

Departamento de Enfermedades  
Respiratorias, Facultad de  
Medicina, Pontificia Universidad  
Católica de Chile. Santiago, Chile.  
<sup>a</sup>Alumnos de Medicina,  
Facultad de Medicina, Pontificia  
Universidad Católica de Chile.  
Santiago, Chile.

Fuente de financiamiento:  
Proyectos Fondecyt 1080671 y  
1141108.  
Autores declaran no tener  
conflictos de interés.

Recibido el 7 de noviembre de  
2017, aceptado el 3 de abril de  
2018.

Correspondencia a:  
Dr. Fernando Saldías Peñafiel  
Departamento de Enfermedades  
Respiratorias. División de  
Medicina, Facultad de Medicina.  
Pontificia Universidad Católica  
de Chile.  
Teléfonos: (562) 26331541  
(562) 23543242  
Fax: (562) 26335255  
Diagonal Paraguay 362.  
Sexto Piso, Santiago, Chile.  
fsaldias@med.puc.cl

## VARIABLES CLÍNICAS Y FUNCIONALES ASOCIADAS AL RIESGO DE MUERTE EN EL SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

FERNANDO SALDÍAS, JAVIERA GASSMANN<sup>a</sup>,  
ALEJANDRO CANELO<sup>a</sup>, ORLANDO DÍAZ

### Clinical and functional variables associated to long-term mortality in COPD patients

**Background:** Identifying risk factors for long-term mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) could improve their clinical management. **Aim:** To examine the clinical variables associated to long-term mortality in a cohort of COPD patients. **Patients and Methods:** A clinical and respiratory functional assessment, chest computed tomography and clinical follow up for five years was carried out in 202 COPD patients aged  $66 \pm 9$  years (59% males), active or former smokers of 10 or more pack-years. **Results:** Thirty four percent of patients were active smokers, consuming  $46 \pm 23$  packs/year, 86% had comorbidities, especially chronic cardiovascular and metabolic diseases. Forty-six patients died in the five years follow-up (5-year mortality was therefore 22.8%). In the univariate analysis, the main risk factors associated to long-term mortality were an older age, male sex, dyspnea severity, severe exacerbation risk, chronic respiratory failure, magnitude of lung emphysema, airflow obstruction and lung hyperinflation, reduction of thigh muscle cross-sectional area and physical activity limitation. In the multivariate analysis, the three independent risk factors for long-term mortality were dyspnea severity, chronic hypoxemia and exercise limitation measured with the six minutes' walk test. **Conclusions:** Systematic clinical assessment allowed to identify the main risk factors associated with long-term mortality in patients with COPD, which could be used in planning preventive and management programs aimed at the high-risk population.

(Rev Med Chile 2018; 146: 422-432)

**Key words:** Pulmonary Disease, Chronic Obstructive; Mortality; Prognosis; Risk Factors.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), según la definición de la Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (GOLD), es una enfermedad común, prevenible y tratable, caracterizada por síntomas respiratorios persistentes y limitación crónica del flujo aéreo que generalmente es pro-

gresiva y está asociada a una respuesta inflamatoria anormal que afecta a la vía aérea y parénquima pulmonar<sup>1</sup>. Esta enfermedad es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo, actualmente es la tercera causa de muerte y representa una enorme carga económica para la sociedad<sup>1-3</sup>. Se estima que afecta a 6% de la

población adulta en Estados Unidos de Norteamérica y a 14,5% de los adultos mayores de 40 años en Chile<sup>4,5</sup>. La exacerbación de la EPOC se caracteriza por un empeoramiento agudo de los síntomas respiratorios más allá de las fluctuaciones diarias que conduce a modificación de la terapia farmacológica<sup>6</sup>. La historia natural de la EPOC está marcada por las exacerbaciones que representan la mayor parte de la carga económica, deterioro de la calidad de vida de los enfermos y demanda de atención en los servicios de salud<sup>6</sup>.

La obstrucción progresiva del flujo aéreo que es característica de la EPOC está estrechamente relacionada con su morbilidad y mortalidad<sup>7-9</sup>. Por lo tanto, el grado de obstrucción al flujo aéreo generalmente se considera el factor clave para evaluar la gravedad de la EPOC y para guiar y monitorear el tratamiento<sup>1</sup>. Sin embargo, las intervenciones farmacológicas (agonistas  $\beta$ 2-adrenérgicos, anticolinérgicos y corticoides) no han logrado modificar la progresión de la obstrucción del flujo aéreo ni reducir la mortalidad prematura asociada a esta condición<sup>10-12</sup>. En la actualidad, se recomienda considerar la magnitud de la disnea o limitación de la actividad física, grado de obstrucción bronquial, las comorbilidades y el riesgo de exacerbaciones en el manejo de la enfermedad, reconociendo su condición multidimensional que comprende varios fenotipos<sup>13-16</sup>. Además, los pacientes suelen fallecer por otras condiciones distintas a la enfermedad de base, tales como enfermedad cardiovascular o cáncer, especialmente en las etapas precoces de la enfermedad<sup>17</sup>. Por lo tanto, la estadificación de la gravedad y el tratamiento de la EPOC deben tomar en consideración la naturaleza heterogénea y multidimensional de la enfermedad<sup>1</sup>. El propósito de este estudio es examinar las variables clínicas y funcionales asociadas al riesgo de muerte en el largo plazo en una cohorte de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

## Pacientes y Métodos

Estudio clínico descriptivo prospectivo de seguimiento a cinco años (enero de 2010 a diciembre de 2015) que examinó las variables clínicas, imagenológicas y funcionales asociadas al riesgo de muerte en el seguimiento a largo plazo en pacientes con EPOC tabáquica atendidos en la red de salud de la Universidad Católica. Se evaluaron

