



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Rendimientos funcionales asociados con resultados clínicos adversos en pacientes con EPOC y su integración en el índice pronóstico BODE.

Dña. Elisa Valera Novella

2022

**RENDIMIENTOS FUNCIONALES ASOCIADOS
CON RESULTADOS CLÍNICOS ADVERSOS EN
PACIENTES CON EPOC Y SU INTEGRACIÓN
EN EL ÍNDICE PRONÓSTICO BODE.**

**Tesis para optar al grado de Doctora por la
Universidad de Murcia**

Presentada por:

Elisa Valera Novella

Dirigida por:

Prof. Dr. D. Francesc Medina i Mirapeix

Prof. Dr. D. Roberto Bernabeu Mora

UNIVERSIDAD DE MURCIA

FACULTAD DE MEDICINA

Murcia, 2022

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, he de agradecer a mis dos directores de tesis, Francesc y Roberto. Esta tesis doctoral es tanto mía como vuestra, y lo más importante no está escrito en este documento, está en todo el tiempo que habéis invertido en mí, en mi aprendizaje. Gracias por la confianza, gracias por creer en mí, gracias por darme esta oportunidad y por haberme acompañado en este trayecto, no podría haber tenido mejores guías.

Francesc, “maestro”, gracias por toda la dedicación, por las reuniones a horas intempestivas, por el inmenso esfuerzo que pones en cada una de las cosas que haces, pero sobre todo, gracias por la pasión que le pones a tu trabajo y que nos transmites a los que tenemos la suerte de trabajar contigo, de aprender contigo y de ti. Gracias.

Roberto, gracias por la motivación, por tus palabras de ánimo, por involucrar y adentrar a estos fisios en el mundo de los pacientes con EPOC. Y gracias por querer tú adentrarte en el mundo de la fisioterapia, gracias a personas como tú, el mundo sanitario es un lugar mejor. Gracias.

En segundo lugar, me gustaría agradecer a todos y todas las profesionales que de una manera u otra han contribuido a que este proyecto, esta tesis doctoral, pudiera llevarse a cabo.

En tercer lugar, gracias a cada uno de los pacientes que han participado en esta investigación y sin los cuales no habría sido posible.

Y por último, gracias a mis familiares, amigas y amigos. Gracias por acompañarme en cada paso de cada camino que voy emprendiendo, gracias infinitas por el apoyo incondicional.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	9
2. RESUMEN GLOBAL	27
3. ARTÍCULOS	
3.1. <i>“The five-repetition sit-to-stand test is a predictive factor of severe exacerbations in COPD.”</i>	43
3.2. <i>“Prognostic value of the five-repetition sit-to-stand test for mortality in people with chronic obstructive pulmonary disease.”</i>	45
3.3. <i>“Improving the reliability between the BODE index and the BODS index in which the 6-min walk test was replaced with the five-repetition sit-to-stand test.”</i>	47
4. REFERENCIAS POR ORDEN ALFABÉTICO	49

Capítulo 1

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

1. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un síndrome heterogéneo caracterizado por la obstrucción al flujo aéreo y por una pérdida en la función pulmonar irreversible, generalmente causada por una respuesta inflamatoria en las vías respiratorias y en los pulmones a partículas o gases nocivos.¹

Los síntomas más característicos de la EPOC son la disnea (sensación de falta de aire percibida por el paciente) y la tos crónica, pero también pueden padecer expectoración, opresión torácica, fatiga y pérdida de peso, entre otros.^{1,2} Además, se trata de una enfermedad asociada a una reducida capacidad para realizar ejercicio y a una disminución de la calidad de vida de los pacientes que la sufren.^{2,3}

La sospecha de la enfermedad se debe tener en cuenta en aquellos pacientes con exposición a factores de riesgo (sobre todo al humo del tabaco) que presenten los síntomas mencionados anteriormente. El diagnóstico se confirmará a través de una espirometría forzada con prueba broncodilatadora realizada en la fase estable de la enfermedad, cuando ésta muestre una disminución al flujo espiratorio que se obtiene al dividir el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) entre la capacidad vital forzada (FVC) y cuyo resultado debe ser < 0,7.^{1,4,5}

1.2. Prevalencia e impacto de la EPOC

Se trata de una enfermedad muy común en todo el mundo.^{6,7} Se estima que, en 2019, el número de casos de la EPOC era de 392 millones, con una prevalencia mundial del 10,3% en mayores de 30 años.⁸ En España, la prevalencia de la EPOC en el mismo año fue del 11,8% en mayores de 40 años.⁹ Además, se prevé que el número de casos en

la EPOC a nivel mundial aumente en las próximas décadas, debido principalmente a la exposición continua a factores de riesgo y al envejecimiento de la población mundial.¹⁰

La EPOC supone también una gran carga social y económica,^{11,12} porque conlleva un deterioro de la calidad de vida de los pacientes seguido de una progresión de la enfermedad y de un aumento considerable de resultados clínicos adversos (mortalidad, exacerbaciones...).¹³⁻¹⁶

2. Resultados clínicos adversos en la EPOC

2.1. Mortalidad

A nivel mundial, se producen alrededor de tres millones de muertes al año,¹⁷ y se espera que para 2060 haya más de 5,4 millones de muertes anuales por EPOC y afecciones relacionadas.^{11,18} Actualmente, la EPOC es la cuarta causa principal de mortalidad en el mundo¹⁹ (también en España)²⁰ y se prevé que para 2030 se convierta en la tercera.^{1,11}

La tasa anual estimada de mortalidad atribuible a la EPOC fue de 42 por cada 100.000 habitantes en el año 2017 (4,72% de las muertes por todas las causas).²¹ La mortalidad por todas las causas es la medida de resultado que debe considerarse en los estudios de investigación por ser objetiva e imparcial puesto que la determinación de la causa de la muerte es propensa a la clasificación errónea y es difícil de realizar.²²

2.2. Exacerbaciones

La Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Pacientes con EPOC – Guía Española de la EPOC (GesEPOC) define la exacerbación como “un episodio agudo de inestabilidad clínica que acontece en el curso natural de la enfermedad

y se caracteriza por un empeoramiento mantenido de los síntomas respiratorios".⁴ Así pues la EPOC es una enfermedad cuyos periodos de estabilidad se ven interrumpidos por las exacerbaciones que a menudo requieren de intervención médica y/o de hospitalización.^{4,23,24} Se trata de un acontecimiento adverso frecuente pues, en promedio, los pacientes con EPOC sufren entre 1 y 4 exacerbaciones al año,²⁵ y son consideradas una complicación muy relevante dentro de esta enfermedad.^{1,4}

En función de la gravedad de la exacerbación, algunas personas requieren únicamente un cambio en su medicación (exacerbación moderada) mientras que en otras este cambio no es suficiente y precisan de la hospitalización (exacerbación grave).¹

3. Factores de riesgo

Debido a la relevancia que los resultados clínicos adversos señalados anteriormente (mortalidad y exacerbaciones, principalmente las graves) suponen para los pacientes y para los gastos sanitarios, su prevención ha asumido gran importancia clínica.^{26,27} En este aspecto, existe una clara tendencia a identificar factores asociados a estos eventos que puedan ayudar en el manejo de la EPOC.^{15,28,29}

Muchos han sido los autores que han estudiado factores asociados a las exacerbaciones graves y a la mortalidad de los pacientes con EPOC. Entre ellos encontramos factores sociodemográficos, clínicos y pulmonares (relacionados con la propia enfermedad), y factores relacionados con el rendimiento físico funcional.^{16,,30-32}

