

Factores de riesgo de mortalidad en la EPOC

Ingrid Solanes^a, Pere Casan^a, Mercè Sangenís^a, Núria Calaf^a, Beatriz Giraldo^b y Rosa Güell^a

^aDepartamento de Neumología. Hospital de la Santa Creu i de Sant Pau. Facultad de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona. España.
^bUniversitat Politècnica de Catalunya. Barcelona. España.

OBJETIVO: Aunque los factores que predicen la supervivencia en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) han sido ampliamente estudiados, no disponemos de un consenso establecido. El objetivo de este estudio ha sido contribuir a clarificar el papel que desempeñan los parámetros de función pulmonar, tolerancia al esfuerzo y calidad de vida en la supervivencia en la EPOC.

PACIENTES Y MÉTODOS: Se diseñó un estudio prospectivo en el que se incluyó a 60 pacientes diagnosticados de EPOC. Al inicio del estudio realizaron pruebas funcionales respiratorias, prueba de esfuerzo máximo y prueba de la marcha de 6 min, y respondieron un cuestionario de enfermedad respiratoria crónica para determinar la calidad de vida relacionada con la salud. El seguimiento de los pacientes fue de 7 años.

RESULTADOS: Se retiraron del estudio 5 de los 60 pacientes. De los 55 restantes, 26 (47%) murieron durante el estudio. El análisis univariante con regresión de Cox mostró que existía relación entre la supervivencia y la edad, el grado de obstrucción, la capacidad inspiratoria, la capacidad de difusión del monóxido de carbono y la tolerancia al ejercicio máximo; no se observó dicha relación entre la supervivencia y el índice de masa corporal, la presión arterial de oxígeno y anhídrido carbónico, la capacidad pulmonar total, el volumen residual, las presiones máximas respiratorias, la prueba de la marcha de 6 min ni la calidad de vida relacionada con la salud.

En el análisis multivariante con regresión de Cox con pasos hacia adelante, en el que se introdujeron la edad, el grado de obstrucción (medido con la relación volumen espiratorio forzado en el primer segundo/capacidad vital forzada tras la administración de broncodilatador) y la ventilación minuto máxima en la prueba de esfuerzo, sólo esta última entró en el modelo final (riesgo relativo = 0,926; $p < 0,001$).

CONCLUSIONES: Nuestros hallazgos demuestran que la tolerancia al ejercicio máximo es el mejor predictor de supervivencia en los pacientes con EPOC.

Palabras clave: EPOC. Tolerancia al ejercicio. Mortalidad. Supervivencia.

Risk Factors for Mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease

OBJECTIVE: Although the factors predictive of survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) have been widely studied, full consensus has yet to be reached. The objective of this study was to further clarify how lung function parameters, exercise tolerance, and quality of life influence survival in patients with COPD.

PATIENTS AND METHODS: This prospective study included 60 patients diagnosed with COPD. At the start of the study, patients underwent respiratory function tests, exercise testing, and 6-minute walk test. They also answered a chronic respiratory disease questionnaire to measure health-related quality of life. Follow-up lasted 7 years.

RESULTS: Five of the 60 patients withdrew from the study. Twenty-six of the remaining 55 patients (47%) died during the study. Univariate Cox regression analysis showed a correlation between survival and age, degree of obstruction, inspiratory capacity, carbon monoxide diffusing capacity, and peak exercise tolerance. No correlation was found between survival and body mass index, PaO₂, PaCO₂, total lung capacity, residual volume, maximal respiratory pressures, 6-minute walk distance, or health-related quality of life.

Age, degree of obstruction (measured as the ratio of forced expiratory volume in 1 second to forced vital capacity after administration of bronchodilator), and maximum minute ventilation in the exercise test were introduced initially in the multivariate Cox stepwise regression analysis, but only maximum minute ventilation remained in the final model (relative risk, 0.926; $P < .001$).

CONCLUSIONS: Our findings show that peak exercise tolerance is the best predictor of survival in patients with COPD.

Key words: COPD. Exercise tolerance. Mortality. Survival.

Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un importante problema de salud en todo el mundo.

Estudio subvencionado en parte con fondos de la Red-Respira-SEPAR, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

Correspondencia: Dra. I. Solanes.
Departamento de Neumología. Hospital de la Santa Creu i de Sant Pau.
Sant Antoni Maria Claret, 167. Neumología. Módulo 4, 4.ª planta. Edificio Nuevo Hospital. 08025 Barcelona. España.
Correo electrónico: isolanes@santpau.es

Recibido: 29-8-2006; aceptado para su publicación: 30-1-2007.

Su prevalencia e incidencia están en continuo aumento¹. La supervivencia en los pacientes con EPOC se ha relacionado con la edad², alteraciones funcionales respiratorias², hiperreactividad bronquial^{2,3}, índice de masa corporal (IMC)^{4,5}, disnea⁶ y la presencia de comorbilidad asociada⁷. A pesar de que algunos autores han analizado grupos de factores, no ha sido posible llegar a conclusiones o confirmar asociaciones. Los factores pronósticos de riesgo en la EPOC siguen siendo motivo de discrepancia.

Con la finalidad de ayudar a clarificar los factores que son capaces de predecir la supervivencia en los pa-

cientes con EPOC, se ha realizado un seguimiento prospectivo durante 7 años de una cohorte de pacientes con este diagnóstico.

Pacientes y métodos

Pacientes y diseño

Se seleccionó a 60 pacientes con EPOC, con los siguientes criterios de inclusión: edad de 75 años o inferior; volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) igual o menor del 70% del valor de referencia; relación entre FEV₁ y capacidad vital forzada (FVC) del 65% o inferior, y presión arterial de oxígeno (PaO₂) superior a 55 mmHg en reposo, sin indicación de oxigenoterapia domiciliar al entrar en el estudio. Los pacientes incluidos no debían haber presentado ninguna agudización o ingreso hospitalario en el último mes, ni tener clínica aparente de enfermedad cardíaca o enfermedad osteoarticular relevante que impidiera la realización de las pruebas. El período de inclusión fue desde febrero de 1992 hasta enero de 1995. El comité ético de nuestro hospital aprobó el estudio y todos los pacientes dieron su consentimiento informado.

Variables

La variable principal analizada fue la supervivencia a los 7 años. Para obtener las variables independientes potencialmente asociadas con la supervivencia los pacientes realizaron una serie de pruebas: pruebas funcionales respiratorias, que incluyeron espirometría basal y posbroncodilatador –FVC, FEV₁/FVC, ventilación voluntaria máxima de forma directa (VVM) y capacidad inspiratoria (Datospir-92, Sibelmed, Barcelona, España)⁸–, y volúmenes pulmonares –capacidad pulmonar total (TLC), volumen residual (RV) por la técnica de dilución con helio; capacidad de difusión al monóxido de carbono ajustada al volumen alveolar (KCO) por el método de una inhalación (Sensormedics, Yorba Linda, CA, EE.UU.)⁹, y gasometría arterial en reposo (pH, PaO₂ y PaCO₂) (ABL-500, Radiometer, Copenhague, Dinamarca)–.

La prueba de esfuerzo máximo se realizó con un cicloergómetro, con seguimiento respiración a respiración. Los técnicos instruyeron y animaron a los pacientes durante la prueba¹⁰ y ésta finalizó por síntomas o por prescripción médica.

La prueba de la marcha de 6 min¹¹ se realizó en un pasillo del hospital de 25 m de longitud. Los pacientes fueron instruidos y recibieron una animación estandarizada, y se les hizo andar de punta a punta del pasillo, recorriendo el máximo número de metros posibles durante 6 min sin correr. Se les estimuló para que realizaran la prueba de forma óptima, aunque se determinó en una sola ocasión.

Para analizar la calidad de vida relacionada con la salud administramos el Cuestionario de la Enfermedad Respiratoria Crónica (CRDQ) traducido y validado al español¹².

