VALORACIÓN CLÍNICO-FUNCIONAL SEGÚN FENOTIPO EXACERBADOR EN PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

A. Gómez-Bastero Fernández, V. Almadana Pacheco, C. Romero Muñoz, T. Montemayor Rubio, A. Valido Morales, L. Mechbal Gracia.

Unidad de Gestión Clínica de Neumología. H. U. Virgen Macarena. Sevilla

Resumen

Objetivo: Las exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) inciden negativamente en la evolución y pronóstico de la misma, habiéndose demostrado que los exacerbadores frecuentes (Ex-F) presentan un deterioro mayor y más rápido de la función pulmonar, peor calidad de vida, mayor grado de inflamación y una tasa de mortalidad más elevada. Nuestro objetivo fue determinar si existían diferencias en parámetros clínicos y funcionales en función del número de exacerbaciones de los pacientes.

Material y método: Estudio observacional, prospectivo, con selección consecutiva de pacientes EPOC. Se clasificó a los pacientes en dos grupos según el número de exacerbaciones en el año previo: no frecuente (Ex-NF) (<2 exacerbaciones-año) y frecuente (Ex-F) (≥2 exacerbaciones-año). Se analizaron datos epidemiológicos, clínicos (escalas de disnea, índice de consumo tabáquico, cuestionarios de calidad de vida y ansiedad-depresión) y parámetros funcionales (espirometría, prueba de la marcha de 6 minutos (PM6M) y prueba de esfuerzo cardiopulmonar (PECP) máxima y submáxima), así como los recursos sanitarios utilizados y la incidencia de neumonía en cada uno de los grupos.

Resultados: Se incluyeron 108 pacientes, de los cuales 54 eran Ex-F. Este grupo presentó un mayor consumo tabáquico, mayor impacto en las escalas de medición de la disnea, peores resultados en los cuestionarios de calidad de vida y ansiedad-depresión. Este grupo también presentó un mayor deterioro funcional, medido mediante FEV_1, y nivel de gravedad de las exacerbaciones ($p<0,05$), salvo en sus ingresos en unidad de cuidados intensivos (UCI). Sin embargo no se encontraron diferencias en las pruebas de esfuerzo realizadas, ni una mayor incidencia de neumonías en este grupo.

Conclusiones: A pesar de encontrar diferencias estadísticamente significativas en distintos parámetros clínicos y funcionales asociadas al fenotipo exacerbador, la capacidad de esfuerzo parece independiente del número de exacerbaciones previas, al menos en este tipo de pacientes.

Palabras clave:
EPOC, fenotipo exacerbador, tolerancia al esfuerzo, calidad de vida, sintomatología.

CLINICAL-FUNCTIONAL ASSESSMENT BASED ON EXACERBATING PHENOTYPE IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Abstract

Objective: Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) impact negatively on its development and prognostics; frequent exacerbations (Ex-F) have proven to cause greater and faster deterioration of lung function, worse quality of life, greater degree of inflammation and a higher death rate. Our objective was to determine whether or not there were differences in clinical and functional parameters depending on the number of exacerbations in the patients.

Material and method: An observational, prospective study, with consecutive selection of COPD patients classified into two groups according to the number of exacerbations during the previous year: not frequent (Ex-NF) (< 2 exacerbations-year) and frequent (Ex-F) (≥2 exacerbations -year). Epidemiological data was analyzed, as was clinical information (dyspnea scales, tobacco consumption index, quality of life questionnaires and anxiety-depression) and functional parameters (spirometry, 6-minute walking test (6MWT) and maximum and sub-maximum cardiopulmonary exercise testing (CPET), in addition to the healthcare resources used and the incidence of pneumonia in each group.

Results: 108 patients were included in the study, of which 54 were Ex-F. This group presented higher tobacco consumption, higher impact on the dyspnea scales, worse results in the quality of life questionnaires and anxiety-depression. This group also presented greater functional deterioration measured by FEV1, and in the seriousness of the exacerbations ($p < 0.05$); except for admission to intensive care unit (ICU). Nevertheless there were no differences in the exercise testing performed, nor was there a greater incidence of pneumonia in this group.

Conclusions: Despite statistically significant differences for the various clinical and functional parameters associated with the exacerbating phenotype, exercise/stress capacity appears to be independent of the number of previous exacerbations, at least in this type of patient.

Key words: COPD, exacerbating phenotype, effort tolerance, quality of life, symptomology

Recibido: 13 de julio de 2012. Aceptado: 18 de julio de 2013.

