

Trabajo Fin de Grado

Factores determinantes de hipoxemia inducida por
esfuerzo en pacientes con EPOC

Determining factors to exercise induced hypoxemia
in COPD patients

Autor

Alberto Ezquerra Durán

Director

José M^a Marín Trigo

Índice:

Resumen:	3
Abstract:	4
Introducción:.....	5
Hipótesis:	9
Objetivos:.....	9
Materiales y métodos:.....	10
Población a estudio	10
Métodos	10
Seguimiento	11
Análisis estadístico	11
Resultados:	13
Características de la población a estudio.	13
Características de la población según la respuesta al ejercicio	16
Determinantes de desaturación durante el esfuerzo	18
Modelo predictor de desaturación inducida por el esfuerzo	21
Seguimiento	25
Características de la población en función de su mortalidad	27
Determinantes de mortalidad en pacientes fumadores con EPOC.....	29
Discusión:.....	32
Conclusión:.....	36
Bibliografía:.....	37
Anexos:	40
Anexo 1.....	40
Anexo 2.....	42
Anexo 3.....	43

Resumen:

Introducción: La EPOC es la cuarta causa de muerte en el mundo. Es una enfermedad pulmonar con una importante afectación sistémica. Los pacientes con EPOC presentan disnea e hipoxemia de esfuerzo. El objetivo de este TFG es determinar los factores que inducen a la hipoxemia en una paciente con EPOC sin hipoxemia basal cuando se le somete a un esfuerzo y cómo ésta influye en la supervivencia.

Métodos: La muestra procede de la cohorte BODE internacional. La población a estudio fueron 252 pacientes con diagnóstico espirométrico de EPOC. Se llevó a cabo un seguimiento durante 5 años (mediana 53 meses). El criterio diagnóstico de “desaturar” durante la PM6M fue alcanzar un nivel de SaO₂ final inferior a 90%, siendo el nivel de SaO₂ basal superior a 90%. La regresión logística binaria nos permitió determinar la asociación existente entre las variables causantes de “desaturación” en los pacientes con EPOC.

Resultados: El modelo predictor de desaturación está constituido por: FEV1 Post-BD < 50 % previsto, Disnea mMRC > 1, DLCO < 60 % predicho, SatO₂ Basal < 92%. El modelo tiene una sensibilidad del 44%, una especificidad del 95%. R² de Nagelkerke es igual a 0,437. El área bajo la curva de nuestro modelo es de 0,85 (p < 0,001). La escala de riesgo de desaturar durante la PM6M clasifica los pacientes en bajo riesgo (0 o 1 punto) y alto riesgo (de 2 a 8 puntos). Los pacientes de bajo riesgo sobreviven un 80% durante el seguimiento, mientras que los de alto riesgo sólo sobreviven un 60% (Log Rank p < 0,001). Ser “desaturador” se asocia a un doble de riesgo de mortalidad [H.R 2,02 (I.C 1,14 – 3,60)], independientemente de la edad, el IMC y el número de paquetes/años.

Conclusiones: FEV1 post-BD % previsto, Disnea (mMRC), DLCO % predicho y SaO₂ basal predicen la “desaturación” durante la PM6M. Desaturar durante la PM6M se asocia a un doble de riesgo de fallecer independientemente a otras variables predictoras de mortalidad. Una mayor puntuación en la escala de riesgo de desaturar se asocia a una menor supervivencia.

Palabras clave: EPOC; Prueba de la Marcha de los 6 Minutos; Desaturación de oxígeno; Índice de riesgo; Mortalidad.

Abstract:

Introduction: COPD is the fourth cause of death around the world. It is a respiratory disease with important systemic effects. The patients with COPD have exercise induced dyspnea and hypoxemia. The objective of this thesis is to determine factors associated with hypoxemia induced by exercise in a COPD patient without basal hypoxemia and how this hypoxemia influences survival.