202 pacientes fumadores o exfumadores portadores de EPOC tabáquica, definida de acuerdo a los criterios de GOLD<sup>1</sup>, en condiciones estables de su enfermedad, quienes aceptaron participar en el estudio clínico firmando un acta de consentimiento informado aprobada por el Comité de Ética en Investigación de la institución. Los criterios de inclusión fueron: adultos mayores de 40 años con EPOC ( $VEF_1/CVF$  posterior a broncodilatador menor a 70%), con historia de tabaquismo de 10 o más paquetes año, ser fumador activo o haber dejado de fumar en los últimos veinte años y no tener alguna enfermedad que les impidiera realizar la evaluación funcional respiratoria en el momento del ingreso al estudio. Se excluyó a los pacientes con historia de asma bronquial, bronquiectasias, fibrosis pulmonar, secuelas de tuberculosis, enfermedad neoplásica activa, vasculitis, inmunodeficiencia, comorbilidades descompensadas o resección pulmonar.

### *Evaluación clínica*

En los pacientes incorporados en el estudio se consignó la edad, sexo, ocupación, consumo de tabaco (expresado en paquetes/año), condición de fumador activo o exfumador, tiempo de suspensión del tabaquismo, comorbilidades, tratamiento farmacológico y uso de oxígeno domiciliario, peso, talla e índice de masa corporal (IMC), se evaluó la magnitud de la disnea utilizando la escala de disnea modificada del *Medical Research Council* del Reino Unido<sup>18</sup> (mMRC), historia de tos y expectoración crónica, y el número de exacerbaciones en los últimos 12 meses, de acuerdo a la definición de Burge y Wedzicha<sup>19</sup>. La información de sobrevida en el seguimiento a cinco años fue obtenida de los registros clínicos y el Servicio de Registro Civil e Identificación.

### *Evaluación funcional respiratoria*

Se realizó una espirometría con un equipo Sensor Medics 2200 (CareFusion, Yorba Linda, CA, EE. UU.) antes y después de la administración de 400  $\mu$ g de salbutamol, siguiendo las normas de las sociedades Americana de Tórax (ATS) y Europea de Enfermedades Respiratorias (ERS)<sup>20</sup>, empleando los valores de referencia de Hankinson y cols<sup>21</sup>. Se midió los volúmenes pulmonares (capacidad pulmonar total [CPT], capacidad residual funcional [CRF], volumen residual [VR] y capacidad inspiratoria [CI]) en un pletismógrafo

corporal Vmax Autobox V62J de BD Medical Supplies (Vyair Medical, Mettawa, IL, EE.UU.), siguiendo las recomendaciones de la ATS/ERS<sup>22</sup>. Se midió la capacidad de difusión de monóxido de carbono ( $DL_{CO}$ ) siguiendo las recomendaciones de la ATS/ERS<sup>23</sup>, empleando los valores de referencia de Cotes y cols<sup>24</sup>. Se consignó la presencia de insuficiencia respiratoria parcial o global mediante gasometría arterial. Se efectuó una prueba de caminata en 6 min de acuerdo a las normas de la ATS<sup>25</sup>. Durante la caminata se midió la saturación arterial de oxígeno ( $SpO_2$ ) y frecuencia cardíaca con oxímetro de pulso (Nonin Medical Inc., Plymouth, Mn., EE. UU.). La disnea y fatigabilidad de las piernas se evaluaron empleando la escala psicofísica de Borg<sup>26</sup>. En esta prueba se emplearon los valores de referencia de Troosters y cols<sup>27</sup>. Se calculó el índice de gravedad multidimensional BODE<sup>28</sup>, que incluye el IMC, VEF<sub>1</sub>, magnitud de la disnea y distancia recorrida en 6 min.

### Estudio de imágenes

Se realizó una tomografía helicoidal de tórax convencional en todos los pacientes al ser enrolados en el estudio. Un médico radiólogo involucrado en el estudio examinó las imágenes, consignando la magnitud del enfisema pulmonar, definido como el porcentaje de áreas de baja atenuación inferior a 960 unidades Hounsfield<sup>29</sup> y el área de sección transversal del músculo del muslo derecho siguiendo las recomendaciones de Bernard y cols<sup>30</sup>. El examen tomográfico se realizó con el paciente en inspiración profunda, con un equipo multidetector de 64 canales (*Somatom Sensation 64*, Siemens Healthcare, Erlangen, Alemania), que fue calibrado diariamente para la densidad tomográfica del aire y cada tres meses para el agua. El protocolo de adquisición de imágenes fue: 120 kVp, 200 mAs y tiempo de rotación de 0,33 segundos. Las imágenes fueron reconstruidas usando un algoritmo de 1 mm de grosor de corte y 0,7 mm de intervalo.

### Análisis estadístico

Los resultados son expresados como valores promedio  $\pm$  desviación estándar para las variables medidas en escala numérica y en porcentaje para las medidas en escala nominal. Las variables cualitativas fueron comparadas mediante la prueba de  $\chi^2$  o test exacto de Fisher y las variables continuas con la prueba t de Student. Las variables clínicas

y funcionales asociadas al riesgo de muerte en el seguimiento a cinco años fueron sometidas a análisis univariado y multivariado en un modelo de regresión logística (modalidad *stepwise*) que permite el control simultáneo de múltiples factores. De este modo, los parámetros que no agregaron valor predictivo no fueron retenidos en el modelo. El análisis de las curvas receptor operador de las variables clínicas y funcionales permitió estimar los puntos de corte y su capacidad predictiva de la mortalidad (AUC: Área bajo la curva). Se calcularon las razones de probabilidad (*odds ratio*) e intervalos de confianza (IC) para 95%. Las diferencias entre las variables fueron consideradas significativas con un valor de  $p < 0,05$ .