Ana Gómez-Bastero Fernández
ana.gomezbastero@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad muy prevalente (9,1-10,2%)[1,2], relacionada fundamentalmente con el consumo del tabaco y en la que las exacerbaciones y comorbilidades parecen tener cada vez más impacto[3,4,5]. Las exacerbaciones graves que precisan hospitalización suponen el mayor porcentaje de los costes[6].

La ausencia de una definición consensuada de exacerbación hace que distintos criterios sean utilizados en muchos de los estudios clínicos o epidemiológicos[7]. No es posible basar la definición en el aumento de la inflamación de la vía aérea, ni tampoco en el empeoramiento de la limitación al flujo aéreo que acompaña a las agudizaciones. Aún no disponemos de biomarcadores que identifiquen los distintos tipos de exacerbación o que sirvan para evaluar su evolución o la resolución de las mismas[8,9,10].

El consenso de definición más aceptado de exacerbación es un episodio agudo de inestabilidad clínica que acontece en el curso natural de la enfermedad y se caracteriza por un empeoramiento mantenido de los síntomas respiratorios que va más allá de sus variaciones diarias[6]. Los principales síntomas referidos son empeoramiento de la disnea, tos, incremento del volumen y/o cambios en el color del esputo. Habitualmente, se acompañan de cambios en la medicación (antibióticos y/o corticoides sistémicos) o precisan del uso de recursos sanitarios (visitas a urgencias u hospitalizaciones)[6]. En la mayor parte de los estudios estas características se utilizan para diferenciar la gravedad de las exacerbaciones: leves, moderadas y graves[11].

Las exacerbaciones complican la enfermedad e inciden de forma negativa en la evolución y pronóstico de la misma, demostrándose que los pacientes que sufren exacerbaciones frecuentes (más de 2 al año) presentan un deterioro mayor y más rápido de la función pulmonar (medida mediante la caída del FEV_1)[12,13] y tienen peor calidad de vida[14]. Además se relaciona con un mayor grado de inflamación y mayor tasa de mortalidad en este tipo de pacientes[15,16,17].

En los nuevos criterios de la guía Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) y, aún más, en la Guía Española de la EPOC (GesEPOC) se le otorga más relevancia a las exacerbaciones para caracterizar el riesgo o definir un fenotipo exacerbador frecuente. ECLIPSE describe un tipo de exacerbador frecuente (≥2/año) que se mantiene en el tiempo, siendo el mejor predictivo para identificarlo el haber tenido exacerbaciones frecuentes el año previo. El grupo que mantiene ese fenotipo exacerbador constante durante los 3 años supone un 12% del total[11]. El estudio COPDGene relaciona la presencia de criterios clínicos de bronquitis crónica con exacerbaciones frecuentes[18], factor no encontrado en ECLIPSE[11].

No es extraño que la prevención y el tratamiento de las exacerbaciones constituyan actualmente uno de los principales objetivos del correcto manejo clínico de los pacientes con EPOC[19], con una clasificación de la misma según fenotipo, que requiere una aproximación terapéutica diferenciada[6,8].

Sigue habiendo discusión sobre algunos factores relacionados o predictores de exacerbación. Así, el objetivo del presente estudio fue determinar si existen diferencias en parámetros clínicos y funcionales entre los pacientes exacerbadores frecuentes (Ex-F) y los no frecuentes (Ex-NF).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional prospectivo mediante la inclusión consecutiva de pacientes evaluados para el inicio de un programa de rehabilitación respiratoria en la consulta monográfica del hospital Virgen Macarena durante un período de 9 meses. Los pacientes fueron debidamente informados sobre el protocolo y firmaron un documento de consentimiento informado previamente aprobado por el comité ético del hospital. Se definió EPOC según los criterios espirométricos: cociente post-broncodilatador $FEV_1/FVC<0,70$. No se excluyeron a los pacientes con bronquiectasias localizadas asociadas u otras comorbilidades. La exacerbación de la EPOC se definió como un episodio agudo de inestabilidad clínica en el curso natural de la enfermedad caracterizado por un empeoramiento mantenido de los síntomas respiratorios acompañados por cambios en la medicación (antibióticos y/o corticoides sistémicos) o necesidad del uso de recursos sanitarios[6].

Se clasificó a los pacientes en dos grupos en función del número de exacerbaciones en el año previo (nºex-año). Se catalogó como exacerbador no frecuente (Ex-NF) a aquel que presentaba <2 exacerbaciones en el último año; y como exacerbador frecuente (Ex-F) a aquel con ≥2 exacerbaciones en el último año.