3.1. Factores sociodemográficos, clínicos y pulmonares

En la literatura, encontramos que la edad avanzada y el sexo masculino son factores sociodemográficos asociados a exacerbaciones graves y mortalidad.^{16,17,33}

Aunque también muchos factores clínicos y pulmonares se asocian tanto a mortalidad como a exacerbaciones, otros se han asociado exclusivamente a uno de ellos, es decir, no son comunes a ambos. Así, por ejemplo, son comunes los siguientes: el tabaquismo, un bajo índice de masa corporal (IMC), tener comorbilidades, el grado de disnea, una mala calidad de vida, y un bajo FEV₁.^{16,30-33} Entre los factores asociados solamente a exacerbaciones graves, encontramos también tener expectoración y/o tos frecuente y disminuida saturación de oxígeno,^{31,33} además, cabe destacar el número de exacerbaciones (moderadas y graves) en el año anterior por ser el factor asociado más relevante.^{34,35} Finalmente, entre los factores asociados solamente a mortalidad, encontramos también el número de exacerbaciones graves en el año anterior y tener o haber tenido una enfermedad cardíaca y/o una enfermedad vascular.^{16,22,30}

3.2. Factores del rendimiento funcional

Prueba funcional es un término genérico aplicado a pruebas que miden el funcionamiento, bien de funciones corporales (ej. capacidad aeróbica, fuerza muscular) o bien de las personas al realizar determinadas actividades (ej. velocidad al andar).³⁶ Habitualmente las pruebas funcionales intentan medir, en un contexto estandarizado, el máximo rendimiento funcional posible que puede alcanzar una determinada función corporal o la persona en una actividad. Por ejemplo, en la prueba de los 6 minutos marcha (6MM) se mide la máxima cantidad de distancia que es capaz de andar una persona durante ese tiempo, en la prueba de prensión de la mano se mide la fuerza muscular máxima mediante un dinamómetro o en la prueba basada en la actividad de andar cuatro metros se mide la velocidad máxima. Ese rendimiento funcional máximo es el que se utiliza para cuantificar la denominada capacidad funcional, término que representa el

máximo nivel posible de funcionamiento que una determinada función corporal o actividad pueden alcanzar en un contexto no controlado.

La prueba de los 6MM es una de las muchas pruebas funcionales que existen para medir capacidad aeróbica (o capacidad de ejercicio). La distancia recorrida en esa prueba ha sido asociada tanto a exacerbaciones severas como a mortalidad,^{16,37-39} e incluso se ha establecido un punto de corte (< 350 m) que resulta efectivo para predecir ambos resultados adversos.^{37,39}

A pesar de la relevancia del 6MM, debido a las limitaciones de tiempo, equipo y espacio que se requieren para su medición, se trata de una prueba poco empleada en la clínica.^{16,40} Es por ello que en los últimos años, la investigación se ha centrado en desarrollar y validar pruebas más rápidas y simples.^{16,41-43} Sin embargo, pocos estudios han examinado la asociación entre estas pruebas de rendimiento funcional y los anteriormente mencionados resultados adversos (exacerbaciones severas y mortalidad): dos tests de fuerza muscular isométrica (del cuádriceps y de la musculatura de prensión de la mano),^{44,45} la prueba de 1 minuto de sentarse y levantarse (STS),⁴⁴ y las puntuaciones de la prueba funcional Short Physical Performance Battery (SPPB) y de la prueba de levantarse y sentarse cinco veces (5-STS) se han asociado a la mortalidad;^{46,47} y solamente la prueba de velocidad de la marcha de 4 metros (4MGS) se ha asociado a exacerbaciones graves.⁴⁸

Actualmente, las medidas de rendimiento funcional han cobrado especial relevancia práctica por ser factores susceptibles de intervención y, por tanto, modificables, en comparación con otros que no lo son (por ejemplo, los factores sociodemográficos).²⁴ Además, la investigación de los factores pronósticos recomienda la replicación y confirmación del valor de los mismos.^{16,49} Sin embargo, los estudios de replicación relacionados con las pruebas de rendimiento funcional son escasos.^{50,51}

4. Índices pronósticos

Para ayudar al manejo de los pacientes con EPOC así como para tomar decisiones de tratamiento y seguimiento de dichos pacientes,^{1,52} y debido principalmente a la asociación de la EPOC con la mortalidad prematura,^{16,53} se han realizado también importantes esfuerzos para construir, validar y/o actualizar índices pronósticos compuestos por factores de riesgo asociados a mortalidad, similares al índice BODE.⁵⁴⁻⁵⁷

El índice BODE está compuesto por el IMC (B), la obstrucción al flujo aéreo (O), la disnea (D) y la capacidad al ejercicio (E) medida a través del 6MM.⁵⁸ Tal y como se explicaba en párrafos anteriores, la aplicación en entornos clínicos habituales y/o de atención temprana del 6MM es limitada, por ello han surgido nuevas propuestas basadas en sustituir al 6MM en el índice BODE por otros factores pronósticos de mortalidad.^{59,60} Entre estas nuevas alternativas, destaca el índice BODS, donde el 6MM es sustituido por el 5-STTS.⁶¹ Este índice utiliza el mismo rango de puntuación que el BODE (0-10) y las mismas categorías (0-2, 3-4, 5-6, 7-10). Tanto la puntuación como las categorías han mostrado asociación con el riesgo de mortalidad.⁶¹ A pesar del similar valor pronóstico mostrado por el BODS y BODE con respecto a la mortalidad, las dos pruebas intercambiadas (6MM y 5STTS) no parecen ser pruebas totalmente equivalentes, mostrando correlaciones moderadas.⁶² Sin embargo, a nuestro conocimiento, aún no se ha testado el grado de acuerdo entre el propio BODE y el BODS. Si ese acuerdo fuera satisfactorio, permitiría reafirmar que el BODS es doblemente efectivo en la evaluación de los pacientes con EPOC.

5. Amplitud y trabajo de tesis

Numerosos estudios identificaron y replicaron que la prueba de los 6MM es una prueba asociada a efectos adversos de la EPOC, y es por ello que ha sido la prueba

preferentemente considerada para ser incluida en índices pronósticos como el BODE. Otras pruebas funcionales que testan el rendimiento máximo en actividades de movilidad (como levantarse y sentarse) y algunas de fuerza muscular isométrica (ej. cuádriceps) demostraron previamente a esta tesis cierta asociación con la mortalidad y escasamente a exacerbaciones graves, pero esa asociación fue puntual y apenas ha habido estudios que hayan replicado el estudio con el fin de ver si tal asociación (entre rendimiento funcional y efecto adverso) se mantenía presente en otras poblaciones, y aún menos con el fin de compararla simultáneamente con la asociación mostrada por la prueba de los 6MM. Son pues necesarios estudios de replicación que verifiquen o rechacen el valor pronóstico con la mortalidad y las exacerbaciones graves mostrado por algunas pruebas y también explorar si otras pruebas a las exploradas previamente están también asociadas a estos resultados clínicos adversos.

La evidencia o replicación del valor pronóstico de las pruebas funcionales ayudaría a poner aún más en valor a esas pruebas y rendimientos funcionales como factores pronósticos. Es por ello que la principal área de trabajo de esta tesis es la de explorar y replicar la asociación entre diversas pruebas funcionales centradas en actividades de movilidad (y algunas de fuerza muscular) y resultados clínicos adversos en la EPOC (exacerbaciones graves y mortalidad). No obstante, esta área de trabajo no es la única, pues consideramos que el valor de las pruebas debe venir tanto por la existencia/replicación de asociación como porque muestren cierta capacidad, no inferior a la ofrecida por el 6MM, para discriminar sujetos candidatos a tener alguno de los efectos adversos dentro de un marco temporal (ej. de 1 ó 5 años). Es por ello que otra área de trabajo es la de determinar la capacidad de dichas pruebas funcionales para discriminar aquellos pacientes que puedan sufrir tales resultados adversos y compararla con la capacidad del 6MM.

