

INFLUENCIA DE UN PROGRAMA DE REHABILITACIÓN RESPIRATORIA SOBRE FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR, ARTERIOSCLEROSIS SUBCLÍNICA, ESTRÉS OXIDATIVO Y CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES EPOC. ESTADO ACTUAL DEL TEMA Y METODOLOGÍA DEL PROYECTO

A. Muñoz Montiel¹, P. Ruiz-Esteban², E. Doña Díaz¹, A. Doménech Del Río¹, M.A. Sánchez Chaparro³, C. Olveira Fuster⁴.

¹Servicio/UGC de Neumología. Consulta monográfica de EPOC. Hospital Regional Universitario de Málaga.

²Departamento de Nefrología, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Hospital Universitario Regional de Málaga, RICORS (RD21/0005/0012), Universidad de Málaga.

³Servicio/UGC Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga.

⁴Servicio de Neumología Hospital Regional Universitario de Málaga. Instituto de Investigación Biomédica de Málaga. Profesora Titular. Dpto Medicina y Dermatología. Universidad de Málaga.

Artículo financiado con la Beca Neumosur nº 5/2018

RESUMEN

La rehabilitación respiratoria (RR) es un pilar fundamental en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), ya que realizada de forma efectiva permite mejorar la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), la distancia caminada y la mortalidad. La elevada prevalencia de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) determina comorbilidades tan relevantes en la EPOC como las enfermedades cardiovasculares (ECV), principal causa de mortalidad en la EPOC. Los marcadores inflamatorios, de arteriosclerosis subclínica y de estrés oxidativo se relacionan con el riesgo cardiovascular (RCV) y las agudizaciones, pero desconocemos su mecanismo de acción tras realizar la RR. Nuestro objetivo será valorar la influencia de la actividad física dirigida sobre los FRCV, calidad de vida y marcadores de inflamación sistémica y establecer si existen diferencias pre y post RR. Para ello hemos realizado un estudio prospectivo y de intervención de dos grupos paralelos de pacientes EPOC. Se les realizó una historia clínica detallada revisando su historial de agudizaciones, exploración física, cuestionarios validados y análisis de sangre; posteriormente se incluyeron en un programa de RR de duración estimada aproximada de 8 semanas y se analizó de nuevo la anamnesis, exploración física y determinaciones analíticas, en un plazo no superior a los 3 meses de la finalización del programa.

Palabras claves: rehabilitación respiratoria (RR), riesgo cardiovascular (RCV), arteriosclerosis subclínica, estrés oxidativo, EPOC.

INFLUENCE OF A RESPIRATORY REHABILITATION PROGRAM ON CARDIOVASCULAR RISK FACTORS, SUBCLINICAL ARTERIOSCLEROSIS, OXIDATIVE STRESS AND QUALITY OF LIFE IN COPD PATIENTS. CURRENT STATUS OF THE TOPIC AND PROJECT METHODOLOGY

ABSTRACT

Respiratory rehabilitation (RR) is a fundamental pillar in chronic obstructive pulmonary disease (COPD), since when performed effectively it improves health-related quality of life (HRQoL), walking distance and mortality. The high prevalence of cardiovascular risk factors (CVRF) determines comorbidities as relevant in COPD as cardiovascular diseases (CVD), the main cause of mortality in COPD. Inflammatory markers, subclinical arteriosclerosis and oxidative stress are related to cardiovascular risk (CVR) and exacerbations, but we do not know their mechanism of action after performing RR. Our objective will be to assess the influence of targeted physical activity on CVRF, quality of life and markers of systemic inflammation and establish if there are differences pre and post RR. To this end, we have carried out a prospective intervention study of two parallel groups of COPD patients. A detailed medical history was taken, reviewing their history of exacerbations, physical examination, validated questionnaires and blood tests; They were subsequently included in a RR program with an estimated approximate duration of 8 weeks and the anamnesis, physical examination and analytical determinations were analyzed again, within a period of no more than 3 months after the end of the program.

Keywords: respiratory rehabilitation (RR), cardiovascular risk (CVR), subclinical arteriosclerosis, oxidative stress, COPD

ANTECEDENTES Y CASO ACTUAL DEL TEMA

Los sujetos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) coexisten cada vez de forma más frecuente con otras enfermedades (comorbilidades) que pueden tener un impacto significativo en el pronóstico de la enfermedad. La enfermedad cardiovascular (ECV) es la comorbilidad de mayor relevancia en la EPOC. Todas las guías clínicas resaltan cada vez más la importancia de las consecuencias sistémicas de la EPOC y de las

comorbilidades, en el manejo de la enfermedad^{1, 2}.

En trabajos realizados en población adulta ambulatoria se estima que los pacientes con EPOC tienen un riesgo ajustado entre 2 y 5 veces superior de presentar cardiopatía isquémica que los pacientes sin EPOC, independientemente de otros factores de riesgo vascular, incluyendo el tabaquismo³. Además, el riesgo de presentar un evento isquémico aumenta en las semanas

Recibido: 12.06.2023 Aceptado: 19.07.2023

Dra. Ana Muñoz Montiel
anamunozml@gmail.com

posteriores a una exacerbación de la EPOC, entre otras causas por un aumento de los parámetros inflamatorios, de la rigidez arterial y de la agregación plaquetaria⁴.

