



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Impacto de las deficiencias pulmonares y no pulmonares en el estado y progresión de la enfermedad y la discapacidad en personas con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Dña. M^a Piedad Sánchez Martínez

2020

**IMPACTO DE LAS DEFICIENCIAS PULMONARES
Y NO PULMONARES EN EL ESTADO Y
PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD Y LA
DISCAPACIDAD EN PERSONAS CON
ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA
CRÓNICA.**

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

Presentada por:

M^a Piedad Sánchez Martínez

Dirigida por:

Prof. Dr. D. Francesc Medina i Mirapeix

Prof. Dr. D. Roberto Bernabeu Mora

UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Murcia, 2020

AGRADECIMIENTOS

Cuando comencé mis estudios de Fisioterapia en la Universidad de Murcia, no imaginaba terminar mi aventura académica con esta tesis doctoral. Todo comenzó gracias a la gran profesional y persona D^a. Joaquina Montilla Herrador, que poco a poco me fue embarcado en esta aventura del saber y la investigación, permitiéndome iniciarme en esta área, por ello mil gracias y no podría estar más agradecida por creer en mí en aquel momento.

Además, fuiste la inductora que me permitió conocer a D^o. Francesc Medina i Mirapeix, que en aquel momento no sabía la que le venía encima. Contigo he podido aprender tanto desde la perspectiva investigadora, como a nivel personal, puesto que me has ayudado a crecer y a conocer todo lo que se hoy en día y no podía tener mejor maestro. A pesar, de nuestras “discusiones”, que no lo son, me has enseñado a pensar, a exigirme y a querer ser mejor cada día, así como, a levantarme en mis momentos bajos, motivándome a seguir adelante. Conocemos como pensamos y nunca tendría palabras suficientes para darte las gracias por todo el trabajo, implicación sea la hora que sea y esfuerzo que has puesto en esta tesis, así como, en el día a día. Valoro todo lo que has hecho y haces, por ello mil gracias.

Muchísimas gracias a D^o. Roberto Bernabeu Mora, sin el cual esta tesis tampoco habría sido posible. Ya que sin el esfuerzo y trabajo que llevamos haciendo todos estos años este proyecto no habría salido adelante. Gracias por tu implicación y dedicación, aportando todos los medios posibles, así como conocimiento desde el primer minuto que nos conocimos. Permiéndome crecer en esta área de la salud.

Muchísimas gracias a todo el equipo de profesionales que has aportado su granito de arena para la consecución de esta tesis, que me han permitido conocer diferentes perspectivas de salud, enriqueciendo mi conocimiento, lo que hoy en día resulta una suerte que hay que agradecer.

Gracias a todos los a todos los profesionales del hospital Morales Meseguer y pacientes que han participado en este proyecto de investigación por su disposición a participar y amabilidad.

Me reservo esta última parte para dar las gracias a la parte más importante y fundamental en mi vida, como son mis padres y mi hermana. Nunca tendré palabras suficientes para daros las gracias por hacerme ser quien soy hoy en día, darme luz cuando solo veía oscuridad y espero que estéis orgullosos por todo el camino que he recorrido y me queda por recorrer.

Y en último lugar, a Fran Castillo, mi compañero de vida. Sin el cual, probablemente no estaría en este punto, ya que me ha levantado cuando más lo necesitaba, me ha ayudado, apoyado y ha hecho todo lo posible para la consecución de esta tesis. Somos un equipo y esto es de los dos. Necesitaría otra vida para agradecer cada uno de los días que vivimos juntos.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	8
2. RESUMEN GLOBAL	36
3. ARTÍCULOS	51
3.1. “2011 GOLD STAGES OF COPD: TRANSITIONS, PREDICTOR FACTORS AND COMPARISON WITH 2017 GOLD STAGES”	52
3.2. MOBILITY LIMITATIONS RELATED TO REDUCED PULMONARY FUNCTION AMONG AGING PEOPLE WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE”	55
3.3. “STABILITY AND PREDICTORS OF POOR 6-MIN WALKING TEST PERFORMANCE OVER 2 YEARS IN PATIENTS WITH COPD”	58
4. REFERENCIAS POR ORDEN ALFABÉTICO	61

Capítulo 1

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

1. La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, conocida como EPOC es una enfermedad frecuente, prevenible y tratable, que se caracteriza por síntomas respiratorios y una limitación del flujo aéreo persistentes, que se deben a anomalías de las vías respiratorias o alveolares causadas generalmente por una exposición importante a partículas o gases nocivos.¹ Para establecer su diagnóstico se requiere la realización de una espirometría; se considera que existe limitación al flujo aéreo cuando el cociente entre el volumen espiratorio máximo en el primer segundo (FEV₁) y la capacidad vital forzada (FEV₁/FVC) posbroncodilatación es inferior a 0,7. También se deben considerar la presencia de síntomas como la disnea, la tos crónica o producción de esputo, y/o historia previa de exposición a los factores de riesgo propios de la enfermedad (humo del tabaco, vapores químicos, factores genéticos, entre otros).¹⁻³

1.1. Magnitud e impacto de la EPOC

La EPOC es uno de los problemas respiratorios más importantes al que nos enfrentamos hoy, puesto que actualmente es la cuarta causa principal de morbilidad y mortalidad en el mundo desarrollado⁴ y se estima que ascenderá hasta el tercer puesto en el año 2030.⁵ De acuerdo con el estudio de Carga Global de Enfermedad de 2016 o Global Burden of Disease (GBD 2016), la prevalencia de la EPOC en 2016

fue de 251 millones de casos.⁶ En la actualidad, la prevalencia y la morbimortalidad de la EPOC siguen aumentando en parte debido al aumento de la edad de la población mundial, el consumo continuo de tabaco y el efecto de la exposición a la biomasa en personas de bajos ingresos.^{7,8} Así pues, la EPOC es una enfermedad prevalente que padecen aproximadamente el 9,7% de la población mundial por encima de 40 años.⁹

En España, dos grandes estudios epidemiológicos, el IBERPOC en 1997 y el EPISCAN en 2007, midieron la prevalencia y la variación de la distribución de la EPOC en diversas zonas geográficas. Ambos estudios mostraron que la prevalencia de la EPOC fue del 9,1% (el 14,3% en hombres y el 3,9% en mujeres) en la población española de 40 a 69 años y del 10,2% (5,1% en hombres y 5,7 % en mujeres) en la población de 40 a 80 años, respectivamente.^{10,11} Además, en el estudio IBERPOC se observó un aspecto muy preocupante, como es el alto grado de infradiagnóstico de la enfermedad, pues el 78,2% de los casos confirmados por espirometría no tenían diagnóstico previo de EPOC.¹⁰ Este alto grado de infradiagnóstico, diez años después, solo se redujo levemente del 78% al 73%, aunque sí se apreció una gran reducción del infratratamiento de la EPOC en España, del 81% al 54% ($p < 0,05$).¹⁰⁻¹² En la actualidad, en España se está desarrollando la segunda parte del estudio EPI-SCAN II, en el cual los resultados preliminares han observado que la prevalencia de la EPOC se mantiene en torno al 12% mientras que el infradiagnóstico ha aumentado hasta un 82%.¹⁴

Respecto a las muertes por EPOC estimadas en España, han ascendido de las 18.000 defunciones anuales a las 29.000 al año, según ha contabilizado el GBD 2016, que ha analizado las tendencias actuales de esta enfermedad respiratoria durante el periodo 1990-2016.^{15,16} Actualmente, la EPOC es ya la cuarta causa de muerte (6,9%) solo por detrás de la enfermedad coronaria isquémica (14,56%), el alzhéimer (13,6%) y la enfermedad cerebrovascular (7,1%). Su mortalidad es incluso mayor que la del cáncer de pulmón (6,1%), que figura como la quinta causa de muerte en nuestro país.¹⁷

La tasa anual de mortalidad por cada 100.000 habitantes para la EPOC en el año 2012 fue de 57 muertes por 100.000 habitantes, siendo casi 5 veces superior en hombres que en mujeres (112 vs. 23 muertes por cada 100.00 habitantes, respectivamente).¹⁸ Y estas tasas de mortalidad aumentan de manera significativa, sobre todo en hombres, a partir de los 55 años.¹⁹

En nuestro país, la EPOC representa entre el 35%-40% de las consultas de Neumología, el 7% de los ingresos hospitalarios,^{20,21} y es la causante del 35% de las discapacidades laborales permanentes.^{13,22}

La EPOC causa una elevada utilización de los recursos de atención médica y una gran carga económica para la sociedad. Así, se ha informado en el documento “Estrategia de EPOC del Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Consumo”, que los gastos estimados causados por esta enfermedad en España son de 750-1000 millones de euros/año, incluidos los costes directos, indirectos y tangibles, de los cuales 473

millones fueron costes directos. Siendo el coste medio de un paciente con EPOC en España de 910,57 euros anuales.²¹ Aumentando dichos costes cuando los pacientes presentaban enfermedades cardíacas concomitantes, una reducción del FEV₁, deficiencias físicas e ingresos hospitalarios por exacerbación.²²

1.2. Conceptualización actual de la EPOC

En los últimos años, la EPOC ha sufrido importantes cambios conceptuales contribuyendo a que esta sea reconocida como una enfermedad inflamatoria, multicompartimental dentro del territorio pulmonar, pero con clara extensión fuera de éste. Además, se ha evidenciado que esta afectación extrapulmonar presenta una gran heterogeneidad e impacta de forma relevante en la evolución natural de la enfermedad, sobre todo en etapas avanzadas.²³