En todos los casos se realizó una historia clínica completa haciendo hincapié en las características de las exacerbaciones y recursos sanitarios utilizados (visitas ambulatorias o a urgencias, hospitalizaciones, ingresos en unidad de cuidados intensivos (UCI), procesos neumónicos asociados, tandas de antibióticos y/o corticoides sistémicos utilizadas) en el año previo.

Mediciones

Se analizaron variables epidemiológicas, clínicas y funcionales: edad y sexo, índice de masa corporal (IMC), historia tabáquica (situación actual y consumo acumulado medido como número de paquetes-año), cuantificación de la disnea mediante el índice de disnea basal de Mahler (BDI) y la escala de disnea Medical Research Council modificada (mMRC).

Cuestionarios e índices pronósticos:

La calidad de vida se midió mediante cuestionarios específicos de EPOC: St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRQ) y COPD Assessment Test (CAT).

El cuestionario SGRQ[20] consta de 50 ítems divididos en tres escalas: síntomas, actividad e impacto. El cuestionario es preferentemente autoadministrado. La puntuación se calcula para cada una de las escalas del cuestionario y también una puntuación global, desde 0 (sin alteración de la calidad de vida) hasta 100 (máxima alteración de la calidad de vida).

El CRQ[21] consta de 20 ítems divididos en cuatro áreas o dimensiones: disnea, fatiga, función emocional y control de la enfermedad. El cuestionario ha de ser administrado por un entrevistador entrenado. La puntuación de los ítems es sumatoria, expresada por áreas y en relación al número de ítems de cada una de ellas (valor entre 1 y 7). Una puntuación alta traduce mejor función.

El CAT[22] consta de 8 ítems cuya puntuación se relaciona con el impacto en la calidad de vida de los pacientes con EPOC. Es autoadministrado y la puntuación va desde 0 hasta 40, donde <10: impacto bajo, 10-20: medio, >20: alto y >30: muy alto.

Se utilizó la Hospital Anxiety Depression Scale (HADS)[23] para medir la ansiedad y depresión de los pacientes. La escala consta de 14 ítems, 7 para síntomas depresivos y 7 para síntomas ansiosos, que se contestan en 5 minutos aproximadamente. Se consideró una puntuación mayor de 8 en la escala HADS indicativa de la presencia de síntomas depresivos o ansiosos. A los sujetos con este resultado se les ofreció atención especializada.

Y como índices pronósticos de la EPOC se utilizó el BODE y el DOSE. El índice BODE[24] combina cuatro variables: (B) índice de masa corporal; (O) obstrucción al flujo aéreo medido por FEV_1, (D) disnea (mMRC) y (E) la capacidad de ejercicio medida por la PM6M. La puntuación va desde 0 hasta 10, donde puntuaciones más altas indican un mayor riesgo. El DOSE[25] incluye (D) disnea (mMRC), (O) obstrucción medida mediante FEV_1, (S) si es fumador activo o exfumador, y (E) el número de exacerbaciones en el último año (< 2, 2-3, > 3). La puntuación va desde 0 hasta 8, donde puntuaciones más altas indican un mayor riesgo. Dicho índice está asociado con un mayor riesgo de hospitalización o fallo respiratorio en pacientes con puntuaciones ≥4, prediciendo exacerbaciones en el año siguiente.

Función pulmonar:

Las espirometrías se realizaron utilizando un espirómetro (Espirómetro Jaeger Viasys Mastercope) tras la realización de 3 maniobras reproducibles, tomándose los valores tras la prueba de broncodilatación, y siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Española SEPAR[26].

Pruebas de esfuerzo:

La prueba de la marcha de 6 minutos (PM6M) se realizó en un corredor absolutamente plano y con una longitud superior a 30 metros colocándose unos conos para marcar los extremos del recorrido. Se calculó la distancia recorrida en un período de 6 minutos según las recomendaciones de la Sociedad Americana de Tórax (ATS)[27], realizándose dos pruebas separadas por 30 minutos de descanso y tomando los valores de la mayor.

La prueba de esfuerzo cardiopulmonar (PECP) se realizó en un cicloergómetro (Ergoselect Ergoline Viasprint 150P) bajo la supervisión de un neumólogo. La PECP se valoró mediante cicloergómetro con escalones progresivos de un minuto hasta el máximo esfuerzo tolerado por el paciente[28]. Tras una hora como mínimo de la finalización de la PECP máxima, se realizó una prueba de esfuerzo submáximo (prueba de endurance) al 75% de la carga máxima. Los pacientes valoraron la intensidad de la dificultad respiratoria y la intensidad de esfuerzo en las piernas cada minuto, apreciando así su subjetividad de 0 a 10 (Escala de Borg). Tras terminar la prueba se les preguntó el motivo de finalización del ejercicio.