El RCV es el resultado de la interacción de múltiples FRCV, entre los cuales se consideran causales (su control reduce el riesgo de desarrollar una ECV) el tabaquismo, la hipertensión, la hipercolesterolemia y la diabetes. La alta prevalencia de estos en la población está obligando a poner en marcha programas preventivos de lo que se considera como una auténtica epidemia⁵. A este respecto, hay consenso sobre la necesidad de iniciar la prevención de la arteriosclerosis en etapas tempranas de la vida⁶. La estimación del RCV, basado en la combinación de múltiples factores de riesgo, se considera, pese a sus limitaciones, la herramienta más útil para establecer prioridades en prevención cardiovascular⁷. En este sentido, se han desarrollado diversos modelos (tablas de riesgo) en un intento de identificar a los sujetos de alto riesgo que se beneficiaran más de la intervención preventiva. De acuerdo con las normativas de prevención de RCV europeas⁸, se debe realizar una valoración global del riesgo cardiovascular a todos los sujetos con un riesgo aumentado de presentar un evento cardiovascular, incluyendo a los pacientes con enfermedades que incrementen este riesgo como los pacientes con EPOC. Se han desarrollado una serie de modelos de riesgo multivariantes para estimar el riesgo de acontecimientos cardiovasculares en individuos aparentemente sanos, asintomáticos, con base en la evaluación de múltiples variables. Todos los modelos de riesgo tienen ventajas y desventajas; no hay un modelo de riesgo que sea apropiado para todos los pacientes. La elección de un modelo de riesgo concreto, debe ser individualizada. Es por ello que hemos seleccionado el análisis de varios modelos de estimación: Framingham⁹, SCORE2 (*Systematic Coronary Risk Estimation*)¹⁰, QRISK2¹¹, Regicor (*Registre Gironi del Cor*)¹² y COPDcori (*obstructive pulmonary disease coronaropathy risk*)¹³. De entre todos, las guías recomiendan utilizar la tabla SCORE2¹⁰ para riesgo de un evento cardiovascular mortal a 10 años (de acuerdo con la edad, el sexo, la presión arterial sistólica, el colesterol total y el hábito tabáquico) ya que predice el riesgo de ECV a 10 años como alto ($\geq 5\%$), intermedio (4 - 5%) o bajo ($< 4\%$) riesgo y calcula el RCV estimado, priorizando la atención a los sujetos de alto riesgo.

La arteriosclerosis subclínica hace referencia a un periodo de la historia natural del proceso arteriosclerótico durante el cual, en ausencia de signos y síntomas, existen alteraciones estructurales demostrables en los vasos sanguíneos. La progresión de estas lesiones es un requisito habitual previo a la aparición del evento isquémico¹⁴. En un trabajo previo de nuestro grupo, observamos que el

RCV y la arteriosclerosis clínica medida por el grosor de íntima media en la arteria carótida se encuentran elevados en pacientes con EPOC, en especial si son agudizadores¹⁵. La elevación de las lipoproteínas tiene un papel cada vez más importante en el incremento del RCV, más en aquellos pacientes con historia familiar de lipidemia elevada y en sujetos con enfermedad isquémica prematura o recurrente, a pesar de que presenten un buen control del resto de FRCV¹⁰. Concretamente, la apolipoproteína B48 (proteína truncada del gen APO B100) no participa en el intercambio con otras partículas de las lipoproteínas habituales, pudiendo ser considerado un marcador específico para quilomicrones y sus remanentes, por lo que su cuantificación nos aporta información sobre la enfermedad arterial periférica¹⁶ y sirve como marcador de arteriosclerosis subclínica tal y como se demostró en sujetos diabéticos tipo 2¹⁷⁻¹⁹.

La inflamación sistémica, el papel del eosinófilo y el estrés oxidativo son mecanismos fisiopatológicos comunes a la EPOC y la aterosclerosis. Ya en los pacientes del estudio ECLIPSE el fibrinógeno, la IL-6, IL-8, y el CCL-18 estaban incrementados en los pacientes EPOC con problemas cardiacos, hipertensión y diabetes, aunque no siempre significativamente²⁰. Un análisis de marcadores inflamatorios en pacientes EPOC observó que un 16% de los pacientes presentaban una inflamación sistémica persistente y que esto se asociaba significativamente con un aumento del número de exacerbaciones y de la mortalidad por todas las causas²¹. Sin embargo, en un estudio previo de nuestro grupo, no se encontraron diferencias significativas a nivel de estrés oxidativo entre pacientes EPOC agudizadores y no agudizadores²², por lo que el papel de los marcadores específicos sigue aún en discusión²³.