Tradicionalmente, la evaluación y diagnóstico de la EPOC se basaban únicamente en la presencia y severidad de la obstrucción al flujo aéreo, establecida mediante el volumen espiratorio máximo en el primer segundo (FEV₁). Sin embargo, la literatura actual ha demostrado que existen otras áreas clínicamente relevantes para el paciente con EPOC, como los síntomas (disnea y percepción del estado de salud), la frecuencia de exacerbaciones o la presencia de comorbilidades.³ Siendo la relación entre el FEV₁ y cada una de estas áreas pobre o inexistente.²⁴ Por lo tanto, la evaluación clínica adecuada de los pacientes con EPOC debe incluir áreas distintas al FEV₁.²⁵

En 2011, la *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) reconoce estas limitaciones²⁶ y propone una evaluación multidimensional de la enfermedad, en la que los pacientes con EPOC se evalúan de acuerdo con el valor de FEV₁ (expresado como un porcentaje del valor predicho), así como el historial individual de exacerbaciones y síntomas previos, entre los que se incluye la disnea y la percepción del estado de salud.¹ El grado de deterioro de la función pulmonar se clasifica en cuatro niveles de gravedad: leve (FEV₁ %postbroncodilatador (pb) ≥80%), moderado (FEV₁ %pb ≥80 y <50%), grave (FEV₁ pb% ≥30% y < 50%), y muy grave (FEV₁ %pb <30%). El riesgo de exacerbación se determina mediante los antecedentes de exacerbaciones en el año anterior (menos de 2 o ≥ 2, respectivamente). Para establecer la importancia de la sintomatología, se utiliza la escala modificada *Medical Research Council* (mMRC) (poco sintomáticos cuando mMRC < 2 y muy sintomáticos cuando mMRC ≥ 2) para la disnea y el cuestionario de calidad de vida *COPD Assessment Test* (CAT) (poco afectados si CAT < 10 y muy afectados si CAT ≥ 10). En base a estos criterios los pacientes con EPOC se clasifican en cuatro grupos de gravedad, desde A (menos grave) a D (muy grave) (Figura 1).^{1,27}

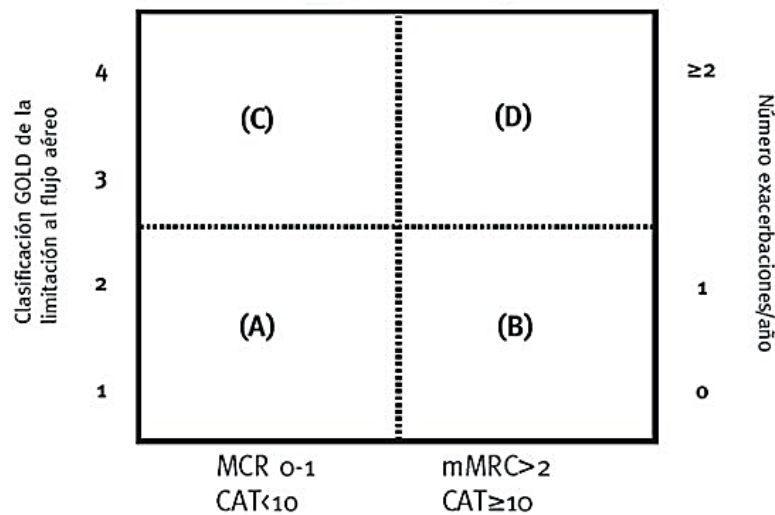


Figura 1. Grupos diagnósticos de acuerdo a la clasificación GOLD 2011.¹

La GOLD también reconoce la importancia de la presencia de enfermedades concomitantes a la EPOC, conocidas como comorbilidades (presencia de una o varias enfermedades reconocidas que coexisten con la patología de interés). Entre las comorbilidades más frecuentemente asociadas a la EPOC encontramos las enfermedades cardiovasculares, el síndrome metabólico, la osteoporosis, la ansiedad y depresión y el cáncer de pulmón, así como, la disfunción musculoesquelética.¹ Las comorbilidades pueden ocurrir en pacientes con limitación del flujo de aire leve, moderada o grave,²⁴ influir en la mortalidad y las hospitalizaciones de forma independiente,²⁸ y merecen un tratamiento específico.

1.3. Progresión de la EPOC y factores asociados

El conocimiento de la historia natural de la EPOC mayormente se basa en la conceptualización tradicional, pero más recientemente también se conocen nuevos aspectos bajo la citada nueva conceptualización. Así, desde el punto de vista tradicional, los estudios de Fletcher y Peto de 1977, sobre la evolución de la función pulmonar en trabajadores británicos en diferentes franjas de edad, demostraron una pérdida acelerada del FEV₁ en los denominados «fumadores susceptibles».²⁹ Sin embargo, la naturaleza multisistémica de la EPOC ha llevado a proponer que pueden existir diferentes historias naturales con mecanismos etiopatogénicos diversos dentro de la EPOC.^{30,31} De hecho, los resultados del estudio ECLIPSE han demostrado que la mencionada pérdida acelerada de función pulmonar no está presente en hasta un 60% de los pacientes diagnosticados y tratados de EPOC.³² La EPOC, sin embargo, progresa de manera lenta y variable y a menudo se diagnostica relativamente tarde en su curso.³³

Dada la reciente evidencia sobre la progresión de la EPOC basada en la nueva conceptualización propuesta por la GOLD, surge la necesidad de conocer como progresa longitudinalmente esta enfermedad, así como que factores podrían influir en el curso evolutivo de la EPOC, más allá del FEV₁. La mayoría de estudios epidemiológicos realizados hasta la fecha se han centrado en el análisis de la prevalencia de los diferentes niveles de severidad de la GOLD 2011. Hallando que

la distribución de estos grupos varía entre las diferentes poblaciones y estudios, pero en general oscilan entre el 17.8% y 24% para el grupo A, el 14% y 37.9% para el grupo B, el 4.8% y 23% para el grupo C y el 39.5% y 40% para el grupo D.^{26,34,35}

Sin embargo, solo unos pocos estudios han investigado la estabilidad de la clasificación GOLD 2011, es decir, la frecuencia de las transiciones individuales en los diferentes niveles de gravedad de la EPOC^{26,34}. Solo dos estudios han analizado estas transiciones, y en ambos casos los datos indican que los pacientes en los grupos A y D se mantuvieron estables durante el seguimiento, mientras que los grupos B y C exhibieron una mayor variabilidad temporal.^{26,34} No obstante, en el estudio de Cananova et al.³⁴ que analizó la estabilidad temporal de la GOLD 2011 durante un año, el grupo C mostró una mayor variabilidad a diferencia del estudio de Agusti et al.²⁶ En este último, el grupo B fue el menos estable, pero en este caso el seguimiento fue de tres años y solo uso la escala mMRC de disnea para la evaluación de los síntomas.²⁶ En ambos casos, esta mayor variabilidad presentaba una tendencia negativa, es decir, hacia un aumento de la gravedad de la enfermedad.^{26,34} No obstante, dada la escasez de información sobre la frecuencia de transición entre los diferentes grupos GOLD, se necesitan investigaciones adicionales para conocer la progresión de la EPOC desde esta nueva perspectiva.

Por otro lado, diversos estudios han identificado que son varios los mecanismos implicados en el desarrollo de la enfermedad que pueden interactuar en el paciente con EPOC: la disnea, las comorbilidades (principalmente las enfermedades cardíacas) y las exacerbaciones en lugar de la limitación del flujo de aéreo.³⁶ Sin embargo, se desconoce si otras afectaciones pulmonares y extrapulmonares podrían influir en el curso negativo de la enfermedad. Hasta la fecha, solo un estudio ha identificado que la puntuación en el cuestionario de calidad de vida CAT y el índice BODE son factores predisponentes de cambio en los grupos GOLD.³⁴ El poder predictivo de este índice fue superior a la escala mMRC para la disnea y al FEV₁, y puede explicarse, en parte, porque refleja las diferentes facetas de la enfermedad al estar compuesto por: el índice de masa corporal (IMC), la obstrucción al flujo aéreo, la disnea y el ejercicio, medido con la prueba de los 6 minutos marcha (6MM).^{34,37} Sin embargo, estos hallazgos solo han sido demostrados en un estudio y solo evaluaron factores pulmonares y clínicos. Por lo que, la relevancia de los factores no pulmonares (por ejemplo, la fuerza muscular periférica, el rendimiento físico o las actividades de movilidad) sigue siendo desconocida y en consecuencia se necesitan nuevas investigaciones para verificar su capacidad de pronóstico. De manera que, la identificación de factores de riesgo modificables podría ser útil para desarrollar intervenciones clínicas con el objetivo de reducir posibles cambios negativos en los grupos de la clasificación GOLD y así mejorar la capacidad del paciente para hacer frente a las consecuencias de la EPOC.

