Debigaré R, Lacasse Y, LeBlanc P, Jobin J, Carrier G, et al. Midthigh muscle cross-sectional area is a better predictor of mortality than body mass index in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(6):809-13.

133. Vestbo J, Prescott E, Almdal T, Dahl M, Nordestgaard BG, Andersen T, et al. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: findings from the Copenhagen City Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(1):79-83.

134. McGarvey LP, John M, Anderson JA, Zvarich M, Wise RA. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee. *Thorax.* 2007;62(5):411-5.

135. Sin DD, Man SFP. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation.* 2003;107(11):1514-9.

136. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med.* 2005;352(10):1011-23.

137. Means RT Jr. Recent developments in the anemia of chronic disease. *Curr Hematol*

Rep. 2003;2(2):116-21.

138. John M, Hoernig S, Doehner W, Okonko DD, Witt C, Anker SD. Anemia and inflammation in COPD. *Chest*. 2005;127(3):825-9.

139. Chatila WM, Thomashow BM, Minai OA, Criner GJ, Make BJ. Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(4):549-55.

140. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. *Ann Intern Med*. 1980;93(3):391-8.

141. Postma DS, Burema J, Gimeno F, May JF, Smit JM, Steenhuis EJ, et al. Prognosis in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1979;119(3):357-67.

142. Boushy SF, Thompson HK Jr, North LB, Beale AR, Snow TR. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1973;108(6):1373-83.

143. Soriano JB, Izquierdo Alonso JL. [Chronic obstructive pulmonary disease in life and death]. *Arch Bronconeumol*. 2006;42(9):421-2.

144. Antonelli Incalzi R, Fuso L, De Rosa M, Forastiere F, Rapiti E, Nardecchia B, et al. Co-morbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 1997;10(12):2794-800.

145. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.

146. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol*. noviembre de 1994;47(11):1245-51.

147. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG. Mortality in COPD: Role of comorbidities. *Eur Respir J*. 2006;28(6):1245-57.

148. Marti S, Muñoz X, Rios J, Morell F, Ferrer J. Body weight and comorbidity predict

- mortality in COPD patients treated with oxygen therapy. *Eur Respir J.* 2006;27(4):689-96.
- 149.** Divo M, Cote C, de Torres JP, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata V, et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(2):155-61.
- 150.** Casanova C, Cote C, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, Marin JM, Pinto-Plata V, et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.*;171(6):591-7.
- 151.** O'Donnell DE. Hyperinflation, dyspnea, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3(2):180-4.
- 152.** Marin JM, Carrizo SJ, Gascon M, Sanchez A, Gallego B, Celli BR. 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(6):1395-9.
- 153.** Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2004;350(10):1005-12.
- 154.** Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(6 Pt 1):1791-7.
- 155.** Boushey HA, Holtzman MJ, Sheller JR, Nadel JA. Bronchial hyperreactivity. *Am Rev Respir Dis.* 1980;121(2):389-413.
- 156.** O'Byrne PM, Inman MD. Airway hyperresponsiveness. *Chest.* 2003;123(3 Suppl):411S-6S.
- 157.** Hoppers JJ, Postma DS, Rijcken B, Weiss ST, Schouten JP. Histamine airway hyper-responsiveness and mortality from chronic obstructive pulmonary disease: a cohort

study. *Lancet*. 2000;356(9238):1313-7.

158. Vestbo J, Hansen EF. Airway hyperresponsiveness and COPD mortality. *Thorax*. 2001;56 Suppl 2:ii11-14.

159. Tobiasz M. Effects of home oxygen therapy on pulmonary hemodynamics in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pol Arch Med Wewn*. junio de 1995;93(6):498-508.

160. Górecka D, Gorzelak K, Sliwiński P, Tobiasz M, Zieliński J. Effect of long-term oxygen therapy on survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease with moderate hypoxaemia. *Thorax*. 1997;52(8):674-9.