Análisis estadístico:

Se efectuó un análisis descriptivo de toda la muestra y dividida en los 2 grupos según nºex-año (Ex-NF y Ex-F) para todas las variables recogidas. Los valores se expresaron como medias o porcentajes y sus respectivos intervalos de confianza al 95% (95% IC). La comparación entre grupos se realizó mediante el análisis de varianza (ANOVA) de un factor para las variables cuantitativas y el test Chi cuadrado de Pearson o de Fisher para cualitativas. Se empleó la correlación de Pearson para medir el grado de relación entre variables cualitativas, así como un modelo

de regresión logística para analizar si alguna de las variables pudiera predecir el presentar mayor número de exacerbaciones. En todos los casos el nivel de significación estadística se estableció en el 5% ($\alpha = 0,05$) El análisis de datos se realizó mediante el programa SPSS (versión 18,0) para Windows (SPSS, Inc., Chicago, IL, EE. UU.).

RESULTADOS

Se analizaron 108 pacientes; de los cuales 54 presentaron < 2 nºex-año (grupo Ex-NF) frente a 54 con ≥ 2 nºex-año (grupo Ex-F). Las características generales de ambos grupos están descritas en la tabla 1. No se encontraron diferencias salvo en el consumo tabáquico acumulado (número de paquetes-año), que era mayor en el grupo Ex-F.

Tabla 1: Características generales según fenotipo exacerbador

n = 108	Grupo Ex-NF < 2 nº ex-año (n=54)	Grupo Ex-F ≥ 2 nº ex-año (n=54)
EDAD – años (95% IC)	61,8 (58,1-65,5)	65,6 (62,8-68,4)
SEXO - %	H 85,3 / M 14,8	H 87 / M 13
FUMADOR - %	11,1	5,6
H, TABÁQUICA – nº paquetes-año (95% IC)*	44,7 (36,1-53,3)	72,5 (61,4-83,7)
HTA - %	53,7	53,7
DISLIPEMIA - %	16,7	20,4
DIABETES - %	20,4	27,8
C. ISQUÉMICA - %	5,6	9,3
I. CARDIACA - %	11,1	13
SAHOS - %	25,9	14,8

* p < 0,05
(95% IC) = intervalo de confianza al 95%

En cuanto a las características clínicas (tabla 2), se observó que existían diferencias en la medición de la disnea entre ambos grupos (tanto mediante la escala mMRC como con el BDI), así como en los cuestionarios de calidad de vida (salvo en el cuestionario CAT), de manera que los pacientes más exacerbadores presentaron peor calidad de vida, así como mayores puntuaciones en ansiedad-depresión. La distribución de pacientes según la clasificación GOLD situó a la mayoría de los pacientes en los estadíos más graves (III y IV). Igualmente sucedió al analizar el índice BODE (tabla 2).

Desde el punto de vista funcional (tabla 3), la mitad de los pacientes presentaron una obstrucción grave según FEV_1 postbroncodilatación (FEV_1 < 50%) aunque era mayor en los pacientes más exacerbadores (diferencia entre grupos de 300 mL) (p < 0,05). Mientras que al analizar la tolerancia al ejercicio, se observó que no se encontraron diferencias entre ambos grupos; tanto en la PM6M como en la PECP máxima y submáxima.

Se realizó un análisis de correlación en el que no encontramos asociación entre los niveles de gravedad o capacidad de ejercicio y el número de exacerbaciones. Por tanto, no se pudo realizar un modelo de regresión logística para valorar qué grado funcional o nivel de tolerancia al ejercicio pudiera predecir ser más o menos exacerbador.

Otro aspecto importante que se analizó fue el número y las características de las exacerbaciones. El grupo Ex-NF presentó una media de 0,52 exacerbaciones en el último año (0,52±0,50) frente a 6.15 exacerbaciones en el grupo Ex-F (6,15±4,33) (p < 0,05); existiendo diferencias en cuanto a los recursos sanitarios utilizados (tabla 4).