2. Discapacidades asociadas a la EPOC

2.1. Modelo de discapacidad en la EPOC

La Clasificación Internacional del Funcionamiento, de la Discapacidad y de la Salud (CIF) define la discapacidad como una alteración del normal funcionamiento a nivel de las funciones corporales, las actividades o la participación. La presencia de discapacidad en cada uno de esos niveles la denomina respectivamente deficiencias, limitaciones de la actividad y restricciones de la participación. La CIF entiende que la discapacidad es resultante de la interacción entre alguna enfermedad y factores personales y ambientales de la persona que la padece.³⁸

En los últimos años, la discapacidad relacionada con la EPOC ha adquirido una gran importancia debido al aumento de la incidencia de esta en comparación con una disminución de la discapacidad en otras enfermedades crónicas.³⁹ Los datos en España muestran que la EPOC es la décima causa principal de años de vida ajustados por discapacidad.⁴⁰

En las últimas décadas, las tasas de discapacidad están aumentando debido en parte al envejecimiento de la población y al aumento de la prevalencia de enfermedades crónicas, entre ellas la EPOC.^{7,8} Para la cual se ha demostrado que los adultos que padecen esta enfermedad tiene el riesgo de sufrir 10 veces más una discapacidad que los

adultos de la población general, siendo su impacto sobre esta mayor que otras enfermedades crónicas, como la diabetes o enfermedades del corazón.^{41,42}

Para contextualizar el impacto de la EPOC sobre la discapacidad, nos basaremos en el ya mencionado modelo de funcionamiento y discapacidad propuesto por la CIF, donde la condición de salud conocida como trastorno o enfermedad sería en este caso la EPOC.³⁸ Respecto a las funciones corporales, incluye tanto las alteraciones pulmonares como extrapulmonares, entre las que destacan la reducción de la función pulmonar, la disminución de la fuerza muscular y la capacidad de ejercicio, las cuales van a generar deficiencias. Como consecuencia de estas deficiencias, se producen dificultades para llevar a cabo actividades diarias, de cuidado personal o movilidad, dando lugar a limitaciones en estas. Siendo en la mayoría de los casos los primeros signos de deterioro funcional y discapacidad.⁴³ La EPOC también genera problemas en la participación en situaciones vitales de ocio y en consecuencia restricciones. Además, esta situación se puede ver agravada o facilitada por los factores contextuales ambientales y personales propios de la persona (figura 2).^{38,44,45}

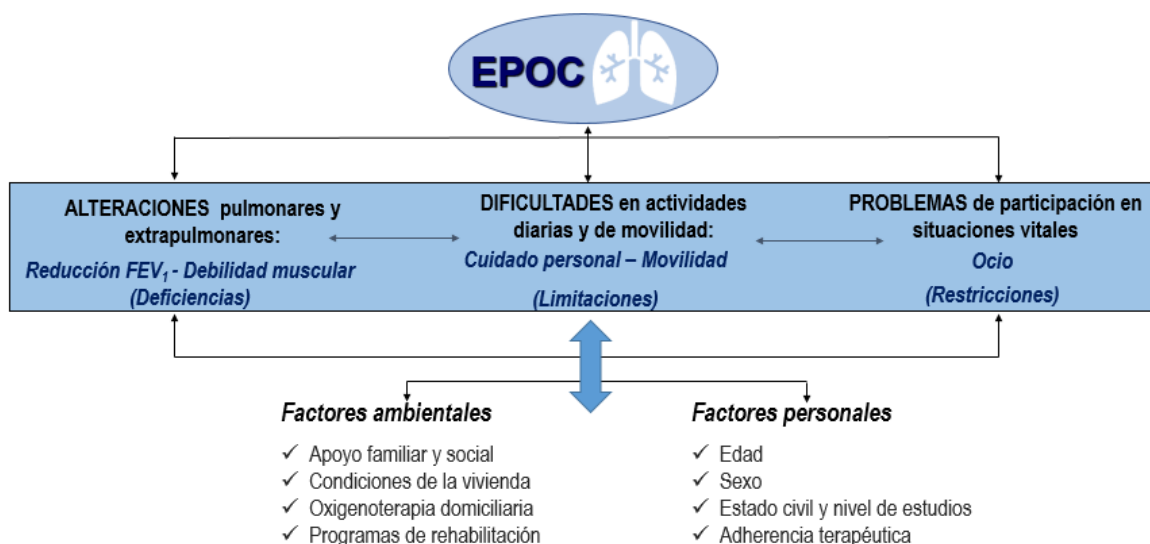


Figura 2. Adaptada de O'Shea et al. Modelo de funcionamiento y discapacidad propuesto por la CIF para contextualizar el impacto de la EPOC.⁴⁵

2.2. Deficiencias y actividades limitadas en la EPOC

Más allá de la alteración de la función pulmonar, investigaciones previas han demostrado que la EPOC está asociada a otras deficiencias no pulmonares, como la disminución de la fuerza de la musculatura esquelética periférica, la reducción del funcionamiento de los miembros inferiores y de la movilidad, así como, un bajo rendimiento durante el ejercicio físico.^{41,45,46} Estos hallazgos son consistentes con la teoría de que el deterioro de la función pulmonar central de la EPOC se traduce en diversos impactos en los sistemas del cuerpo humano (sistema cardiovascular y musculoesquelético, principalmente) en pacientes adultos con EPOC entre los 40 y 65 años de edad.^{23, 41,47}

Una de las principales afectaciones extrapulmonares y determinante de la discapacidad, es la disminución de la fuerza de los músculos esqueléticos como consecuencia de la miopatía, siendo los miembros inferiores los más afectados.⁴⁸ Es probable que la alteración más relevante sea el cambio en la distribución de fibras.⁴⁹ A diferencia de los sujetos normales, los pacientes con EPOC tienen una mayor proporción de fibras tipo II, principalmente tipo IIb, menor proporción de fibras tipo I, disminución en el área promedio de las fibras, así como del número de capilares. Estudios previos indican que las alteraciones de los músculos periféricos en la EPOC se deben a un complejo proceso de origen multifactorial, en el que probablemente participen factores como la hipoxia, la reducción de la capacidad de ejercicio como consecuencia del desentrenamiento, las anomalías nutricionales, los fármacos y el desarrollo de un proceso inflamatorio sistémico.⁴⁸ En la figura 3 se muestra las relaciones entre los factores mencionados con las disfunciones de los músculos periféricos en la EPOC.

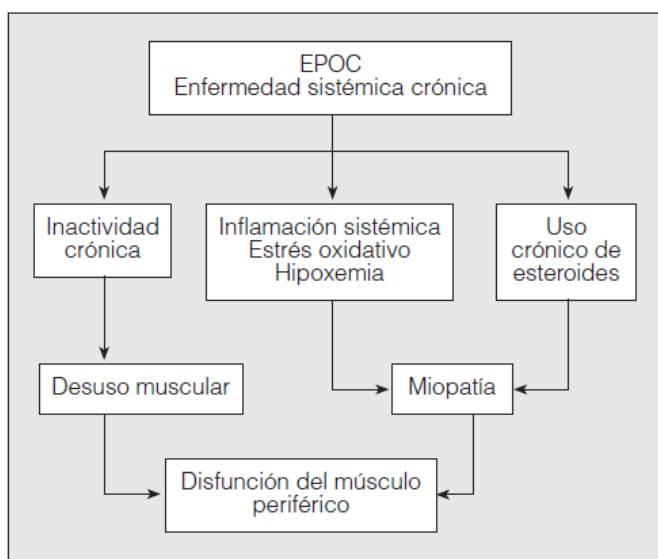


Figura 3. De Casanova et al. Factores relacionados con la disfunción de los músculos periféricos en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).²³

Otras de las deficiencias habituales y que suponen un punto crítico en la enfermedad para el paciente con EPOC es el deterioro de la capacidad de ejercicio.⁴⁶ Esta deficiencia es un indicador importante de la severidad de la EPOC, además limita la facultad para realizar actividades de la vida diaria, y disminuye sustancialmente la calidad de vida.^{50,51} Cabe destacar el test de los 6 minutos marcha (6MM) como una de las medidas más ampliamente utilizadas en la práctica clínica debido a su fiabilidad, seguridad y facilidad de aplicación.^{52,53}

Por otro lado, investigaciones previas han indicado que la EPOC se asocia con limitaciones para llevar a cabo a actividades necesarias para la vida independiente.^{41,54,55} Siendo las actividades de movilidad el tipo de discapacidad más frecuente (13,7%) entre los pacientes con EPOC.⁵⁶ El concepto de movilidad engloba actividades básicas como mantener y cambiar de postura, trasladar y mover objetos y andar y desplazarse.³⁸ La aparición de estas limitaciones son un evento importante en el curso de la enfermedad, ya que afectan negativamente a su independencia. Además, las limitaciones de movilidad representan en sí mismas un factor de riesgo para el desarrollo de nuevas discapacidades en actividades de la vida diaria, como el autocuidado, actividades de ocio y de relaciones sociales.^{41,47}

2.3. Progresión de la discapacidad en la EPOC y factores asociados

A pesar de que la discapacidad es un problema relativamente común en los pacientes con EPOC, es poco conocida su progresión o el impacto que tienen ciertas deficiencias pulmonares y no pulmonares sobre la misma.

Estudios previos han descrito el desarrollo prospectivo de la discapacidad en adultos jóvenes con EPOC. Como señalan Eisner et al, si bien el deterioro de la función pulmonar aumentaba el riesgo longitudinal de discapacidad, el desarrollo de deficiencias no pulmonares como la fuerza muscular, la disnea y la capacidad de ejercicio, así como de limitaciones funcionales en los sistemas corporales alejados del pulmón tenían un mayor impacto en el desarrollo de la discapacidad.⁴⁷ En base a estos hallazgos, se planteó la teoría de que el impacto del deterioro de la función respiratoria sobre las limitaciones en las actividades diarias del paciente con EPOC, podría estar mediado por su efecto inicial sobre los problemas no respiratorios y las actividades de movilidad. Específicamente, Eisner et al. descubrieron que la función pulmonar en pacientes con EPOC estaba relacionada con la fuerza del músculo esquelético, el rendimiento del ejercicio, el funcionamiento de las extremidades inferiores y las limitaciones de movilidad autoinformadas.⁴⁷ Estos autores muestrearon intencionalmente adultos no ancianos entre 40 y 65 años; por lo tanto, no está claro si estas asociaciones se mantienen en pacientes de edad avanzada con EPOC.