La rehabilitación pulmonar (RR) es una intervención integral basada en una evaluación exhaustiva del paciente seguida de terapias adaptadas (que incluyen pero no están limitadas al entrenamiento, la educación y el cambio de hábitos de vida), diseñadas para mejorar la condición física y psicológica de las personas con enfermedad respiratoria crónica y promover la adherencia a largo plazo a los comportamientos que mejoran la salud²⁴. Los efectos de la RR en pacientes con EPOC están más que evidenciados con amplias revisiones y, cuando es exitosa, se traduce en mejoría de la CVRS y en la distancia caminada, tanto en programas cortos como prolongados, así como en proyectos de telerehabilitación²⁵⁻²⁸; cada vez hay más evidencia de otros efectos beneficiosos de la RR sobre aspectos tales como el RCV. Algunos trabajos (aunque con escaso número de pacientes) han evidenciado una mejoría en los FRCV como la presión sistólica y diastólica²⁹ tanto en programas cortos como en seguimientos

de hasta 2 años³⁰. Con respecto al beneficio de la RR sobre la enfermedad arterial periférica sí existe una mayor evidencia, sobre todo en aquellos pacientes con menor tolerancia al ejercicio^{31,32}. Sin embargo, siguen siendo necesarios más estudios que avalen dichos efectos de la RR sobre pacientes con EPOC.

OBJETIVOS

1. Objetivo principal: investigar si la RR en los pacientes con EPOC permite reducir el riesgo cardiovascular (medido por diferentes modelos de estimación).

2. Objetivos secundarios:

a. Establecer si la rehabilitación respiratoria en los pacientes con EPOC influye en los mecanismos fisiopatológicos de la inflamación sistémica y estrés oxidativo. Valorar si hay diferencias según fenotipos.

b. Investigar el papel de la apolipoproteína B-48 como marcador de arteriosclerosis subclínica en pacientes EPOC y su variación en aquellos que han realizado RR.

c. Investigar la influencia de los parámetros de la calidad de vida, ansiedad-depresión y actividad física tras finalizar la RR y demostrar si existen diferencias significativas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Estudio aleatorizado, prospectivo y de intervención de un grupo de pacientes EPOC seguidos en una consulta monográfica de EPOC del Hospital Regional Universitario de Málaga, entre los años 2017 y 2019. Se han incluido un total de 88 enfermos de los cuales finalmente fueron candidatos a realizar el programa de rehabilitación respiratoria, durante un período de 8 semanas, 62 de ellos siendo, algunos, excluidos por no cumplir criterios de inclusión en el programa, por propia voluntad de no querer participar en el estudio o por no asistir a sus citas previstas. No se ha podido extraer analítica de control a cuatro sujetos por no acudir a la cita prevista pese a ser avisados hasta en 3 ocasiones. No se ha podido completar los test de calidad de vida tras la RR en 7 pacientes por no acudir a su cita o no querer cumplimentarlos. En la **figura 1** se detalla el esquema de participación.

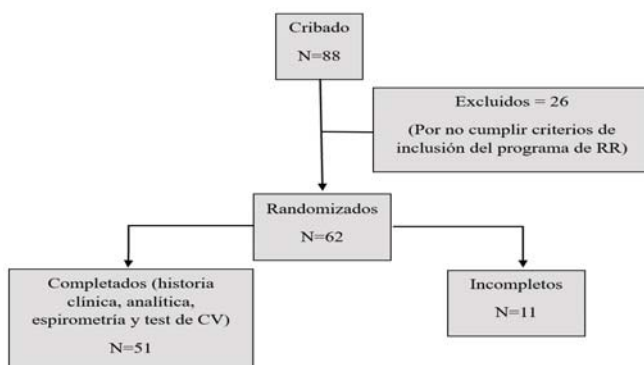


Figura 1: Diagrama de selección de candidatos del estudio. RR: rehabilitación respiratoria. CV: Calidad de vida.

Los criterios de inclusión y de exclusión fueron:

- Inclusión: pacientes con una edad comprendida entre 40 y 75 años, antecedente de tabaquismo > 10 paquetes/año, con espirometría con relación FEV1/FVC postbroncodilatador <70%, FEV1 postbroncodilatador <80%, estabilidad clínica en las 8 semanas anteriores a su inclusión en el estudio (valorando los datos referidos por el paciente y los que constaban en su historia clínica digital), capacidad para completar los cuestionarios y disponibilidad para asistir a la realización de las pruebas complementarias y el programa de RR.
- Exclusión: presencia de una enfermedad pulmonar concomitante (como tuberculosis pulmonar), enfermedad neoplásica maligna, evento cardiovascular reciente (menos de 6 meses), haber presentado una agudización de su EPOC en las últimas cuatro semanas (se posponía la visita de inclusión hasta pasadas 8 semanas), pacientes que estuvieran participando en otro estudio o ensayo clínico y los que no firmaron el consentimiento informado.