Tabla 2: Características clínicas según fenotipo exacerbador

n = 108	Grupo Ex-NF < 2 nº ex-año (n=54)	Grupo Ex-F ≥ 2 nº ex-año (n=54)
TOS - %	53,7	64,8
EXPECTORACIÓN - %	51,9	50
DOLOR TORÁCICO - %	5,6	9,3
DISNEA mMRC - grado (95% IC)*	2,1 (1,9-2,4)	2,7 (2,5-2,9)
DISNEA BDI - ptos (95% IC)*	6 (5,2-6,8)	4,3 (3,7-4,9)
HADS: ANSIEDAD / DEPRESIÓN - ptos (95% IC)*	4,4 (3,3-5,5) / 4,1 (3,2-5,1)	7,2 (5,9-8,6) / 6,6 (5,3-7,9)
SGRQ - ptos (95% IC)*	48,1 (42,7-53,6)	64,2 (59,8-68,5)
CRQ - ptos (95% IC)*	88,7 (81,9-95,4)	71,5 (65,3-77,7)
CAT - ptos (95% IC)§	17,1 (12,8-21,4)	21,8 (16,6-27,1)
GOLD*		
estadio I (%)	2,6	--
estadio II (%)	20,2	8
estadio III (%)	30,8	22
estadio IV (%)	46,2	70
BODE (95% IC)*	3,9 (3,2-4,6)	4,9 (4,2-5,6)
cuartil 1: 0-2 (%)	25	11,4
cuartil 2: 3-4 (%)	37,5	32,5
cuartil 3: 5-6 (%)	28	32,5
cuartil 4: 7-10 (%)	9,5	23,6
DOSE - ptos (95% IC)*	2,4 (1,3)	4,5 (1,4)

* p < 0,05
§ se realizó en un subgrupo de 27 pacientes
ptos = puntuación de los distintos cuestionarios y escalas
(95% IC) = intervalo de confianza al 95%

Tabla 3: Parámetros funcionales entre no exacerbadores y exacerbadores

n = 94	Grupo Ex-NF < 2 nº ex-año (n=50)	Grupo Ex-F ≥ 2 nº ex-año (n=44)
FEV_1 - L (95% IC)* FEV_1 %	1,38 (1,2-1,6) 47,0	1,08 (9,5-1,2) 40,1
PM6M – m (95% IC)	376,8 (330,7-423)	330,1 (280-380,3)
VO_2 MÁX - ml/min (95% IC) VO_2MÁX %	1031,2 (913,7-1148,8) 55,6	946,8 (861-1033) 53,5
VO_2 / KG – ml/min/kg (95% IC)	13,8 (12,2-15,4)	12,7 (3,5)
SUBMÁX - seg (95% IC)§	437,8 (341-534,56)	485,2 (399-571,5)

* p < 0,05
§ se realizó en un subgrupo de 53 pacientes
(95% IC) = intervalo de confianza al 95%

Tabla 4: Características de las exacerbaciones y recursos sanitarios utilizados

n = 94	Grupo Ex-NF < 2 nº ex-año (n=54)	Grupo Ex-F ≥ 2 nº ex-año (n=54)
AMBULATORIAS (95% IC)*	0,3 (0,2-0,5)	3,4 (1,9-4,8)
URGENCIAS (95% IC)*	0,2 (0,05-0,3)	2,0 (1,7-2,7)
INGRESO (95% IC)*	0,3 (0,15-0,5)	0,9 (0,6-1,2)
UCI (95% IC)	0,2 (0,04-0,4)	0,1 (0,02-0,16)
TANDAS ANTIBIÓTICO (95% IC)*	0,5 (0,4-0,6)	3,8 (3-4,7)
CICLOS CORTICOIDES (95% IC)*	0,4 (0,2-0,5)	2,7 (1,9-3,5)
NEUMONÍA (95% IC)	0,2 (0,1-0,4)	0,1 (0,02-0,2)

* p < 0,05
(95% IC) = intervalo de confianza al 95%

DISCUSIÓN

Nuestra serie describe que los pacientes EPOC exacerbadores frecuentes estudiados tienen un mayor consumo tabáquico acumulado, gravedad de la enfermedad, deterioro en su disnea, peor calidad de vida y peores índices pronósticos, así como una mayor utilización de recursos sanitarios. Sin embargo, la capacidad de esfuerzo no fue diferente de la de los no exacerbadores frecuentes.