### Resultados

Se enrolaron 202 pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica tabáquica, edad promedio:  $66 \pm 9$  años (rango: 42-88), 59% eran varones, un tercio eran fumadores activos, consumo de tabaco promedio:  $46 \pm 23$  paq/año, 57% referían tos y expectoración crónica y disnea  $\geq 2$  de la escala mMRC, 39% correspondía a las categorías 3 y 4 de GOLD, 86% tenía comorbilidades, especialmente cardiovasculares y metabólicas crónicas (Tabla 1). Dos tercios de los pacientes estaban siendo tratados con  $\beta_2$ -adrenérgicos, anticolinérgicos de acción prolongada o ambos, 58% con corticoides inhalados y todos estaban siendo manejados con broncodilatadores de acción corta según necesidad. El 58% de los pacientes había presentado exacerbaciones de la EPOC en los últimos doce meses, siendo 20% de ellas exacerbaciones graves manejadas en el hospital. Cuarenta y seis pacientes fallecieron en el seguimiento a cinco años (22,8%).

Los pacientes con EPOC que fallecieron en el seguimiento a cinco años eran de edad más avanzada, predominio sexo masculino, presentaban mayor deterioro clínico (referían mayor magnitud de la disnea según la escala mMRC y exacerbaciones graves en los últimos doce meses) y funcional (insuficiencia respiratoria parcial o global, mayor obstrucción bronquial y signos de hiperinsuflación pulmonar, reducción de la  $DL_{CO}$ , área de sección transversal del músculo del muslo y mayor limitación en la actividad física) (Tabla 2).

En el análisis univariado, las principales variables clínicas asociadas al riesgo de muerte en

**Tabla 1. Características clínicas y funcionales de la cohorte de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica**

Características	Número ( $\bar{x} \pm DE$ )	Porcentaje (Rango)
n	202	100%
Edad (años)	66,4 $\pm$ 8,8	(R: 42 - 88)
Sexo (Masculino-Femenino)	120 - 82	59,4 - 40,6
Tabaquismo (Exfumador - Fumador activo)	133 - 69	65,8 - 34,2
Consumo de tabaco (paq/año)	46,4 $\pm$ 23,0	(R: 10 - 170)
Tos y expectoración crónica	115	56,9
Disnea (mMRC $\geq$ 2)	117	57,9
Área de enfisema (% -960 UH)	15,9 $\pm$ 10,7	(R: 0,6 - 60,6)
Área de sección del músculo del muslo (cm <sup>2</sup> )	59,8 $\pm$ 18,4	(R: 8,0 - 110,6)
Exacerbaciones de la EPOC $\leq$ 12 meses	1,4 $\pm$ 1,8	(R: 0 - 10)
Índice BODE	2,2 $\pm$ 2,1	(R: 0 - 8)
Hipoxemia (PaO <sub>2</sub> < 60 mmHg)	27/183	14,8
Hipercapnia (PaCO <sub>2</sub> > 45 mmHg)	28/183	15,3
Índice de masa corporal-IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26,4 $\pm$ 4,3	(R: 14,6 - 38,4)
Comorbilidades	174/202	86,11
Cardiopatía coronaria	18	8,9
Hipertensión arterial	110	54,5
Diabetes mellitus	31	15,3
Dislipidemia	75	37,1
Reflujo gastroesofágico	67	33,2
Obesidad (IMC > 30 kg/m <sup>2</sup> )	40	19,8
Depresión	29	14,4
Capacidad vital forzada-CVF (mL)	3.268 $\pm$ 1.047	(98 $\pm$ 21% teórico)
Volumen espiratorio forzado 1 <sup>er</sup> seg-VEF <sub>1</sub> (mL)	1.601 $\pm$ 782	(62 $\pm$ 25% teórico)
VEF <sub>1</sub> /CVF (%)	48,3 $\pm$ 14,9	(R: 16 - 69)
DL <sub>CO</sub> (mL/min/mmHg)	16,0 $\pm$ 6,3	(71 $\pm$ 23% teórico)
DL <sub>CO</sub> /VA (mL/min/mmHg/L)	3,5 $\pm$ 0,9	(87 $\pm$ 23% teórico)
Capacidad pulmonar total-CPT (mL)	6.489 $\pm$ 1.489	(120 $\pm$ 21% teórico)
Capacidad inspiratoria-CI (mL)	2.306 $\pm$ 813	(88 $\pm$ 24% teórico)
Capacidad residual funcional-CRF (mL)	4.158 $\pm$ 1.284	(136 $\pm$ 39% teórico)
Volumen residual-VR (mL)	3.102 $\pm$ 1.104	(145 $\pm$ 54% teórico)
CI/CPT	36,2 $\pm$ 10,6	(R: 6,9 - 64,1)
CRF/CPT	63,5 $\pm$ 10,5	(R: 35,9 - 92,5)
VR/CPT	47,5 $\pm$ 11,3	(R: 22,0 - 82,4)
Distancia recorrida en 6 min (m)	467 $\pm$ 103	(79 $\pm$ 16% teórico)
Sobrevida media a 60 meses	54,1 $\pm$ 13,9	(R: 2 - 60)
Fallecidos en seguimiento a 60 meses	46/202	22,8

Nota:  $\bar{x} \pm DE$ : Promedio  $\pm$  Desviación estándar. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; DL<sub>CO</sub>: Capacidad de difusión de monóxido de carbono; VA: Volumen alveolar.