Methods: In the frame of the International BODE cohort, 252 patients with the COPD confirmed spirometrically were included. Median follow-up was 53 months. The diagnosis criteria of desaturation during the 6MWT was to reach a final SpO₂ lower than 90%, being the basal SpO₂ higher than 90%. We used multiple binary logistic regression to determine baseline variables independently associated with being “desaturator” during exercise as defined above.

Results: The desaturation predictor model included: Post-BD FEV1 < 50 % of the predicted value, Dyspnea mMRC > 1, DLCO < 60 % of the predicted TLC, Basal SpO₂ < 92%. The model has 44% sensitivity and 95% specificity. The Nagelkerke’s R² is 0,437. The area under the curve of the model is 0,85 (p < 0,001). The desaturation during the 6MWT risk scale classifies the patients in low risk (0, 1 point) and high risk (2 to 8 points). 80% of the patients with low risk survive during the follow up, while just 60% high risk patients do (Log Rank p < 0,001). Desaturation is associated with a risk twice higher of mortality [H.R 2,02 (C.I 1,14 – 3,60)], independently of the age, the BMI and the number of pack-years.

Conclusions: “Desaturation” is predicted by Post-BD FEV1 % of the predicted value, Dyspnea (mMRC), DLCO % of the predicted TLC and Basal SpO₂. Desaturation during the 6MWT is associated twice higher risk of dying, independently of another predictor variables of mortality. A high point in the “desaturation” risk scale is associated with a lower survival.

Key words: COPD; 6 Minute Walking Test; Oxygen desaturation; Scale of Risk; Mortality.

Introducción:

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es actualmente la cuarta causa de muerte en el mundo, pero se prevé que se convierta en la tercera causa de muerte en el 2020. Más de tres millones de personas murieron de EPOC en el mundo en 2012, considerándose el 6% de las muertes totales(1). El 10% aproximadamente de la población mundial está diagnosticada de EPOC, con variaciones del 5 al 20% según regiones y criterios diagnósticos (1). Con estas cifras no es de extrañar que la EPOC constituya un importante problema de salud pública, bien sea por su alta prevalencia, su elevada morbimortalidad o por sus costes socioeconómicos.

La EPOC en España es causante del 10% de las consultas de atención primaria, el 40% de las consultas externas en Neumología, y supone el 7% de las hospitalizaciones al año y el 35% de las incapacidades laborales permanentes, por lo que el impacto sanitario, social y económico es muy elevado. Cabe destacar que junto con los trastornos cerebrovasculares, es el proceso no quirúrgico cuya atención hospitalaria genera mayor coste(2).

La EPOC es una enfermedad prevenible y tratable que se caracteriza por unos síntomas respiratorios persistentes y una limitación del flujo aéreo permanente y progresiva en el tiempo. La enfermedad se considera que está causada por la exposición a partículas y gases nocivos, especialmente el humo del tabaco(1). La limitación al flujo aéreo se debe a una combinación de obstrucción en las vías aéreas pequeñas (ej. bronquiolitis obstructiva) y la destrucción del parénquima (enfisema). Las proporciones en las que participa cada proceso en la patogénesis de la enfermedad varían de persona a persona. Estas alteraciones no ocurren siempre a la vez, y evolucionan a diferente ritmo conforme avanza el tiempo(1).

Dentro de los factores que influyen en el desarrollo y el progreso de la enfermedad, el tabaco es el factor más importante, pero no el único. Estudios epidemiológicos han demostrado el desarrollo de limitación crónica al flujo aéreo en pacientes no fumadores(1). Se puede considerar que la EPOC es el resultado de interacciones complejas entre genes y el medio ambiente. El humo del tabaco es el factor