161. Nici L. Mechanisms and measures of exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med*. 2000;21(4):693-704.

162. Landbo C, Prescott E, Lange P, Vestbo J, Almdal TP. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(6):1856-61.

163. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T, Mishima M. Exercise capacity deterioration in patients with COPD: longitudinal evaluation over 5 years. *Chest*. 2005;128(1):62-9.

164. Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, Taylor J, Celli BR. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur Respir J*. 2004;23(1):28-33.

165. López Varela MV, Anido T, Larrosa M. [Functional status and survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease following pulmonary rehabilitation]. *Arch Bronconeumol*. 2006;42(9):434-9.

166. Jones RL. Relationship between the 6-min walk test and maximal oxygen consumption. *Chest*. 1996;109(5):1412-3.

- 167.** McGavin CR, Gupta SP, McHardy GJ. Twelve-minute walking test for assessing disability in chronic bronchitis. *Br Med J.* 1976;1(6013):822-3.
- 168.** Butland RJ, Pang J, Gross ER, Woodcock AA, Geddes DM. Two-, six-, and 12-minute walking tests in respiratory disease. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1982;284(6329):1607-8.
- 169.** Glady CA, Aaron SD, Lunau M, Clinch J, Dales RE. A spirometry-based algorithm to direct lung function testing in the pulmonary function laboratory. *Chest.* 2003;123(6):1939-46.
- 170.** Zibrak JD, O'Donnell CR. Indications for preoperative pulmonary function testing. *Clin Chest Med.* 1993;14(2):227-36.
- 171.** García-Río F, Calle M, Burgos F, Casan P, Del Campo F, Galdiz JB, et al. Spirometry. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR). *Arch Bronconeumol.* 2013;49(9):388-401.
- 172.** Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J.* 2005;26(5):948-68.
- 173.** Calverley PMA, Burge PS, Spencer S, Anderson JA, Jones PW. Bronchodilator reversibility testing in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2003;58(8):659-64.
- 174.** Hanania NA, Sharafkhaneh A, Celli B, Decramer M, Lystig T, Kesten S, et al. Acute bronchodilator responsiveness and health outcomes in COPD patients in the UPLIFT trial. *Respir Res.* 2011;12:6.
- 175.** Ruffin RE, Fitzgerald JD, Rebeck AS. A comparison of the bronchodilator activity of Sch 1000 and salbutamol. *J Allergy Clin Immunol.* 1977;59(2):136-41.
- 176.** Chapman KR. Anticholinergic bronchodilators for adult obstructive airways disease. *Am J Med.* 1991;91(4A):13S-16S.
- 177.** In chronic obstructive pulmonary disease, a combination of ipratropium and

albuterol is more effective than either agent alone. An 85-day multicenter trial. COMBIVENT Inhalation Aerosol Study Group. *Chest*. 1994;105(5):1411-9.

178. Gross N, Tashkin D, Miller R, Oren J, Coleman W, Linberg S. Inhalation by nebulization of albuterol-ipratropium combination (Dey combination) is superior to either agent alone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Dey Combination Solution Study Group. *Respiration*. 1998;65(5):354-62.

179. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005;26(5):948-68.

180. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-38.

181. Smith HR, Irvin CG, Cherniack RM. The utility of spirometry in the diagnosis of reversible airways obstruction. *Chest*. 1992;101(6):1577-81.

182. Tashkin DP, Celli B, Decramer M, Liu D, Burkhart D, Cassino C, et al. Bronchodilator responsiveness in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2008;31(4):742-50.

183. Donohue JF. Therapeutic responses in asthma and COPD. *Bronchodilators*. *Chest*. 2004;126(2 Suppl):125S-137S; discussion 159S-161S.

184. Newton MF, O'Donnell DE, Forkert L. Response of lung volumes to inhaled salbutamol in a large population of patients with severe hyperinflation. *Chest*. 2002;121(4):1042-50.