El estudio se ha llevado a cabo de acuerdo con las normas de buena práctica clínica y los conceptos éticos de la Declaración de Helsinki⁽³³⁾, todos los pacientes han firmado el consentimiento informado y ha sido aceptado por el comité de ética de investigación provincial con el código 6/2020 PI 10. Se aplica la Ley de protección de datos (Ley Orgánica 15/1999, de protección de datos de carácter personal) y se mantendrá la confidencialidad de los datos en todo momento.

Variables analizadas

Se realizó una Historia clínica detallada con las siguientes variables:

- Datos demográficos: edad, sexo y estado civil.
- Hábito tabáquico.
- Antecedentes personales: hipertensión arterial, dislipemia, diabetes, ECV y fibrilación auricular.
- Índice de comorbilidad de Charlson³⁴. Se entiende por comorbilidad cualquier entidad (enfermedad, condición de salud) adicional que ha existido o puede ocurrir durante el curso clínico de un paciente con una enfermedad³⁵.
- Tratamientos prescritos al paciente incluyendo el uso de oxigenoterapia continua domiciliaria, beta adrenérgicos de acción prolongada (LABA), anticolinérgicos de acción prolongada (LAMA), corticoides inhalados (CI).
- Escala de disnea del Medical Research Council (mMRC): una escala categórica de 0 a 4 puntos que define la disnea entre cinco categorías³⁶.
- Historia de agudizaciones del paciente en el último año, según los datos referidos por el paciente y los que constan en su historia clínica digital única del Servicio

Andaluz de Salud (SAS). En función de estos datos se estableció si el paciente presentaba un fenotipo agudizador o no agudizador. Se ha considerado como agudizadores a los pacientes con EPOC que presentaban dos o más agudizaciones en el año previo moderadas (en las que se hubiera modificado su tratamiento habitual añadiendo antibióticos y/o corticoides) o graves (ingreso hospitalario). Estas agudizaciones debían estar separadas al menos 8 semanas desde la finalización del tratamiento de la agudización previa para no confundirlas con fracasos terapéuticos¹.

Examen físico

- Talla y peso mediante tallímetro y báscula clínica (SECA 665, Secca), calculándose a partir de ellos el índice de masa corporal (IMC).
- Perímetro abdominal con cinta métrica común.
- Dos medidas de la presión arterial en el mismo brazo utilizando un aparato automático validado (OMROM M4-I, Omron Electronics, Hoofddorp, Holanda) con un intervalo de 1-2 minutos entre las medidas. La presión arterial (PA) se ha medido con un esfigmomanómetro manual con los participantes descansando durante al menos cinco minutos. Se tomaron tres registros y se ha utilizado el promedio de la segunda y tercera lecturas en los análisis estadísticos³⁷.

Mediciones de laboratorio

Las determinaciones analíticas se han llevado a cabo en el laboratorio del Hospital Regional Universitario de Málaga, obteniéndose una muestra de sangre en ayunas (12 horas):

- Hemograma (hemoglobina, hematocrito, leucocitos, eosinófilos y fórmula leucocitaria), coagulación, glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, sodio, potasio, hemoglobina glicosilada estable (HbA1c %), colesterol, HDL-colesterol, LDL-colesterol, triglicéridos, transaminasas, proteínas totales, albúmina sérica, inmunoglobulina E, alfa-1- antitripsina.
- En la misma extracción se ha congelado una muestra de plasma para la determinación de los marcadores de inflamación sistémica (PCR ultrasensible), de estrés oxidativo: sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS) y la apolipoproteína humana B-48 que se medirá de manera cuantitativa utilizando el analizador automático Mindray, usando kits comerciales de tipo ELISA en el Centro de Investigaciones Médico-Sanitarias (CIMES) de la Universidad de Málaga.

Estimación del riesgo cardiovascular

La estimación del RCV global se realizó según los siguientes modelos:

- El modelo de riesgo cardiovascular global de Framingham categorizando como tener alto riesgo

cardiovascular un Framingham $\geq 20\%$ ⁹.

- El modelo SCORE2 europeo para países de bajo riesgo¹⁰ siguiendo el procedimiento publicado previamente y utilizando para ello un software cedido por Ibermutuamur y categorizando como tener alto riesgo cardiovascular un SCORE $\geq 5\%$.

- El modelo QRISK2 actualizado¹¹ se desarrolló para predecir el RCV en pacientes de diferentes grupos étnicos que viven en Inglaterra y Gales. Este incluye variables como el origen étnico, nivel socioeconómico, los antecedentes familiares, y otras variables medicas como la diabetes, enfermedad renal crónica, fibrilación auricular y la artritis reumatoide, identificando con mayor precisión los grupos de riesgo que el modelo Framingham.

- El modelo REGICOR que calibra el riesgo coronario del modelo de Framingham a la prevalencia española de FRCV y a la incidencia de acontecimientos coronarios¹².

- El modelo COPDCoRi¹³, único algoritmo hasta ahora para predecir el riesgo de enfermedad arterial vascular en pacientes con EPOC.