Estos resultados requieren un cambio de paradigma en la EPOC, puesto que la evaluación y el tratamiento de la obstrucción de las vías aéreas, que han sido los pilares

del tratamiento, no son suficientes para prevenir el desarrollo de discapacidad relacionada con la EPOC.

Sin embargo, la progresión de estas deficiencias no pulmonares en el paciente con EPOC y su impacto sobre la discapacidad permanece en gran parte sin estudiar. La prueba de los 6 minutos marcha (6MM) es uno de los test más usados para medir la capacidad de ejercicio en pacientes con EPOC, ya que evalúa las respuestas globales e integradas del componente pulmonar, cardiovascular y muscular y refleja el nivel de ejercicio funcional para las actividades físicas diarias.^{2,57} Además, se ha demostrado que un bajo rendimiento en la prueba de los 6MM (andar menos de 350 metros) se ha asociado con un incremento significativo de la mortalidad y a un alto riesgo de exacerbaciones futuras.^{58,59} Dada la relevancia pronóstica del bajo rendimiento en la prueba de los 6MM (<350 m), varios estudios han analizado su evolución a lo largo del tiempo utilizando la distancia media caminada en metros;^{57,59} así como diversos factores pulmonares y no pulmonares que podrían determinar dicho estado transversalmente.^{60,61} Otros estudios han determinado que la prevalencia del bajo rendimiento en la prueba de los 6MM es superior al 41,0% en los pacientes con EPOC.⁶⁰ A pesar de la elevada frecuencia del bajo rendimiento en los 6MM y su impacto negativo en los pacientes con EPOC, se sabe poco sobre la estabilidad de este estado a lo largo del tiempo, a pesar de ser un punto de corte con gran relevancia pronóstica⁶² y qué factores podrían usarse para predecir un bajo rendimiento de 6MM.

Algunos estudios transversales han proporcionado evidencia de que factores pulmonares como la disnea, el estado de salud y la presencia de síntomas depresivos son determinantes del bajo rendimiento de los 6MM.^{60,63} Sin embargo, su relevancia a nivel longitudinal podría diferir ampliamente. Además, el impacto de los factores no pulmonares (por ejemplo, la fuerza muscular periférica o las actividades de movilidad) sobre un bajo rendimiento en los 6MM hasta el momento se desconoce. Por lo que, el conocimiento de la capacidad predictiva de algunos de estos factores modificables que han demostrado ser relevantes para la progresión de la discapacidad adquieren una gran importancia en la evaluación del paciente con EPOC.

Amplitud y trabajo de tesis

El objetivo general de este proyecto de investigación es determinar el impacto que tienen las deficiencias pulmonares y no pulmonares sobre el estado y progresión de la enfermedad y la discapacidad en los pacientes con EPOC, así como los factores que pueden condicionar el curso de la progresión, tanto de la enfermedad como de la discapacidad.

La primera parte de esta tesis se centra en análisis de la frecuencia de las transiciones entre los diferentes grupos diagnósticos propuestos por la clasificación GOLD 2011, así como, determinar la capacidad predictiva de diversos factores pulmonares y no

pulmonares sobre un empeoramiento en estas transiciones (aumento de la gravedad de la enfermedad), entre pacientes con EPOC seguidos durante 2 años.

La segunda parte de la presente tesis presenta el impacto que el deterioro de la función pulmonar puede tener sobre diferentes deficiencias no respiratorias y limitaciones en actividades de movilidad asociadas a la enfermedad, en población anciana con EPOC.

La tercera y última parte de esta tesis describe la estabilidad del bajo y aceptable rendimiento de la prueba de los 6 minutos marcha, entre pacientes con EPOC seguidos durante 2 años. También pretende determinar qué factores no pulmonares son predisponentes de tener un bajo rendimiento en la prueba de los 6 minutos marcha (andar menos de 350 metros) a los 2 años.

Introducción general: Referencias.

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) [página web]. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD, Global Initiative

- for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2020. Disponible en: <https://goldcopd.org/gold-reports/> Acceso 21 de Marzo, 2020.
2. 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.
 3. Agustí A, Macnee W. The COPD control panel: towards personalised medicine in COPD. *Thorax.* 2013;68(7):687-690.
 4. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PMA, et al. 2001. 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,* 163:1256–76.
 5. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J.* 2006;27(2):397-412.
 6. GBD 2016 Mortality Collaborators. Global, regional, and national under-5 mortality, adult mortality, age-specific mortality, and life expectancy, 1970-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet.* 2017;390(10100):1084-1150.
 7. Chapman KR, Mannino DM, Soriano JB, et al. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2006;27(1):188–207.
 8. Mannino DM. Epidemiology and global impact of chronic obstructive pulmonary disease. *Semin Respir Crit Care Med.* 2005;26(2):204–210.

9. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, et al. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2006;28:523-532.
10. Sobradillo-Peña VS, Miravittles M, Gabriel R, et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest*. 2000;118:981-989.
11. Miravittles M, Soriano JB, García-Río F, et al. Prevalence of COPD in Spain: Impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax*. 2009;64:863-8.
12. Soriano JB, Ancochea J, Miravittles M, et al. Recent trends in COPD prevalence in Spain: a repeated cross-sectional survey 1997- 2007. *Eur Respir J*. 2010;36:758-765.
13. Alvarez-Sala J, Cimas E, Masa J et al. Recommendations for the care of the patient with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Bronconeumol* 2001; 37: 269–78.
14. Alfageme I, de Lucas P, Ancochea J, et al. 10 Years After EPISCAN: A New Study on the Prevalence of COPD in Spain -A Summary of the EPISCAN II Protocol. Nuevo estudio sobre la prevalencia de la EPOC en España: resumen del protocolo EPISCAN II, 10 años después de EPISCAN. *Arch Bronconeumol*. 2019;55(1):38-47.
15. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Mortalidad. España y comunidades autónomas. Mortalidad por causas y sexo (1980-2016). Disponible en: <http://raziel.cne.isciii.es/grafs/consulta.php>
16. Soriano JB, Rojas-Rueda D, Alonso J, et al. The burden of disease in Spain: Results from the Global Burden of Disease 2016. La carga de enfermedad en España:

- resultados del Estudio de la Carga Global de las Enfermedades 2016. *Med Clin (Barc)*. 2018;151(5):171-190.
17. 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 13.05.2020].
18. Instituto Nacional de Estadística. Estadística de defunciones según la causa de muerte. Disponible en: <http://www.ine.es/> [acceso 20.06.2020].
19. Raziel: Mortalidad por todas las causas. Área de Análisis Epidemiológico y Situación de Salud. Disponible en: <http://193.146.50.130/raziel.php> [acceso 10.06.2020].
20. Rodriguez Gonzalez-Moro JM, de Lucas Ramos P, Izquierdo Alonso JL, et al. Impact of COPD severity on physical disability and daily living activities: EDIP-EPOC I and EDIP-EPOC II studies. *Int J Clin Pract*. 2009;63 (5):742-750.
21. Estrategia Nacional en EPOC del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Política Social. [Consultado Marzo 2020]. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/frmJornadaEpoc.htm>
22. de Miguel Diez J, Carrasco Garrido P, García Carballo M, et al. Determinants and predictors of the cost of COPD in primary care: a Spanish perspective. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2008;3(4):701-712.
23. Casanova C, de Torres JP, Montes de Oca M. Aspectos sistémicos y factores pronósticos. *Arch Bronconeumol*. 2007; 43(3): 25-34.
24. Agusti A, Calverley P, Celli B, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 2010;11:122–36.

25. Agustí A. Chronic obstructive pulmonary disease: beyond the forced expiratory manoeuvre. *Respiration* 2008;75:136–7.
26. Agustí A, Edwards LD, Celli B, et al. Characteristics, stability and outcomes of the 2011 GOLD COPD groups in the ECLIPSE cohort. *Eur Respir J.* 2013;42(3):636–646.
27. Rieger-Reyes C, García-Tirado FJ, Rubio-Galán FJ, et al. Classification of chronic obstructive pulmonary disease severity according to the new Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2011 guidelines: COPD assessment test versus modified Medical Research Council scale. *Arch Bronconeumol.* 2014;50(4):129-134.
28. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, et al. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 2008; 32(4): 962-9.
29. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J.*1977;1:1645–8.
30. Borràs-Santos A, Garcia-Aymerich J, Soler-Cataluña JJ, et al. Determinants of the Appearance and Progression of Early-Onset Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Young Adults. A Case-Control Study with Follow-up. *Arch Bronconeumol.* 2019;55(6):312-318.
31. Burrows B. An overview of obstructive lung diseases. *Med Clin North Am.*1981;65:455–71.8.
32. Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD, et al. Changes in forced expiratory volume in 1 second overtime in COPD. *N Engl J Med.*2011;365:1184–92.

