

RECIBIDO:
20 marzo 2024
ACEPTADO
10 mayo 2024

Factores relacionados con la supervivencia en una cohorte de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave a largo plazo: relación con la capacidad aeróbica

Related Factors for Survival in a Cohort of Patients with Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease in a Long-Term of Follow-Up: Relationship with Aerobic Capacity

Martin Sivori
<https://orcid.org/0000-0001-5995-2856>
Javier Iriarte Vasquez
<https://orcid.org/0009-0003-0383-3606>

Martin Sivori^{1,2}, Javier Iriarte Vasquez^{1,2}

1. Universidad de Buenos Aires, Facultad de Medicina, Centro Universitario de Neumonología "Dr. J. M. Ramos Mejía", Unidad de Neumotisiología, Buenos Aires, Argentina.
2. Hospital General de Agudos "Dr. J.M. Ramos Mejía", Buenos Aires, Argentina

AUTOR CORRESPONSAL:

Martin Sivori sivorimartin@yahoo.com

Resumen

Introducción: Sólo Oga et al. (AJRCCM 2003) relacionaron supervivencia y capacidad aeróbica en pacientes EPOC, pero en hombres y seguimiento a 5 años.

Objetivos: Evaluar la supervivencia de una cohorte de pacientes EPOC grave según el consumo de oxígeno pico (VO_{2p}) ajustado al peso.

Material y Métodos: Se evaluó la supervivencia a largo plazo desde el diagnóstico de pacientes con EPOC (GOLD). Se midió el VO_{2p} ajustado por peso en prueba cicloergométrica máxima (gases espirados). Se usaron técnicas estadísticas convencionales y análisis de supervivencia de LogRank (Mantel-Cox).

Resultados: 70 pacientes (27% femenino); edad 68 años (RIQ 63-73); %FEV₁ postBD: 39,95±2,09; VO_{2p} : 9,25 ± 3,17 ml/kg/min. GOLD D/B/A 84,3/14,2/1,5%; GOLD II/III/IV: 15,7/61,4/22,9%. A 14 años de seguimiento, 75% había fallecido. Supervivencia: primer cuartilo de VO_{2p} (ml/kg/min) fue 38,5 meses (RIQ 18,25-58,5) y para el cuarto cuartilo 68 meses (RIQ 48-93). A 103 meses, la diferencia en supervivencia fue: primer cuartilo vs. cuarto cuartilo de VO_{2p} ($p<0,01$) y segundo vs. cuarto cuartilo ($p<0,03$); a 145 meses entre segundo vs. cuarto cuartilo ($p=0,049$). En el análisis multivariado, el VO_{2p} alto es un factor protector sobre la mortalidad. En cambio, otras variables independientes como sexo masculino, edad >70, grado de obstrucción bronquial severo y fenotipo exacerbador frecuente se asociaron a mortalidad.

Conclusión: A largo plazo, en una cohorte de pacientes hombres y mujeres EPOC grave, en análisis multivariado, el VO_{2p} alto es factor protector sobre la mortalidad. En cambio, otras variables independientes como sexo masculino, edad >70, grado de obstrucción bronquial severo y exacerbador frecuente se asociaron a mortalidad.

Palabras clave: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, supervivencia, mortalidad, capacidad aeróbica, VO_{2p} .

Abstract

Introduction: Only Oga et al. (AJRCCM 2003) related survival and aerobic capacity, but only in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) men with 5 years of follow-up.

Objective: To determine survival in a cohort of patients with severe COPD due to aerobic capacity ($VO_2\text{max}$) adjusted by weight.

Methods: Survival of COPD patients was evaluated to long-term (GOLD definition). Patients performed maximal exercise test in cicloergometry (expired gases) evaluating ($VO_2\text{max}$). Conventional statistics and Log-Rank survival analysis (Mantel-Cox) were used.

Results: We included 70 patients (27% female) followed up 60.77 months (RIQ 29-87.85); age 68 years (RIQ 63-73); %FEV₁ postBD: 39.95±2.09; $VO_2\text{p}$: 9.25± 3.17 ml/kg/min. GOLD D/B/A 84.3/14.2/1.5%; GOLD II/III/IV: 15.7/61.4/22.9%.

After 14 years of follow-up, 75% of patients died. Survival: $VO_2\text{p}$ (ml/kg/min) first quartil was 38.5 months (RIQ 18,25-58,5); second quartil 66 months (RIQ 35-84,5); third quartil 70 months (RIQ 15-96) and fourth quartil 68 months (RIQ 48-93). After 103 months of follow-up, survival was compared: 1st vs 4rd quartil of $VO_2\text{p}$ ($p<0.01$) and 2nd vs. 4rd quartil ($p<0.03$); comparing at 145 months: 2nd vs. 4rd quartil ($p=0.049$).

In a multivariate analysis, high $VO_2\text{p}$ is a protective factor on mortality, nevertheless other independent variables as male gender, age >70, severe airway obstruction and frequent exacerbators were associated to mortality.

Conclusion: At long term of follow-up, a cohort of severe COPD patients (males and females), in multivariate analysis, high $VO_2\text{p}$ is a protective factor of mortality, nevertheless other independent variables as male gender, age >70, severe airway obstruction and frequent exacerbators were associated to mortality.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, mortality, survival, aerobic capacity, $VO_2\text{max}$.