de riesgo ambiental más destacado. El factor de riesgo genético mejor documentado es la deficiencia de alfa-1 antitripsina, por lo que la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda que a todos los pacientes con EPOC se les realice un cribado de dicha enzima(1). La edad se suele incluir en la lista de factores de riesgo de la EPOC. En la actualidad, está demostrado que la prevalencia de la EPOC es prácticamente similar entre hombres y mujeres, probablemente debido a los cambios en los hábitos tabáquicos. Con cierta controversia, se ha sugerido que ante la misma exposición al tabaco las mujeres tienen una mayor afectación de la vía aérea pequeña(1). Determinados procesos durante la gestación, nacimiento (bajo peso al nacer) y exposiciones en la infancia y adolescencia (infecciones pulmonares...) afectan a la maduración del pulmón, que desencadena la reducción de la máxima capacidad pulmonar, que se ha identificado como un factor de riesgo para el desarrollo de la EPOC(1). El desarrollo pulmonar durante la infancia y la adolescencia determinará el nivel de función pulmonar (FP) alcanzado en la edad adulta. Los sujetos con menor FP estarán sujetos lógicamente a un mayor riesgo de EPOC ya que el proceso natural de pérdida de FP alcanzará antes los límites inferiores de la normalidad por debajo de los cuales se considera la presencia de EPOC (3).

A parte de que el tabaquismo activo es la etiología principal, se ha demostrado la contribución del tabaquismo pasivo en personas no fumadoras. La quema de biomasa como fuente de energía es también un importante factor de riesgo(1). Un estatus socioeconómico bajo está asociado con un incremento del riesgo de desarrollo de EPOC, pero no está tan claro qué componentes de la pobreza son los que contribuyen(1). Un apartado importante es la relación entre el asma y la hiperreactividad bronquial con la EPOC. El asma es un factor de riesgo para el desarrollo de una limitación crónica del flujo aéreo y de la EPOC. La patogénesis de la limitación crónica del flujo aéreo en asmáticos no fumadores y en fumadores no asmáticos es diferente, sugiriendo la posibilidad de ser dos identidades diferentes(1). Hoy se considera que un 10-20% de pacientes con EPOC y el mismo porcentaje entre los asmáticos, pueden tener el llamado “síndrome ACOS” o “asma-COPD overlap syndrome”. El cuadro hace referencia a pacientes en general fumadores que presentan obstrucción crónica al flujo aéreo y clínica que recuerda a la del asma bronquial (catarros frecuentes, sibilantes al esfuerzo, etc.). La Guía Española de la EPOC (GesEPOC)(4) nos introduce el concepto de fenotipos clínicos de la EPOC, concepto del que prescinde la Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (guía GOLD)(1). Fenotipos son aquellos atributos de la

enfermedad que, solos o combinados, describen las diferencias entre individuos con EPOC en relación con parámetros que tienen significado clínico (síntomas, agudizaciones, respuesta al tratamiento, velocidad de progresión de la enfermedad, o muerte). La GesEPOC propone cuatro fenotipos que determinan un tratamiento diferenciado, e identifican grupos de pacientes con diferente mortalidad a medio y largo plazo: fenotipo no agudizador, fenotipo mixto EPOC-asma, fenotipo agudizador con enfisema, fenotipo agudizador con bronquitis crónica(5)(4). La hipersecreción bronquial que se produce en la bronquitis crónica se asocia con disminución del volumen espiratorio máximo en el primer segundo (FEV_1). Existen evidencias de que la infección por VIH acelera el inicio del enfisema relacionado con el tabaco y por tanto contribuye al desarrollo de EPOC. La tuberculosis se ha identificado como un factor de riesgo de EPOC, sin embargo las causas de esta relación no han sido aclaradas(1).