Como ya se ha dicho, previamente a esta tesis hubo autores que, tras identificar preliminarmente el valor pronóstico de rendimientos funcionales de algunas pruebas basadas en la movilidad (ej. el 5-STTS), se animaron a crear variaciones del índice BODE reemplazando el 6MM por esta prueba. Es por ello que una última área de trabajo de esta investigación es intentar replicar esta práctica con la prueba que resulte más discriminativa en las áreas previas de trabajo, pero además comparar su valor discriminativo del nuevo índice con otros previos.

Introducción: Referencias

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, 2022. Disponible en: <http://www.goldcopd.org/> [acceso Abril 2022].
2. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:77-121.
3. Menzin J, Boulanger L, Marton J, et al. The economic burden of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in a US Medicare population. *Respir Med* 2008; 102:1248-56.
4. GesEPOC GdTd. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) – Guía Española de la EPOC (GesEPOC). *Arch Bronconeumol*. 2017; 53 Suppl 1:2-64.
5. Miravittles M, Calle M, Soler-Cataluña JJ. Clinical phenotypes of COPD. Identification, definition and implications for guidelines. *Arch Bronconeumol*. 2012; 48:86-98.
6. Qureshi H, Sharafkhaneh A, Hanania NA. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Chronic Dis*. 2014; 5(5):212-27.
7. Eisner MD, Iribarren C, Yelin EH, et al. Pulmonary function and the risk of functional limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Epidemiol*. 2008; 167(9):1090-101.
8. Adeloye D, Song P, Zhu Y, et al. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Respir Med*. 2022; 10: 447–58.

9. Soriano JB, Alfageme I, Miravittles M, et al.. Prevalence and Determinants of COPD in Spain: EPISCAN II. *Arch Bronconeumol*. 2021; 57(1), 61–69.
10. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. 2006; 3(11):e442.
11. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *EurVRespir J*. 2006; 27(2):397-412.
12. Vos T, Flaxman AD, Naghavi 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(9859): 2163-96.
13. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, 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(9859): 2095-128.
14. Soler-Cataluña JJ, Calle M, Cosío BG, et al. Health-care quality standards in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Bronconeumol*. 2009; 45(4):196-203.
15. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005; 60(11):925-31.
16. Fermont JM, Masconi KL, Jensen MT, et al. Biomarkers and clinical outcomes in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2019; 74(5):439–46.
17. Global Burden of Disease Study Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and causespecific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015; 385(9963):117-71.

18. World Health Organization. Projections of mortality and causes of death, 2016 and 2060. Disponible en: https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections_method.pdf [acceso Abril 2022].
19. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PMA, et al. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 163:1256–76.
20. OECD (2019), España: Perfil Sanitario del país 2019, OECD Publishing, Paris/European Observatory on Health Systems and Policies, Brussels. Disponible en: <https://doi.org/10.1787/2a8a83c8-es> [acceso Mayo 2022].
21. GBD Chronic Respiratory Disease Collaborators. Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Respir Med.* 2020; 8(6):585-96.
22. McGarvey LP, John M, Anderson JA, et al. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH clinical endpoint committee. *Thorax.* 2007; 62:411–5.
23. Guralnik JM, Ferrucci L, Simonsick EM, et al. Lower extremity function in persons over the age of 70 years as a predictor of subsequent disability. *N Engl J Med.* 1995; 332(9):556-61.
24. Steer J, Gibson GJ, Bourke SC. Predicting outcomes following hospitalization for acute exacerbations of COPD. *QJM.* 2010; 103(11):817-29.
25. Miravittles M, Ferrer M, Pont A, et al. Effect of exacerbations on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a 2 year follow up study. *Thorax.* 2004; 59(5):387-95.

26. Sullivan SRamsey SD and Lee TA. The economic burden of COPD. *Chest* 2000; 117:5S–9S.
27. Celli B, Cross S, Grossman R, et al. Improving the care of COPD patients – suggested action points by the COPD exacerbations taskforce for reducing the burden of exacerbations of COPD. *Prim Care Respir J* 2006; 15: 139–142.
28. Kerkhof M, Freeman D, Jones R, et al. Predicting frequent COPD exacerbations using primary care data. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10:2439–2450.
29. Soler Cataluña JJ, Martínez García MA. Prognostic factors in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Bronconeumol*. 2007; 43(12):680–91.
30. Groenewegen KH, Schols AMWJ, Wouters E. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest*. 2003; 124:459–67.
31. Alcázar B, García-Polo C, Herrejón A, et al. Factors associated with hospital admission for exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Bronconeumol* 2012; 48: 70–76.
32. Berry CE, Wise RA. Mortality in COPD: causes, risk factors, and prevention. *COPD*. 2010; 7(5):375-382.
33. Halpin DM, Miravittles M, Metzdorf N, et al. Impact and prevention of severe exacerbations of COPD: a review of the evidence. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017; 5: 2891–2908.
34. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2010; 363: 1128–1138.
35. Donaldson GC and Wedzicha JA. COPD exacerbations. 1: epidemiology. *Thorax*. 2006; 61:164–168.

36. World Health Organization. The International Classification Functioning, Disability and Health. Geneva: WHO; 2001. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42407/9241545429.pdf;jsessionid=AAB6C6C627519EFA6A50AFB4BE7AF86E?sequence=1> [acceso Mayo 2022]
37. Zanoria SJ and ZuWallack R. Directly measured physical activity as a predictor of hospitalizations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chron Respir Dis.* 2013; 10: 207–213.
38. Morakami FK, Morita AA, Bisca GW, et al. Can the six-minute walk distance predict the occurrence of acute exacerbations of COPD in patients in Brazil? *J Bras Pneumol.* 2017; 43:280–284.
39. Spruit MA, Polkey MI, Celli B. Reduced 6MWD is associated with increased mortality and exacerbation-related hospitalization in COPD: The eclipse study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 183:A2251.
40. Blumenthal JA, Smith PJ, Durham M, et al. Biobehavioral prognostic factors in chronic obstructive pulmonary disease: results from the INSPIRE-II trial. *Psychosom Med.* 2016; 78:153–62.
41. Bernabeu-Mora R, Medina-Mirapeix F, Llamazares-Herrán E, et al. The accuracy with which the 5 times sit-to-stand test, versus gait speed, can identify poor exercise tolerance in patients with COPD: a cross-sectional study. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95: e4740.
42. Pessoa BV, Arcuri JF, Labadessa IG, et al. Validity of the six-minute step test of free cadence in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Braz J Phys Ther.* 2014; 18: 228–236.

43. Ozalevli S, Ozdena A and Itilb O. Comparison of the sit-to-stand test with 6min walk test in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 2007; 101: 286–293.
44. Puhan MA, Siebeling L, Zoller M, et al. Simple functional performance tests and mortality in COPD. *Eur Respir J.* 2013; 42: 956–963.
45. Swallow EB, Reyes D, Hopkinson NS, et al. Quadriceps strength predicts mortality in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2007; 62:115–20.
46. Barker R, Kon S, Jones S, et al. Short physical performance battery and long term prognosis following severe acute exacerbation of COPD: a prospective cohort study. *Eur Respir J.* 2018; 52(62):PA3850.
47. Jones S, Nolan C, Patel S, et al. Five-repetition sit-to-stand and mortality in COPD: a prospective cohort study. *Eur Respir J.* 2018; 52(62):OA1623.
48. Kon SS, Jones SE, Schofield SJ, et al. Gait speed and readmission following hospitalisation for acute exacerbations of COPD: a prospective study. *Thorax* 2015; 70: 1131–1137.
49. Riley RD, Hayden JA, Steyerberg EW, et al. Prognosis research strategy (PROGRESS) 2: prognostic factor research. *PLoS Med*, 2013; 10(2):e1001380.
50. Crook S, Frei A, Ter Riet G, et al. Prediction of long-term clinical outcomes using simple functional exercise performance tests in patients with COPD: a 5-year prospective cohort study. *Respir Res.* 2017; 18:112.
51. Massierer D, Alsowayan W, Lima VP, et al. Prognostic value of simple measures of physical function and muscle strength in COPD: a systematic review. *Respir Med.* 2020; 161:105856.