Introducción

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es una afección respiratoria caracterizada por la limitación al flujo de aire.¹⁻³ Afecta al 14,5% de la población urbana mayor a 40 años en Argentina, de los cuales el 77,4% no está diagnosticado, y se asocia con una alta morbilidad y mortalidad.⁴⁻⁵ Las apreciaciones muestran que, en 2030, la EPOC se convierte en la tercera causa de muerte en todo el mundo.¹⁻³ En la Argentina, fallecen al año aproximadamente 6500 pacientes con EPOC, lo que genera en el sector público no menos de 30.000 hospitalizaciones anuales.⁵ Datos similares se han obtenido en otros países.¹⁻²

Diferentes factores han sido relacionados de forma independiente a la mortalidad, como el sexo masculino, tabaquismo, severidad en el volumen espiratorio forzado del primer segundo (FEV₁), hipoxemia crónica, relación capacidad inspiratoria/capacidad pulmonar total (IC/TLC), prueba de caminata de 6 minutos (PC6M), índice peso/talla (BMI), disnea, índice BODE, frecuencia y severidad de las exacerbaciones, comorbilidades, calidad de vida, perfil del microbioma respiratorio y la interleuquina 6 (IL-6).⁶⁻²² También la capacidad aeróbica, evaluada a través del consumo de oxígeno pico ($VO_2\text{p}$), ha sido asociada a la mortalidad, pero sólo en un estudio con importantes sesgos como la no inclusión de pacientes de sexo femenino y no expresar el $VO_2\text{p}$ en valores relativos ajustados al peso.²³

El objetivo de esta investigación fue evaluar la supervivencia de una cohorte de pacientes con EPOC moderada a muy grave seguidos a largo plazo, relacionándola al $VO_2\text{p}$ ajustado al peso.

Materiales y métodos

Estudio de cohorte longitudinal prospectivo, seguido cada paciente desde su diagnóstico a partir de enero 1996 a la fecha de óbito o cierre del estudio para análisis, lo que ocurriera primero. De una cohorte original de 354 pacientes mayores de 40 años con EPOC (definición GOLD), con relación FEV₁/capacidad vital forzada (FVC) menor a 0,7 y FEV₁ post-broncodilatador menor a 80%, tabaquismo mayor a 10 paquetes-año, se incluyeron sólo los pacientes que tenían medición del consumo de oxígeno (VO₂p) obtenida en prueba de ejercicio cardiopulmonar incremental en cicloergómetro al ingreso del seguimiento. Se clasificó a los pacientes por matriz GOLD 2021 ABCD¹.

A todos los pacientes se les realizó al inicio del seguimiento historia clínica, espirometría flujo-volumen pre y post-broncodilatadores (200 mcg de salbutamol en aerosol) a los 20 minutos (Collins Plus, England, 1997); según criterios de aceptabilidad y reproducibilidad ATS/ERS, usando los predictivos espirométricos NHANES III y gasometría arterial en reposo.²⁴⁻²⁵ Se realizó una prueba de caminata de 6 minutos usando la normativa de la Sociedad Americana de Tórax (ATS) y escala analógico visual de Borg de disnea (0 a 10 puntos).²⁶⁻²⁷ Luego de un descanso de 30 minutos, se realizó una prueba cardiopulmonar con cicloergómetro para miembros inferiores, con medición de gases espirados del VO₂p, con escalones de 16 Watts por minuto, incremental en rampa, con frecuencia de pedaleo de 60 revoluciones/minuto y limitada por síntomas (Collins Plus, England, 1995).²⁸⁻²⁹ El equipo usado, modelo Collins, mide por sensores de flujo de neumotacómetro, el flujo o volumen de aire espirado; y por analizadores de gases de masa, el consumo de oxígeno y dióxido de carbono. Se usó pieza bucal con clip nasal. El sistema de frenado era electromagnético. Otros criterios de fin de prueba usados fueron si hubiera alteraciones electrocardiográficas (isquémicas o del ritmo cardíaco), respuesta anormal de la tensión arterial (por hipotensión o hipertensión de valores internacionalmente consensuados), cociente R >1.1, saturación menor a 85%, alteración del sensorio, precordialgia, claudicación intermitente, fatiga muscular extrema o signos clínicos de insuficiencia cardíaca.

Se evaluó la escala de disnea analógica visual de Borg (0 a 10 puntos) en reposo y al ejercicio máximo.²⁶ Se dividió a la cohorte en cuartiles de VO₂p ajustado por el peso.

Se evaluó la calidad de vida por el cuestionario de St. George (SGRQ).²⁹ Se calculó el índice BODE.³⁰ Se valoraron las comorbilidades a través del índice de Charlson.³¹⁻³²

En otra publicación, se complementa la información sobre las variables evaluadas clínica y funcionales halladas.³³

Se evaluó la supervivencia en meses de seguimiento desde el diagnóstico de EPOC hasta el 1 de enero de 2020.

Análisis estadístico

Se empleó estadística descriptiva. Las variables continuas se expresaron en media \pm desvío standard (DS, en caso de distribución gaussiana) o mediana y rango intercuartilar (RIQ), en caso de distribución no gaussiana). Las variables categóricas se expresaron en porcentajes. Se usaron técnicas estadísticas convencionales. Se consideró significativo $p < 0,05$.

Se utilizaron curva de Kaplan Meier para describir la mortalidad acorde a los cuartiles de VO₂p, y el método de Cox para comparar la supervivencia acorde a los cuartiles de VO₂p. Se elaboró un modelo de regresión múltiple para el análisis multivariado sobre los factores asociados a mortalidad que incluyó como variables independientes: VO₂p, sexo masculino, edad >70 años, bronquitis crónica, tabaquismo actual, índice de Charlson, clasificación GOLD D (fenotipo exacerbador frecuente) y la clasificación GOLD espirométrica 3 y 4 (formas graves y muy graves), como variable dependiente a la mortalidad. Se llevó a cabo el análisis univariado y multivariado sobre el tiempo hasta un evento, análisis de supervivencia Long-Rank (Mantel-Cox) con los factores propuestos en el modelo, considerándose significativo una $p < 0,05$. Para el análisis de supervivencia en la variable VO₂p, los datos se censuraron a 103 meses (T1) de seguimiento, por tener el primer cuartil de VO₂p el más corto seguimiento, y así poder compararlo con los otros

cuartiles. También se definió un segundo análisis de supervivencia a los 145 meses comparando el segundo y el cuarto cuartil (T2) por la misma razón.