La EPOC hay que entenderla como una enfermedad sistémica donde además de la clínica respiratoria característica (disnea, tos y expectoración) presenta una amplia variedad de comorbilidades. Hoy en día, se sabe que la EPOC se asocia a un aumento de las comorbilidades en los pacientes que la padecen independientemente del tabaco. También cada vez queda más claro como estas comorbilidades contribuyen al empeoramiento del paciente y al incremento del uso de recursos sanitarios y la mortalidad(6). La mayoría de los estudios han demostrado claramente que las comorbilidades son prácticamente un problema ubicuo en los pacientes con EPOC. Según diferentes estudios realizados en Estados Unidos, Europa, Latinoamérica y Australia se ha demostrado que aproximadamente del 86 al 98% de individuos con EPOC tienen al menos una comorbilidad y la media de comorbilidades es de 1,2 a 4(6). Un importante artículo de Miguel J. Divo et al. estudia la relación entre 79 diferentes comorbilidades y las 10 variables clínicas más importantes presentes en los pacientes con EPOC. Al comparar la serie con otro grupo de pacientes sin EPOC se demostró que la prevalencia y el número de comorbilidades es mayor en la EPOC, que las distintas comorbilidades están interconectadas y que dichas comorbilidades tienden a agregarse en síndromes(7).

Entre las comorbilidades con más prevalencia en los pacientes con EPOC, están las enfermedades cardiovasculares y el cáncer de pulmón. Otras menos conocidas pero que también implican una importante pérdida de calidad de vida y aumento de la mortalidad, incluyen: depresión y ansiedad, demencia, accidentes cerebrovasculares,

obesidad, síndrome metabólico, diabetes mellitus, disfunción eréctil, osteoporosis, gota, artrosis, y reflujo gastroesofágico(7).

Me dejo algunas otras complicaciones por citar, pero no es el objetivo de esta introducción, sino remarcar que la EPOC es una enfermedad sistémica, que se podría aseverar que el paciente con EPOC presenta un envejecimiento precoz y un deterioro generalizado, y que afecta directamente a su día a día.

La EPOC tiene un pronóstico variable. Nuestro grupo contribuyó a desarrollar el índice BODE(8). Este índice integra la información del índice de masa corporal (IMC), FEV₁, disnea y capacidad de ejercicio mediante la prueba de marcha de 6 minutos(4). El índice BODE predice la supervivencia, el número de ingresos hospitalarios, la respuesta a la reducción quirúrgica pulmonar, a la rehabilitación pulmonar y se correlaciona con el estado de salud del paciente. Este índice es mejor predictor de los resultados de salud indicados que la clasificación de severidad de la EPOC propuesta en la guía GOLD(9). La guía GOLD clasifica a los pacientes según su limitación al flujo aéreo (medido por el FEV₁) con el índice GOLD.

En la práctica clínica, el médico decide el tratamiento del paciente en función principalmente de los síntomas y especialmente de la severidad de la disnea y de la limitación física al ejercicio. La disnea se mide mediante el cuestionario mMRC, este cuestionario es un método simple y validado de categorización de los pacientes con EPOC según su discapacidad e independiente y complementario al FEV₁ a la hora de clasificar la severidad de la enfermedad(10). La capacidad de ejercicio se mide mediante la prueba de marcha de 6 minutos (PM6M). La PM6M está incluida en el índice BODE, se introdujo por primera vez en 1976 para medir la capacidad de los pacientes con EPOC(11). La capacidad de ejercicio presenta una correlación significativa e independiente del FEV₁ con la magnitud de la disnea, la frecuencia de hospitalizaciones por exacerbación y la mortalidad. La intolerancia al ejercicio en pacientes con EPOC está caracterizada por una reducción de los valores de consumo de oxígeno pico (VO₂ pico), que es la cantidad máxima de O₂ que el organismo extrae del aire inspirado, transporta y utiliza por unidad de tiempo en un esfuerzo realizado hasta la máxima intensidad tolerada y la capacidad de ejercicio (W) pico(12). La PM6M tiene una excelente relación con el VO₂ pico y se considera que tiene la capacidad de evaluar la respuesta global e integrada del sistema

pulmonar, cardiovascular y muscular, y es un reflejo de la capacidad de actividad física diaria(9). O lo que es lo mismo, los resultados obtenidos en este test podemos extrapolarlos a la capacidad del paciente de desenvolverse en su día a día.