52. Bellou V, Belbasis L, Konstantinidis AK, et al. Prognostic models for outcome prediction in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and critical appraisal. *BMJ*. 2019; 367:5358.
53. Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet*. 2007; 370:765–773.
54. Anderson DO, Ferris BG. Role of tobacco smoking in the causation of chronic respiratory disease. *N Engl J Med*. 1962; 267:787-794.
55. Oswald NC, Medvei VC. Chronic bronchitis; the effect of cigarette-smoking. *Lancet*. 1955; 269:843-844.
56. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J*. 1977; 1:1645-48.
57. Kohansal R, Martinez-Camblor P, Agustí A, et al. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham off spring cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 180:3-10.
58. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004; 350(10):1005-1012.
59. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Sánchez LS, et al. Severe exacerbations and BODE index: two independent risk factors for death in male COPD patients. *Respir Med*. 2009; 103:692–699.
60. Fermont JM, Mohan D, Fisk M, et al. Short physical performance battery as a practical tool to assess mortality risk in chronic obstructive pulmonary disease. *Age Ageing*. 2021; 50(3):795–801.

61. Jones S, Nolan C, Patel S, et al. Development of a new prognosis index (BODS) in patients with COPD: a prospective cohort study. *Eur Respir J*. 2018; 52(Suppl. 62):PA832.
62. Zhang Q, Li YX, Li XL, et al. A comparative study of the five-repetition sit-to-stand test and the 30-second sit-to-stand test to assess exercise tolerance in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018; 13:2833–9.

Capítulo 2

RESUMEN GLOBAL

RESUMEN GLOBAL

1. Objetivos

Los objetivos generales de la presente tesis son los siguientes:

1. Identificar una o más pruebas funcionales cuya puntuación basal deficitaria en pacientes con EPOC estable se asocie con sufrir una exacerbación grave en el año siguiente, determinar su capacidad predictiva para discriminar aquellos que sufrirán una exacerbación, y compararla con la capacidad mostrada por los 350 m en el 6MM.
2. Identificar una o más pruebas funcionales cuya puntuación basal en pacientes con EPOC estable se asocie con un mayor riesgo de mortalidad durante los siguientes 5 años, determinar su capacidad para discriminar aquellos que morirán, y compararla con la de otra prueba con capacidad ya demostrada (6MM).
3. Identificar la puntuación de la/-s prueba/-s anterior/-es con mayor exactitud para discriminar aquellos que morirán, determinar si esa puntuación se asocia con el riesgo proporcional de mortalidad durante los 5 años, y comparar su capacidad discriminativa con su homóloga en el 6MM.
4. Determinar si la puntuación obtenida en una modificación del índice BODE, sustituyendo el test 6 minutos marcha por la prueba de levantarse y sentarse 5 veces, se asocia con riesgo de mortalidad durante los siguientes 5 años, y valorar si sus puntuaciones tienen capacidad para discriminar aquellos que morirán en comparación con el BODE y buen acuerdo con éste.

2. Métodos

2.1 Diseño y participantes

Se realizó un estudio longitudinal prospectivo en la Unidad de Neumología del Hospital Clínico Morales Meseguer en Murcia. Durante el año 2014 se reclutó una muestra consecutiva de pacientes que fueron seguidos hasta 2019. Los criterios de inclusión fueron: adultos entre 40 y 80 años con diagnóstico de EPOC (según las recomendaciones de la iniciativa global para la EPOC (GOLD),¹ es decir, con una relación $<0,7$ de FEV1/capacidad vital forzada posbroncodilatador) en un estadio estable (sin exacerbaciones en los 3 meses previos).² Los criterios de exclusión fueron: tener una patología cardíaca inestable durante los 4 meses previos al inicio del estudio, déficit cognitivo significativo (Mini-mental State Examination de <24) y/o incapacidad para caminar.

En una primera fase, los potenciales sujetos elegibles se identificaron mediante el sistema de registro informático del hospital (SELENE). Tras un primer cribado mediante revisión de su historia, las personas potencialmente elegibles fueron contactadas y un neumólogo valoró los criterios de elegibilidad. Aquellos pacientes que cumplían con los criterios y estaban interesados en participar, firmaron el consentimiento informado y se les realizó un primer examen de valoración. En base al cumplimiento de los criterios de elegibilidad, una muestra de 137 sujetos participó en el estudio.

2.2. Recogida de información

Las medidas de resultado fueron las exacerbaciones graves de la EPOC durante el año siguiente y la mortalidad por cualquier causa durante los 5 años. Mientras las primeras fueron autoinformadas por los pacientes (como un aumento en al menos dos de

tres síntomas [dificultad para respirar, volumen de esputo y purulencia de esputo], que requirió una visita al servicio de urgencias e ingreso hospitalario),¹ las muertes (y su fecha y causa) se capturaban anualmente de los archivos electrónicos de los pacientes.

Además, se recogieron datos sociodemográficos, clínicos y pulmonares, y pruebas de rendimiento funcional, tanto al inicio del estudio como en las posteriores visitas anuales de seguimiento. Las variables sociodemográficas que se incluyeron fueron la edad y el sexo. Las variables clínicas y pulmonares incluyeron la historia de tabaquismo (donde se incluyó el estado actual de tabaquismo [fumador activo o no] y el índice paquetes/año), el IMC (calculada como masa [kg]/altura [m]²), el número de comorbilidades mediante el índice funcional de comorbilidades,³ la historia de enfermedad cardíaca, la historia de enfermedad vascular, el número de exacerbaciones en el año anterior (tanto moderadas como graves), el grado de disnea medido con la escala mMRC (modified Medical Research Council),⁴ la percepción del estado de salud con el cuestionario auto-administrado CAT (COPD Assesment Test),⁵ dos síntomas de la bronquitis crónica (la hipersecreción mucosa bronquial y la tos diaria), la saturación de oxígeno en reposo (SpO₂) (medida con un pulsioxímetro), la prueba espirométrica FEV₁ de acuerdo a la normativa de la American Thoracic Society.⁶ Adicionalmente, los pacientes fueron clasificados según la iniciativa GOLD en cuatro grupos diagnósticos (A, B, C y D) en función del grado de severidad de la enfermedad.¹

En relación a las pruebas funcionales, se recogieron: los tests de fuerza muscular isométrica (del cuádriceps y de la musculatura de prensión de la mano), la Short Physical Performance Battery (SPPB)⁷ y el 6MM. Los test de fuerza isométrica se midieron mediante dinamometría manual, basados en protocolos.⁸ La SPPB está compuesta por tres pruebas: un test progresivo de equilibrio, el test 4MGS (4-meter gait speed) que consiste en andar 4 metros a la velocidad habitual, y el test 5STS (5 sit-to-stand) de

levantarse y sentarse de una silla 5 veces. La capacidad al ejercicio fue cuantificada mediante el test más ampliamente aceptado y fiable en pacientes con EPOC, la prueba de los 6 minutos marcha (6MM), realizada de acuerdo a la guía ATS de la Sociedad Americana Torácica.⁹

Del resultado de algunas pruebas, se calcularon para cada paciente la puntuación de dos índices: el BODE (compuesto por el IMC, la obstrucción al flujo aéreo, la disnea y el 6MM)¹⁰ y el BODS,¹¹ sustituyendo los tres puntos de corte originales del 6MM por otros tres del 5-STs, definidos a partir de un estudio anterior (BODS original) y nuestro estudio (BODS actualizado). En todos los casos, la puntuación total tuvo un rango de 0 a 10, y sobre ella se establecieron las 4 categorías ordenadas del BODE original (0-2, 3-4, 5-6, 7-10).¹⁰

2.3 Análisis estadístico

Se usaron estadísticos descriptivos de las características de los participantes y de la frecuencia de los eventos (exacerbación/muerte) al final del periodo analizado. También pruebas de significación para comparar características basales de los subgrupos definidos por tener o no el evento.