Resultados

Como fue relatado, de 354 pacientes seguidos desde enero de 1996, se les pudo realizar prueba cardiopulmonar con medición de consumo de oxígeno a 70 pacientes (19,7%) (por disponibilidad de equipamiento) que fueron seguidos hasta 168 meses desde el diagnóstico. Menos de dos tercios eran de sexo masculino (mediana edad 68, RIQ 63-73).

Las características demográficas se describen en la Tabla 1. En forma mayoritaria eran pacientes GOLD III/IV (84,3%) y estadio D (84%) (Tabla 1).

Tabla 1.

Características demográficas de la cohorte.

N=70 pacientes	Mediana (RIQ) o media-desvío estándar
Edad, años	68 mediana (RIQ 63-73)
Masculino/femenino,%	63%/27%
Tabaquismo (ex/actual)	83%/17%
Nºpaquetes-año	56 (RIQ 44-68)
Índice masa corporal, kg.m ⁻²	26,64 (RIQ 24-28,41)
MRCm, escala	3 (RIQ 3-4)
SGRQ, unidades	56 (RIQ 45-63)
PaO ₂ ,mmHg	70,66±7,2
PaCO ₂ , mmHg	39,59±13,1
FEV ₁ postBD, L	1,08±0,13
FEV ₁ postBD, % pred.	39,3±12,59
FEV ₁ /FVC	0,47±0,09
Test 6 minutos,metros.	252,5 (RIQ 182,5-391,5)
Índice Charlson, unidades	4 (RIQ 3-4)
BODE, unidades	6 (RIQ 4,75-7)
Nº exacerbaciones último año	3 (RIQ 2-5)
NºHospitalizaciones último año	0 (RIQ 0-1)
Estadio GOLD, II/III/IV	15,7%/61,4%/22,9%
Matriz GOLD, ABCD	A.1,5%, B: 14,2%, D: 84,3%
VO _{2p} (L/min)	0,79± 0,24 L/min
VO _{2p} (ml/kg/min)	9,25± 3,17 ml/kg/min
Supervivencia global (mediana)	60,77 meses (RIQ 29-87,85 meses)

Abreviaturas: SGRQ: Cuestionario de calidad de vida de St.George; MRCm: escala de disnea del Medical Research Council modificada

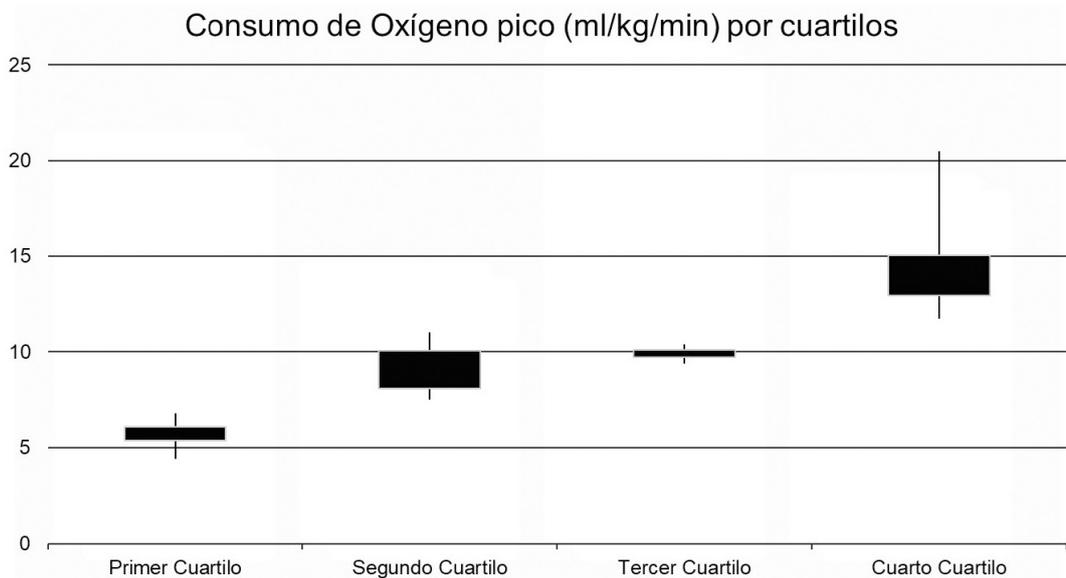
En cuanto a los criterios de interrupción de prueba, sólo dos pacientes lo hicieron por hipertensión arterial (>230 mmHg) (2,8%), por disnea 75,7% (n=53) y por fatiga muscular extrema 21,4% (n=15). No hubo aparición de arritmias o trastornos isquémicos que requirieran suspender la prueba.

El índice de Charlson fue 4,1 ± 1,7. Las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión (HTA) 24,2%, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) 12,4%, diabetes (DBT) 8,2%, cáncer 7,3% y síndrome de superposición asma – EPOC (SAOC) 3,6%. Las patologías con mayor mortalidad fueron ICC 21%, HTA 11,2%, DBT y cáncer 8,2%, infarto agudo de miocardio (IAM) 6%, síndrome de apneas – hipopneas del sueño (SAHS) y SAOC 1,5%, y fibrilación auricular (FA) 0,75%.

El VO_{2p} fue $9,25 \pm 3,17$ ml/kg/min ($0,79 \pm 0,24$ L/min). En la Figura 1 se detalla el VO_{2p} (ml/kg/min) por cuartilo para toda la muestra de pacientes. No se encontraron diferencias entre sexos en la supervivencia según el VO_{2p} (ml/kg/min).

Figura 1.