Durante la PM6M se monitoriza la frecuencia cardiaca (FC) y la saturación de O₂ (SaO₂) desde el inicio de la marcha hasta el final de los 6 minutos que dura la prueba. El paciente anda en llano en un corredor a un paso “alegre” pero sin correr y puede pararse si tiene disnea para reanudar la marcha cuando lo considere. Un porcentaje variable de pacientes reduce su nivel de SaO₂ a lo largo de la prueba (desaturadores). Obviamente, los pacientes desaturadores suelen tener peor función pulmonar en general, pero no se ha estudiado de forma específica esta relación. Lo que es más importante, se desconoce la trascendencia de ser desaturador en términos de intervención terapéutica (p.e. ¿hay que prescribir oxigenoterapia?) o pronóstica (¿existe una mayor morbi-mortalidad?). El propósito de este TFG es precisamente aclarar el segundo punto, es decir si la presencia de desaturación durante la PM6M conlleva un peor pronóstico para el paciente independientemente de otras variables de riesgo conocidas.

Hipótesis:

La presencia y severidad de la hipoxemia desencadenada por el esfuerzo (desaturación) es explicada por el deterioro funcional del paciente con EPOC y por la disnea asociada al ejercicio. El fenotipo “desaturador” está asociado a una mayor mortalidad.

Objetivos:

El objetivo de este trabajo de fin de grado es doble:

- A) Como objetivo primario queremos establecer cuáles son los factores que determinan que un paciente con EPOC sin hipoxemia basal, al someterlo a la PM6M “desature” durante la prueba (“desaturadores”).
- b) Como objetivos secundarios, evaluaremos el valor predictivo de los factores determinantes de “desaturación” como explicativos de mortalidad en pacientes con EPOC y construiremos un modelo predictor de mortalidad.

Materiales y métodos:

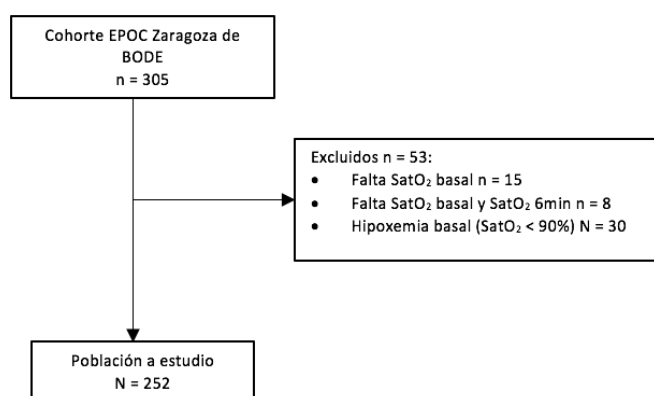
Población a estudio

El grupo a estudio procede de una cohorte de 512 pacientes fumadores o exfumadores procedentes de consultas externas de Neumología del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza. Esta cohorte incluye seguimientos anuales con evaluación de resultados de salud. Esta cohorte forma parte de la llamada Cohorte BODE Internacional(8). Un estudio multicéntrico internacional que tiene por objetivo el estudio de la historia natural de la EPOC. En este estudio se define EPOC, considerando a fumadores con un FEV1/FVC postbroncodilatación $< 0,70$ y ausencia de otras neumopatías que justificaran obstrucción al flujo aéreo (p.e. asma).

El criterio de inclusión en este estudio era padecer EPOC, ser fumador activo o exfumador de al menos 20 paquetes/año. Fueron excluidos para este estudio 53 pacientes por los siguientes criterios (figura 1):

- La falta de registro de la saturación de O₂ basal en 15 pacientes.
- La falta de registro de la saturación de O₂ basal como de la saturación de O₂ a los 6 minutos en 8 pacientes.
- Se excluyeron 30 pacientes que presentaban hipoxemia basal, definida como Saturación de O₂ basal $< 90\%$.