Función respiratoria

- Espirometría y test broncodilatador: a todos los pacientes se les ha realizado una espirometría con test broncodilatador siguiendo la normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía torácica (SEPAR) para la realización de esta técnica³⁸ con un neumotacógrafo marca JAEGER, OXICOM. Los valores de capacidad vital forzada (FVC) y volumen espirado máximo en el primer segundo (FEV1) se han analizado en valor absoluto (ml) y como porcentaje de los valores teóricos esperados para personas del mismo sexo, edad, peso y altura de una población de referencia³⁹.

- Volúmenes estáticos: mediante pletismógrafo de marca JAEGER, OXICOM, determinando la capacidad pulmonar total (TLC), el volumen residual (VR) y la capacidad inspiratoria (CI), siguiendo el Manual de Procedimientos de la SEPAR⁴⁰. Las variables se han analizado en valores absolutos y como porcentaje del valor teórico para sujetos de la misma edad, peso y altura según una población de referencia³⁹.

- Test de la marcha de los 6 minutos (TM6M): se han medido los metros, la saturación de O₂ al inicio y al final de la prueba, la frecuencia cardiaca inicial y final y la Escala de Borg inicial y final de la disnea percibida por el paciente antes y después del ejercicio⁴¹. La prueba se ha realizado siguiendo la guía para la prueba de la marcha de 6 minutos de la *American Thoracic Society* de 2002⁴², y siempre por la misma enfermera.

- BODE: se utiliza como instrumento pronóstico en la EPOC. Los parámetros que combina son el FEV1, distancia recorrida en el TM6M, el valor de la escala de disnea mMRC y el IMC⁴³.

Cuestionarios de calidad de vida

- El *Short Form-36 Health Survey* (SF-36). El cuestionario SF-36 es un cuestionario genérico que consta de 36 ítems, que exploran ocho dimensiones del estado de salud: función física, función social, limitaciones por problemas físicos, limitaciones por problemas emocionales, salud mental, vitalidad, dolor y percepción de la salud general. Existe una cuestión no incluida en estas 8 dimensiones que mide el cambio de salud en el último año. La puntuación oscila entre 0 y 100 para cada dimensión, y no permite calcular una puntuación global⁴⁴.

- El Cuestionario Respiratorio de St. George (SGRQ), es un instrumento específico para evaluar la calidad de vida y cuantificar el impacto de las enfermedades de la vía aérea en el estado de salud y el bienestar percibido de los pacientes respiratorios^{45, 46}. Está compuesto por 50 ítems, repartidos en 3 dimensiones: Síntomas (8 ítems), Actividad (16 ítems) e impacto en la vida cotidiana (26 ítems). Los ítems de los síntomas hacen referencia a la frecuencia y gravedad de estos, los de actividad a la limitación de la actividad secundaria a la disnea, los de impacto hacen referencia a las alteraciones psicológicas y limitaciones en las relaciones sociales causadas por la propia enfermedad. El rango de puntuaciones oscila entre 0 y 100, siendo 100 la máxima alteración de la calidad de vida. Se considera peor CV una puntuación >50; el mínimo cambio considerado clínicamente relevante ha sido establecido en 4 unidades⁴⁷.

- El *Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test* (CAT) ha sido desarrollado para medir el impacto de la EPOC en la calidad de vida de forma sencilla y rápida, se trata de un cuestionario específico y autoadministrado. Cada ítem tiene 5 opciones de respuesta que describen el mejor y el peor estado de salud, respectivamente. La puntuación total de la escala es igual a la suma de la puntuación de cada ítem, con un intervalo que oscila entre 0 y 40 y donde una mayor puntuación indica un mayor impacto de la EPOC en la calidad de vida del paciente⁴⁸. Consideramos una peor CV una puntuación >10. Establecimos un tiempo de 8 semanas entre el inicio de la agudización y los test de calidad de vida para asegurar que el paciente se encontraba en fase estable.

Cálculo del tamaño muestral

Para el contraste de hipótesis bilateral (comparación de medias, prueba T para muestras independientes), con un nivel de confianza (1 – alfa) del 95% y un poder estadístico del 80%; una precisión de 3 (valor mínimo de la diferencia que se desea detectar en el RCV entre grupos, agudizador versus no agudizador) y una varianza de 26 (teniendo en cuenta la SD: 5,1 del grupo de referencia de pacientes con EPOC y fenotipo no agudizador), determinada en el estudio preliminar, se ha estimado un tamaño muestral de 80 pacientes (40 por cada grupo); y para una pérdida

estimada del 10%, un total 88 casos.

Análisis estadístico

La información se procesará en una base de datos elaborada específicamente para ello. El análisis estadístico se lleva a cabo con el uso del software SPSS versión 26.0 para Windows (*IBM Corp, Armonk, NY, USA*). Las variables cuantitativas serán expresadas como la media (medidas de centralización) \pm desviación estándar (medidas de variabilidad). En el caso de variables cualitativas se usarán frecuencias relativas y absolutas. Se realizará el análisis de normalidad para todas las variables utilizando el test de *Kolmogorov-Smirnov*. Para la comparación entre variables cuantitativas entre grupos se usarán pruebas paramétricas (t-Student) o no paramétricas (U de Mann-Whitney) según proceda. La comparación entre grupos de variables cualitativas se realizará mediante la prueba Chi-Cuadrado o Test de Fisher, según si los datos sigan o no una distribución normal. Se realizará análisis de regresión logística univariante y multivariante para determinar factores de riesgos asociados, entre ellos la calidad de vida, al fenotipo agudizador. Las asociaciones de variables serán evaluadas mediante la estimación del coeficiente de correlación de Pearson o Spearman. Se considerarán diferencias estadísticamente significativas aquellos valores inferiores a 0,05 ($p < 0,05$) para dos colas.