185. Ben Saad H, Préfaut C, Tabka Z, Zbidi A, Hayot M. The forgotten message from gold: FVC is a primary clinical outcome measure of bronchodilator reversibility in COPD. *Pulm Pharmacol Ther*. 2008;21(5):767-73.

186. Vandevoorde J, Verbanck S, Schuermans D, Kartounian J, Vincken W. FEV1/FEV6 and FEV6 as an alternative for FEV1/FVC and FVC in the spirometric detection of airway obstruction and restriction. *Chest*. 2005;127(5):1560-4.

- 187.** Akpınar-Elci M, Fedan KB, Enright PL. FEV6 as a surrogate for FVC in detecting airways obstruction and restriction in the workplace. *Eur Respir J.* 2006;27(2):374-7.
- 188.** Vandevoorde J, Verbanck S, Schuermans D, Kartounian J, Vincken W. Obstructive and restrictive spirometric patterns: fixed cut-offs for FEV1/FEV6 and FEV6. *Eur Respir J.* 2006;27(2):378-83.
- 189.** Jing J-Y, Huang T-C, Cui W, Xu F, Shen H-H. Should FEV1/FEV6 replace FEV1/FVC ratio to detect airway obstruction? A metaanalysis. *Chest.* 2009;135(4):991-8.
- 190.** Bhatt SP, Kim Y-I, Wells JM, Bailey WC, Ramsdell JW, Foreman MG, et al. FEV(1)/FEV(6) to diagnose airflow obstruction. Comparisons with computed tomography and morbidity indices. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11(3):335-41.
- 191.** Prats E, Tejero E, Pardo P, Gavilán A, Galera R, Donado JR, et al. Prognostic Value of the Six-Second Spirometry in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Cohort Study. *PLoS ONE.* 2015;10(10):e0140855.
- 192.** Guirguis-Blake JM, Senger CA, Webber EM, Mularski RA, Whitlock EP. Screening for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2016;315(13):1378-93.
- 193.** Kjeldgaard P, Lykkegaard J, Spillemoser H, Ulrik CS. Multicenter study of the COPD-6 screening device: feasible for early detection of chronic obstructive pulmonary disease in primary care? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:2323-31.
- 194.** Anthonisen NR, Wright EC. Bronchodilator response in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1986;133(5):814-9.
- 195.** Stanojevic S, Wade A, Stocks J. Reference values for lung function: past, present and future. *Eur Respir J.* 2010;36(1):12-9.
- 196.** Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012

equations. *Eur Respir J*. 2012;40(6):1324-43.

197. Lynes D, Frankland K. Reversibility testing in patients with asthma and COPD. *Nurs Stand*. 2008;23(3):45-9.

198. Bleecker ER, Emmett A, Crater G, Knobil K, Kalberg C. Lung function and symptom improvement with fluticasone propionate/salmeterol and ipratropium bromide/albuterol in COPD: response by beta-agonist reversibility. *Pulm Pharmacol Ther*. 2008;21(4):682-8.

199. Mahler DA, Donohue JF, Barbee RA, Goldman MD, Gross NJ, Wisniewski ME, et al. Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD. *Chest*. 1999;115(4):957-65.

200. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis*. 1991;144(5):1202-18.

201. Criteria for the assessment of reversibility in airways obstruction. Report of the Committee on Emphysema American College of Chest Physicians. *Chest*. 1974;65(5):552-3.

202. Enright PL, Lebowitz MD, Cockcroft DW. Physiologic measures: pulmonary function tests. Asthma outcome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(2 Pt 2):S9-18; discussion S19-20.

203. Sourk RL, Nugent KM. Bronchodilator testing: confidence intervals derived from placebo inhalations. *Am Rev Respir Dis*. 1983;128(1):153-7.

204. Johannessen A, Lehmann S, Omenaas ER, Eide GE, Bakke PS, Gulsvik A. Post-bronchodilator spirometry reference values in adults and implications for disease management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(12):1316-25.

205. Miravittles M, Andreu I, Romero Y, Sitjar S, Altés A, Anton E. Difficulties in differential diagnosis of COPD and asthma in primary care. *Br J Gen Pract*. 2012;62(595):e68-75.