Se registraron la fecha y la causa de muerte en los pacientes que fallecieron y la fecha de la última visita si el paciente no siguió controles en el hospital.

Análisis estadístico

Los datos basales se presentan como media \pm desviación estándar, con los valores mínimo y máximo entre paréntesis. Se realizó un análisis univariante y multivariante con regresión de Cox¹³ para determinar cuál de los siguientes factores estaba relacionado con la supervivencia y cuál era capaz de predecirla mejor: edad, IMC, hábito tabáquico (en paquetes-año), variables de función pulmonar, pruebas de esfuerzo, puntuación en el CRDQ. Se escogió una variable por cada 8

eventos (fallecidos) para entrar en un análisis multivariante con regresión de Cox¹³. Para analizar el efecto de la variable identificada como la más relevante en el análisis de regresión sobre la supervivencia se utilizó el método de Kaplan-Meier¹⁴, con la variable identificada agrupada en cuartiles.

Resultados

Se incluyó en el estudio a 60 pacientes, todos ellos varones. La edad media \pm desviación estándar (mínimo-máximo) fue de 65 \pm 7 años (46-74 años), y el IMC de 26 \pm 3,6 kg/m² (18-34). La media de los valores de función pulmonar fueron: FVC, 63 \pm 15% del valor de referencia (33-94%); FEV₁, 35 \pm 14% del de referencia (15-68%); FEV₁/FVC, 40 \pm 11% (23-64%); RV, 179 \pm 45% del de referencia (87-278%); capacidad inspiratoria, 1,9 \pm 0,4 l (1,06-2,89 l); TLC, 112 \pm 20% del de referencia (82-190%); PaO₂, 70 \pm 9 mmHg (56-89 mmHg); PaCO₂, 44 \pm 5 mmHg (34-54 mmHg). La media en la prueba de esfuerzo máximo fue de 525 \pm 168 kpm/min (200-1.000 kpm/min); ventilación minuto máxima (VE_{máx}), 39 \pm 12 l/min (19-65 l/min), y consumo de oxígeno máximo (VO_{2máx}), 1,1 \pm 0,3 l/min (0,6-1,9 l/min). La media de la distancia recorrida en la prueba de la marcha de 6 min fue de 306 \pm 57 m (200-450 m), y la media de la puntuación por áreas y global en el CRDQ fue: puntuación total, 17,5 \pm 3,8 (10,1-26,8); disnea, 3,2 \pm 1 (0,8-6); fatiga, 4,5 \pm 1,2 (1,5-6,8); función emocional, 4,8 \pm 1,3 (2,6-7), y control de la enfermedad, 5,1 \pm 1,6 (1-7). No había diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en las variables analizadas. Cinco de los pacientes se retiraron del estudio por cuestiones personales.

La supervivencia global al final de los 7 años de seguimiento fue del 53%. Durante dicho período fallecieron 26 de los 55 pacientes (47%): 11 (42%) como consecuencia de insuficiencia respiratoria, 7 (27%) y uno (4%) por neoplasia pulmonar y extrapulmonar, respectivamente, 2 (8%) por infarto agudo de miocardio y 5 (19%) por otras causas.

El análisis univariante con regresión de Cox indicó una relación entre la supervivencia y la edad, el grado de obstrucción (FEV₁ y FEV₁/FVC tras broncodilatador), la capacidad inspiratoria (porcentaje del valor de

TABLA I
Incremento del riesgo por unidad de cambio de la variable

Variable	Δ riesgo/unidad (%)		p
	Mínimo	Máximo	
Edad (años)	2	20	0,015
FEV ₁ pbd (% ref.)	0,4	6,9	0,029
FEV ₁ /FVC pbd (%)	0,9	9,3	0,016
IC (% ref.)	0	4,8	0,048
KCO (% ref.)	0,3	3,3	0,024
VVM (% ref.)	0,6	7,3	0,021
W _{máx} (kpm/min)	0,3	0,9	< 0,001
VO _{2máx} (l/min)	0,1	0,4	< 0,001
VE _{máx} (l/min)	0,4	12,4	< 0,001

FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada; IC: capacidad inspiratoria; KCO: capacidad de transferencia al monóxido de carbono ajustado al volumen alveolar; pbd: posbroncodilatador; ref.: valor de referencia; VE_{máx}: ventilación minuto máxima; VO_{2máx}: consumo de oxígeno máximo; VVM: ventilación voluntaria máxima; W_{máx}: carga de trabajo máxima.

referencia), el KCO (porcentaje del valor de referencia), la VVM (porcentaje del valor de referencia), y la tolerancia al esfuerzo máximo, evaluado con carga de trabajo máxima ($W_{m\acute{a}x}$), $VE_{m\acute{a}x}$ y $VO_{2m\acute{a}x}$ (tabla I).

No se halló relación entre la supervivencia y las siguientes variables: IMC, PaO_2 , $PaCO_2$, FVC tras broncodilatador (%), TLC (porcentaje del valor de referencia), RV (porcentaje del valor de referencia), presiones respiratorias máximas (porcentaje del valor de referencia), distancia recorrida en la prueba de la marcha de 6 min o calidad de vida medida con el CRDQ en ninguna de sus dimensiones. La relación entre la supervivencia y los paquetes-año estaba en el límite de la significación estadística (riesgo relativo [RR] = 1,01; $p = 0,054$). Las variables introducidas fueron la edad, la relación FEV_1/FVC tras broncodilatador y la $VE_{m\acute{a}x}$. En la regresión de Cox con pasos hacia adelante sólo la $VE_{m\acute{a}x}$ entró en el modelo final (RR = 0,926; $p < 0,001$). En el análisis con pasos hacia atrás tanto la $VE_{m\acute{a}x}$ (RR = 0,936; $p = 0,001$) como la edad (RR = 1,075; $p = 0,097$) formaron parte del modelo (tabla II). Los modelos se realizaron de la misma manera introduciendo cada una de las otras variables de la prueba de esfuerzo máximo ($W_{m\acute{a}x}$ o $VO_{2m\acute{a}x}$) en el lugar de la $VE_{m\acute{a}x}$ (tabla II). De los 6 modelos obtenidos, el que resultó más parsimonioso fue el que tenía sólo la $VE_{m\acute{a}x}$.

Una vez seleccionada la $VE_{m\acute{a}x}$ como la variable que mejor predecía la supervivencia, se dividió el grupo de pacientes en cuartiles en función de esta variable y se aplicó un análisis de Kaplan-Meier con los 4 grupos obtenidos (fig. 1). Los resultados muestran que más del 75% de los pacientes con una $VE_{m\acute{a}x}$ superior o igual a 42 l/min sobrevivieron a los 7 años, mientras que menos del 55% de los pacientes con una $VE_{m\acute{a}x}$ inferior sobrevivieron a los 7 años ($p = 0,0002$, prueba de rangos logarítmicos).

Discusión

El hallazgo más importante de este estudio es que los factores de riesgo de mortalidad en los pacientes con EPOC están relacionados con la tolerancia al ejercicio máximo. La capacidad de ejercicio máximo, evaluada mediante una prueba de esfuerzo máximo limitado por