El número de paquetes-año fue un factor relacionado con las exacerbaciones, encontrándose un mayor consumo en el grupo Ex-F; en contraposición con los datos encontrados en el estudio ECLIPSE[11] donde las diferencias se observan en el estado de fumador o exfumador y no en el consumo tabáquico acumulado no siendo éste un factor predictor de exacerbaciones futuras. Bafadhel et al[29] tampoco encuentran diferencias en cuanto al número de paquetes-año a pesar de la heterogeneidad de las exacerbaciones. En relación al tabaquismo activo, la mayoría de las series incluyen un porcentaje de fumadores activos en torno al 30%[11,12,29], siendo esta una diferencia sustancial frente al porcentaje de nuestros pacientes que continuaban fumando al inicio del estudio (11,1% y 5,6% en Ex-F y Ex-NF respectivamente). El hecho de tener los Ex-F mayor consumo acumulado, más que un efecto causal sobre las exacerbaciones podria estar relacionado con la mayor gravedad de la enfermedad encontrada.

Los pacientes exacerbadores frecuentes presentaron mayor sintomatología[11,18]. Concretamente, en nuestro estudio, este grupo tenia mayor disnea, medida mediante escala mMRC o BDI. En este sentido, en ECLIPSE un grado ≥ 2 de disnea mMRC tiene casi dos veces más riesgo de presentar exacerbaciones futuras frente a pacientes con menor grado de disnea[11]. Otros síntomas como la presencia de tos o expectoración crónica se presentó de manera similar en ambos grupos, a diferencia de los resultados descritos en COPDGene[18], que describen exacerbaciones frecuentes en los pacientes que presentaban tos y expectoración.

En cuanto a la calidad de vida, los datos que se obtuvieron fueron coincidentes con otros estudios previos[11,14], encontrando una menor calidad de vida en los pacientes más exacerbadores. El resultado de un mayor deterioro con el SGRQ y el CRQ fueron evidentes. Sin embargo, con el CAT no hubo diferencias significativas; posiblemente por la incorpo-

ración de dicho test en una fase ulterior, y un menor tamaño muestral. A pesar de ello, el CAT ha demostrado una correlación moderada con el SGRQ[22] siendo sus variaciones de utilidad en las exacerbaciones, aunque los límites no están suficientemente contrastados y tampoco se ha estudiado su comparación con el CRQ en exacerbaciones.

Por otro lado, los pacientes exacerbadores frecuentes tuvieron índices de BODE mayores en, al menos, 1 punto. La diferencia fue mayor en el índice DOSE, aunque no fue nada sorprendente ya que éste incluye el número de exacerbaciones.

Las actuales guías de práctica clínica acerca del tratamiento de la EPOC inciden en la necesidad de hacer, de manera sistemática, detección temprana de la ansiedad y/o depresión en los pacientes diagnosticados de EPOC[6]; por lo que se recogió la cuantificación del riesgo de presentar alguna de las dos patologías mediante la escala HADS. En general, un alto porcentaje de los pacientes con EPOC tienen ansiedad y/o depresión aumentadas y, este hecho, parece relacionarse con la gravedad y evolución de la enfermedad, así como con la necesidad de ingresos y utilización de recursos sanitarios. Parece concluyente, en nuestro estudio, que ser más exacerbador está relacionado con mayores niveles de ansiedad y/o depresión (4,4/4,1 en los menos exacerbadores frente a 7,2/6,6 en los exacerbadores frecuentes, puntuaciones de ansiedad y depresión respectivamente). Y aunque las evidencias en esa dirección aún no son determinantes, sería un punto importante la propuesta de realizar un tratamiento específico respecto a dichas manifestaciones y ver su posible repercusión sobre exacerbaciones futuras.

Se ha demostrado que el aumento de la disnea, el deterioro en la calidad de vida y el aumento en los niveles de ansiedad y/o depresión son factores que complican e inciden de manera negativa en la historia natural de la enfermedad, no sólo en cuanto a la evolución de la misma sino también en relación con el pronóstico[12,13.14].

Por regla general, las exacerbaciones son más frecuentes y más graves con el aumento de la severidad de la EPOC[11] y, aunque existe una heterogeneidad entre las diferentes exacerbaciones, éstas van asociadas a una disminución funcional (FEV_1). A pesar de que sólo se realizó un análisis basal (no dispusimos de los resultados del seguimiento), los datos funcionales se asemejaron a los hallazgos encontrados en la literatura[11,12,13,29]. En el estudio ECLIPSE[11] el porcentaje de pacientes EPOC exacerbadores frecuentes en los estadios GOLD III y IV era del 33 y 47% respectivamente, frente al 22 y 70% en nuestra serie; y un 22% incluidos en el estadio II frente al 8% en nuestro caso.