**Tabla 2. Características clínicas y funcionales de la cohorte de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica según sobrevivida en el seguimiento a cinco años**

Características	Vivos	Fallecidos	p
n	156	46	
Edad (años)	65,5 ± 8,6	69,4 ± 8,9	0,008
Sexo (Masculino-Femenino)	87 - 69	33 - 13	0,053
Fumador activo	57 (36,5%)	12 (26,1%)	0,190
Consumo de tabaco (paq/año)	46,6 ± 23,7	45,6 ± 20,9	0,796
Tos y expectoración crónica	86 (55,1%)	29 (63,0%)	0,342
Disnea (mMRC ≥ 2)	80 (51,3%)	37 (80,4%)	0,001
Categorías de GOLD	2,1 ± 0,9	2,7 ± 1,1	0,001
Índice BODE	1,9 ± 1,9	3,4 ± 2,3	0,001
Exacerbaciones de la EPOC ≤ 12 meses	88 (56,4%)	29 (63,0%)	0,424
Exacerbaciones graves de la EPOC ≤ 12 meses	15 (9,6%)	10 (21,7%)	0,029
Tratamiento con oxígeno domiciliario	5 (3,2%)	10 (21,7%)	0,001
Hipoxemia (PaO <sub>2</sub> < 60 mmHg)	11 (7,7%)	16 (40%)	0,001
Hipercapnia (PaCO <sub>2</sub> > 45 mmHg)	14 (9,8%)	14 (35%)	0,001
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	26,4 ± 4,1	26,2 ± 4,8	0,782
Comorbilidades	137 (87,8%)	37 (80,4%)	0,204
Capacidad vital forzada-CVF (mL)	3.384 ± 1.045	2.876 ± 962	0,004
Capacidad vital forzada (% teórico)	100,6 ± 20,0	89,0 ± 24,2	0,001
Volumen espiratorio forzado 1 <sup>er</sup> seg-VEF <sub>1</sub> (mL)	1.678 ± 771	1.342 ± 771	0,010
VEF <sub>1</sub> (% teórico)	64,2 ± 23,9	53,6 ± 27,8	0,012
Relación VEF <sub>1</sub> /CVF (%)	49,3 ± 14,6	45,0 ± 15,6	0,086
DL <sub>CO</sub> (mL/min/mmHg)	16,6 ± 6,3	12,9 ± 5,2	0,004
DL <sub>CO</sub> (% teórico)	73,8 ± 22,6	58,8 ± 23,8	0,002
DL <sub>CO</sub> /VA (mL/min/mmHg/L)	3,6 ± 0,9	3,1 ± 0,9	0,007
Capacidad pulmonar total-CPT (mL)	6.445 ± 1.535	6.659 ± 1.310	0,458
CPT (% teórico)	119,0 ± 19,5	124,3 ± 24,7	0,186
Capacidad inspiratoria-CI (mL)	2.405 ± 819	1.943 ± 682	0,003
CI (% teórico)	90,6 ± 22,9	77,9 ± 26,0	0,006
Capacidad residual funcional-CRF (mL)	4.025 ± 1.232	4.663 ± 1.370	0,009
CRF (% teórico)	131,7 ± 34,9	152,7 ± 50,8	0,006
Volumen residual-VR (mL)	2.958 ± 1.012	3.646 ± 1.274	0,002
VR (% teórico)	139,8 ± 47,6	168,6 ± 69,9	0,006
CI/CPT	37,7 ± 10,2	30,4 ± 10,4	0,001
CRF/CPT	62,0 ± 10,0	69,2 ± 10,5	0,001
VR/CPT	45,8 ± 10,6	54,0 ± 11,6	0,001
Distancia recorrida en 6 min (m)	488 ± 89	394 ± 117	0,001
Distancia recorrida en 6 min (% teórico)	82,4 ± 13,3	68,7 ± 20,7	0,001
Área de enfisema (% -960 UH)	15,1 ± 9,9	19,9 ± 13,1	0,041
Área de sección del músculo del muslo (cm <sup>2</sup> )	61,3 ± 17,5	52,6 ± 20,9	0,032
Sobrevivida media a 60 meses	60,0 ± 0	34,1 ± 18,2	0,001

Nota: EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; DL<sub>CO</sub>: Capacidad de difusión de monóxido de carbono; VA: Volumen alveolar.

el seguimiento a largo plazo (60 meses) fueron la edad, sexo masculino, magnitud de la disnea, exacerbaciones graves en los últimos doce meses, uso de oxígeno domiciliario, hipoxemia e hipercapnia crónica, gravedad de la obstrucción bronquial (reducción de VEF<sub>1</sub>), magnitud del enfisema (% -960 UH), signos de hiperinsuflación pulmonar (reducción de la capacidad inspiratoria y aumento de la capacidad residual funcional y volumen residual), reducción de la DL<sub>CO</sub>, área de sección transversal del músculo del muslo y

distancia recorrida en seis minutos (Tabla 3). En el análisis multivariado, los principales predictores clínicos de mortalidad independientes fueron la magnitud de la disnea (OR: 1,86; IC95% 1,30-2,65; p < 0,001), PaO<sub>2</sub> (OR: 0,94; IC95% 0,88-0,99; p: 0,045) y la distancia recorrida en seis minutos (OR: 0,99; IC95% 0,98-0,99; p: 0,014) (Tabla 4).