33. Rennard SI, Vestbo J. Natural histories of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5(9):878-883.
34. Casanova C, Marin JM, Martinez-Gonzalez C, et al. New GOLD classification: longitudinal data on group assignment. *Respir Res.* 2014;15(1):3.
35. Le LAK, Johannessen A, Hardie JA, et al. Prevalence and prognostic ability of the GOLD 2017 classification compared to the GOLD 2011 classification in a Norwegian COPD cohort. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019;14:1639–1655.
36. Rennard SI, Drummond MB. Early chronic obstructive pulmonary disease: definition, assessment, and prevention. *Lancet.* 2015;385(9979):1778-1788.
37. 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.
38. Organización mundial de la salud. Clasificación internacional del funcionamiento, de la discapacidad y de la salud: CIF. Ginebra; 2001.
39. Jemal A, Ward E, Hao Y, et al. Trends in the leading causes of death in the United States, 1970-2002. *JAMA.* 2005; 294 (10): 1255 - 1259.
40. GBD 2015 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet.* 2016;388(10053):1603–1658.
41. Eisner MD, Iribarren C, Blanc PD, et al. Development of disability in chronic obstructive pulmonary disease: beyond lung function. *Thorax.* 2011; 66(2): 108-114.

42. Eisner MD, Yelin EH, Trupin L, et al. The Influence of Chronic Respiratory Conditions on Health Status and Work Disability. *Am J Public Health* 2002;92:1506-13.
43. Studenski S, Perera S, Wallace D, et al. Physical performance measures in the clinical setting. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51(3):314–322.
44. Cruz J, Marques A, Jácome C, et al. Global functioning of COPD patients with and without functional balance impairment: an exploratory analysis based on the ICF framework. *COPD.* 2015; 12(2): 207-16.
45. O'Shea SD, Taylor NF, Paratz J. Peripheral muscle strength training in COPD: a systematic review. *Chest.* 2004; 126(3): 903-14.
46. Waschki B, Kirsten A, Holz O, et al. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. *Chest.* 2011;140(2):331-342.
47. 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):1090–1101.
48. Gosselink R, Troosters T, Decramer M. Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 153(3): 976-80.
49. Patel MS, Mohan D, Andersson YM, et al. Phenotypic characteristics associated with reduced short physical performance battery score in COPD. *Chest.* 2014; 145(5): 1016-24.
50. Bossenbroek L, deGreef MH, Wempe JB, et al. Daily physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *COPD* 2011;8:306–19.

51. Cote CG, Casanova C, Marin JM, et al. Validation and comparison of reference equations for the 6-min walk distance test. *Eur Respir J* 2008;31:571–8.
52. Enright PL, McBurnie MA, Bittner V, et al. The 6-min walk test: A quick measure of functional status in elderly adults. *Chest* 2003, 123, 387–398.
53. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS Statement: Guidelines for the six-minute walk test. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002, 166, 111–117.
54. Isoaho R, Puolijoki H, Huhti E, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and self-maintaining functions in the elderly -a population-based study. *Scand J Prim Health Care* 1995;13:122-7.
55. Okubadejo AA, O’Shea L, Jones PW, et al. Home assessment of activities of daily living in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease on long-term oxygen therapy. *Eur Respir J* 1997;10:1572-5.
56. Djibo DA, Goldstein J, Ford JG. Prevalence of disability among adults with chronic obstructive pulmonary disease, Behavioral Risk Factor Surveillance System 2016-2017. *PLoS One.* 2020;15(2):e0229404.
57. Casanova C, Cote CG, Marin JM, et al. The 6-min walking distance: Long-Term follow up in patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2007, 29, 535–540.
58. Spruit MA, Polkey MI, Celli B, et al. Predicting outcomes from 6-Minute walk distance in chronic obstructive pulmonary disease. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2012, 13, 291–297.

59. Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, et al. 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.
60. Spruit MA, Watkins ML, Edwards LD, et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) study investigators. Determinants of poor 6-min walking distance in patients with COPD: The ECLIPSE cohort. *Respir. Med.* 2010, 104, 849–857.
61. Rausch-Ostho AK, Kohler M, Sievi NA, et al. Association between peripheral muscle strength, exercise performance, and physical activity in daily life in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Multidiscip. Respir. Med.* 2014, 9, 37.
62. Perez T, Deslée G, Burgel PR, et al. Predictors in routine practice of 6-min walking distance and oxygen desaturation in patients with COPD: impact of comorbidities. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019;14:1399-1410. Published 2019 Jul 2.
63. Brown CD, Benditt JO, Sciruba FC, et al. Exercise testing in severe emphysema: Association with quality of life and lung function. *COPD* 2008, 5, 117–124.

Capítulo 2

RESUMEN GLOBAL

RESUMEN GLOBAL

1. Objetivos

Los objetivos generales de la presente tesis son los siguientes:

1. Determinar la frecuencia de las transiciones entre los grupos de la clasificación GOLD 2011, y explorar varios factores no pulmonares como posibles predictores de empeoramiento, entre pacientes con EPOC seguidos durante 2 años.
2. Determinar el impacto del deterioro de la función pulmonar sobre las deficiencias no respiratorias y las limitaciones en las actividades de movilidad en población anciana con EPOC.
3. Describir la estabilidad del bajo y aceptable rendimiento de la prueba de los 6 minutos marcha en pacientes con EPOC seguidos durante 2 años.
4. Explorar qué factores no pulmonares pueden predecir un bajo rendimiento en la prueba de 6MM en pacientes con EPOC seguidos durante 2 años.

2. Método

2.1. Diseño y participantes

Se realizó un estudio longitudinal en la Unidad de Neumología del Hospital Clínico Morales Meseguer en Murcia. Durante el periodo comprendido entre Enero de 2015 y Enero de 2016 se reclutó una muestra consecutiva de pacientes. Los criterios de inclusión y exclusión de los pacientes con EPOC fueron los siguientes:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
✓ Adultos entre 40 y 80 años.	○ Patología cardíaca inestable durante los 4 meses previos al inicio del estudio.
✓ Diagnóstico de EPOC*.	○ Déficit cognitivo significativo (Mini-mental State Examination de <20).
✓ Situación estable (no exacerbación en los 6 meses previos al inicio del estudio).	○ Incapacidad para caminar.

*El diagnóstico y la clasificación de la limitación al flujo aéreo se realizaron según las directrices de la Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD).¹ Diagnóstico de EPOC: cociente FEV₁/FVC postbroncodilatador <0.7. Gravedad de la limitación al flujo aéreo: porcentaje del FEV₁ postbroncodilatador respecto al valor teórico: [leve]: FEV₁ ≥ 80%, [moderado]: 50% ≤ FEV₁ <80%, [grave]: 30% ≤ FEV₁ < 50%, [muy grave]: FEV₁ <30%)

En una primera fase, los potenciales sujetos elegibles se identificaron mediante el sistema de registro informático del hospital. Tras un primer cribado mediante revisión de su historia, las personas potencialmente elegibles fueron contactadas y un neumólogo valoró los criterios de elegibilidad. Si los cumplían se les explicaba el estudio y, los pacientes interesados en participar firmaban el consentimiento informado y se les realizaba un primer examen de valoración.

En base al cumplimiento de los criterios de elegibilidad, una muestra de 137 sujetos participó en el estudio. Se seleccionó una submuestra de 110 sujetos, con una edad comprendida entre los 60 y 80 años, para el estudio del impacto del deterioro de la función pulmonar sobre las deficiencias no respiratorias y las limitaciones en las actividades de movilidad en población anciana con EPOC.

2.2. Recogida de información

Se recogieron datos sociodemográficos, clínicos y pulmonares y no pulmonares, tanto al inicio del estudio (T0) como en las posteriores visitas anuales de seguimiento (T1 y T2). Las variables sociodemográficas que se incluyeron fueron la edad, el sexo y el nivel educativo. Las variables clínicas y pulmonares se obtuvieron de las historias clínicas de los pacientes, entrevistas y valoraciones clínicas e incluyeron la historia de tabaquismo, el número de exacerbaciones en el año anterior (tanto moderadas,

cuando requerían el uso de corticoides y/o antibióticos, como graves, cuando requerían hospitalización), el número de comorbilidades mediante el índice funcional de comorbilidades,² y pruebas espirométricas de acuerdo a la normativa de la American Thoracic Society.³ También se utilizaron cuestionarios auto-administrados como el CAT (COPD Assessment Test) para medir la percepción del estado de salud,⁴ la escala mMRC (modified Medical Research Council) para la disnea,⁵ y la escala de ansiedad y depresión HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale).⁶ Adicionalmente, los pacientes fueron clasificados según la iniciativa GOLD de 2011 en cuatro grupos diagnósticos (A, B, C y D) en función del grado de severidad de la enfermedad.¹

En relación a las variables no pulmonares, se requirió a los pacientes que realizasen diferentes pruebas: la *Short Physical Performance Battery* (SPPB), los tests de fuerza y de tolerancia al ejercicio. Finalmente, se recopiló información relativa a sus limitaciones en actividades de movilidad. La SPPB se realizó según el protocolo descrito por Guralnick et al y 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.^{7,8} Puntuaciones menores o iguales a 3 en el test 4MGS y menores o iguales a 2 en el test 5STS indican un bajo rendimiento funcional.⁹ Se realizaron tests de fuerza para valorar la fuerza isométrica del grupo muscular cuádriceps, de la musculatura del codo y de la musculatura de prensión de la mano. Todos ellos se midieron mediante dinamometría manual, basados

en protocolos descritos previamente.¹⁰⁻¹³ La tolerancia 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.^{14,15} Una distancia caminada inferior a 350 metros en dicho test es indicativo de un bajo rendimiento.¹⁶ También se obtuvo el índice BODE, compuesto por el índice de masa corporal calculado a partir del peso y la altura (kg/m^2), la obstrucción al flujo aéreo, la disnea y la tolerancia al ejercicio.¹⁷

Para medir las limitaciones en las actividades de movilidad se utilizó el cuestionario auto-administrado descrito por Sternfeld et al,¹⁸ que evalúa el grado de dificultad para realizar diez tareas incluidas en diferentes dominios de movilidad de la Clasificación Internacional del Funcionamiento, de la Discapacidad y de la Salud (CIF);¹⁹ 5 pertenecientes al dominio «cambiar y mantener la posición del cuerpo» y las 5 tareas restantes al dominio «andar y moverse».²⁰

2.3. *Análisis Estadístico*

Se llevaron a cabo una serie de análisis estadísticos con el programa estadístico SPSS versión 24.0 (IBM SPSS, Chicago, IL, USA). Para el objetivo 1 obtuvimos las frecuencias absolutas y relativas de cada grupo GOLD al inicio del estudio y durante el seguimiento de 2 años, y de cada categoría de transición anual y no transición, utilizando la clasificación GOLD 2011. Una transición se definió como un cambio en un grupo de la GOLD entre un año y el siguiente. Además, las transiciones también se

clasificaron en dos patrones: empeoramiento (aumento de la gravedad de la enfermedad) o mejora (disminución de la gravedad). Las no transiciones se clasificaron como un estado estable. Para evaluar las variables no pulmonares como posibles factores predictores de un empeoramiento en la GOLD 2011, utilizamos modelos de regresión ajustados por variables sociodemográficas, clínicas y pulmonares utilizando ecuaciones de estimación generalizadas.