Para el objetivo 1 se seleccionaron dos de las pruebas del SPPB (5-STs y 4-MGS), y sus respectivas puntuaciones de 2 y 3 (como puntuaciones deficitarias por su asociación con un rendimiento inferior a 350 m en la del 6MM).¹³ Para examinar si hubo asociación entre esas puntuaciones y la aparición de una exacerbación grave al año siguiente se usaron múltiples modelos de regresión logística, primero univariantes (usando aquellas como variable independiente y el evento exacerbación como dependiente) y luego multivariantes para determinar si su asociación era independiente de factores sociodemográficos y clínicos/pulmonares identificados como significativos en una

secuencia de análisis multivariantes previa. En una segunda fase, el modelo logístico multivariante incluyendo la prueba con asociación independiente fue seleccionado para calcular las probabilidades de tener el evento, y con ellas se estableció una curva ROC y se calculó su área bajo la curva (AUC) para examinar su capacidad predictiva para discriminar sujetos que podrían tener exacerbación. Para comparar esa capacidad con la de los 350 m en el 6MM, se compararon sus respectivas AUCs.

Para el objetivo 2 se seleccionaron las dos pruebas de fuerza muscular (cuádriceps y prensión mano), el SPPB y dos de sus pruebas (5-STS y 4MGS). Para examinar si hubo asociación entre sus puntuaciones y el riesgo proporcional de mortalidad durante los 5 años se usaron múltiples modelos de regresión de Cox, primero univariantes (usando aquellas como variable independiente y el evento “muerte” como dependiente) y luego multivariantes para determinar si su asociación era independiente de factores sociodemográficos y clínicos/pulmonares identificados como significativos en una secuencia de análisis multivariantes previa. En una segunda fase, con las puntuaciones de la prueba con asociación independiente se estableció una curva ROC y se calculó su AUC para examinar su capacidad para discriminar sujetos que podrían tener el evento en los 5 años, y se comparó con el AUC de las puntuaciones del 6MM.

Para el objetivo 3, en las dos curvas ROC mencionadas en anterior párrafo se identificó el punto con mayor exactitud discriminativa a partir de estadísticos de sensibilidad y especificidad,¹⁴ y se calcularon y compararon sus estadísticos de verosimilitud positiva y negativa. Finalmente, se construyeron y compararon (mediante el test log rank) curvas de supervivencia de los subgrupos definidos con el punto más discriminativo para explorar si se asociaron con riesgo proporcional de mortalidad durante los 5 años, y se utilizó un modelo de regresión multivariante de Cox para examinar si su asociación fue independiente a factores sociodemográficos y clínicos/pulmonares.

En relación al objetivo 4, para examinar si hubo asociación de la puntuación total del BODS actualizado y de sus categorías (0-2, 3-4, 5-6 y 7-10) con el riesgo proporcional de mortalidad durante los 5 años se usaron múltiples modelos de regresión de Cox, primero univariantes (usando aquellas como variable independiente y el evento como dependiente) y luego multivariantes para determinar si su asociación era independiente de factores sociodemográficos y clínicos/pulmonares identificados como significativos en una secuencia de análisis multivariantes previa. Además, también se construyeron y compararon (mediante el test log rank) curvas de supervivencia de los subgrupos definidos por aquellas cuatro categorías (0-2, 3-4, 5-6 y 7-10). En una segunda fase, a partir de las puntuaciones totales (0-10) de los índices BODS se establecieron curvas ROC y se calcularon sus AUC para examinar su capacidad para discriminar sujetos que podrían tener el evento en los 5 años, y se compararon con el AUC del índice BODE. Finalmente, a través de gráficos de Bland-Altman se exploró el grado de acuerdo entre las puntuaciones de los índices BODS y el índice BODE, y se compararon entre sí. Se utilizó también el índice de Kappa (K) para comparar el acuerdo entre categorías asignadas (0-2, 3-4, 5-6 y 7-10) por cada uno de esos índices.

Todos los análisis estadísticos llevados a cabo fueron realizados con el programa estadístico SPSS versión 24.0 (IBM SPSS, Chicago, IL, USA).

3. Resultados

La muestra de 137 pacientes tenía una edad media de 67 años, el 87,6% de ellos eran hombres, el 29,9% eran fumadores actuales y el 57,7% se encontraban en el estadio GOLD D.

Durante el seguimiento, 127 pacientes (92,7%) permanecieron en el estudio al año siguiente y 24 de ellos informaron (18,9%) haber sufrido una exacerbación grave. A los 5

años permanecieron en el estudio 99 (72,3%), 37 fallecieron (27%) y 1 (0,7%) se perdió. Los factores sociodemográficos y clínicos asociados independientemente a las exacerbaciones al año siguiente fueron la edad (OR: 1,10; IC 95%: 1,02-1,19; p = 0,012) y las exacerbaciones previas (OR: 1,49; IC 95%: 1,08-2,06; p = 0,016). La puntuación ≤ 2 en el 5-STS fue asociada a tener exacerbación con independencia de esos dos factores (OR: 3,84; IC 95%: 1,14-12,94; p = 0,030). Además, las probabilidades de tener el evento que determinó el modelo logístico con esos factores y puntuación del 5-STS resultaron tener buena capacidad predictiva para discriminar (AUC: 0,793; IC 95%: 0,704-0,882), y muy similar a la de los 350 m en el 6MM (AUC: 0,783; IC 95%=0,686-0,879).

Los factores sociodemográficos y clínicos asociados independientemente al riesgo de mortalidad durante los 5 años fueron el número de exacerbaciones previas (HR: 1,66; IC 95%: 1,01-2,74; p = 0,048), tener disnea grado 2 (HR: 3,88; IC 95%: 1,81-8,30; p < 0,001) o grados 3-4 (HR: 3,70; IC 95%: 1,52-9,00; p = 0,004), y tener historia de enfermedad cardíaca (HR: 3,74; IC 95%: 1,94-7,20; p < 0,001). Las puntuaciones del 5-STS fueron las únicas asociadas con riesgo de mortalidad de forma independiente a esos factores (HR: 1,04; IC 95%: 1,01-1,08; p = 0,004). Además, las puntuaciones del 5-STS resultaron tener buena capacidad discriminativa (AUC: 0,741; IC 95%: 0,64-0,84), y muy similar a la de las puntuaciones del 6MM (AUC: 0,722; IC 95%: 0,63-0,81).