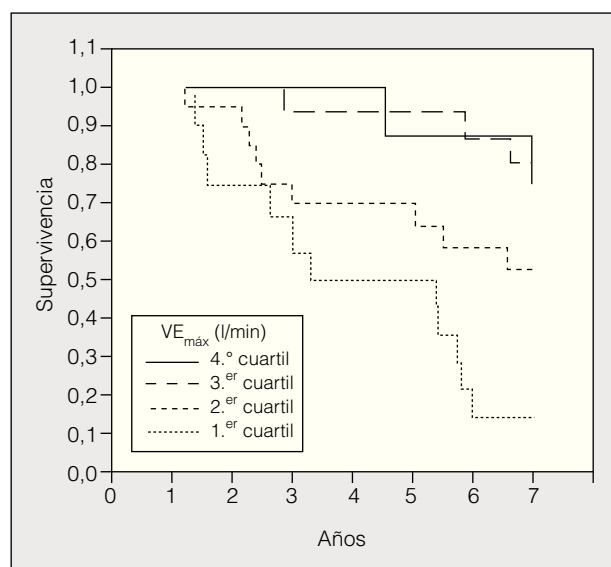


Fig. 1. Curva de Kaplan-Meier para cada uno de los 4 cuartiles en que se ha agrupado a los pacientes en función de la variable ventilación minuto máxima ($VE_{m\acute{a}x}$) en la prueba de esfuerzo. Primer cuartil: $VE_{m\acute{a}x} < 30,3$ l/min; segundo cuartil: $30,3 \text{ l/min} \leq VE_{m\acute{a}x} \leq 41,9$; tercer cuartil: $41,9 \text{ l/min} < VE_{m\acute{a}x} \leq 53,7$; cuarto cuartil: $VE_{m\acute{a}x} > 53,7$ l/min. La diferencia fue estadísticamente significativa entre los 4 grupos ($p < 0,001$, prueba de rangos logarítmicos).

síntomas, fue el mejor predictor de supervivencia en estos pacientes (todos ellos varones y con un importante deterioro de la función pulmonar). Muchos estudios han analizado los predictores de supervivencia en la EPOC, pero pocos han evaluado variables que reflejaran la tolerancia al ejercicio máximo. Oga et al¹⁵ siguieron a una cohorte de 144 pacientes con EPOC durante 5 años y, como nosotros, llegaron a la conclusión de que la capacidad de ejercicio máximo –evaluada con la $VO_{2m\acute{a}x}$ en su estudio– predecía la supervivencia mejor incluso que el grado de obstrucción o la edad. Estos autores asumieron que la $VO_{2m\acute{a}x}$ es la medida principal de la capacidad de ejercicio máximo. En nuestro estudio, no sólo la $VO_{2m\acute{a}x}$, sino también la $W_{m\acute{a}x}$ y la $VE_{m\acute{a}x}$ eran útiles a la hora de predecir supervivencia y, de ellas, la $VE_{m\acute{a}x}$ era ligeramente superior.

TABLA II
Análisis multivariante con regresión de Cox para detectar factores predictores de supervivencia en la EPOC

	Hacia adelante			Hacia atrás		
	RR	IC del 95%	p	RR	IC del 95%	p
Edad (años)	–	–	–	1,075	0,987-1,172	0,097
FEV_1/FVC pbd	–	–	–	–	–	–
$VE_{m\acute{a}x}$ (l/min)	0,926	0,890-0,964	< 0,001	0,936	0,900-0,975	0,001
Edad (años)	–	–	–	1,078	0,981-1,184	0,116
FEV_1/FVC pbd	–	–	–	–	–	–
$W_{m\acute{a}x}$ (kpm/min)	0,994	0,991-0,997	< 0,001	0,995	0,992-0,998	0,002
Edad (años)	–	–	–	1,090	0,994-1,194	0,066
FEV_1/FVC pbd	–	–	–	–	–	–
$VO_{2m\acute{a}x}$ (l/min)	0,998	0,025-0,347	< 0,001	0,998	0,031-0,494	0,003

FEV_1 : volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada; IC: intervalo de confianza; pbd: posbroncodilatador; RR: riesgo relativo; $VE_{m\acute{a}x}$: ventilación minuto máxima; $VO_{2m\acute{a}x}$: consumo de oxígeno máximo; $W_{m\acute{a}x}$: carga de trabajo máxima.

La EPOC es una enfermedad multisistémica¹⁶. La tolerancia al ejercicio máximo depende, a su vez, de muchos factores que pueden estar relacionados con la supervivencia, tales como la edad, el grado de obstrucción, la respuesta cardiovascular, el estado nutricional¹⁷, características del músculo¹⁸⁻²⁰, todos ellos relacionados con la reserva funcional, y juntos determinan una respuesta específica en el paciente a la tolerancia al ejercicio máximo. Al mismo tiempo, cualquier medida de tolerancia al ejercicio máximo es un buen indicador del estado de salud y predictor de supervivencia.