A pesar de que existían diferencias en distintos parámetros clínicos y espirométricos, la tolerancia al esfuerzo pareció no verse influenciada por la circunstancia de ser exacerbador más o menos frecuente. Este hecho no ha sido analizado en la literatura, pues los grandes estudios sobre exacerbaciones realizados no incluyen medidas de esfuerzo. Nuestros datos lo sugieren y, además, con tres tipos de medidas de valoración de esfuerzo: PM6M, PECP y prueba submáxima o endurance. Es de destacar que no encontramos significación aún cuando la diferencia de media de exacerbaciones entre grupos era muy llamativa (0,52 Ex-NF frente a 6,15 en el grupo Ex-F). Estos hallazgos necesitarían confirmación en una población menos seleccionada que la nuestra.

Cada vez se están incorporando más, medidas de capacidad física y no solo de tolerancia al ejercicio. Sabemos que, al menos en estudios poblacionales, una menor actividad física en EPOC conlleva un aumento de los ingresos hospitalarios y de la mortalidad[30]. Se puede realizar una aproximación sencilla como propone GesEPOC (actividad leve, moderada o alta)[6] o mediante cuestionarios algo más complejos y que, con frecuencia, sobreestiman la actividad o, también, mediante podómetros o acelerómetros. Posiblemente, estos últimos, son los más exactos pero sólo aplicables para estudios y no para la práctica clínica habitual.

El ser Ex-F se relacionó con un mayor uso de recursos sanitarios (medicación, atención ambulatoria, visitas a urgencias, ingresos hospitalarios). En nuestra serie, no hubo diferencias en cuanto a la presencia de neumonías o necesidad de atención en UCI.

Aunque podría ser esperable, no encontramos diferencias de comorbilidades entre ambos grupos. Quizás un examen más exhaustivo, usando el propuesto Indice Comorbidity test (COTE)[31] podría haber tenido algún interés.

Nuestro estudio tiene sesgos inevitables, pues es un grupo de pacientes con indicación de rehabilitación y con aceptación para llevarlo a cabo, por lo que pueden no ser tomados como representativos de los pacientes con EPOC con esos grados de afectación. Asímismo, no tenemos aún datos de seguimiento a largo plazo que hubiesen sido importantes pudiéndose evaluar la morbimortalidad o el impacto de la rehabilitación respiratoria, en cuanto a cambios en las exacerbaciones de dichos pacientes. Sobre este punto ya hay evidencias en pequeños estudios randomizados (grado de recomendación B).

También hemos de tener en cuenta el tamaño

muestral que pudiera limitar los resultados obtenidos. Por tanto, sería interesante ampliar el estudio para valorar mejor las características de los pacientes exacerbadores, teniendo en cuenta que dichos pacientes pertenecen a un subgrupo distinto, fácilmente identificable y que pueden ser objeto de estrategias específicas para mejorar su manejo y, así, prevenir las exacerbaciones.

El inconveniente mayor en el estudio, es que seguimos utilizando instrumentos clínicos muy rudimentarios para identificar las exacerbaciones. Un pequeño avance es la recogida de variaciones en los síntomas con 14 ítems mediante PDA: EXAcerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool-Patient Reported Outcome (EXACT-PRO)[32]; aunque no resuelve los problemas principales y, además, excluye su aplicabilidad en muchos casos. El futuro, sin duda, vendrá con la llegada de biomarcadores específicos de exacerbación que permitirán fenotipar los distintos tipos de exacerbaciones[29] y su evolución. En este momento tenemos ya biomarcadores para excluir exacerbaciones de otros diagnósticos diferenciales (dímero-D, troponina, proBNP, procalcitonina; para TEP, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca o neumonías). La selección por el color del esputo[33] y la cantidad de eosinófilos[34] (> o < del 2%) para el tratamiento de las exacerbaciones inflamatorias, así como otras propuestas (TL1b en esputo, CLCX10, etc.)[33] irán demostrando su utilidad con el tiempo, pero aún no hay evidencias contrastadas para su aplicabilidad.