Para responder al objetivo 2, se utilizaron estadísticos descriptivos para caracterizar la submuestra de pacientes ancianos con EPOC. La asociación entre la función pulmonar (v. dependiente) y las deficiencias no respiratorias y limitaciones en las actividades de movilidad fue determinada mediante análisis de regresión logística.

Finalmente, para los objetivos 3 y 4, se utilizó como medida de resultado la estabilidad del rendimiento en los 6MM y caminar menos de 350 metros (bajo rendimiento) a los dos años, respectivamente. Se utilizaron estadísticos descriptivos para caracterizar a toda la población del estudio, así como para describir la estabilidad del bajo y aceptable rendimiento en la prueba de los 6MM. Se usaron análisis de regresión logística multivariante para evaluar la capacidad predictiva de varios factores pulmonares y no pulmonares de un bajo rendimiento en los 6MM a los 2 años. En una primera fase, se analizaron los factores pulmonares y clínicos, ajustados por la edad, sexo, peso, altura y rendimiento al inicio del estudio en los 6MM. En una segunda fase, se exploraron las

variables no pulmonares ajustadas cada una de ellas por los factores pulmonares y clínicos que habían sido significativos en la primera fase.

3. Resultados

La muestra de 137 pacientes tenía una media de edad de 66,9 años, un 87,6% eran hombres y el 29.9% eran fumadores actuales. La distribución de la gravedad basal de la EPOC según la GOLD 2011 fue de: 24 pacientes (17.5%) en el grupo A, 22 (16.1%) en el grupo B, 12 (8.8%) en el grupo C y 79 (57.7%) en el grupo D. El 40.1% de los pacientes mostraron un bajo rendimiento en la prueba de los 6MM (<350m) al inicio del estudio. Y el porcentaje medio de actividades de movilidad limitadas fue del 21,6%.

Durante el seguimiento, 127 pacientes (92.7%) permanecieron en el estudio en T1, y 119 (86.9%) en T2. Entre los pacientes perdidos durante el seguimiento en T2, 6 (4,3%) fallecieron, 8 (5,8%) abandonaron debido al cáncer de pulmón y 4 (2,9%) decidieron no continuar. Los pacientes perdidos durante el seguimiento no difirieron significativamente de los que continuaron durante todo el estudio.

Con respecto a la frecuencia de transición de los grupos GOLD 2011, durante los dos años de seguimiento del estudio se produjeron 246 oportunidades anuales de transición. De estas, 39 fueron transiciones hacia un empeoramiento de la enfermedad, 47 fueron transiciones hacia un estado de mejora y 160 fueron no transiciones, es decir,

no cambiaron de estado. Los grupos A y D fueron los más estables (65,9% y 77% de pacientes permanecieron en el mismo grupo, respectivamente), mientras que los grupos B y C mostraron una mayor variabilidad temporal.

Los factores predictores asociados positivamente a un empeoramiento en la GOLD 2011 fueron el índice BODE (Odds Ratio (OR), 1.20; Intervalo de Confianza (IC) del 95%, 1.00–1.44) y las actividades de movilidad limitadas (OR, 1.02; IC del 95%, 1.00–1.05), mientras que la fuerza del cuádriceps fue un factor inversamente asociado, es decir, por cada kilogramo que aumentaba la fuerza de cuádriceps se reducía la probabilidad de tener un empeoramiento en la GOLD 2011 en un 13% (OR, 0.87; 95% CI, 0.76–0.99).

En relación al segundo objetivo, indicar que la submuestra de 110 pacientes ancianos con EPOC tuvo una edad media de 70 años, el 90% eran hombres y el 28,2% eran fumadores actuales. La mayoría de sujetos pertenecían al grupo de D de la clasificación GOLD (58,2%). Y el porcentaje medio de actividades de movilidad limitadas fue del 43,67%.

En estos 110 pacientes ancianos, observamos que un mayor deterioro de la función pulmonar se asociaba con una menor distancia caminada durante la prueba de los 6MM, puntuaciones más bajas en la SPPB y un mayor porcentaje de actividades de movilidad limitadas ($p < 0.05$). Es decir, por cada litro que disminuía el FEV₁ la distancia media caminada en la prueba de los 6MM se reducía en 82.86 metros (IC del 95%, -116,62,

-49,11), y la puntuación en el SPPB se reducía en un 1,11 puntos (IC al 95%, -1,98, -0,24). Sin embargo, el porcentaje de actividades de movilidad limitadas aumentaba en un 13,24% por cada litro que disminuía el FEV₁ (IC del 95%, 0,15, 26,33).

También se determinó que el impacto del FEV₁ fue diferente según fuera el tipo de actividad. Así, en aquellos pacientes que reducían su FEV₁ en un litro tenían una mayor probabilidad de presentar limitación en las siguientes actividades: transportar objetos de menos de 4.54 kg (OR: 7,17), subir y bajar un tramo de escaleras (OR: 8,56) y caminar dos o tres manzanas (OR:4,50). No hayamos una relación estadística clara entre el deterioro de la función pulmonar y la fuerza isométrica de la musculatura esquelética.

Respecto a los dos últimos objetivos, relativos a la estabilidad del rendimiento en la prueba de los 6MM, obtuvimos que el bajo rendimiento (<350m) se mantuvo estable a los dos años para el 67,4% de los pacientes, mientras que el 32,6% cambiaron a un rendimiento aceptable. De forma similar, el 74,3% de los pacientes que comenzaron con un rendimiento aceptable (≥350m) no cambiaron, mientras que el 25,3% pasaron a tener un bajo rendimiento a los dos años.

El 5STS, el porcentaje de actividades de movilidad limitadas, la fuerza de cuádriceps y el estado basal del rendimiento en los 6MM fueron factores predictores de un bajo rendimiento en los 6MM a los 2 años. Según los modelos de regresión

multivariante, aquellos pacientes con un 5STS ≤ 2 (OR, 2,80; IC del 95%, 1.10–7.10) tenían un 2,80 más de probabilidades de tener un bajo rendimiento (<350m) en la prueba de los 6MM a los 2 años. En el mismo sentido, un incremento del 10% en las actividades de movilidad limitadas aumentaba en un 2% la probabilidad de tener un bajo rendimiento en los 6MM (OR = 1,02; IC del 95%: 0,99-1,06) y de un 17% por cada kilogramo de fuerza perdido en el músculo cuádriceps (OR = 0,85; IC del 95%: 0,71 – 1,01). Finalmente, aquellos pacientes que presentaban un bajo rendimiento basal tenían 4,64 más de probabilidades de seguir teniéndolo a los dos años (OR, 4.64; IC 95%, 1.88–11.43).

4. Conclusiones

1. Aproximadamente un tercio de los pacientes de los grupos A, B y C presentan transiciones anuales de empeoramiento hacia otros grupos diagnósticos más graves en la clasificación GOLD 2011. En contrapartida, alrededor de una quinta parte de los pacientes de los grupos B, C y D, que son susceptibles de mejorar, presentan transiciones de mejora. En líneas generales, existen una mayor proporción de transiciones de empeoramiento que de mejora.
2. Los factores no pulmonares que predisponen a tener anualmente un empeoramiento hacia un estado más grave de la GOLD 2011 son: tener baja fuerza del cuádriceps, un alto número de actividades de movilidad limitadas y una mayor puntuación en el índice BODE.

3. El deterioro de la función pulmonar (FEV₁) de los pacientes ancianos con EPOC está asociado con una disminución en la distancia caminada en la prueba de los 6MM y el SPPB, y con un aumento en las actividades de movilidad limitadas.
4. La mayoría de los pacientes con EPOC mantienen bianualmente estable su rendimiento en la prueba de los 6MM. No obstante, en un tercio se muestran dinámicas de cambio relevantes, tanto negativas (hacia un bajo rendimiento inferior a los 350 m) como positivas.
5. Los pacientes más predisponentes a ofrecer bianualmente un bajo rendimiento en la prueba de los 6MM son aquellos con menor fuerza en el cuádriceps, bajo rendimiento en la prueba 5STS y con mayor número de actividades de movilidad limitadas.