Fortalezas y limitaciones de nuestro estudio

Nuestro estudio presenta las siguientes fortalezas:

Los pacientes se han seleccionado consecutivamente de entre los atendidos en una consulta monográfica de EPOC (representativa de la práctica clínica habitual en este tipo de consultas) y las evaluaciones clínicas y las pruebas complementarias han sido realizadas por el mismo personal (tanto médico como de enfermería) especialmente entrenado para ello. Las pruebas complementarias han sido realizadas por la misma persona (que no conocía la distribución de los sujetos según los distintos fenotipos) en todos los pacientes, lo que disminuye la variabilidad de los resultados. Por otro lado, en este trabajo se analizan aspectos muy poco estudiados en pacientes con EPOC, como son las diferencias en el RCV y en la aterosclerosis subclínica medida de forma indirecta mediante estimaciones de apoB48 entre los pacientes con fenotipo agudizador y no agudizador. Además, se ha analizado la CV de nuestros pacientes (utilizando cuestionarios validados), marcadores inflamatorios y de estrés oxidativo. Para clasificar a los pacientes como fenotipo agudizador o no agudizador se ha seguido un minucioso proceso que incluye una historia clínica detallada referida por el paciente a dos observadores diferentes, el análisis de la historia clínica digital y de su historial de prescripciones.

En cuanto a las limitaciones, podemos destacar:

En la consulta monográfica de EPOC no se atiende a todos los pacientes con este diagnóstico (sólo a aquellos con agudizaciones frecuentes o disnea no resuelta con tratamiento habitual, que precisen rehabilitación, oxigenoterapia, ventilación mecánica no invasiva o se plantee trasplante pulmonar o cirugía de reducción de volumen). Por ello, nuestra muestra es fundamentalmente de pacientes con EPOC en estadios avanzados de la enfermedad, lo que limita la extrapolación de los resultados al conjunto de pacientes con EPOC. Sin embargo, es en estos pacientes más graves donde el manejo de las comorbilidades y el riesgo cardiovascular está menos estudiado. Por otro lado, cualquier escala de riesgo presenta limitaciones para estimar el riesgo cardiovascular global a nivel individual, pues su precisión no supera el 60%. No obstante, nosotros hemos utilizado varias escalas diferentes para intentar aproximarnos de la forma más amplia y fiable posible a la estimación del RCV. Por otra parte, la estimación del riesgo es menos precisa en subgrupos concretos como los diabéticos. Para solucionar este aspecto hemos seguido las recomendaciones de la Guía Europea de Prevención Cardiovascular multiplicando por 3 el riesgo absoluto obtenido en varones y por 5 el obtenido en mujeres diabéticas⁸. Aunque el tamaño de la muestra era suficiente según los cálculos basados en un estudio preliminar, una muestra más amplia podría haber obtenido mayores diferencias entre ambos fenotipos. Tampoco disponemos de datos prospectivos para valorar la estabilidad temporal de los fenotipos propuestos, ni de determinaciones seriadas de los marcadores de inflamación y estrés oxidativo, ni datos de mortalidad, por lo que sería necesario ampliar el número de pacientes incluidos y realizar un seguimiento prospectivo. También poder contar con un grupo de control de aquellos pacientes que no realizaron RR podría darnos más datos de diferencias estimadas de RCV.

Por todo ello, pensamos que la asociación entre la EPOC y el RCV es un abordaje fundamental y aún hay escasos conocimientos desde el punto de vista respiratorio y apenas hay referencias que midan el RCV o los niveles de ApoB48 en pacientes que finalizan la RR; quizás en proyectos futuros, con mayor número de pacientes, nuevas asociaciones estadísticas y realizar un seguimiento a largo plazo que permita establecer la morbimortalidad en nuestra serie y añadir un grupo control, podrían confirmar y fortalecer los resultados de nuestro trabajo.

CONCLUSIONES

Consideramos que el proyecto presenta un potencial de aplicabilidad en la práctica clínica ya que, en nuestro conocimiento, existe escasa bibliografía que compare,

como hacemos en el presente proyecto, el RCV global estimado por diferentes métodos en pacientes EPOC pre y post RR. También, profundizar e investigar en la búsqueda de biomarcadores (tanto inflamatorios como de arterioesclerosis subclínica) que disminuyan tras el ejercicio físico y su relación con la CVRS nos abriría caminos para poder intervenir de una forma más específica sobre la selección de candidatos, de forma que podríamos estar ante nuevos criterios de priorización o de selección de pacientes para optimizar aún más la realización de un programa estructurado de RR, dada la disponibilidad limitada de éstos en nuestros pacientes EPOC.