Como conclusión, nuestro estudio muestra una relación muy importante de los exacerbadores frecuentes con síntomas (disnea), historia tabáquica acumulada, gravedad, calidad de vida y diferentes índices pronósticos; aunque la capacidad y tolerancia al esfuerzo no parece igualmente relacionada. Serían, por tanto, necesarios estudios más amplios y controlados sobre este aspecto en pacientes EPOC no seleccionados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sobradillo V, Miravitlles M, Jiménez MA et al. Estudio IBERPOC en España: prevalencia de síntomas respiratorios habituales y de limitación crónica al flujo aéreo. Arch Bronconeumol 1999; 35: 159-166.
2. Soriano JB, Miravitlles M, Borderías L et al. Diferencias geográficas en la prevalencia de EPOC en España: relación con hábito tabáquico, tasas de mortalidad y otros determinantes. Arch Bronconeumol 2010; 46: 522-530.
3. The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [homepage]. GOLD; 2011 [actualizado febrero 2013; acceso 13 de marzo de 2013]. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD 2011. Disponible en: http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html
4. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2004; 350(26): 2645-2653.
5. Hersh CP. Pharmacogenomics of chronic obstructive pulmonary disease: challenges and opportunities. Pharmacogenomics 2010; 11(2): 237-247.
6. Miravitlles M, Almagro P, Ancochea J et al. Comité Ejecutivo de la GesEPOC. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). Arch Bronconeumol 2012; 48 Supl 1:1-83.
7. Rodriguez-Roisin, R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. Chest 2000; 117(5 Suppl 2): 398S-401S.
8. Han MK, Agusti A, Calverley PM et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. Am J Respir Crit Care Med 2010; 182(5):598-604. Citado en PubMed PMID 20522794.
9. Miravitlles M. Tratamiento individualizado de la EPOC: una propuesta de cambio. Arch Bronconeumol 2009; 45 Supl 5:27-34.
10. Miravitlles M, Calle M, Soler-Cataluña JJ. Fenotipos clínicos de la EPOC. Identificación e implicaciones para las guías de tratamiento. Arch Bronconeumol 2012; 48:86-98.
11. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Susceptibility to exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. N Engl J Med 2010; 363: 1128-38.
12. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A et al. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2002; 57: 847-852.
13. Donaldson GC, Seemungal TA, Patel IS et al. Longitudinal changes in the nature, severity and frequency of COPD exacerbations. Eur Respir J 2003; 22: 931-936.
14. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 1418-1422.
15. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. Lancet 2007; 370(9589): 786-796.
16. Groenewegen KH, Schols AM, Wouters EF. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. Chest 2003; 124(2): 459-467.
17. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2005; 60(11): 925-931.
18. Kim V, Han MK, Vance GB et al. The Chronic Bronchitic Phenotype of COPD: An Analysis of the COPDGene Study. Chest 2011; 140(3): 626-633.
19. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease GOLD executive summary. Am J Resp Crit Care Med 2007; 176(6): 532-55.
20. Ferrer M, Alonso J, Prieto L et al. Validity and reability of the St George's Respiratory Questionnaire after adaptation to a different language and culture: the Spanish example. Eur Repir J 1996; 9(6):1160-1166. Citado en PubMed PMID 8804932.
21. Güell R, Casan P, Sangenís M et al. Traducción española y

validación de un cuestionario de calidad de vida en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Arch Bronconeumol 1995; 31(5): 202-210.

22. Jones PW, Harding G, Berry P et al. Development and first validation of the COPD Assessment Test. Eur Respir J 2009; 34: 648-54.
23. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatr Scand 1983; 67(6):361-370. Citado en PubMed PMID 6880820.
24. Celli B, Cote CG, Marin JM et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2004; 350(10): 1005-1012.
25. Jones RC, Donaldson GC, Chavannes NH et al. Derivation and Validation of a Composite Index of Severity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: The DOSE Index. Am J Respir Crit Care Med 2009; 180(12): 1189-1195.
26. Casan P, Burgos F, Barberá JA et al. Manual SEPAR de procedimientos. Módulo 3. Procedimientos de evaluación de la función pulmonar. Madrid: Luzán 5; 2002.
27. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS Statement: Guidelines for the six-minute walk test. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 111-117.
28. Ortega F, Toral J, Cejudo P et al. Comparison of effects of strength and endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166(5): 669-674.
29. Bafadhel M, McKenna S, Terry S et al. Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Identification of biologic clusters and their biomarkers. Am J Respir Crit Care Med 2011; 184(6): 662-671.
30. Garcia-Aymerich J, Lange P, Benet M et al. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population based cohort study. Thorax 2006; 61(9): 772-778.
31. Divo M, Cote C, de Torres JP et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2012; 186(2): 155-161.
32. Leidy NK, Wilcox T, Jones PW et al. EXACT-PRO Study Group. Standardizing Measurement of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations Reliability and Validity of a Patient-reported Diary. Am J Respir Crit Care Med 2011; 183(3): 323-329.
33. Soler N, Agustí C, Angrill J et al. Bronchoscopic validation of the significance of sputum purulence in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2007; 62(1): 29-35.
34. Bafadhel M, McKenna S, Terry S et al. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial. Am J Respir Crit Care Med 2012; 186(1): 48-55.