Resumen global: Referencias

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) [homepage on the Internet]. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2020. Disponible en: <https://goldcopd.org/gold-reports/> Acceso 21 de Marzo, 2020.
2. Kabboord AD, Van Eijk M, Van Dingenen L, et al. Reliability and usability of a weighted version of the functional comorbidity index. Clin Interv Aging. 2019;11(14):289–299.

3. Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general U. S Population Am J Respir Crit Care Med. 1999;159:179–187.
4. Mahler D, Wells C. Evaluation of clinical methods for rating dyspnea. Chest. 1988;93(3):580–586.
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. Herrero MJ, Blanch J, Peri JM et al. A validation study of the hospital anxiety and depression scale (HADS) in a Spanish population. Gen. Hosp. Psychiatry. 2003, 25, 277–283.
7. 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 11 Marzo, 2019.
8. 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.
9. 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):e4740.

10. Taylor N, Dodd K, Graham HK. Test retest reliability of hand-held dynamometric strength-testing for young people with cerebral palsy. *Arch Phys Med Rehabil* 2004; 85:77±80.
11. Damiano D, Abel M. Functional outcomes of strength training in spastic cerebral palsy. *Arch Phys Med Rehabil* 1998; 79:119-125.
12. Mathiowetz V, Weber K, Volland G, et al. Reliability and validity of grip and pinch strength evaluations. *J Hand Surg Am* 1984; 9:222-226.
13. 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.
14. Celli, B.R.; 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.
15. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS Statement: Guidelines for the six-minute walk test. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002, 166, 111–117.
16. Spruit, MA, Polkey MI, Celli B, et al. Predicting outcomes from 6-Minute walk distance in chronic obstructive pulmonary disease. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2012, 13, 291–297.
17. 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.

18. Sternfeld B, Ngo L, Satariano WA, et al. Associations of body composition with physical performance and self-reported functional limitation in elderly men and women. *Am J Epidemiol* 2002; 56:110-121.
19. Organización mundial de la salud. Clasificación internacional del funcionamiento, de la discapacidad y de la salud: CIF. Ginebra; 2001.
20. Sánchez-Martínez MP, Bernabeu-Mora R, García-Vidal JA, et al. Estructura y propiedades métricas de un cuestionario para medir discapacidad en las actividades de movilidad en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (cuestionario DIAMO-EPOC). *Rehabilitacion (Madr)*. 2019;53(4):232-239.

Capítulo 3

ARTÍCULOS

**“2011 GOLD Stages of COPD:
Transitions, Predictor Factors
and Comparison with 2017 GOLD
Stages”**

2011 GOLD Stages of COPD: Transitions, Predictor Factors and Comparison with 2017 GOLD Stages.

Revista

International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.

Abstract

Background: Despite wide use of the Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD) 2011, little is known about between-stage transitions and what factors predict worsening transitions in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Objective: To investigate the transition frequency between GOLD 2011 stages among patients with stable COPD over a 2-year follow-up, to identify potential non-pulmonary predictor factors for worsening transitions, and to compare transition frequencies between GOLD 2011 stages and the new GOLD 2017 stages.

Patients and Methods: We prospectively included 137 patients with stable COPD (mean age, 66.9 ± 8.3 years). GOLD 2011 and GOLD 2017 stages were measured at baseline, 1-year follow-up, and 2-year follow-up. To evaluate non-pulmonary variables as potential predictors of worsening transitions, we used regression models adjusted for sociodemographic,

clinical, and pulmonary variables using generalized estimating equations.

Results: The study period included 246 opportunities for transition, and 39 worsening transitions occurred within GOLD 2011 stages. Predictors of worsening transitions included BODE index (OR, 1.20; 95% CI, 1.00–1.44), quadriceps strength (OR, 0.87; 95% CI, 0.76–0.99), and limited mobility activities (OR, 1.02; 95% CI, 1.00–1.05). The frequency of worsening transitions for stages B and C differed between GOLD 2011 and GOLD 2017. Stages A and D were the most stable in both classifications.

Conclusion: Non-pulmonary factors predicted worsening transitions among the GOLD 2011 stages of COPD severity. The choice of GOLD 2011 versus GOLD 2017 may influence transition identification, especially for stages B and C.

Dirección Url

<https://www.dovepress.com/2011-gold-stages-of-copd-transitions-predictor-factors-and-comparison--peer-reviewed-article-COPD>

“Mobility limitations related to reduced pulmonary function among aging people with chronic obstructive pulmonary disease”

Mobility limitations related to reduced pulmonary function among aging people with chronic obstructive pulmonary disease.

Revista

PLOS ONE

Abstract

Background: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a major cause of disability. We aimed to analyse the impact of reduced pulmonary function on non-respiratory impairments and mobility activity limitations in an elderly population with COPD and to elucidate which specific limitations on mobility are related to reduced pulmonary function

Methods: Cross-sectional study of 110 patients with COPD, recruited from public and university hospital. The effect of impaired pulmonary function on the risk of non-respiratory impairments and mobility limitations was analysed using validated measures, including: the 6-Minute Walk Test (6MWT), skeletal muscle strength, the Short Physical Performance Battery (SPPB), and self-reported mobility questionnaire. Multivariate analysis was used to control for confounders such as age, sex, height, education, and cigarette smoking.

Results: Greater impairment of pulmonary function was associated with less distance walked during the 6MWT, poorer SPPB scores, and greater risk of self-reported mobility limitations ($p < 0.05$). Lower forced expiratory volume in 1 s was also associated with a

greater risk of limitations in carrying items under 10 pounds (4.54 kg), walking alone up and down a flight of stairs, and walking two or three neighbourhood blocks. There was no clear statistical relationship between pulmonary function impairment and skeletal muscle strength.

Conclusions: Impaired pulmonary function was associated with the 6MWT score and limitations on performance-based and self-reported mobility activities, but not with skeletal muscle strength among elderly COPD patients.

Dirección Url

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0196152>

**“Stability and Predictors of Poor 6-
min Walking Test
Performance over 2 Years in Patients
with COPD”**

Stability and Predictors of Poor 6-min Walking Test Performance over 2 Years in Patients with COPD.

Revista

Journal of Clinical Medicine

Abstract

Poor performance in the 6-min walk test (6MWT < 350 m) is an important prognostic indicator of mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Little is known about the stability of this state over time and what factors might predict a poor 6MWT performance. To determine the stability of 6MWT performance over a 2-year period in COPD patients participating in annual medical follow-up visits, and to assess the ability of several clinical, pulmonary, and non-pulmonary factors to predict poor 6MWT performance, we prospectively included 137 patients with stable COPD (mean age, 66.9 ± 8.3 years). The 6MWT was scored at baseline and 2-year follow-up. To evaluate clinical, pulmonary, and non-pulmonary variables as potential predictors of poor 6MWT performance, we used multiple logistic regression models adjusted for age, sex, weight, height, and 6MWT performance at baseline. Poor 6MWT performance was stable over 2 years for 67.4% of patients. Predictors of poor 6MWT performance included a five-repetition sit-to-stand test score ≤ 2 (OR, 3.01; 95% CI, 1.22–7.42), the percentage of mobility activities with limitations (OR, 1.03; 95% CI, 1.00–1.07),

and poor 6MWT performance at baseline (OR, 4.64; 95% CI, 1.88–11.43). Poor 6MWT performance status was stable for the majority of COPD patients. Lower scores on the five-repetition sit-to-stand test and a higher number of mobility activities with limitations were relevant predictors of poor 6MWT performance over 2 years. Prognostic models based on these non-pulmonary factors can provide non-inferior discriminative ability in comparison with prognostic models based on only pulmonary factors.

Dirección Url

<https://www.mdpi.com/2077-0383/9/4/1155>

Capítulo 4

REFERENCIAS POR ORDEN ALFABÉTICO

1. Agustí A. Chronic obstructive pulmonary disease: beyond the forced expiratory manoeuvre. *Respiration* 2008;75:136–7.
2. Agustí A, Calverley P, Celli B, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 2010;11:122–36.
3. Agustí A, Edwards LD, Celli B, et al. Characteristics, stability and outcomes of the 2011 GOLD COPD groups in the ECLIPSE cohort. *Eur Respir J.* 2013;42(3):636–646.
4. Agustí A, Macnee W. The COPD control panel: towards personalised medicine in COPD. *Thorax.* 2013;68(7):687-690.
5. Alvarez-Sala J, Cimas E, Masa J et al. Recommendations for the care of the patient with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Bronconeumol* 2001; 37: 269–78.
6. Alfageme I, de Lucas P, Ancochea J, et al. 10 Years After EPISCAN: A New Study on the Prevalence of COPD in Spain -A Summary of the EPISCAN II Protocol. Nuevo estudio sobre la prevalencia de la EPOC en España: resumen del protocolo EPISCAN II, 10 años después de EPISCAN. *Arch Bronconeumol.* 2019;55(1):38-47.
7. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS Statement: Guidelines for the six-minute walk test. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002, 166, 111–117.
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):e4740.