206. Miravittles M, Soriano JB, Ancochea J, Muñoz L, Duran-Tauleria E, Sánchez G, et al. Characterisation of the overlap COPD-asthma phenotype. Focus on physical activity and

health status. *Respir Med.* 2013;107(7):1053-60.

207. Hardin M, Silverman EK, Barr RG, Hansel NN, Schroeder JD, Make BJ, et al. The clinical features of the overlap between COPD and asthma. *Respir Res.* 2011;12:127.

208. Soler-Cataluña JJ, Cosío B, Izquierdo JL, López-Campos JL, Marín JM, Agüero R, et al. Documento de consenso sobre el fenotipo mixto EPOC-asma en la EPOC. *Arch Bronconeumol.* 2012;48(9):331-7.

209. Welte T, Miravittles M, Hernandez P, Eriksson G, Peterson S, Polanowski T, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(8):741-50.

210. Anthonisen NR, Lindgren PG, Tashkin DP, Kanner RE, Scanlon PD, Connett JE, et al. Bronchodilator response in the lung health study over 11 yrs. *Eur Respir J.* 2005;26(1):45-51.

211. Vestbo J, Anderson W, Coxson HO, Crim C, Dawber F, Edwards L, et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points (ECLIPSE). *European Respiratory Journal.* 2008;31(4):869-73.

212. Albert P, Agustí A, Edwards L, Tal-Singer R, Yates J, Bakke P, et al. Bronchodilator responsiveness as a phenotypic characteristic of established chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2012;67(8):701-8.

213. Tashkin DP, Celli B, Kesten S, Lystig T, Mehra S, Decramer M. Long-term efficacy of tiotropium in relation to smoking status in the UPLIFT trial. *Eur Respir J.* febrero de 2010;35(2):287-94.

214. Tejero E, Prats E, Casitas R, Galera R, Pardo P, Gavilán A, et al. Classification of Airflow Limitation Based on z-Score Underestimates Mortality in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196(3):298-305.

215. Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. *Am J Respir*

Crit Care Med. 1995;152(3):1107-36.

216. Clasificación Internacional de Enfermedades. 9ª Revisión. Modificación Clínica. (CIE-9-MC). 5ª Edición. Madrid, Ministerio de Sanidad y Consumo, 2006.

217. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. Eur Respir J Suppl. 1993;16:5-40.

218. Manual de Procedimientos SEPAR, 4 [Internet]. issuu. [citado 9 de octubre de 2017]. Disponible en: <https://issuu.com/separ/docs/procedimientos4>

219. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. Am J Respir Crit Care Med. 2007;176(6):532-55.

220. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, 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(5):1256-76.

221. Johannessen A, Omenaas ER, Bakke PS, Gulsvik A. Implications of reversibility testing on prevalence and risk factors for chronic obstructive pulmonary disease: a community study. Thorax. 2005;60(10):842-7.

222. Schermer TRJ, Smeele IJM, Thoonen BPA, Lucas AEM, Grootens JG, van Boxem TJ, et al. Current clinical guideline definitions of airflow obstruction and COPD overdiagnosis in primary care. Eur Respir J. 2008;32(4):945-52.

223. García Río F, Romero Ribate R, Casitas Mateo. Diagnóstico de la EPOC. Controversias. En: Actualizaciones en la EPOC. Alvaro Alvarez D, De Lucas Ramos P, eds. Madrid, ERGON, 2010: 31-44.