La puntuación de 16 s en el 5-STS fue identificada como la de mayor exactitud discriminativa (Se = 0,703; Es = 0,810). Sus razones de verosimilitud fueron notablemente mejores que las calculadas para los 348 m en el 6MM, especialmente la negativa (7,69 y 2,00, respectivamente). Las curvas de supervivencia mostraron que aquellos con > 16 s en el 5-STS mostraron un menor tiempo hasta la muerte que aquellos con < 16 s (test log rank: 36,95; p < 0,001). La razón de tasas de incidencia de mortalidad entre ambos

grupos fue significativa, incluso ajustada por factores clínicos/pulmonares relevantes (HR: 3,61; IC 95%: 1,59-9,19).

Las curvas de supervivencia mostraron que los sujetos en las categorías más altas del BODS actualizado (ej. 5-6; 7-10) mostraron un menor tiempo hasta la muerte que sujetos en la categoría más baja (test log rank: 43,81; $p < 0,001$). Los análisis de Cox mostraron que la razón de tasas de incidencia de mortalidad en esos grupos fue significativa con respecto a la basal, incluso ajustada por factores sociodemográficos y clínicos/pulmonares relevantes: HR5-6: 3,03 (IC 95%: 1,01-9,13, $p < 0,048$), HR7-10: 6,85 (IC 95%: 2,58-18,17, $p < 0,001$). La puntuación total 0-10 del BODS actualizado también fue significativa (HR: 1,38, IC 95%: 1,19-1,60, $p < 0,001$). Además, ésta tuvo buena capacidad para discriminar sujetos que terminaron muriendo a los 5 años (AUC: 0,768; IC 95%: 0,68-0,86), y muy similar a la ofrecida por el BODE (AUC: 0,730; IC 95%: 0,63-0,83) y el BODS original (AUC: 0,736; IC 95%: 0,64-0,83).

Finalmente, la puntuación total y por categorías del BODS actualizado tuvo un acuerdo con el índice BODE (sesgo medio de -0,0 [$p < 0,030$], límite superior menor de 2 puntos; $K = 0,63$ [IC 95%: 0,53-0,73]) mejor que el del BODS original (sesgo medio de 1,05 [$p = 0,001$]; límite superior mayor de 2 puntos; $K = 0,34$ [IC 95%: 0,22-0,45]).

4. Conclusiones

1. La puntuación basal ≤ 2 en el test del 5-STTS está asociada de forma independiente a sufrir una exacerbación grave en el año siguiente. Las probabilidades determinadas por un modelo logístico incluyendo esa puntuación o los 350 m tienen similar capacidad predictiva para discriminar sujetos que tendrán exacerbación en ese periodo.

2. La puntuación basal en el test del 5-STS está asociada riesgo de mortalidad durante los siguientes 5 años y tiene buena capacidad (y similar a la del 6MM) para discriminar sujetos que morirán al término esos 5 años.
3. La ejecución del 5-STS < 16 s, permite discriminar a los sujetos que no morirán al término esos 5 años de forma más exacta que ejecutar una distancia > 350 m en el 6MM. Por otra parte, una ejecución > 16 s se asocia de forma independiente a un riesgo de mortalidad que incrementa proporcionalmente durante los 5 años.
4. La puntuación del índice BODS actualizado se asociada con riesgo de mortalidad durante los siguientes 5 años, tiene una capacidad discriminativa similar a la del índice BODE y un mejor acuerdo con éste en comparación con el índice BODS original.

Resumen global: Referencias

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, 2022. Disponible en: <http://www.goldcopd.org/> [acceso Abril 2022].
2. Lange P, Marott JL, Vestbo J, et al. Prediction of the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease, using the new GOLD classification: a study of the general population. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 186(10):975–81.
3. Groll DL, To T, Bombardier C, et al. The development of a comorbidity index with physical function as the outcome. *J Clin Epidemiol.* 2005; 58:595–602.
4. Mahler D, Wells C. Evaluation of clinical methods for rating dyspnea. *Chest.* 1988; 93:580–6.
5. Jones PW, Harding G, Berry P, et al. Development and first validation of the COPD assessment test. *Eur Respir J.* 2009; 34: 648–654.
6. Celli BR, MacNee W, ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J.* 2004; 23:932–46.
7. Guralnik, J.M. Assessing Physical Performance in the older patient [CDROM]. Bethesda, MD: National Institutes of Aging. Disponible en: <http://www.grc.nia.nih.gov/branches/leps/sppb/> [acceso Febrero 2022].
8. O’Shea SD, Taylor NF, Paratz J. Measuring muscle strength for people with chronic obstructive pulmonary disease: retest reliability of hand-Held dynamometry. *Arch Phys Med Rehabil.* 2007;88:32–6.
9. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. ATS committee on proficiency standards for clinical pulmonary function laboratories. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166:111–7.

10. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2004; 350:1005–1012.
11. Jones S, Nolan C, Patel S, et al. Development of a new prognosis index (BODS) in patients with COPD: a prospective cohort study. *Eur Respir J.* 2018; 52(Suppl. 62):PA832.
12. Jones S, Nolan C, Patel S, et al. Five-repetition sit-to-stand and mortality in COPD: a prospective cohort study. *Eur Respir J.* 2018; 52(Suppl. 62):OA1623.
13. Bernabeu-Mora R, Medina-Mirapeix F, Llamazares-Herrán E, et al. The accuracy with which the 5 times sit-to-stand test, versus gait speed, can identify poor exercise tolerance in patients with COPD: a cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e4740.
14. Herbert RD. Cohort studies of aetiology and prognosis: they're different. *J Physiother.* 2014; 60(4):241–4.

Capítulo 3

ARTÍCULOS

Título

“The five-repetition sit-to-stand test is a predictive factor of severe exacerbations in COPD.”

Revista

Therapeutic Advances in Chronic Disease.

Abstrac

Background: Although the six-minute-walk test (6MWT) has been used to predict chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbations, additional research is necessary to identify more rapid, simpler tests that are directly associated with exacerbations, such as the five-repetition sit-to-stand (5STS) test and 4-m gait speed (4MGS) test.

Aims: To determine the ability of the 5STS and 4MGS tests in predicting severe exacerbations in stable COPD over the following year, and to assess the ability of the best prognostic test to identify patients at high risk of hospital admission correctly.

Methods: This prospective study included 137 patients with stable COPD. Multiple logistic regression models were constructed to assess whether the 6MWT, 5STS, and 4MGS tests were associated with severe exacerbations in the year following the test. Receiver-operating characteristic curves and the area under the curve (AUC) were evaluated to determine the accuracy of each test for identifying patients with severe exacerbations.

Results: Scores of <350 m for the 6MWT and ≤ 2 for the 5STS test were associated with severe exacerbations in the model adjusted for age and the number of exacerbations in the previous year. The 5STS test and the 6MWT had very similar predictive and discriminative abilities. Odds ratios were 3.20 (95% confidence interval [CI] 1.14–8.96) and 3.84 (95% CI 1.14–12.94) and AUCs were 0.793 (95% CI 0.704–0.882) and 0.783 (95% CI 0.686–0.879), respectively.

Conclusions: The 5STS test predicted the risk of severe exacerbation within the following year among patients with COPD. The 5STS test could replace the 6MWT for identifying patients at high risk of hospital admission.

Dirección Url

<https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2040622320986718>

Título

“Prognostic value of the five-repetition sit-to-stand test for mortality in people with chronic obstructive pulmonary disease.”

Revista

Annals of Physical and Rehabilitation Medicine.

Abstract

Background: Prognostic studies suggest that some musculoskeletal and functional capacity tests are independently associated with mortality in chronic obstructive pulmonary disease (COPD), but comparing their prognostic value is difficult because of differences in the selected covariates for regression modelling in those studies.