La tolerancia al ejercicio submáximo se ha estudiado por su valor predictivo. En un estudio de 3 años con 158 pacientes con enfermedad respiratoria crónica (un 87% con EPOC) que entraron en un programa de rehabilitación respiratoria, Gerardi et al²¹ encontraron que la distancia recorrida en una prueba de la marcha era buen predictor de supervivencia. En otro estudio de 3 años de seguimiento con 149 pacientes, Bowen et al²² encontraron hallazgos similares. En ambos casos la distancia recorrida después de un programa de rehabilitación era mejor predictor que la distancia recorrida inicialmente. En fechas recientes Pinto-Plata et al²³ también han observado que la tolerancia al ejercicio submáximo predice mejor la supervivencia que los tradicionales marcadores de la gravedad de la enfermedad, como el FEV₁ o el IMC, y que el descenso en la capacidad de ejercicio se produce independientemente del cambio en el FEV₁. Los estudios mencionados difieren del presente en cuanto al valor predictivo de la prueba de la marcha inicial, lo que probablemente se deba a que las características de los pacientes son diferentes en cuanto a la gravedad de la enfermedad y a la edad, de manera que nuestros pacientes tienen una mayor gravedad pero son más jóvenes. Finalmente, Celli et al²⁴ propusieron una variable multifactorial, llamada BODE, que incluía el IMC; el grado de obstrucción, medido con el FEV₁ (porcentaje del valor de referencia); la disnea, medida con la escala del Medical Research Council, del 0 al 4, y la capacidad de ejercicio, medida con la prueba de la marcha de 6 min. Los autores no han evaluado la capacidad de ejercicio máximo y sólo han comparado el valor predictivo del BODE en relación con el FEV₁.

El análisis univariante con regresión de Cox muestra que el riesgo de muerte se incrementa con la edad y descende con el grado de obstrucción evaluado con el FEV₁ y la relación FEV₁/FVC tras broncodilatador, la capacidad inspiratoria, la KCO, la VVM y las variables obtenidas de la prueba de esfuerzo máximo. No se demostró que hubiera relación entre la supervivencia y el IMC, los paquetes-año fumados, la calidad de vida o la distancia recorrida en la prueba de la marcha.

Que la edad se relaciona con la supervivencia no es sorprendente y coincide con hallazgos previos^{2,6,15,25}. Solamente Ries et al²⁶ y Bowen et al²² no demostraron dicha relación. En el estudio de Ries et al²⁶ el riesgo se analizó por incrementos de 5 años, un tiempo arbitrario que los autores consideraron clínicamente significativo. Bowen et al²² observaron una tendencia que no llegaba a ser significativa en la relación entre edad y mortalidad.

Nuestros resultados respecto a la relación entre la mortalidad en pacientes con EPOC y el grado de obstrucción coinciden con los de trabajos previos^{2,6,15,26}. Se ha observado que el riesgo de morir se incrementa con el grado de obstrucción (RR = 0,965 para FEV₁ tras broncodilatador y RR = 0,952 para FEV₁/FVC tras broncodilatador). Este riesgo fue similar al comunicado por otros autores^{2,6,15}, pero parece menos marcado que el calculado por Ries et al²⁶ (RR = 0,84). Sin embargo, este grupo analiza el riesgo por cada unidad de cambio del FEV₁ clínicamente relevante, considerado de 100 ml de FEV₁, mientras que en nuestro análisis calculamos el riesgo por cada mililitro de cambio en esta variable. Por otro lado, Schols et al²⁷ no hallaron un incremento del riesgo de morir en relación con el FEV₁ si se ajustaba por las variables edad, IMC o cambio en el IMC y PaO₂. Recientemente Martínez et al²⁸, en un estudio sobre factores de mortalidad en 609 pacientes diagnosticados de EPOC y con un seguimiento medio de 3,9 años, han hallado una tasa de mortalidad de 12,7 fallecimientos por cada 100 personas/año de seguimiento. En el análisis multivariante se observó que la edad avanzada, la utilización de oxígeno, la disminución de la TLC, un RV elevado, la baja capacidad de ejercicio máximo, un número elevado de zonas de enfisema en campos inferiores respecto a superiores y la escala modificada de BODE se relacionaban con un incremento de mortalidad. El FEV₁ sólo resultó significativo en el análisis univariante, pero no en el multivariante.