Figura 1: Tamaño de la muestra



Métodos

Todos los pacientes incluidos en la Cohorte BODE, fueron sometidos en el momento de su inclusión (visita basal) a un protocolo estandarizado. En esta visita se determinó: el peso, la talla, el IMC del paciente y la tensión arterial. En un cuestionario

específico, se interrogó por su hábito tabáquico, por la presencia de antecedentes cardiovasculares, por el grado de disnea, categorizado por la escala mMRC, por las exacerbaciones de la EPOC que habían presentado el año anterior y el número de ingresos hospitalarios. Se les solicitó que rellenasen un cuestionario de calidad de vida. En esta primera visita se realizaron las pruebas funcionales respiratorias que incluyeron: 1) espirometría completa con curva flujo-volumen basal y tras 20-30 minutos de haber administrado 2-4 inhalaciones de salbutamol (espirometría post-broncodilatador) y 2) medida de la capacidad de difusión pulmonar del CO (DLCO). Se les realizó mediciones de la fuerza prensil de la mano derecha e izquierda y una analítica sanguínea completa que incluía bioquímica y hematología.

En la misma visita basal, a todos los pacientes se les sometió a una prueba de marcha durante 6 minutos (PM6M) en pasillo de 40 metros de largo. Antes de comenzar la prueba se registró: la SaO₂ basal, la FC basal y la disnea basal medida por la escala BORG. Al finalizar la prueba se recogieron de nuevo la SaO₂, la FC, la disnea y por último se registraron los metros recorridos por el paciente. Se calculó la caída de SaO₂ desde el valor basal hasta la SaO₂ en el momento final de los 6 minutos marcha como la diferencia de SaO₂ basal – SaO₂ final (Δ SaO₂). Se consideró a un paciente como “desaturador” cuando el nivel de SaO₂ final fuera inferior a 90%. En el anexo 1 incluimos el cuestionario que todos los pacientes tenían que cumplimentar y en el anexo 2 presentamos la escala de disnea modificada (mMRC).

Seguimiento

Todos los pacientes de la cohorte BODE son re-evaluados cada año en la consulta. En esta visita se obtienen nuevamente los datos antropométricos, se realiza espirometría y se pasan los cuestionarios de la visita basal (anexo 1). Específicamente se registran los eventos de salud que el paciente ha padecido en el lapso de tiempo entre consultas, p.e. exacerbaciones de EPOC, nuevas enfermedades, hospitalizaciones, etc. La fecha de censura se corresponde con la última visita del paciente o bien con la fecha de su fallecimiento. La causa de la muerte se obtuvo a partir de los informes hospitalarios, contacto con las familias y de los médicos del paciente.

Análisis estadístico

Para realizar el análisis estadístico se ha empleado el programa informático IBM SPSS Statistics 24 para Mac OS. Para determinar si las variables siguen una distribución normal o no, hemos utilizado las pruebas de normalidad, Kolmogorov-Smirnov para las

muestras grandes ($n > 50$) y la prueba de Shapiro – Wilk para muestras pequeñas ($n \leq 50$). Las pruebas estadísticas utilizadas para el contraste de hipótesis han sido:

- Para comparar variables cuantitativas entre grupos a estudio hemos empleado: a) la prueba T de Student para muestras independientes en caso de que la variable independiente siguiese una distribución normal en ambos grupos a estudio y las varianzas fuesen homogéneas según la prueba de Levene o b) la prueba U de Mann-Whitney en caso de que la variable independiente no siguiese una distribución normal en ambos grupos a estudio.
- Para comparar variables cualitativas entre grupos a estudio se empleó el contraste de Chi-cuadrado.