BIBLIOGRAFÍA

1. Agustí A, Celli BR, Criner GJ et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary. *Eur Respir J*. 2023 Apr 1;61(4):2300239. doi: 10.1183/13993003.00239-2023. PMID: 36858443.
2. Lopez-Campos JL, Almagro P, Gómez JT et al. Spanish COPD Guideline (GesEPOC) Update: Comorbidities, Self-Management and Palliative Care. *Arch Bronconeumol*. 2022 Apr;58(4):334-344. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arbres.2021.08.002. Epub 2021 Sep 4. PMID: 35315327.
3. Sánchez Chaparro MA, Calvo Bonacho E, González Quintela A et al. High cardiovascular risk in Spanish workers. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2011 Apr;21 (4): 231-6.
4. Weingaertner V, Scheve C, Gerdes V et al; PAALiativ Project. Breathlessness, functional status, distress, and palliative care needs over time in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease or lung cancer: a cohort study. *J Pain Symptom Manage*. 2014; 48: 569-81.
5. F. Villar, J.R. Banegas, J. Donado et al. Las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo en España: hechos y cifras. Informe SEA 2007. Sociedad Española de Arteriosclerosis, (2007).
6. McGill HC, Jr., McMahan CA. Starting earlier to prevent heart disease. *JAMA*. 2003;290 (17): 2.320-2.
7. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P et al. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation*. 1999;100 (13): 1.481-92.
8. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM et al. ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021 Sep 7;42 (34):3.227-3.337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484. PMID: 34458905.
9. D'Agostino RB, Sr., Vasan RS, Pencina MJ et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117 (6):743-53.
10. Mostaza Jose María, Pintó Xavier, Armario Pedro. SEA 2022 Standards for Global Control of Cardiovascular Risk Clin Investig Arterioscler. 2022 May-Jun;34(3):130-179. doi:10.1016/j.arteri.2021.11.003. Epub 2022 Jan 25.
11. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ*. 2008; 336 (7.659): 1.475-82.
12. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56 (3):253-61