- 224.** García-Río F, Pino JM, Dorgham A, Alonso A, Villamor J. Spirometric reference equations for caucasian european women and men aged 65 to 86 years. *Eur Respir J.* 2004; 24: 397-405.
- 225.** Swanney MP, Ruppel G, Enright PL, Pedersen OF, Crapo RO, Miller MR, et al. Using the lower limit of normal for the FEV1/FVC ratio reduces the misclassification of airway obstruction. *Thorax.* 2008;63(12):1046-51.
- 226.** Roberts SD, Farber MO, Knox KS, Phillips GS, Bhatt NY, Mastronarde JG, et al. FEV1/FVC ratio of 70% misclassifies patients with obstruction at the extremes of age. *Chest.* 2006;130(1):200-6.
- 227.** Garcia-Rio F, Soriano JB, Miravittles M, Muñoz L, Duran-Tauleria E, Sánchez G, et al. Subjects “over-diagnosed” as COPD by the 0.7 fixed ratio have a poor health-related quality of life. *Chest* 2011 PMID: 21183609.
- 228.** Cerveri I, Corsico AG, Accordini S, Niniano R, Ansaldo E, Antó JM, et al. Underestimation of airflow obstruction among young adults using FEV1/FVC <70% as a fixed cut-off: a longitudinal evaluation of clinical and functional outcomes. *Thorax.* 2008;63(12):1040-5.
- 229.** Esteban C, Moraza J, Aburto M, Quintana JM, Capelastegui A. Descripción de muestra de pacientes con enfermedad obstructiva crónica atendidos en ls consultas de área de neumología dependientes de un hospital. *Arch Bronconeumol* 2003; 39: 485-490.
- 230.** Miravittles M, Alvarez-Sala JL, Lamarca R, Ferrer M, Masa F, Vereá H, et al. Treatment and quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Qual Life Res.* 2002;11(4):329-38.
- 231.** Miravittles M, Calle M, Alvarez-Gutierrez F, Gobartt E, López F, Martín A. Exacerbations, hospital admissions and impaired health status in chronic obstructive pulmonary disease. *Qual Life Res.* 2006;15(3):471-80.

- 232.** Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2008;359(15):1543-54.
- 233.** Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, Burrows B. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. *Am Rev Respir Dis.* 1983;127(6):725-34.
- 234.** Crapo RO, Morris AH, Gardner RM. Reference spirometric values using techniques and equipment that meet ATS recommendations. *Am Rev Respir Dis.* 1981;123(6):659-64.
- 235.** Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(1):179-87.
- 236.** Pérez-Padilla R, Valdivia G, Muiño A, López MV, Márquez MN, Montes de Oca M, et al. [Spirometric reference values in 5 large Latin American cities for subjects aged 40 years or over]. *Arch Bronconeumol.* 2006;42(7):317-25.
- 237.** Roca J, Sanchis J, Agusti-Vidal A, Segarra F, Navajas D, Rodriguez-Roisin R, et al. Spirometric reference values from a Mediterranean population. *Bull Eur Physiopathol Respir.* 1986;22(3):217-24.
- 238.** Paoletti P, Pistelli G, Fazzi P, Viegi G, Di Pede F, Giuliano G, et al. Reference values for vital capacity and flow-volume curves from a general population study. *Bull Eur Physiopathol Respir.* 1986;22(5):451-9.
- 239.** Brändli O, Schindler C, Künzli N, Keller R, Perruchoud AP. Lung function in healthy never smoking adults: reference values and lower limits of normal of a Swiss population. *Thorax.* 1996;51(3):277-83.
- 240.** Langhammer A, Johnsen R, Gulsvik A, Holmen TL, Bjermer L. Forced spirometry reference values for Norwegian adults: the Bronchial Obstruction in Nord-Trøndelag Study. *Eur Respir J.* 2001;18(5):770-9.