Box-plot del consumo de oxígeno pico (ml/kg/min) por cuartilos.



La mediana de seguimiento fue 59 meses (RIQ 29-87,75). Al cabo de los 14 años de seguimiento máximo, 18 pacientes permanecieron vivos (25%). Las causas de fallecimiento de los restantes 52 pacientes fueron respiratorias (exacerbaciones y neumonías 35%), cardiovasculares (insuficiencia cardíaca, infarto agudo de miocardio y accidente cerebrovascular 29%), neoplasias (pulmón y colon 21%), otras (11%) y desconocidas (4%).

La supervivencia global (mediana) fue de 60,77 meses (RIQ 29-87,85 meses) (rango 4-168 meses).

La distribución de la muestra por cuartilos de VO_{2p} fue de 6,1 ml/kg/min (mediana, RIQ 5,35-6,7) para el primero, para el segundo (8,1 ml/kg/min, mediana, RIQ 7,5-10,05), para el tercero (9,7 ml/kg/min, mediana, RIQ 9,4-10,1) y para el cuarto (12,95 ml/kg/min, mediana, RIQ 11,7-15,02) (Figura 1).

La supervivencia para el primer cuartilo de VO_{2p} (n=19) fue de 38,5 meses de mediana (RIQ 18,25-58,5), para el segundo (n=19) fue de 66 meses de mediana (RIQ 35-84,5), para el tercero (n=18) fue de 70 meses de mediana (RIQ 15-96) y para el cuarto (n=14) fue de 68 meses de mediana (RIQ 48-93) (Figura 2).

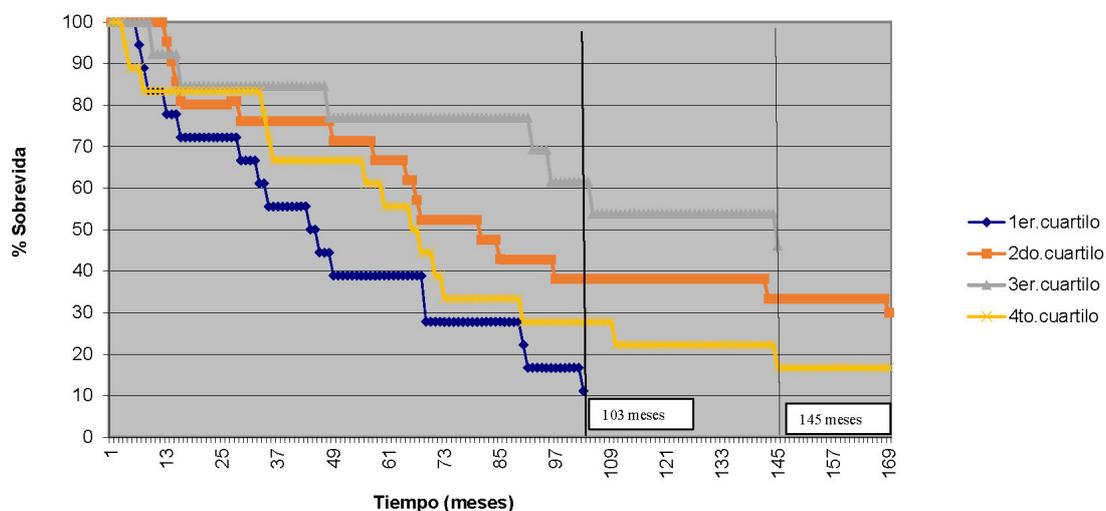
Se comparó la supervivencia actuarial en T1 (103 meses) siendo estadísticamente significativa entre el primer cuartilo de VO_{2p} (ml/kg/min) y el cuarto cuartilo ($p < 0,01$), y entre el segundo y cuarto cuartilo ($p < 0,03$); y además a los 145 meses (T2) ($p = 0,049$) (Figura 2).

Todas las variables independientes fueron examinadas en el análisis univariado y luego por regresión múltiple con relación a la mortalidad (variable dependiente), se detallan en Tabla 2.

En el análisis univariado, el VO_{2p} (mayor a 13 ml/kg/min) tuvo un factor protector de la mortalidad (Odds Ratio 0,956, IC95% 0,94-0,98). De las variables independientes, las que se asociaron a mayor mortalidad son sexo masculino (Odds Ratio 1,54, IC95% 1,01-2,34), edad > 70 años (Odds Ratio 1,07, IC95% 1,05-1,1), mayor grado de obstrucción al flujo aéreo (Odds Ratio 1,46, IC95% 1,4-1,67) y fenotipo exacerbador frecuente GOLD D (Odds Ratio 1,54, IC95% 1,52-1,6).

Figura 2.

Supervivencia actuarial según cuartiles del consumo oxígeno pico (ml/kg/min)



Comparación de supervivencia en T1 (103 meses): 1^{er} cuartil vs. 4^{to} cuartil ($p < 0,01$); 2^{do} vs. 4^{to} ($p < 0,03$)

Comparación de supervivencia en T2 (145 meses): 2^{do} cuartil vs. 4^{to} cuartil ($p = 0,049$)

Tabla 2.

Análisis uni y multivariado sobre mortalidad de pacientes con EPOC.
 variable dependiente: mortalidad.

Variab Independientes	Univariado OR	IC95%	p	Multivariado OR	IC95%	p
VO ₂ p (>13ml/kg/min)	0,956	0,94-0,98	<0,001	0,957	0,94-0,99	<0,001
Sexo masculino	1,54	1,01-2,34	<0,001	1,6	1,02-11,83	0,031
Edad >70 años	1,07	1,05-1,1	<0,05	1,06	1,05-1,09	0,044
GOLD 3 y 4	1,46	1,4-1,67	0,007	1,5	1,45-1,7	0,007
GOLD D	1,54	1,52-1,6	0,0001	1,58	1,55-1,6	0,005

OR: Odds Ratio

IC95%: Intervalo confianza 95%

Nota 1: no se presentan los resultados de las variables independientes, sexo femenino, tabaquismo actual, bronquitis crónica e índice de Charlson porque no se asociaron con significancia estadística a la mortalidad.