Los principales predictores clínicos y funcionales asociados al riesgo de muerte en el seguimiento a largo plazo en pacientes con EPOC fueron la magnitud de la disnea (AUC: 0,67), PaO<sub>2</sub> (AUC:

**Tabla 3. Variables clínicas y funcionales asociadas al riesgo de muerte en el seguimiento a cinco años de una cohorte de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Análisis univariado**

Factor pronóstico	Odds ratio	IC 95%	p
Edad ≥ 65 años	2,62	1,27-5,44	0,009
Sexo masculino	2,01	0,99-4,12	0,056
Disnea (mMRC ≥ 2)	3,91	1,77-8,63	0,001
Exacerbaciones graves de la EPOC ≤ 12 meses	2,61	1,08-6,29	0,033
Tratamiento con oxígeno domiciliario	8,39	2,70-26,06	0,001
Hipoxemia (PaO <sub>2</sub> < 60 mmHg)	8,00	3,31-19,33	0,001
Hipercapnia (PaCO <sub>2</sub> > 45 mmHg)	4,96	2,12-11,63	0,001
CVF < 2.840 mL	2,84	1,45-5,58	0,003
CVF ≤ 90% teórico	2,61	1,33-5,11	0,005
VEF <sub>1</sub> < 800 mL	5,32	2,30-12,31	0,001
VEF <sub>1</sub> < 45% teórico	2,85	1,44-5,64	0,003
DL <sub>CO</sub> < 15 mL/min/mmHg	4,00	1,54-4,20	0,005
DL <sub>CO</sub> ≤ 50% teórico	4,63	1,97-10,88	0,001
DL <sub>CO</sub> /VA ≤ 4,2 mL/min/mmHg/L	5,16	1,17-22,80	0,031
CI < 2.100 mL	3,23	1,46-7,16	0,004
CI < 80% teórico	3,59	1,66-7,80	0,002
CRF > 3.700 mL	2,96	1,20-7,29	0,018
CRF > 130% teórico	2,81	1,27-6,25	0,012
VR > 3.200 mL	4,23	1,91-9,39	0,001
VR > 160% teórico	3,88	1,76-8,55	0,001
CI/CPT < 0,33	3,54	1,60-7,82	0,002
CRF/CPT > 0,62	3,62	1,53-8,60	0,004
VR/CPT > 0,55	4,92	2,20-11,02	0,001
Distancia recorrida en 6 min < 470 m	7,71	3,35-17,76	0,001
Distancia recorrida en 6 min < 75% teórico	4,75	2,33-9,65	0,001
Área de enfisema > 18% (-960 UH)	2,55	1,06-6,15	0,038
Área de sección del músculo del muslo < 52 cm <sup>2</sup>	2,68	1,11-6,48	0,028

Nota: IC95%: Intervalo de confianza del 95%; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; CVF: Capacidad vital forzada; VEF<sub>1</sub>: Volumen espiratorio forzado del 1<sup>er</sup> segundo; DL<sub>CO</sub>: Capacidad de difusión de monóxido de carbono; VA: Volumen alveolar; CPT: Capacidad pulmonar total; CI: Capacidad inspiratoria; CRF: Capacidad residual funcional; VR: Volumen residual.

0,71), hiperinsuflación pulmonar (CI/CPT, CRF/CPT y VR/CPT; AUC: 0,69 a 0,71), DL<sub>CO</sub> (AUC: 0,67) y la distancia recorrida en seis minutos (AUC: 0,75) (Tabla 5). El índice pronóstico BODE permitió identificar a los pacientes con mayor riesgo de mortalidad en el seguimiento a cinco

años (AUC: 0,68; IC95% 0,62-0,75;  $p < 0,001$ ). En la Figura 1 se representa la sobrevida actuarial a cinco años según categorías GOLD de VEF<sub>1</sub> (AUC: 0,63; IC95% 0,56-0,70;  $p: 0,007$ ); los pacientes con EPOC muy severa (VEF<sub>1</sub> < 30%) tuvieron menor sobrevida (50% de mortalidad a cinco años).

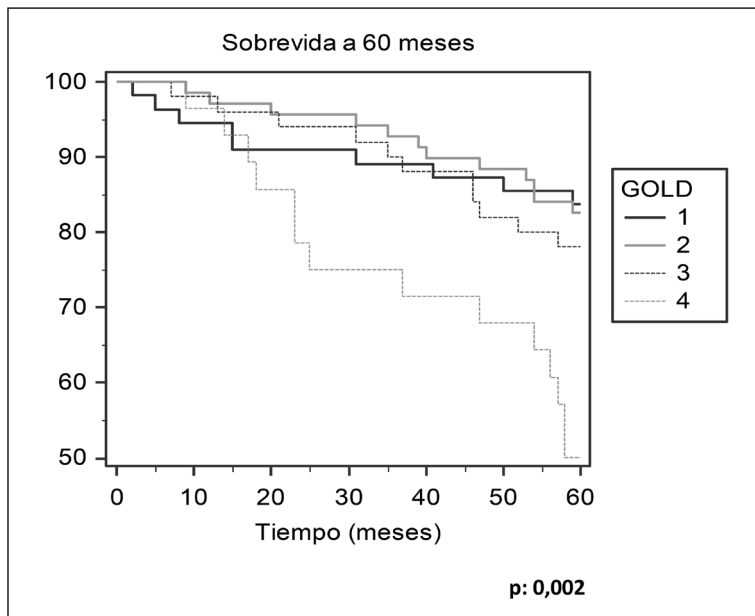
**Tabla 4. Variables clínicas y funcionales asociadas al riesgo de muerte en el seguimiento a cinco años de una cohorte de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Análisis multivariado**