13. M. Cazzola, L. Calzetta, M.G. Matera, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and coronary disease: COPDCoRi, a simple and effective algorithm for predicting the risk of coronary artery disease in COPD patients. *Respir. Med.* 109 (8) (2015); 1.019–1.025.
14. Ahmadi A, Argulian E, Leipsic J et al. From Subclinical Atherosclerosis to Plaque Progression and Acute Coronary Events: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Sep;74 (12):1.608–17.
15. Domenech A, Muñoz-Montiel A, García-Casares N et al. High risk of subclinical atherosclerosis in COPD exacerbator phenotype. *Respir Med.* 2018 Aug;141:165-171. doi: 10.1016/j.rmed.2018.07.004. Epub 2018 Jul 17. PMID: 30053963.
16. Morita SY. Metabolism and Modification of Apolipoprotein B-Containing Lipoproteins Involved in Dyslipidemia and Atherosclerosis. *BiolPharm Bull.* 2016;39(1):1-24. doi: 10.1248/bpb.b15-00716. PMID: 26725424.
17. Otokozawa S, Ai M, Diffenderfer MR, Asztalos BF et al. Fasting and postprandial apolipoprotein B-48 levels in healthy, obese, and hyperlipidemic subjects. *Metabolism Clinical and Experimental* 58 (2009) 1.536 – 1.542.
18. Olofsson SO, Borèn J. Apolipoprotein B: a clinically important apolipoprotein which assembles atherogenic lipoproteins and promotes the development of atherosclerosis. *J Intern Med.* 2005 Nov; 258 (5); 395-410.
19. Valdivielso P, Puerta S, Rioja J et al. P. Postprandial apolipoprotein B48 is associated with asymptomatic peripheral arterial disease: a study in patients with type 2 diabetes and controls. *Clin Chim Acta.* 2010 Mar; 411 (5-6): 433-7. Epub 2010 Jan 6.
20. Miller J, Edwards LD, Agustí A et al. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir Med* 2013 Sep;107 (9): 1.376-84
21. Agustí A, Edwards LD, Rennard SI et al. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. *PLoS One* 2012;7 (5): e37483. doi: 10.1371/journal.pone.0092222.2.353 – 61.
22. Doménech A, Muñoz-Montiel A, Rioja J. Diferencias en los marcadores de estrés oxidativo entre pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica según fenotipo agudizador y no agudizador. *Rev Esp Patol Torac* 2019; 31 (3) 174-178.
23. Brassington K, Selemidis S, Bozinovski S et al. New frontiers in the treatment of comorbid cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Sci (Lond).* 2019 Apr 12;133(7):885-904. doi: 10.1042/CS20180316.
24. Holland AE, Cox NS, Houchen-Wolloff L et al. Defining Modern Pulmonary Rehabilitation. *Ann Am Thorac Soc.* 2021;18 (5): 12–29.8.
25. Adolfo JR, Dhein W, Sbruzzi G. Intensity of physical exercise and its effect on functional capacity in COPD: systematic review and meta-analysis. *J BrasPneumol.* 2019 Sep 26; 45 (6):e20180011. doi: 10.1590/1806-3713/e20180011. PMID: 31576905.
26. McCarthy B, Casey D, Devane D et al. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; (2): CD003793.
27. Selzler AM, Wald J, Sedeno M et al. Telehealth pulmonary rehabilitation: A review of the literature and an example of a nationwide initiative to improve the accessibility of pulmonary rehabilitation. *Chron Respir Dis.* 2018 Feb;15(1):41-47. doi: 10.1177/1479972317724570. Epub 2017 Aug 8.
28. Hansen H, Bieler T, Beyer N et al. COPD online-rehabilitation versus conventional COPD rehabilitation - rationale and design for a multicenter randomized controlled trial study protocol (CORe trial). *BMC Pulm Med.* 2017 Nov 16;17(1):140. doi: 10.1186/s12890-017-0488-1. PMID: 29145831.
29. Gale SN, Duckers JM, Enright S et al. Does pulmonary rehabilitation address cardiovascular risk factors in patients with COPD? *BMC Pulmonary Medicine* 2011, 11: 20-6
30. Reis LF, Guimarães FS, Fernandes SJ et al. A long-term pulmonary rehabilitation program progressively improves exercise tolerance, quality of life and cardiovascular risk factors in patients with COPD. *Eur J PhysRehabilMed.* 2013 Aug; 49 (4): 491-7. Epub 2013 Mar 13. PMID: 23480981
31. Moore LE, Byers BW, Fuhr DP et al. Cardiovascular benefits from standard pulmonary rehabilitation are related to baseline exercise tolerance levels in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 2017 Nov;132:56-61. doi: 10.1016/j.rmed.2017.09.011. Epub 2017 Sep 23. PMID: 29229106.
32. Vanfleteren LE, Spruit MA, Groenen MT et al. Arterial stiffness in patients with COPD: the role of systemic inflammation and the effects of pulmonary rehabilitation. *Eur Respir J.* 2014 May; 43 (5): 1.306-15. doi: 10.1183/09031936.00169313. Epub 2013 Dec 5. PMID: 24311762.
33. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects *JAMA.* 2013; 310 (20): 2.191-2.194. doi:10.1001/jama.2013.281053
34. Charlson ME, Pompei P, Ales KL et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83.
35. Feinstein AR. The Pre-Therapeutic Classification of Co-Morbidity in Chronic Disease. *J Chronic Dis.* 1970; 23 (7): 455-68.
36. J.C. Bestall, E.A. Paul, R. Garrod et al. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 54 (7) (.1999) 581–586
37. B. Williams, G. Mancia, W. Spiering et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *Eur Heart J*, 39 (2018), pp. 3.021-3.104
38. Garcia-Rio F, Calle M, Burgos F, Casan P et al. Espirometria. Normativa Sociedad Española de Patología Respiratoria. (SEPAR). *Arch Bronconeumol.* 2013;49 (9): 388-401.
39. Roca J, Burgos F, Sunyer J et al. Reference values for forced spirometry. Group of the European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J.* 1998; 11(6): 1.354-62.
40. Compte L, Macian V, Blanco M et al. Manual SEPAR de procedimientos de evaluación de la función pulmonar. Volúmenes pulmonares. *Luzan* 5. 2002: 37-66.
41. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc.* 1982;14 (5): 377 81
42. 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 Jul 1;166 (1): 111-7. doi: 10.1164/ajrccm.166.1.at1102. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med.* 2016 May 15;193(10):1185. PMID: 12091180.
43. Celli BR, Cote CG, Marin JM et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2004;350 (10): 1.005-12.
44. Vilagut G, Valderas JM, Ferrer M et al. Interpretación de los cuestionarios de salud SF-36 y SF-12 en España: componentes físico y mental. *Med Clin (Barc).* 2008;130 (19):726-35
45. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM et al. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis.* 1992; 145 (6):1.321-7.

46. Ferrer M, Alonso J, Prieto L et al. Validity and reliability of the St George's Respiratory Questionnaire after adaptation to a different language and culture: the Spanish example. *Eur Respir J.* 1996; 9 (6): 1.160-6
47. Ferrer M, Villasante C, Alonso J et al. Interpretation of quality of life scores from the St George's Respiratory Questionnaire. *Eur Respir J.* 2002;19 (3): 405-13
48. Jones PW, Tabberer M, Chen WH. Creating scenarios of the impact of COPD and their relationship to COPD Assessment Test (CAT) scores. *BMC Pulm Med.* 2011;11:42

AGRADECIMIENTOS

Agradecimiento especial por el apoyo financiero a la Fundación Neumosur por permitirme llevar a cabo el proyecto de mi futura tesis doctoral, a los colaboradores del proyecto y directores de tesis.