Objectives: To assess the prognostic value of five musculoskeletal and functional capacity tests in predicting mortality risk in patients with COPD after adjusting for existing and confounding prognostic factors and to compare their ability to correctly discriminate the mortality of individual participants using the 6-min walk test (6MWT). We hypothesized that the examined tests have different prognostic value.

Methods: Prospective and longitudinal study. A total of 137 patients with stable COPD (mean [SD] age 67 [8.33] years; 87% male) were recruited from a hospital in Spain during 2014 and followed for 5 years (2014–2019). No one refused and only one was lost to follow-up. The outcome measure was 5 year all-cause mortality.

Results: A total of 37 patients died within 5 years. All musculoskeletal tests were associated with 5 year allcause mortality in Cox proportional-hazards regression models. However, only the five-repetition sit-to-stand test (5-STS) score was an independent prognostic factor (hazard ratio 1.04 per sec, 95% confidence interval 1.01–1.08) after adjusting for history of heart disease, number of previous severe exacerbations, and dyspnoea. This model explained 50.7% of the variance in mortality. This test exhibited similar discriminative ability as the 6MWT for 5 year mortality (area under the receiver operating characteristic curve: 0.741vs 0.722; $p = 0.92$), and a highly prognostic cut-off for discriminating (15.98 s). This cut-off had higher likelihood ratios (LRs) than the 6MWT cut-off ($\gg 350$ m), especially for negative LRs ($1/\text{LR-}$: 7.69vs 2.00).

Conclusions: The 5-STS is an objective measure for predicting mortality in patients with COPD and has good discriminative ability, with a cut-off for discriminating survival slight better than the 6MWT. The prognostic value of the other tests remains to be confirmed.

Dirección Url

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1877065721001159?via%3Dihub>

Título

“Improving the Reliability Between the BODE Index and the BODS Index in Which the 6-Min Walk Test Was Replaced with the Five-Repetition Sit-to-Stand Test.”

Revista

International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.

Abstract

Purpose: The BODS index has been confirmed to have predictive properties similar to the original BODE index for mortality in COPD. We evaluated the agreement between the BODS index and the BODE and explored with an updated BODS how this agreement could be improved and its ability to correctly discriminate individual participants' mortality in a prospective cohort study.

Patients and Methods: We included prospectively a consecutive sample of 137 patients with COPD, between 40 and 80 years, during 2014 and followed for 5 years (2014–2019) in the Pneumology section of a public university hospital in Spain. They participated in the baseline data collection, which included BODE- and BODS-related measurements and prognostic factors, and were followed up for 5-year mortality. We used Bland–Altman plots and the kappa coefficient to analyze the agreement between both the original and updated BODS and the BODE index, and we used the areas under ROC curves (AUC) to compare their discriminative abilities for 5-year all-cause mortality.

Results: The original BODS index scores and quartiles had weak agreement with the BODE index, and our updated BODS strengthened these agreements (a small, statistically nonsignificant mean bias [<0.03] with LoAs <2 points, and a substantial Kappa coefficient [$k=0.63$; IC 95%: 0.53–0.73]). In addition, the updated BODS index scores had better summarized ability than the BODS index in discriminating participants' mortality during the following 5 years (AUC: 0.768 versus 0.736; $p=0.04$).

Conclusion: The updated BODS index scores and quartiles may provide prognostic information similar to that provided by the BODE index in COPD. Future research should focus on index improvement through external validation, as well as the assessment of safety and effectiveness in clinical practice by means of impact studies.

Dirección Url

<https://www.dovepress.com/improving-the-reliability-between-the-bode-index-and-the-bods-index-in-peer-reviewed-fulltext-article-COPD>

Capítulo 4

REFERENCIAS POR ORDEN ALFABÉTICO

1. Alcázar B, García-Polo C, Herrejón A, et al. Factors associated with hospital admission for exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Bronconeumol.* 2012; 48(3):70-6.
2. Almagro P, Calbo E, Ochoa de Echagüen A, et al. Mortality after hospitalization for COPD. *Chest* 2002; 121:1441–8.
3. American Thoracic Society Statement. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis.* 1991; 144:1202-18.
4. Andrianopoulos V, Wouters EF, Pinto-Plata VM, et al. Prognostic value of variables derived from the six-minute walk test in patients with COPD: Results from the ECLIPSE study. *Respir Med.* 2015; 109(9):1138-46.
5. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166:111-117.
6. Barker R, Kon S, Jones S, et al. Short Physical Performance Battery and long term prognosis following severe acute exacerbation of COPD: a prospective cohort study. *Eur Respir J.* 2018; 52: Suppl. 62, PA3850.
7. Bellou V, Belbasis L, Konstantinidis AK, et al. Prognostic models for outcome prediction in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and critical appraisal. *BMJ.* 2019; 367:5358.
8. Bernabeu-Mora R, Medina-Mirapeix F, Llamazares-Herrán E, et al. The accuracy with which the 5 times sit-to-stand test, versus gait speed, can identify poor exercise tolerance in patients with COPD: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(35).

9. Blumenthal JA, Smith PJ, Durham M, et al. Biobehavioral Prognostic Factors in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Results From the INSPIRE-II Trial. *Psychosom Med* 2016; 78:153–62.
10. Boeck L, Soriano JB, Brusse-Keizer M, et al. Prognostic assessment in COPD without lung function: the B-AE-D indices. *Eur Respir J*. 2016; 47(6):1635–44.
11. Celli B, Cross S, Grossman R, et al. Improving the care of COPD patients – suggested action points by the COPD exacerbations taskforce for reducing the burden of exacerbations of COPD. *Prim Care Respir J*. 2006; 15(3):139-142.
12. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004; 350: 1005–12.
13. Celli BR, MacNee W; ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J*. 2004; 23:932-946.
14. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987; 40(5):373-83.
15. Crook S, Büsching G, Schultz K, et al. A multicentre validation of the 1-min sit-to-stand test in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2017; 49(3).
16. Crook S, Frei A, Ter Riet G, et al. Prediction of long-term clinical outcomes using simple functional exercise performance tests in patients with COPD: a 5-year prospective cohort study. *Respir Res*. 2017; 18:112.
17. Dajczman E, Wardini R, Kasymjanova G, et al. Six minute walk distance is a predictor of survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease undergoing pulmonary rehabilitation. *Can Respir J* 2015; 22:225–9.

18. Donaldson GC, Wedzicha JA. COPD exacerbations. 1: Epidemiology. Thorax. 2006; 61:164-8.
19. Fermont JM, Masconi KL, Jensen MT, et al. Biomarkers and clinical outcomes in COPD: a systematic review and meta-analysis. Thorax. 2019; 74(5):439-446.
20. Fermont JM, Mohan D, Fisk M, et al. Short physical performance battery as a practical tool to assess mortality risk in chronic obstructive pulmonary disease. Age Ageing. 2021; 50(3):795-801.
21. Garcia-Aymerich J, Monsó E, Marrades RM, et al; EFRAM Investigators. Risk factors for hospitalization for a chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. EFRAM study. Am J Respir Crit Care Med. 2001; 164(6):1002-1007.
22. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, 2022. Disponible en: <http://www.goldcopd.org/> [acceso Abril, 2022].
23. Groenewegen KH, Schols AMWJ, Wouters E. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. Chest 2003; 124:459–67.
24. Groll DL, To T, Bombardier C, et al. The development of a comorbidity index with physical function as the outcome. J Clin Epidemiol. 2005; 58:595-602.
25. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. J Gerontol. 1994; 49:M85-M94.
26. Guralnik JM. Assessing Physical Performance in the Older Patient [CDROM]. Bethesda, MD: National Institutes of Aging. Disponible en: <http://www.grc.nia.nih.gov/branches/leps/sppb/> [acceso Mayo, 2022].