Factor pronóstico	Coefficiente	Error estándar	Odds ratio	IC 95%	p
Disnea (mMRC)	0,6184	0,1818	1,86	1,30-2,65	0,001
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	-0,0632	0,0315	0,94	0,88-0,99	0,045
Distancia recorrida en seis minutos (m)	-0,0072	0,0029	0,99	0,98-0,99	0,014

**Tabla 5. Área bajo la curva receptor operador (AUC) de las variables clínicas y funcionales asociadas al riesgo de muerte en el seguimiento a cinco años de una cohorte de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica**

Factor pronóstico	AUC	IC 95%	p
Edad (años)	0,62	0,55-0,69	0,008
Disnea (mMRC)	0,67	0,60-0,74	0,001
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	0,71	0,64-0,78	0,001
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	0,62	0,54-0,69	0,036
CVF (mL)	0,65	0,58-0,71	0,002
CVF (% teórico)	0,65	0,58-0,72	0,002
VEF <sub>1</sub> (mL)	0,65	0,57-0,71	0,004
VEF <sub>1</sub> (% teórico)	0,63	0,56-0,70	0,012
DL <sub>CO</sub> (mL/min/mmHg)	0,67	0,60-0,75	0,002
DL <sub>CO</sub> (% teórico)	0,69	0,61-0,76	0,002
DL <sub>CO</sub> /VA (mL/min/mmHg/L)	0,63	0,55-0,71	0,017
CI (mL)	0,66	0,58-0,73	0,002
CI (% teórico)	0,65	0,57-0,72	0,013
CRF (mL)	0,63	0,55-0,71	0,014
CRF (% teórico)	0,63	0,55-0,70	0,027
VR (mL)	0,67	0,59-0,74	0,003
VR (% teórico)	0,62	0,54-0,69	0,044
CI/CPT	0,69	0,62-0,76	0,001
CRF/CPT	0,69	0,61-0,76	0,001
VR/CPT	0,71	0,63-0,78	0,001
Distancia recorrida en 6 min (m)	0,75	0,68-0,81	0,001
Distancia recorrida en 6 min (% teórico)	0,71	0,64-0,77	0,001
Área de enfisema (% -960 UH)	0,61	0,52-0,69	0,095
Área de sección del músculo del muslo (cm <sup>2</sup> )	0,64	0,55-0,72	0,038

Nota: AUC: Área bajo la curva receptor operador; IC95%: Intervalo de confianza del 95%; CVF: Capacidad vital forzada; VEF<sub>1</sub>: Volumen espiratorio forzado del 1<sup>er</sup> segundo; DL<sub>CO</sub>: Capacidad de difusión de monóxido de carbono; VA: Volumen alveolar; CPT: Capacidad pulmonar total; CI: Capacidad inspiratoria; CRF: Capacidad residual funcional; VR: Volumen residual.



**Figura 1.** Curvas de sobrevida de Kaplan Meier de pacientes portadores de enfermedad pulmonar obstructiva crónica según categorías GOLD.

## Discusión

Los principales hallazgos de este estudio son: 1) Las variables clínicas asociadas al riesgo de muerte en el seguimiento a largo plazo en pacientes con EPOC son la edad, sexo masculino, magnitud de la disnea, historia de insuficiencia respiratoria crónica o uso de oxígeno domiciliario y antecedente de exacerbaciones graves en los últimos doce meses; 2) Las variables funcionales asociadas al riesgo de muerte en pacientes con EPOC son la magnitud del enfisema pulmonar, reducción de la  $DL_{CO}$ , hiperinsuflación pulmonar, reducción del área de sección transversal del músculo del muslo y la distancia recorrida en seis minutos; 3) El índice multidimensional BODE permite predecir el riesgo de muerte a largo plazo en pacientes con EPOC con bastante precisión.

En nuestra cohorte de seguimiento de pacientes con EPOC hemos observado que el riesgo de muerte a largo plazo (60 meses) estuvo asociado a la edad, sexo masculino, magnitud de la disnea, historia de exacerbaciones graves, insuficiencia respiratoria crónica parcial o global, uso de oxígeno domiciliario, capacidad de ejercicio e índices de hiperinsuflación pulmonar. Los principales predictores de mortalidad en el seguimiento a largo plazo fueron la edad avanzada ( $\geq 65$  años),

magnitud de la disnea ( $mMRC \geq 2$ ), insuficiencia respiratoria crónica ( $PaO_2 < 60$  mmHg respirando aire ambiente) y reducción de la distancia recorrida en seis minutos; variables clínicas y funcionales que se pueden medir en los servicios de atención primaria y que pueden ser modificadas con el tratamiento. Los fármacos broncodilatadores y la rehabilitación respiratoria alivian la disnea, disminuyen el riesgo de exacerbaciones y aumentan la capacidad de realizar ejercicio<sup>31,32</sup>; mientras que la oxigenoterapia domiciliar corrige la hipoxemia crónica y mejora la sobrevida de los pacientes con EPOC severa e insuficiencia respiratoria crónica<sup>33</sup>. La evaluación clínica y funcional sistemática en los pacientes con EPOC permite identificar a los grupos de mayor riesgo de morbilidad y mortalidad, en quienes el uso racional de las medidas preventivas y terapéuticas permitiría aliviar la disnea, aumentar la capacidad física y reducir el riesgo de exacerbaciones, mejorando la calidad de vida y sobrevida<sup>1</sup>.