Otra variable que se ha relacionado con la mortalidad es el IMC^{4,15,27}. Landbo et al²⁹ informaron de que el pronóstico era peor en los pacientes con un IMC bajo sólo si éste se asociaba a una pérdida importante de la función pulmonar. Aunque nuestro estudio no demuestra un incremento del riesgo para los pacientes con un IMC bajo, se debe considerar que este índice fue inferior a 20 kg/m² sólo en 4 de nuestros pacientes, y la media global de IMC fue de 26 kg/m². La media del IMC en el estudio de Bowen et al²² fue de 25 kg/m², y en el de Domingo-Salvany et al²⁵, de 27 kg/m², sensiblemente superiores a la de otros estudios, y tampoco demuestran incremento del riesgo asociado a un IMC bajo. Además, Marquis et al³⁰ observaron que la pérdida de masa muscular medida por tomografía axial computarizada era mejor predictor de mortalidad que el IMC por sí solo.

Parece que la pérdida de peso en los pacientes con EPOC depende fundamentalmente de la pérdida de masa muscular¹⁶. Mador³¹ señala que la relación encontrada entre la masa muscular y la mortalidad no es casual, pero no podemos saber si la pérdida de masa muscular produce un incremento de mortalidad o si es un indicador de la intensidad de la enfermedad.

En nuestro estudio el riesgo de morir en relación con el número de paquetes-año fumados estaba en el límite de la significación estadística (p = 0,054). Pocos estudios han analizado esta variable y los resultados no son concluyentes. Nishimura et al⁶ encontraron relación entre los paquetes-año y la supervivencia, mientras que Oga et al¹⁵ no la hallaron. Estos resultados contradictorios sorprenden porque ambos estudios^{6,15} incluyeron a

un número similar de pacientes (183 y 150), y en ambos la media del número de paquetes-año fue de 58 y el seguimiento, de 5 años.

Otra variable estudiada en estos pacientes es la calidad de vida relacionada con la salud. No todos los cuestionarios utilizados para evaluar este parámetro han demostrado tener un buen valor predictivo. Nosotros empleamos el CRDQ, que no ha demostrado ser lo suficientemente sensible para predecir la supervivencia en ninguna de sus áreas. Aunque otros cuestionarios, como el Saint George's Respiratory Questionnaire o el Breathing Problems Questionnaires, han demostrado ser mejores predictores de supervivencia que el CRDQ en otros estudios, parece que el área de disnea del CRDQ también ha demostrado una relación con la supervivencia¹⁵. Nishimura et al⁶ encontraron que la disnea medida en la escala modificada de 5 puntos de Fletcher era incluso mejor predictor ($p < 0,001$) que el estadio de la enfermedad ($p = 0,08$). Domingo-Salvany et al²⁵, por otro lado, no hallaron relación entre la supervivencia y el componente mental del cuestionario SF-36 (36 Item Short Form), pero sí para el componente físico. La puntuación en el Saint George's Respiratory Questionnaire también se relacionó con la supervivencia en este estudio.

En conclusión, de todas la variables analizadas, la tolerancia al ejercicio máximo por sí sola es la que resulta más útil a la hora de predecir la supervivencia, por encima de otras variables como el grado de obstrucción, la calidad de vida, el IMC o la edad, en los pacientes con EPOC.