- 241.** García-Río F, Pino JM, Dorgham A, Alonso A, Villamor J. Spirometric reference equations for European females and males aged 65-85 yrs. *Eur Respir J.* 2004;24(3):397-405.
- 242.** Pedone C, Di Marco Berardino A, Pistelli R, Forastiere F, Bellia V, Antonelli Incalzi R. Can the New Global Lung Initiative Equations Better Stratify the Risk of Death in Elderly People with Chronic Obstructive Pulmonary Disease? *Respiration.* 2016;92(1):16-24.
- 243.** Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(1):179-87.
- 244.** Pistelli R, Bellia V, Catalano F, Antonelli Incalzi R, Scichilone N, Rengo F, et al. Spirometry reference values for women and men aged 65-85 living in southern Europe: the effect of health outcomes. *Respiration.* 2003;70(5):484-9.
- 245.** Spicuzza L, Scuderi V, Morjaria JB, Prosperini G, Arcidiacono G, Caruso M, et al. Airway responsiveness to adenosine after a single dose of fluticasone propionate discriminates asthma from COPD. *Pulm Pharmacol Ther.* 2014;27(1):70-5.
- 246.** Han MK, Wise R, Mumford J, Sciruba F, Criner GJ, Curtis JL, et al. Prevalence and clinical correlates of broncho-reversibility in severe emphysema. *Eur Respir J.* [Internet.] 2010 [acceso el 31 de octubre de 2015];35:1048-56. Disponible en: <http://erj.erjournals.com/content/35/5/1048>.
- 247.** Vandevoorde J, Verbanck S, Schuermans D, Kartounian J, Vincken W. Obstructive and restrictive spirometric patterns: fixed cut-offs for FEV1/FEV6 and FEV6. *Eur Respir J.* 2006;27(2):378-83.
- 248.** Eliasson O, Degraff AC. The use of criteria for reversibility and obstruction to define patient groups for bronchodilator trials. Influence of clinical diagnosis, spirometric, and anthropometric variables. *Am Rev Respir Dis.* 1985;132(4):858-64.
- 249.** Tweeddale PM, Alexander F, McHardy GJ. Short term variability in FEV1 and

bronchodilator responsiveness in patients with obstructive ventilatory defects. *Thorax*. 1987;42(7):487-90.

250. Criteria for the assessment of reversibility in airways obstruction. Report of the Committee on Emphysema American College of Chest Physicians. *Chest*. 1974;65(5):552-3.

251. Miravittles M, Murio C, Guerrero T. Factors associated with relapse after ambulatory treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. DAFNE Study Group. *Eur Respir J*. 2001;17(5):928-33.

252. Makris D, Moschandreas J, Damianaki A, Ntaoukakis E, Siafakas NM, Milic Emili J, et al. Exacerbations and lung function decline in COPD: new insights in current and ex-smokers. *Respir Med*. 2007;101(6):1305-12.

253. Caramori G, Adcock IM, Papi A. Clinical definition of COPD exacerbations and classification of their severity. *South Med J*. 2009;102(3):277-82.

254. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*. 1987;106(2):196-204.

255. Pauwels R, Calverley P, Buist AS, Rennard S, Fukuchi Y, Stahl E, et al. COPD exacerbations: the importance of a standard definition. *Respir Med*. 2004;98(2):99-107.

256. Perera WR, Hurst JR, Wilkinson TMA, Sapsford RJ, Müllerova H, Donaldson GC, et al. Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation. *Eur Respir J*. marzo de 2007;29(3):527-34.

257. Marín JM, Ciudad M, Moya V, Carrizo S, Bello S, Piras B, et al. Airflow reversibility and long-term outcomes in patients with COPD without comorbidities. *Respir Med*. 2014;108(8):1180-8.

258. Tashkin D, Kesten S. Long-term treatment benefits with tiotropium in COPD patients

with and without short-term bronchodilator responses. *Chest*. 2003;123(5):1441-9.

259. Calverley PM, Postma DS, Anzueto AR, Make BJ, Eriksson G, Peterson S, et al. Early response to inhaled bronchodilators and corticosteroids as a predictor of 12-month treatment responder status and COPD exacerbations. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:381-90.

260. Chen C, Jian W, Gao Y, Xie Y, Song Y, Zheng J. Early COPD patients with lung hyperinflation associated with poorer lung function but better bronchodilator responsiveness. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:2519-26.