Además de la obstrucción del flujo aéreo expresada mediante la medición de  $VEF_1$ , se han identificado otros factores predictores del riesgo de morbilidad y mortalidad en pacientes con EPOC, incluyendo la edad<sup>34</sup>, el consumo de tabaco<sup>35,36</sup>, el grado de disnea<sup>37</sup>, la capacidad de ejercicio<sup>38</sup>, el estado nutricional (índice de masa corporal)<sup>39</sup>, el



riesgo de exacerbaciones<sup>40</sup>, la comorbilidad cardiovascular<sup>41</sup> y la calidad de vida<sup>42</sup>. La combinación de varios de estos factores pronósticos en un índice multidimensional incorpora la visión holística actual sobre la EPOC y, en última instancia, puede proporcionar a los médicos una poderosa herramienta para evaluar y controlar la gravedad de la enfermedad para guiar la toma de decisiones y mejorar el resultado del paciente<sup>43,44</sup>. Además de monitorear y guiar la toma de decisiones en el manejo de los pacientes<sup>1</sup>, un índice de pronóstico también podría emplearse para predecir el uso de recursos sanitarios, identificar y enfocarse en grupos particulares de alto riesgo dentro de la población de pacientes con EPOC o para la estratificación de riesgo en los ensayos clínicos.

Se han diseñado varios índices pronósticos que examinan el riesgo de muerte a mediano y largo plazo en pacientes con EPOC (Tabla 6)<sup>28,34,45-50</sup>. Similar a lo descrito en nuestro estudio, la edad<sup>134,46,50</sup>, sexo masculino<sup>46</sup>, magnitud de la disnea<sup>28,34,45,47,48,50</sup>, riesgo de exacerbaciones<sup>45-47,50</sup>, grado de obstrucción bronquial<sup>28,34,45-50</sup>, insuficiencia respiratoria crónica<sup>47</sup> y limitación de la actividad física<sup>28,45,47-49</sup> están incorporados en varios índices predictores del riesgo de muerte de los pacientes con EPOC en el seguimiento a mediano y largo plazo. La evaluación de la magnitud de la disnea mediante

la escala mMRC, el riesgo de exacerbaciones en los últimos doce meses, las comorbilidades y el grado de obstrucción bronquial objetivado mediante el VEF<sub>1</sub> en los servicios de atención primaria, permitiría identificar a los grupos de riesgo, racionalizar las medidas terapéuticas y preventivas dirigidas a esta población, optimizando el uso de los recursos sanitarios<sup>1</sup>.

Las principales limitaciones de nuestro estudio fueron: a) estudio realizado en un servicio de salud docente-asistencial, lo cual limita la generalización de los resultados; b) El diseño del estudio no permitió medir la calidad de vida y biomarcadores relacionados con la sobrevida en pacientes con EPOC<sup>46,48,49</sup>.

En nuestro estudio, similar a lo descrito en los principales modelos predictivos<sup>28,34,45-50</sup>, los principales factores de riesgo de muerte a largo plazo identificados en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica fueron la edad avanzada, magnitud de la disnea, riesgo de exacerbaciones, grado de obstrucción bronquial objetivado mediante la espirometría o medición de volúmenes pulmonares, la presencia de insuficiencia respiratoria crónica o uso de oxígeno domiciliario, la magnitud del enfisema pulmonar objetivado mediante imágenes o reducción de la DL<sub>CO</sub> y la limitación de la actividad física objetiva-

**Tabla 6. Índices predictores de mortalidad en el mediano y largo plazo en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica<sup>28,34,45-50</sup>**

Índice pronóstico	Edad	Sexo	Disnea	IMC	Exacerbación	Comorbilidad cardiovascular	VEF <sub>1</sub>	PaO <sub>2</sub> * IL-6** VI***	Ejercicio* Actividad* Fuerza***	Calidad de vida
ADO <sup>34</sup>	X		X				X			
BODE <sup>28</sup>			X	X			X		X*	
BODEx <sup>45</sup>			X		X		X		X*	
e-BODE <sup>45</sup>			X	X	X		X		X*	
CPI <sup>46</sup>	X	X		X	X	X	X			X
DOREMI BOX <sup>47</sup>			X	X	X		X	X*	X*	
HADO <sup>48</sup>			X				X		X**	X
PILE <sup>49</sup>							X	X**	X**	
TARDIS <sup>50</sup>	X		X	X	X		X	X***		

Nota: IMC: Índice de masa muscular; Exacerbación: Tasa de exacerbaciones de la EPOC; VEF<sub>1</sub>: Volumen espiratorio forzado del 1<sup>er</sup> segundo; IL-6: Interleuquina 6 sérica; VI: Vacuna antiinfluenza; Ejercicio: Distancia recorrida en seis minutos; Actividad: Actividad física medida mediante cuestionario; Fuerza: Medición de la fuerza del músculo extensor de la rodilla; Calidad de vida: Medición de la calidad de vida mediante cuestionarios (SGRQ/CRQ y ad hoc).

da mediante la prueba de caminata de seis minutos o reducción del área de sección transversal de la musculatura del muslo.