Agradecimientos

Los autores agradecen a Mary Ellen Kerans sus comentarios y aportaciones a una versión del manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

- ATS statement. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152:S78-S119.
- Anthonisen NR, Wright EC, Hodgkin JE. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1986;133:14-20.
- Hospers JJ, Postma DS, Rijcken B, Weiss ST, Schouten JP. Histamine airway hyper-responsiveness and mortality from chronic obstructive pulmonary disease: a cohort study. *Lancet.* 2000;356:1313-7.
- Gray-Donald K, Gibbons L, Shapiro SH, Macklem PT, Martin JG. Nutritional status and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153:961-6.
- Prescott E, Almdal T, Mikkelsen KL, Tofteng CL, Vestbo J, Lange P. Prognostic value of weight change in chronic obstructive pulmonary disease: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J.* 2002;20:539-44.
- 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.
- Redline S. The epidemiology of COPD. En: Chernicack N, editor. *Obstructive pulmonary disease.* Philadelphia: WB Saunders Company; 1991.
- Sanchis J, Casan P, Castillo J, González N, Palenciano L, Roca J. Normativa para la práctica de la espirometría forzada. *Arch Bronconeumol.* 1989;25:132-42.
- Cotes JE. Lung function: assessment and applications in medicine. 5th ed. London: Blackwell Scientific Publications; 1993.
- Jones NL. Clinical exercise testing. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1997.
- Buteland RJA, Pang J, Gross ER, Woodcock AA, Geddes DM. Two-, six-, and 12-minute walking tests in respiratory disease. *Br Med J.* 1982;284:1607-8.
- Güell R, Casan P, Sengenís M, Santís J, Morante F, Borrás JM, et al. Traducción española y validación de un cuestionario de calidad de vida en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol.* 1995;31:202-10.
- Doménech JM. UD12: modelos de regresión con datos de supervivencia. En: Doménech JM, editor. *Análisis multivariante: modelos de regresión.* Barcelona: Signo; 2002.
- Doménech JM. Análisis de supervivencia. En: Doménech JM, editor. *Análisis multivariante: modelos de regresión.* Barcelona: Signo; 2002.
- 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.
- Agustí AGN, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2003;21:347-60.
- Hunter AM, Carey MA, Larsh HW. The nutritional status of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1981;124:376-81.
- Maltais F, LeBlanc P, Whittom F, Simard C, Marquis K, et al. Oxidative enzyme activities of the vastus lateralis muscle and the functional status in patients with COPD. *Thorax.* 2000;55:848-53.
- Yan S, Kaminski D, Sliwinski P. Inspiratory muscle mechanics of patients with chronic obstructive pulmonary disease during incremental exercise. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156:807-13.
- Agustí AGN, Sauleda J, Miralles C, Gómez C, Togores B, Sala E, et al. Skeletal muscle apoptosis and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:485-9.
- Gerardi DA, Lovett L, Benoit-Connors ML, Reardon JZ, ZuWallack RL. Variables related to increased mortality following outpatient pulmonary rehabilitation. *Eur Respir J.* 1996;9:431-5.
- Bowen JB, Votto JJ, Thrall RS, Haggerty MC, Stockdale-Woolley R, Bandyopadhyay T, et al. Functional status and survival following pulmonary rehabilitation. *Chest.* 2000;118:697-703.
- 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.
- Celli BR, Cote CG, Marín JM, Casanova C, Montes de Oca, 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.
- Domingo-Salvany A, Lamarca R, Ferrer M, García-Aymerich J, Alonso J, Féliz M, et al. Health-related quality of life and mortality in male patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:680-5.
- Ries AL, Kaplan RM, Limberg TM, Prewitt LM. Effects of pulmonary rehabilitation on physiologic and psychosocial outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med.* 1995;122:823-32.
- Schols AMWJ, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:1791-7.
- Martínez FJ, Foster G, Curtis JL, Criner G, Weinmann G, Fishman A, et al. Predictors of mortality in patients with emphysema and severe airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:1326-34.
- 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.
- Marquis K, Debigare R, Lacasse Y, LeBlanc P, Jobin J, Carrier G, et al. Midthigh muscle cross-sectional area is a better predictor of mortality than body mass index in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:809-13.
- Mador MJ. Muscle mass, not body weight, predicts outcome in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:787-9.