9. Borràs-Santos A, Garcia-Aymerich J, Soler-Cataluña JJ, et al. Determinants of the Appearance and Progression of Early-Onset Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Young Adults. A Case-Control Study with Follow-up. *Arch Bronconeumol*. 2019;55(6):312-318.
10. Bossenbroek L, deGreef MH, Wempe JB, et al. Daily physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *COPD* 2011;8:306–19.
11. Brown CD, Benditt JO, Sciruba FC, et al. Exercise testing in severe emphysema: Association with quality of life and lung function. *COPD* 2008, 5, 117–124.
12. Burrows B. An overview of obstructive lung diseases. *Med Clin North Am*.1981;65:455–71.8.
13. Casanova C, Cote CG, Marin JM, et al. The 6-min walking distance: Long-Term follow up in patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2007, 29, 535–540.
14. Casanova C, de Torres JP, Montes de Oca M. Aspectos sistémicos y factores pronósticos. *Arch Bronconeumol*. 2007; 43(3): 25-34.
15. Casanova C, Marin JM, Martinez-Gonzalez C, et al. New GOLD classification: longitudinal data on group assignment. *Respir Res*. 2014;15(1):3.
16. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Mortalidad. España y comunidades autónomas. Mortalidad por causas y sexo (1980-2016). Disponible en: <http://raziel.cne.isciii.es/grafs/consulta.php>
17. 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.

18. 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.
19. Chapman KR, Mannino DM, Soriano JB, et al. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2006;27(1):188–207.
20. Cote CG, Casanova C, Marin JM, et al. Validation and comparison of reference equations for the 6-min walk distance test. *Eur Respir J* 2008;31:571–8.
21. Cruz J, Marques A, Jácome C, et al. Global functioning of COPD patients with and without functional balance impairment: an exploratory analysis based on the ICF framework. *COPD.* 2015; 12(2): 207-16.
22. Damiano D, Abel M. Functional outcomes of strength training in spastic cerebral palsy. *Arch Phys Med Rehabil* 1998; 79:119-125.
23. de Miguel Díez J, Carrasco Garrido P, García Carballo M, et al. Determinants and predictors of the cost of COPD in primary care: a Spanish perspective. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2008;3(4):701-712.
24. Djibo DA, Goldstein J, Ford JG. Prevalence of disability among adults with chronic obstructive pulmonary disease, Behavioral Risk Factor Surveillance System 2016-2017. *PLoS One.* 2020;15(2):e0229404.
25. Estrategia Nacional en EPOC del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Política Social. [Consultado Marzo 2020]. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/frmJornadaEpoc.htm>

26. Eisner MD, Iribarren C, Blanc PD, et al. Development of disability in chronic obstructive pulmonary disease: beyond lung function. *Thorax*. 2011; 66(2): 108-114.
27. Eisner MD, Yelin EH, Trupin L, et al. The Influence of Chronic Respiratory Conditions on Health Status and Work Disability. *Am J Public Health* 2002;92:1506-13.
28. 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):1090–1101.
29. Enright PL, McBurnie MA, Bittner V, et al. The 6-min walk test: A quick measure of functional status in elderly adults. *Chest* 2003, 123, 387–398.
30. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J*.1977;1:1645–8.
31. GBD 2015 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1603–1658.
32. GBD 2016 Mortality Collaborators. Global, regional, and national under-5 mortality, adult mortality, age-specific mortality, and life expectancy, 1970-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1084-1150.
33. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) [página web]. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD, Global Initiative

- for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2020. Disponible en: <https://goldcopd.org/gold-reports/> Acceso 21 de Marzo, 2020.
34. Gosselink R, Troosters T, Decramer M. Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 153(3): 976-80.
35. 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 11 Marzo, 2019.
36. 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.
37. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, et al. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2006;28:523-532.
38. Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general U. S Population *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159:179–187.
39. Herrero MJ, Blanch J, Peri JM et al. A validation study of the hospital anxiety and depression scale (HADS) in a Spanish population. *Gen. Hosp. Psychiatry.* 2003, 25, 277–283.
40. Instituto Nacional de Estadística. Estadística de defunciones según la causa de muerte. Disponible en: <http://www.ine.es/> [acceso 20.06.2020].

41. Isoaho R, Puolijoki H, Huhti E, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and self-maintaining functions in the elderly -a population-based study. *Scand J Prim Health Care* 1995;13:122-7.
42. Jemal A, Ward E, Hao Y, et al. Trends in the leading causes of death in the United States, 1970-2002. *JAMA*. 2005; 294 (10): 1255 - 1259.
43. Jones PW, Harding G, Berry P, et al. Development and first validation of the COPD assessment test. *Eur Respir J*. 2009;34:648–654.
44. Kabboord AD, Van Eijk M, Van Dingenen L, et al. Reliability and usability of a weighted version of the functional comorbidity index. *Clin Interv Aging*. 2019;11(14):289–299.
45. Le LAK, Johannessen A, Hardie JA, et al. Prevalence and prognostic ability of the GOLD 2017 classification compared to the GOLD 2011 classification in a Norwegian COPD cohort. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:1639–1655.
46. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J*. 2006;27(2):397-412.
47. Mahler D, Wells C. Evaluation of clinical methods for rating dyspnea. *Chest*. 1988;93(3):580–586.
48. Mannino DM. Epidemiology and global impact of chronic obstructive pulmonary disease. *Semin Respir Crit Care Med*. 2005;26(2):204–210.
49. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, et al. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 2008; 32(4): 962-9.

50. Mathiowetz V, Weber K, Volland G, et al. Reliability and validity of grip and pinch strength evaluations. *J Hand Surg Am* 1984; 9:222-226.
51. Miravittles M, Soriano JB, García-Río F, et al. Prevalence of COPD in Spain: Impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax*. 2009;64:863-8.
52. 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, 20 Junio, 2020.
53. Okubadejo AA, O'Shea L, Jones PW, et al. Home assessment of activities of daily living in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease on long-term oxygen therapy. *Eur Respir J* 1997;10:1572-5.
54. Organización mundial de la salud. Clasificación internacional del funcionamiento, de la discapacidad y de la salud: CIF. Ginebra; 2001.
55. O'Shea SD, Taylor NF, Paratz J. Peripheral muscle strength training in COPD: a systematic review. *Chest*. 2004; 126(3): 903-14.
56. 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.
57. Patel MS, Mohan D, Andersson YM, et al. Phenotypic characteristics associated with reduced short physical performance battery score in COPD. *Chest*. 2014; 145(5): 1016-24.

58. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PMA, et al. 2001. 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*, 163:1256–76.
59. Perez T, Deslée G, Burgel PR, et al. Predictors in routine practice of 6-min walking distance and oxygen desaturation in patients with COPD: impact of comorbidities. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:1399-1410.
60. Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, et al. 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.
61. Rausch-Ostho AK, Kohler M, Sievi NA, et al. Association between peripheral muscle strength, exercise performance, and physical activity in daily life in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Multidiscip. Respir. Med*. 2014, 9, 37.
62. Raziol: Mortalidad por todas las causas. Área de Análisis Epidemiológico y Situación de Salud. Disponible en: <http://193.146.50.130/raziel.php>.
63. Rennard SI, Drummond MB. Early chronic obstructive pulmonary disease: definition, assessment, and prevention. *Lancet*. 2015;385(9979):1778-1788.
64. Rennard SI, Vestbo J. Natural histories of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(9):878-883.
65. Rieger-Reyes C, García-Tirado FJ, Rubio-Galán FJ, et al. Classification of chronic obstructive pulmonary disease severity according to the new Global Initiative for

- Chronic Obstructive Lung Disease 2011 guidelines: COPD assessment test versus modified Medical Research Council scale. *Arch Bronconeumol*. 2014;50(4):129-134.
66. Rodriguez Gonzalez-Moro JM, de Lucas Ramos P, Izquierdo Alonso JL, et al. Impact of COPD severity on physical disability and daily living activities: EDIP-EPOC I and EDIP-EPOC II studies. *Int J Clin Pract*. 2009;63 (5):742-750.
67. Sánchez-Martínez MP, Bernabeu-Mora R, García-Vidal JA, et al. Estructura y propiedades métricas de un cuestionario para medir discapacidad en las actividades de movilidad en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (cuestionario DIAMO-EPOC). *Rehabilitacion (Madr)*. 2019;53(4):232-239.
68. Sobradillo-Peña VS, Miravittles M, Gabriel R, et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest*. 2000;118:981-989.
69. Soriano JB, Ancochea J, Miravittles M, et al. Recent trends in COPD prevalence in Spain: a repeated cross-sectional survey 1997- 2007. *Eur Respir J*. 2010;36:758-765.
70. Soriano JB, Rojas-Rueda D, Alonso J, et al. The burden of disease in Spain: Results from the Global Burden of Disease 2016. La carga de enfermedad en España: resultados del Estudio de la Carga Global de las Enfermedades 2016. *Med Clin (Barc)*. 2018;151(5):171-190.
71. Spruit MA, Polkey MI, Celli B, et al. Predicting outcomes from 6-Minute walk distance in chronic obstructive pulmonary disease. *J. Am. Med. Dir. Assoc*. 2012, 13, 291–297.

72. Spruit MA, Watkins ML, Edwards LD, et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) study investigators. Determinants of poor 6-min walking distance in patients with COPD: The ECLIPSE cohort. *Respir. Med.* 2010, 104, 849–857.
73. Sternfeld B, Ngo L, Satariano WA, et al. Associations of body composition with physical performance and self-reported functional limitation in elderly men and women. *Am J Epidemiol* 2002; 56:110-121.
74. Studenski S, Perera S, Wallace D, et al. Physical performance measures in the clinical setting. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51(3):314–322.
75. Taylor N, Dodd K, Graham HK. Test retest reliability of hand-held dynamometric strength-testing for young people with cerebral palsy. *Arch Phys Med Rehabil* 2004; 85:77±80.
76. Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD, et al. Changes in forced expiratory volume in 1 second overtime in COPD. *N Engl J Med.*2011;365:1184–92.
77. Waschki B, Kirsten A, Holz O, et al. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. *Chest.* 2011;140(2):331-342.