## Referencias

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease, 2017. <http://www.goldcopd.org>
2. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2095-128.
3. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2163-96.
4. Pleis JR, Lucas JW, Ward BW. Summary health statistics for U.S. adults: National Health Interview Survey, 2008. *Vital Health Stat* 2009; 10: 1-157.
5. Menezes AM, Pérez-Padilla R, Jardim JR, Muiño A, Lopez MV, Valdivia G, et al; PLATINO Team. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005; 366: 1875-81.
6. Zhou X, Li Q, Zhou X. Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Cell Biochem Biophys* 2015; 73: 349-55.
7. Anthonisen NR, Wright EC, Hodgkin JE, IPPB Trial Group. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 14-20.
8. Mannino DM, Reichert MM, Davis KJ. Lung function decline and outcomes in an adult population. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 985-90.
9. Hoogendoorn M, Feenstra TL, Hoogenveen RT, Al M, Mólken MR. Association between lung function and exacerbation frequency in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2010; 5: 435-44.
10. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 1543-54.
11. Yang IA, Clarke MS, Sim EH, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 7: CD002991.
12. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 775-89.
13. van den Bemt L, Schermer TR. Multicomponent staging indices for COPD in daily patient care: what's the yield? *Int J Clin Pract* 2010; 64: 1475-9.
14. Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet* 2007; 370: 765-73.
15. Schunemann H. From BODE to ADO to outcomes in multimorbid COPD patients. *Lancet* 2009; 374: 667-8.
16. Han MK, Agusti A, Calverley PM, Celli BR, Criner G, Curtis JL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:598-604.
17. Berry CE, Wise RA. Mortality in COPD: causes, risk factors, and prevention. *COPD* 2010; 7: 375-82.
18. Mahler DA, Wells CK. Evaluation of clinical methods for rating dyspnea. *Chest* 1988; 93: 580-6.
19. Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J* 2003; 41 (Suppl): 46S-53S.
20. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26: 319-38.
21. 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.
22. Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J* 2005; 26: 511-22.
23. MacIntyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CP, Brusasco V, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J* 2005; 26: 720-35.
24. Cotes JE, Chinn DJ, Quanjer PH, Roca J, Yernault JC. Standardization of the measurement of transfer factor (diffusing capacity). Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993; 16 (Suppl): 41-52.
25. American Thoracic Society Statement. Guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 111-7.
26. Troosters T, Gosselink R, Decramer M. Six minute walking distance in healthy elderly subjects. *Eur Respir J* 1999; 14: 270-4.
27. Borg GA. Psychophysical basis of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982; 14: 377-81.
28. Celli BR, Cote CG, Marín JM, Casanova C, Montes de

- Oca M, Méndez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1005-12.
29. Díaz AA, Morales A, Díaz JC, Ramos C, Klaassen J, Saldías F, et al. CT and physiologic determinants of dyspnea and exercise capacity during the six-minute walk test in mild COPD. *Respir Med* 2013; 107: 570-9.
  30. Bernard S, LeBlanc P, Whittom F, Carrier G, Jobin J, Belleau R, et al. Peripheral muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 629-34.
  31. Singh D. New combination bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: current evidence and future perspectives. *Br J Clin Pharmacol* 2015; 79: 695-708.
  32. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, ZuWallack R, Nici L, Rochester C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: e13-64.
  33. Barjaktarevic I, Cooper CB. Supplemental oxygen therapy for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Semin Respir Crit Care Med* 2015; 36: 552-66.
  34. Puhan MA, García-Aymerich J, Frey M, ter Riet G, Anto JM, Agustí AG, et al. Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the updated BODE index and the ADO index. *Lancet* 2009; 374: 704-11.
  35. Ezzati M, López AD. Estimates of global mortality attributable to smoking in 2000. *Lancet* 2003; 362: 847-52.
  36. Godtfredsen NS, Lam TH, Hansel TT, Leon ME, Gray N, Dresler C, et al. COPD-related morbidity and mortality after smoking cessation: status of the evidence. *Eur Respir J* 2008; 32: 844-53.
  37. 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: 1434-40.
  38. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 544-9.
  39. 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: 1856-61.
  40. Donaldson GC, Wedzicha JA. COPD exacerbations 1: Epidemiology. *Thorax* 2006; 61: 164-8.
  41. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 2008; 32: 962-9.
  42. Fan VS, Curtis JR, Tu SP, McDonnell MB, Fihn SD; Ambulatory Care Quality Improvement Project Investigators. Using quality of life to predict hospitalization and mortality in patients with obstructive lung diseases. *Chest* 2002; 122: 429-36.
  43. Schunemann H. From BODE to ADO to outcomes in multimorbid COPD patients. *Lancet* 2009; 374: 667-8.
  44. Moons KG, Royston P, Vergouwe Y, Grobbee DE, Altman DG. Prognosis and prognostic research: what, why, and how? *BMJ* 2009; 338: b375.
  45. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Sánchez LS, Tordera MP, Sánchez PR. Severe exacerbations and BODE index: two independent risk factors for death in male COPD patients. *Respir Med* 2009; 103: 692-9.
  46. Briggs A, Spencer M, Wang H, Mannino D, Sin DD. Development and validation of a prognostic index for health outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2008; 168: 71-9.
  47. Kostianev SS, Hodgev VA, Iluchev DH. Multidimensional system for assessment of COPD patients. Comparison with BODE index. *Folia Med (Plovdiv)* 2008; 50: 29-38.
  48. Esteban C, Quintana JM, Aburto M, Moraza J, Capelastegui A. A simple score for assessing stable chronic obstructive pulmonary disease. *QJM* 2006; 99: 751-9.
  49. Mehrotra N, Freire AX, Bauer DC, Harris TB, Newman AB, Kritchevsky SB, et al. Predictors of mortality in elderly subjects with obstructive airway disease: the PILE score. *Ann Epidemiol* 2010; 20: 223-32.
  50. Schembri S, Anderson W, Morant S, Winter J, Thompson P, Pettitt D, et al. A predictive model of hospitalisation and death from chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2009; 103: 1461-7.