Nota 2: La unidad en el análisis multivariado contra la que se comparó fue para el VO₂p < 13 ml/kg/min, para el sexo masculino ambos sexos, para edad >70 años fue <70 años, para GOLD 3 y 4 fue GOLD 1 y 2, y para GOLD D fue GOLD A y B.

En el análisis multivariado, el VO₂p (> 13 ml/kg/min) mantuvo el factor protector de la mortalidad (Odds Ratio 0,957, IC95% 0,94-0,99). De las variables independientes, las que se asociaron a mortalidad son sexo masculino (Odds Ratio 1,6, IC95% 1,01-1,83), edad > 70 años (Odds Ratio 1,06, IC95% 1,05-1,09), mayor grado de obstrucción al flujo aéreo (Odds Ratio 1,5, IC95% 1,45-1,7), y fenotipo exacerbador frecuente GOLD D (Odds Ratio 1,58, IC95% 1,55-1,6).

El resto de las variables independientes analizadas como sexo femenino, tabaquismo actual, bronquitis crónica e índice de Charlson, no se asociaron con significancia estadística a la mortalidad.

Discusión

Se obtuvo la supervivencia actuarial a largo plazo de una cohorte de pacientes (hombres y mujeres) con EPOC grave, relacionándola a la capacidad aeróbica evaluada por VO_{2p} ajustado al peso corporal. La supervivencia para cada cuartilo de VO_{2p} empeoró durante el seguimiento, siendo significativa entre el primer y cuarto cuartilo a los 103 meses, y entre el segundo y cuarto a los 145 meses de seguimiento. En el análisis uni y multivariado, el VO_{2p} alto tiene un factor protector sobre la mortalidad. En cambio, las otras variables independientes, especialmente el sexo masculino, edad >70 años, grado de obstrucción bronquial severo y el fenotipo exacerbador frecuente se asociaron a mortalidad.

Diferentes factores han sido relacionados de forma independiente a la mortalidad: sexo masculino, tabaquismo, FEV_1 , hipoxemia crónica, IC/TLC, PC6M, BMI, disnea, índice BODE, frecuencia y severidad de las exacerbaciones, comorbilidades, calidad de vida, perfil del microbioma respiratorio y la interleuquina 6 (IL-6).⁶⁻²² En otro estudio de nuestra cohorte de 354 pacientes con EPOC seguidos a 20 años, en el análisis uni y multivariado, el sexo masculino y la edad se asociaron a mayor mortalidad.¹⁶ También se observó que a peor FEV_1 (grado de obstrucción al flujo aéreo), la supervivencia fue menor.¹⁶ Además, con la clasificación GOLD ABCD 2017, la peor supervivencia se encontró en el grupo D que fue independiente del nivel de deterioro del FEV_1 ($p = 0,005$).¹⁶

Por otro lado, la inactividad física incrementa el riesgo de neoplasias (mama [31%] y colon [41%]), enfermedad coronaria (45%), hipertensión (30%), osteoporosis (59%), diabetes tipo 2 (50%), accidente cerebrovascular (60%) y los costos de salud asociados.³³⁻⁴⁰ Garcia Aymerich et al., en un estudio sobre relación entre la actividad física (AF) y mortalidad en más de 2300 pacientes con EPOC en Copenhagen, determinaron que aquellos pacientes con baja AF presentaron mayor riesgo de hospitalización. En aquellos con moderada e intensa AF, se reducía el riesgo de mortalidad global y respiratoria entre 24% a 30%, con mayor impacto a mayor intensidad de AF.³⁴ Por ello, diferentes documentos de autoridades sanitarias y asociaciones médicas e investigaciones recomiendan la AF a intensidad moderada para los adultos sanos la mayor parte de la semana.³⁵⁻⁴² Se ha relacionado la mayor AF a mejoría de la capacidad aeróbica y así a la reducción de los riesgos de enfermedad y muerte prematura.³⁵⁻⁴² El mejor indicador de la capacidad aeróbica es en consumo de oxígeno máximo.³⁵

El único estudio en pacientes con EPOC que evaluó la relación entre supervivencia y VO_{2p} fue realizado por Oga et al. sobre 144 personas de sexo masculino, con obstrucción bronquial severa algo menor ($FEV_1=47,4\%$ predicho) y similar carga tabáquica y deterioro de calidad de vida, pero con índice peso talla más bajo.²³ El seguimiento fue más corto (5 años promedio), pero el principal aspecto crítico es que el análisis de la capacidad aeróbica se hizo sólo en varones con base en valores absolutos de VO_{2p} , sin estar ajustados por el peso corporal, lo que generó un sesgo importante de análisis.²³ En el análisis multivariado, la calidad de vida (SGRQ) y el VO_{2p} fueron predictores independientes de mortalidad a 5 años.²³ En nuestra cohorte de pacientes de ambos sexos, con similar edad, pero con mayor grado de severidad de obstrucción crónica a flujo aéreo y más largo seguimiento, se ha observado menor VO_{2p} en valores absolutos que el estudio de Oga, quizás por tener mayor severidad de la obstrucción crónica al flujo aéreo entre otros factores que luego se analizarán.²³ El sexo masculino se ha asociado independientemente a mayor mortalidad, en comparación con el estudio de Oga et al.²³