27. Halpin DM, Miravittles M, Metzdorf N, et al. Impact and prevention of severe exacerbations of COPD: a review of the evidence. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017; 5(12):2891-2908.
28. Herbert RD. Cohort studies of aetiology and prognosis: they're different. *J Physiother*. 2014; 60(4):241-244.
29. Hosmer D, Lemeshow S. *Applied logistic regression*. New York: John Wiley Inc; 1989.
30. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied Survival Analysis: Regression Modelling of Time to Event Data*. New York: Wiley; 1999.
31. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2010; 363:1128-1138.
32. Jensen MT, Marott JL, Lange P, et al. Resting heart rate is a predictor of mortality in COPD. *Eur Respir J* 2013; 42:341–9.
33. Jones PW, Harding G, Berry P, et al. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J*. 2009; 34:648-54.
34. Jones RC, Donaldson GC, Chavannes NH, et al. Derivation and validation of a composite index of severity in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 180: 1189–1195.
35. Jones S, Nolan C, Patel S, et al. Five-repetition sit-to-stand and mortality in COPD: a prospective cohort study. *Eur Respir J*. 2018; 52: Suppl. 62, OA1623.
36. Jones SE, Kon SS, Canavan JL, et al. The five-repetition sit-to-stand test as a functional outcome measure in COPD. *Thorax*. 2013; 68(11):1015-1020.
37. Karpman C, Benzo RP. Gait speed as a measure of functional status in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014; 9:1315-20.
38. Kerkhof M, Freeman D, Jones R, et al. Predicting frequent COPD exacerbations using primary care data. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015; 10:2439-50.

39. Kessler R, Faller M, Fourgaut G, et al. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 159:158-164.
40. Kirshner B, Guyatt G. A methodological framework for assessing health indices. *J Chronic Dis* 1985; 38: 27–36.
41. Kon SS, Jones SE, Schofield SJ, et al. Gait speed and readmission following hospitalisation for acute exacerbations of COPD: a prospective study. *Thorax.* 2015; 70(12):1131-7.
42. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics.* 1977; 33(1):159-174.
43. Lange P, Marott JL, Vestbo J, et al. Prediction of the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease, using the new GOLD classification: a study of the general population. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 186(10):975-981.
44. Mahler D, Wells C. Evaluation of clinical methods for rating dyspnea. *Chest* 1988; 93:580-6.
45. Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet.* 2007; 370:765–773.
46. Martinez FJ, Han MK, Andrei AC, et al. Longitudinal change in the BODE index predicts mortality in severe emphysema. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 178:491–499.
47. Mason SE, Moreta-Martínez R, Labaki WW, et al. Longitudinal association between muscle loss and mortality in ever-smokers. *Chest.* 2021; S0012-3692(21)04290-2.
48. Massierer D, Alsowayan W, Lima VP, et al. Prognostic value of simple measures of physical function and muscle strength in COPD: A systematic review. *Respir Med.* 2020; 161:105856.

49. McCarthy EK, Horvat MA, Holsberg PA, et al. Repeated chair stands as a measure of lower limb strength in sexagenarian women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2004; 59(11):1207-12.
50. McGarvey LP, John M, Anderson JA, et al. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee. *Thorax* 2007; 62: 411–415.
51. Morakami FK, Morita AA, Bisca GW, et al. Can the six-minute walk distance predict the occurrence of acute exacerbations of COPD in patients in Brazil? *J Bras Pneumol.* 2017; 43(4):280-284.
52. Norman K, Stobäus N, Zocher D, et al. Cutoff percentiles of bioelectrical phase angle predict functionality, quality of life, and mortality in patients with cancer. *Am J Clin Nutr.* 2010; 92(3):612-619.
53. O'Shea SD, Taylor NF, Paratz J. Measuring muscle strength for people with chronic obstructive pulmonary disease: Retest reliability of hand-held dynamometry. *Arch Phys Med Rehabil.* 2007; 88:32–36.
54. Ozalevli S, Ozden A, Itilb O. Comparison of the sit-to-stand test with 6min walk test in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 2007; 101:286-93.
55. Paggiaro PL, Dahle R, Bakran I, et al. Multicentre randomised placebo-controlled trial of inhaled fluticasone propionate in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1998; 351:773-780.
56. Patel MS, Natanek SA, Stratakos G, et al. Vastus lateralis fiber shift is an independent predictor of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014; 190:350–2.
57. Pavasini R, Guralnik J, Brown JC, et al. Short Physical Performance Battery and all-cause mortality: systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2016; 14(1):215.

58. Pessoa BV, Arcuri JF, Labadessa IG, et al. Validity of the six-minute step test of free cadence in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Braz J Phys Ther.* 2014; 18:228-36.
59. Pezzuto A, Stellato M, Gioovanna C, et al. Short-term benefit of smoking cessation along with glycopyrronium on lung function and respiratory symptoms in mild COPD patients: a retrospective study. *J Breath Res.* 2018; 12(4):046007.
60. Pua YH, Thumboo J, Clark RA. Correspondence: Time-based versus repetition-based sit-to-stand measures: choice of metrics matters. *J Physiother.* 2018; 64(3):200-201.
61. Puhan MA, Garcia-Aymerich J, Frey M, 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: 704–711.
62. Puhan MA, Siebeling L, Zoller M, et al. Simple functional performance tests and mortality in COPD. *Eur Respir J.* 2013; 42(4):956-63.
63. Riley RD, Hayden JA, Steyerberg EW, et al. Prognosis Research Strategy (PROGRESS) 2: prognostic factor research. *PLoS Med.* 2013; 10(2):e1001380.
64. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 157:1418-22.
65. Seymour JM, Spruit MA, Hopkinson NS, et al. The prevalence of quadriceps weakness in COPD and the relationship with disease severity. *Eur Respir J.* 2010; 36:81– 88.
66. Soler Cataluña JJ, Martínez García MA. Prognostic factors in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Bronconeumol.* 2007; 43(12):680-691.
67. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MÁ, Román Sánchez P, et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2005; 60:925-31.

68. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Sánchez LS, et al. Severe exacerbations and BODE index: two independent risk factors for death in male COPD patients. *Respir Med.* 2009; 103:692-9.
69. Sullivan LM, Massaro JM, D'Agostino RB. Presentation of multivariate data for clinical use: The Framingham Study risk score functions. *Stat Med.* 2004; 23(10):1631-60.
70. Sullivan SD, Ramsey SD, Lee TA. The economic burden of COPD. *Chest.* 2000; 117:5S-9S.
71. Swallow EB, Reyes D, Hopkinson NS, et al. Quadriceps strength predicts mortality in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2007; 62:115–20.
72. Vaidya T, Chambellan A, de Bisschop C. Sit-to-stand tests for COPD: A literature review. *Respir Med.* 2017; 128:70-77.
73. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 187(4):347-365.
74. Vieira EB, Degani-Costa LH, Amorim BC, et al. Modified BODE Index to Predict Mortality in Individuals With COPD: The Role of 4-Min Step Test. *Respir Care.* 2020; 65(7):977-983.
75. Walsh JA, Nolan CM, et al. Gait speed and mortality in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J.* 2019; 54: suppl 63, PA3414.
76. Zanoria SJ, ZuWallack R. Directly measured physical activity as a predictor of hospitalizations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chron Respir Dis.* 2013; 10(4):207-13.

77. Zhang Q, Li YX, Li XL, et al. A comparative study of the five-repetition sit-to-stand test and the 30-second sit-to-stand test to assess exercise tolerance in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018; 13:2833-2839.