261. Reid DW, Wen Y, Johns DP, Williams TJ, Ward C, Walters EH. Bronchodilator reversibility, airway eosinophilia and anti-inflammatory effects of inhaled fluticasone in COPD are not related. *Respirology*. 2008;13(6):799-809.

262. Hansen EF, Phanareth K, Laursen LC, Kok-Jensen A, Dirksen A. Reversible and irreversible airflow obstruction as predictor of overall mortality in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(4 Pt 1):1267-71.

263. Mannino DM, Diaz-Guzman E, Buist S. Pre- and post-bronchodilator lung function as predictors of mortality in the Lung Health Study. *Respir Res*. 2011;12:136.

264. Intermittent positive pressure breathing therapy of chronic obstructive pulmonary disease. A clinical trial. *Ann Intern Med*. 1983;99(5):612-20.

265. Wang S, Gong W, Tian Y, Zhou J. FEV1/FEV6 in Primary Care Is a Reliable and Easy Method for the Diagnosis of COPD. *Respir Care*. 2016;61(3):349-53.

266. Perez-Padilla R, Wehrmeister FC, Celli BR, Lopez-Varela MV, Oca MM de, Muiño A, et al. Reliability of FEV1/FEV6 to Diagnose Airflow Obstruction Compared with FEV1/FVC: The PLATINO Longitudinal Study. *PLOS ONE*. 2013;8(8):e67960.

267. Enright RL, Connett JE, Bailey WC. The FEV1/FEV6 predicts lung function decline in adult smokers. *Respir Med*. 2002;96(6):444-9.

VIII. ABREVIATURAS

ACCP: American College of Chest Physicians.

ACOS : Asthma – COPD Overlap Syndrome

ACO: Asthma – COPD Overlap

ALAT: Sociedad Latinoamericana del Tórax

ATS: American Thoracic Society

BOLD: Burden of Lung Disease

BTPS: condiciones de temperature, presión y saturación corporales (body temperatura and pressure-saturated)

BTS: British Thoracic Society

CAT: COPD Assessment test

CIE: Clasificación internacional de enfermedades

COTE: Co-morbidity Test

CRQ: cuestionario de las enfermedades respiratorias crónicas

CTS: Canadian Thoracic Society

CVRS: calidad de vida relacionada con la salud

DALY: Disability-Adjusted Life Year o años de vida ajustados por discapacidad

ECLIPSE: Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints

EPI-SCAN: EPIdemiologic Study of COPD in Spain

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

ERS: European Respiratory Society

ECSC: European Coal and Steel Community

FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo

FEV₆: volumen espiratorio forzado a los 6 segundos

FRC: capacidad residual funcional

GesEPOC: Guía Española de la Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

GOLD: Global Initiative for Obstructive Lung Disease.

HB : Hiperrespuesta bronquial.

HR: Hazard ratio

HTP: Hipertensión pulmonar

IC: Capacidad inspiratoria

IC: Intervalo de confianza

IMC: Índice de masa corporal

LLN/ LIN : Lower Limit of Normality o límite inferior de la normalidad

LABA: Agonistas β 2-adrenérgicos de acción prolongada

LAMA: Anticolinérgicos de acción prolongada

MCC: Masa celular corporal

MRC: Medical Research Council

NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey

NHLBI: National Heart . Lung and Blood Institute.

NOTT: Nocturnal Oxygen Therapy trial

OCD: Oxigenoterapia continua domiciliaria

OMS: Organización Mundial de la Salud

PCR: Proteína C reactiva

PLATINO: Proyecto Latinoamericano para la Investigación de la Obstrucción Pulmonar

Post-Bd: Post broncodilatador

Pre-Bd: Prebroncodilatador

ROC: Receiver Operating Characteristics

SABA: Agonistas β 2-adrenérgicos de acción corta

SaRA: Salute Respiratoria nell'Anziano

SEPAR: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica

SF-36: Short Form 36

SGRQ: cuestionario respiratorio Saint George

TLC: capacidad pulmonar total

UPLIFT: Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium

VER: volumen de extrapolación retrógrada