Cote et al. evaluaron reemplazar, en el índice BODE, el metraje caminado en el PC6M por el VO_{2p} expresado en porcentaje del predicho del valor en ml/kg/min, en 444 pacientes seguidos a 71 meses de promedio.⁴³ El puntaje asignado fue de 0 si el predictivo era mayor a 70%, de 1 entre 60–69% predicho, 2 entre 40–59% predicho, y 3 por debajo de 40% predicho según la tabla de predictivos de Carter et al.^{29,43} El índice BODE modificado demostró predecir la mortalidad, con área bajo la curva de 0,72.⁴³

Las razones por las que una mejor capacidad aeróbica (VO_{2p} como mejor indicador) es el mejor predictor independiente de supervivencia son muy variadas. Los más críticos son la mejoría

en la respuesta inmunitaria (innata y adquirida), mejor estado de ánimo, mejor índice cardíaco y disponibilidad periférica de oxígeno, mejor vascularización y función mitocondrial en el músculo esquelético (aumento del tamaño mitocondrial, cantidad y densidad de enzimas oxidativas), mejor perfil lipídico, retroceso de la placa de ateroma, reducción de peso y disminución a la resistencia periférica a la insulina, entre otros factores.⁴⁴⁻⁴⁶ El ejercicio contrabalancea los efectos de la inmunosenescencia e inflamación vinculada a la edad.⁴⁵⁻⁴⁹ Los cambios que vinculan al ejercicio con la mejoría de la inmunidad innata y adquirida están relacionados a mioquinas relevantes para ambas funciones (interleuquinas IL-4, IL-6, IL-7, IL-8 e IL-15).⁴⁵⁻⁴⁹ El ejercicio periódico se asocia a menor proporción de células T senescentes e incremento de células T naïve y $\delta\gamma$ T.⁴⁷⁻⁴⁹

Mejorar la capacidad aeróbica en los pacientes con EPOC es crítico a través de intervenciones como el entrenamiento aeróbico en el contexto de un programa de rehabilitación respiratoria (Evidencia A).^{1,50-52} Así mismo, el entrenamiento aeróbico es recomendado en estos pacientes previo a cirugía del enfisema y resección pulmonar ya que el VO_{2p} es el mejor predictor de reseabilidad pulmonar en aquellos pacientes con función pulmonar muy deteriorada.^{1,52}

En cuanto a otras variables independientes como la edad, el mayor grado de obstrucción bronquial y el fenotipo exacerbador frecuente, que hemos hallado asociados a mayor mortalidad, son variables que ya han sido reportadas en otros estudios.^{15,16,21} No hemos determinado que otras variables independientes como tabaquismo actual, bronquitis crónica y las comorbilidades (índice de Charlson) se asociaran a la mortalidad.

Tomando como fuente de información a tres de los grandes estudios clínicos con seguimientos mayores a 3 años de 26.000 pacientes con EPOC (Estudios TORCH, TIOSPIR Y UPLIFT), no hubo diferencias de sexo en las causas de muerte, pero la proporción de etiología de los fallecimientos estuvo en línea con la observada por nosotros, es decir, las más frecuentes fueron las respiratorias, seguidas por las cardiovasculares y las neoplasias.⁵³⁻⁵⁴

Ya se ha comunicado en otra publicación de la misma cohorte que las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión (HTA) 24,2%, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) 12,4%, diabetes (DBT) 8,2%, cáncer 7,3% y superposición asma-EPOC (SAOC) 3,6%.¹⁶ Las patologías con mayor mortalidad fueron ICC 21%, HTA 11,2%, DBT y cáncer 8,2%, infarto agudo de miocardio 6%, síndrome de apneas/hipopneas del sueño y SAOC 1,5%, y fibrilación auricular 0,75%.¹⁶ Estas prevalencias altas de comorbilidades también podrían ser un condicionante de la supervivencia y del VO_{2p} , y deberían ser tenidas en cuenta como una explicación adicional al considerar las conclusiones del estudio. Otras limitaciones que se pueden detallar son que hubiera sido ideal poder realizar mayor cantidad de evaluaciones cardiopulmonares a la gran cohorte de pacientes seguidos, pero el número de estudios cardiopulmonares realizado dependió de la disponibilidad acotada que tuvimos el equipo en funcionamiento óptimo. Otra consideración que se debe hacer es que la definición de respuesta a broncodilatadores usada (dada la fecha de inicio del seguimiento de la cohorte) ha sido cambiada con posterioridad, por la ATS/ERS en 2005, a una dosis mayor de salbutamol como respuesta (400 mg). Se podría inferir que quizás la prevalencia de respuesta a broncodilatadores fuese mayor entre los pacientes, y que hipotéticamente podrían haber sido incluidos pacientes asmáticos fumadores.⁵⁵ La muestra estudiada incluyó principalmente pacientes que representan el universo promedio de pacientes con EPOC que atiende un neumólogo, estadios avanzados graves y muy graves, y exacerbadores frecuentes. Por último, hay que recordar que el VO_{2p} evaluado a través de un cicloergómetro es en general 10% menor que el evaluado en una cinta ergométrica, debido al menor trabajo muscular relacionado a no sostener el propio peso corporal. La mayor parte de las pruebas fueron detenidas por disnea y fatiga muscular, como es habitual en estos pacientes. Otra limitación es el tamaño muestral que fue menor al de Oga et al.²³ Debido a ello, probablemente no haber encontrado diferencias significativas de supervivencia entre los cuartiles segundo a tercero del VO_{2p} se deba al pequeño tamaño muestral y a que el grado de severidad era uniforme entre esos cuartiles, lo que no permitió diferenciarlos adecuadamente entre sí.

En este estudio se ha demostrado originalmente, en una muestra de pacientes con EPOC avanzado de ambos sexos, que la supervivencia a largo plazo está relacionada a su capacidad aeróbica, entre otras variables independientes, resolviendo dos preguntas que dejaba el estudio de Oga et al.²³ Con un seguimiento en el tiempo mayor a diez años, se comprobó que el sexo masculino se asoció a peor supervivencia y que la muy baja capacidad aeróbica, expresada de manera más correcta, ajustada al peso corporal, también se asoció a mayor mortalidad. Se observó que el cuartilo de $VO_{2p} < 6,1$ ml/kg/min y segundo cuartilo (6,1-8,1) tienen peor supervivencia en relación con el cuarto ($> 12,95$ ml/kg/min) a los 103 meses y 145 meses, respectivamente. En el análisis uni y multivariado, el VO_{2p} más alto tuvo un factor protector sobre la mortalidad. En cambio, las otras variables independientes, especialmente el sexo masculino, edad > 70 años, el grado de obstrucción bronquial severo y el fenotipo exacerbador frecuente D se asociaron a mayor mortalidad.

Financiamiento: los autores declaran que el trabajo no tuvo financiamiento.

Conflictos de interés: los autores declaran que no tienen conflictos de intereses relacionados con el tema de esta publicación.

Contribuciones de los autores: MS: idea del trabajo, seguimiento de pacientes, escritura, análisis estadístico. JIV: escritura, revisión bibliográfica, edición.

El Editor en Jefe, Dr. Francisco Arancibia, realizó el seguimiento del proceso de revisión y aprobó este artículo.

Referencias

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD 2023. [Internet]. [Consultado 1 mar 2024]. Disponible en: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>
2. GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med* 2017; 5:691. Doi: 10.1016/S2213-2600(17)30293-X
3. Echazarreta A, Arias S, del Olmo R et al. Prevalencia de EPOC en 6 aglomerados urbanos de Argentina: el estudio EPOC.AR. *Arch Bronconeumol* 2018;54:260-9. Doi: 10.1016/j.arbres.2017.09.018
4. Arias S, Echazarreta A. Epidemiología de la EPOC. En: *Abordaje del paciente con EPOC. AAMR*, 2024. [Internet]. [Consultado 11 jul 2024]. Disponible en: https://www.aamr.org.ar/secciones/inmunologia_enf_obstructivas/24_03_06_libro_epoc_aamr_tl.pdf
5. Scanlon PD, Connett JE, Waller LA et al. Smoking Cessation and lung function in moderate COPD: The Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:381-90. Doi: 10.1164/ajrccm.161.2.9901044.
6. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or Nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease. *Ann Int Med* 1980;93:391-8. Doi: 10.7326/0003-4819-93-3-391.
7. Medical Research Council Working Party. Long-term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet* 1981;1:681-6. Doi: 10.1016/S0140-6736(81)91970-X
8. Celli BR. Monitoring the progression of chronic obstructive pulmonary disease: time for new staging system. *Eur Respir Rev* 1999;9:165-8.
9. Gerardi DA, Lovett L, Bennoti-Connors ML, Reardon JZ, Zu Wallack R. Variables related to increased mortality following out-patient pulmonary rehabilitation. *Eur Respir J* 1996;9:431-435. Doi: 10.1183/09031936.96.09030431.
10. 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;23:28-33. Doi: 10.1183/09031936.03.00034603.
11. Schols AMWJ, Slangen J, Volovics L, Wouters EFM. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1791-1797. Doi: 10.1164/ajrccm.157.6.9705017.
12. 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;160:1856-1861. Doi: 10.1164/ajrccm.160.6.9902115.
13. 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;121:1434-1440. Doi: 10.1378/chest.121.5.1434.
14. Casanova C, Cote C, de Torres JP et al. Inspiratory to total lung capacity ratio predicts mortality in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:591-7. Doi: 10.1164/rccm.200407-867OC.
15. Soler Cataluña JJ, Martínez García MA, Sánchez RP, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in COPD. *Thorax* 2005;60:925-31. Doi: 10.1136/thx.2005.040527
16. Sivori M, Fernández R, Toibaro J, Velasquez Gortaire E. Supervivencia en una cohorte de pacientes con EPOC acorde a la clasificación GOLD 2017. *Medicina Buenos Aires* 2019;79:20-28.
17. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 2008;32:962-969. Doi: 10.1183/09031936.00012408.
18. Lange P, Nyboe J, Appleyard M, Jensen G, Schnohr P. Relation of ventilator impairment and of chronic mucus hypersecretion to mortality from obstructive lung disease and from all causes. *Thorax* 1990;45:579-85. Doi: 10.1136/thx.45.8.579.
19. Fan VS, Curtis JR, Tu SP, McDonnell MB, Fihn SD. Using quality of life to predict hospitalization and mortality in patients with obstructive lung diseases. *Chest* 2002;122:429-36. Doi: 10.1378/chest.122.2.429.
20. Dicker AJ, Huang JTJ, Loneragan M et al. The sputum microbiome airway inflammation and mortality in COPD. *J Allergy Clin Immunol* 2020;147:158-67. Doi: 10.1016/j.jaci.2020.02.040
21. Mehrotra N, Freire AX, Bauer DC et al. Predictors of mortality in elderly subjects with obstructive airway disease: the PILE score. *Ann Epidemiol* 2010;20:223-32. Doi: 10.1016/j.annepidem.2009.11.005.
22. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T. Analysis of the factor related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:544-49. Doi: 10.1164/rccm.200206-583OC.
23. Miller M, Hankinson J, Brusasco V et al. ATS-ERS Task Force: Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26:319-38. Doi: 10.1183/09031936.05.00034805.

24. American Thoracic Society. ATS Statement: Guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:111-7. Doi: 10.1164/ajrccm.166.1.at1102.
25. 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;159:179-87. Doi: 10.1164/ajrccm.159.1.9712108.
26. Borg G. Psychophysical basis of perceived exertion. *Med Sci Sports Exer* 1982; 14:377-81.
27. American Thoracic Society, American College of Chest Physicians ATS/ACCP. Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:211-77. Doi: 10.1164/rccm.167.2.211.
28. Carter R, Nicrota B, Blevins W, Holiday D. Altered exercise gas exchange and cardiac function in patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1993; 103: 745-50. Doi: 10.1378/chest.103.3.745.
29. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:1321-7. Doi: 10.1164/ajrccm/145.6.1321.
30. Celli BR, Cote C, Marin JM et al. The Body Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, Exercise Performance (BODE) Index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350:1005-12. Doi: 10.1056/NEJMoa021322.
31. 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;40:373-83. Doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.
32. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J et al. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 1994; 47:1245-51. Doi: 10.1016/0895-4356(94)90129-5.
33. Katzmarzyk PT, Janssen I. The economic costs associated with physical inactivity and obesity in Canada: an update. *Can J Appl Physiol* 2004;29:90-115. Doi: 10.1139/h04-008.
34. Garcia Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Antó J. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in COPD: a population based cohort study. *Thorax* 2002;61:772-8. Doi: 10.1136/thx.2006.060145.
35. Blair SN, Kohl HW 3rd, Barlow CE, Paffenbarger RS Jr, Gibbons LW, Macera CA. Changes in physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy and unhealthy men. *JAMA* 1995;273:1093-8.
36. Blair SN, Kampert JB, Kohl 3rd HW et al. Influences of cardiorespiratory fitness and other precursors on cardiovascular disease and all-cause mortality in men and women. *JAMA* 1996;276: 205-10.
37. Ohrt WM, Malley MT, Coogan AR et al. Effects of gender, age and fitness level on response of VO₂max to training in 60-71 yr olds. *J Appl Physiol* 1985;71: 2004-11. Doi: 10.1152/jappl.1991.71.5.2004.
38. Kokkinos P, Myers J, Faselis C et al. Exercise capacity and mortality in older men: a 20-year follow-up study. *Circulation* 2010;122:790-7. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.938852.
39. Lee DC, Sui X, Ortega FB et al. Comparisons of leisure-time physical activity and cardiorespiratory fitness as predictors of all-cause mortality in men and women. *Br J Sports Med* 2011;45:504-10. Doi: 10.1136/bjsm.2009.066209.
40. Physical Activity Guidelines Advisory Committee. Physical Activity Guidelines Advisory Committee Report, 2008. Washington, DC: U. S. Department of Health and Human Services. *Nutr Rev* 2009;67:114-20. Doi: 10.1111/j.1753-4887.2008.00136.x.
41. United States Department of Health and Human Services. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. Surgeon General's Report on Physical Activity and Health. *JAMA* 1996;276:522. Doi:10.1001/jama.1996.03540070018010.
42. Wasfy MM, Baggish AL. Exercise Dose in clinical practice. *Circulation* 2016;133:2297-313. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.018093.
43. Cote CG, Pinto Plata VM, Marin JM, Nekach H, Dordelly IJ, Celli BR. The modified BODE index validation and mortality in COPD. *Eur Respir J* 2008;32:1269-74. Doi: 10.1183/09031936.00138507.
44. Levine BD. VO₂max: what do we know, and what do we still need to know? *J Physiol* 2008;586:25-34. Doi: 10.1113/jphysiol.2007.147629.
45. Boushel R, Gnaiger E, Calbet JAL et al. Muscle mitochondrial capacity exceeds maximal oxygen delivery in humans. *Mitochondrion* 2011;11:303-7. Doi: 10.1016/j.mito.2010.12.006.
46. Gustafson MP, DiCostanzo AC, Wheatley CM et al. A systems biology approach to investigating the influence of exercise and fitness on the composition of leukocytes in peripheral blood. *J Immunother Cancer* 2017;5:30. Doi: 10.1186/s40425-017-0231-8
47. Duggal NA, Pollock RD, Lazarus NR et al. Major features of immunosenescence, including reduced thymic output, are ameliorated by high levels of physical activity in adulthood. *Aging Cell* 2018;17:e12750. Doi: 10.1111/accel.12750.
48. Bartlett DB, Duggal NA. Moderate physical activity associated with a higher naïve/memory T-cell ratio in healthy old individuals: potential role of IL15. *Age Ageing* 2020;49:368-73. Doi: 10.1093/ageing/afaa035.
49. Spielmann G, McFarlin BK, O'Connor DP et al. Aerobic fitness is associated with lower proportions of senescent blood T-cells in man. *Brain Behav Immun* 2011;25:1521-9. Doi: 10.1016/j.bbi.2011.07.226.
50. Sivori M, Capparelli I, Gonzalez C et al. Recomendaciones en rehabilitación respiratoria 2018. *Rev Am Med Respir* 2019;3:211-32.
51. Sivori M, Rhodius E, Kaplan P et al. Entrenamiento muscular en la EPOC: estudio comparativo del entrenamiento aeróbico de miembros inferiores vs. combinación con miembros superiores. *Medicina Buenos Aires* 1998; 58:717-27.
52. Figueroa Casas JC, Schiavi E, Mazzei JA et al. Recomendaciones para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la EPOC en la Argentina. *Medicina Buenos Aires* 2012; 72 (Supl I):1-33.
53. Putcha N, Anzueto AR, Calverley PMA et al. Mortality and exacerbations risk by body mass index in patients COPD in TIOSPIR and UPLIFT. *Ann Am Thorac Sc* 2022;19:204-13. Doi: 10.1513/AnnalsATS.202006-722OC.
54. Celli B, Vestbo J, Jenkins CR et al. Sex differences in mortality and clinical expressions of patients with COPD: The TORCH Experience. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:317-22. Doi: 10.1164/rccm.201004-0665OC.
55. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V et al. ATS/ERS Task Force: Standardisation of Lung Function Testing: Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26:948-68. Doi: 10.1183/09031936.05.00035205.