El objetivo primario, es decir, conocer las variables predictoras de desaturación durante la P6MM se evaluó en un proceso que incluyó varias fases, En primer lugar, se categorizó la respuesta de los pacientes a la PM6M en desaturadores y no desaturadores de acuerdo a los criterios arriba indicados. Se compararon las variables entre dos grupos formados según el análisis descrito más arriba. Cuando existieron diferencias se analizó la fuerza de asociación entre la variable a estudio (variable explicativa) y la variable resultado (“desaturador”) mediante regresión logística simple. Las variables con asociación significativa se incluyeron posteriormente en un modelo de regresión logística multivariante, para generar un modelo predictivo que consiguiera clasificar correctamente a los pacientes en desaturadores y no desaturadores y determinar el peso de cada variable explicativa. El modelo fue ajustado por edad, talla, peso y consumo de tabaco. Para determinar la capacidad discriminativa del modelo elaborado se aplicó el estadístico C, se dibujó una curva COR y se determinó el área bajo la curva.

El objetivo secundario de este estudio –validar el modelo desarrollado como predictor de mortalidad-, se determinó mediante regresión logística de Cox. Con esta técnica, que tiene en cuenta el tiempo de seguimiento del paciente desde la fecha de reclutamiento hasta la fecha de censura, se construyeron modelos pronósticos basados en el modelo predictivo desarrollado para identificar a los pacientes desaturadores. Se realizó un análisis de Kaplan-Meier y el cálculo de rangos logarítmicos (Log Rank) para comparar la supervivencia de no desaturadores y en el grupo de desaturadores.

El grado de significación estadística para rechazar o aceptar la hipótesis nula (H_0) de las distintas hipótesis planteadas ha sido: $p < 0,05$.

Resultados:

Características de la población a estudio.

Un total de 252 pacientes fueron incluidos en este estudio, todos procedentes de las consultas externas del Hospital Universitario Miguel Servet (ver figura 1). Las características clínicas y antropométricas que se han considerado de interés para la finalidad de este TFG están recogidas en las siguientes tablas (Tabla 1.a y Tabla 1.b). Como se puede observar, más del 90% de los pacientes son hombres y de edad avanzada (71 años es la mediana) pero con un amplio rango (47 a 87 años). La media de IMC es de 28 kg/m^2 , con un rango de 16 a 46 kg/m^2 de forma que la cohorte incluye pacientes con bajo peso y con obesidad.

Cabe destacar que el 30% de los pacientes de la cohorte siguen siendo fumadores activos, a pesar de estar diagnosticados de EPOC. La mediana de paquetes/año que fuman los pacientes de la muestra, o que han fumado los que lo han abandonado es de 54 paquetes/año.

En relación a la percepción subjetiva de la enfermedad que tienen los pacientes valorada subjetivamente por la disnea al esfuerzo y cuantificada por la escala mMRC (ver anexo 2), un 46% de los pacientes presentan una disnea grado >1 . Este corte en el nivel de disnea clasifica a los pacientes dentro de la etiqueta de “EPOC sintomática”, por ser un valor pronóstico en la enfermedad y un criterio más para clasificar y pautar el tratamiento del paciente con EPOC(1). La forma habitual de evaluar de forma integral al paciente con EPOC y su calidad de vida, es mediante el cuestionario CAT (COPD Assessment Test) (Anexo 3). Un 43% de los pacientes tienen un CAT mayor o igual a 10. Este valor es el corte a partir del cual la guía GOLD 2017 considera a los pacientes “sintomáticos” y puede ser usado como una alternativa a la escala mMRC(1). Un 40% de los pacientes cumplen los criterios para ser considerados “exacerbadores” según la guía GOLD 2017(1).

Tabla 1.a: Características clínicas de los pacientes del estudio

	N = 252	(Mínimo - Máximo)
Sexo (hombres %/mujeres %)	(92/8)	
Edad, años (IQR)	71 (65 – 77)	(47 – 87)
Talla, metros (DE)	1,7 (\pm 0,8)	(1,43 – 1,87)
Peso, kilogramos (DE)	79 (\pm 15)	(43,5 – 126,9)
IMC, Kg/m² (DE)	28 (\pm 4,8)	(16 – 46,2)
Fumador activo, n(%)	75 (30)	
Paquetes/año, número (IQR)	54 (40 – 75)	248 (0 – 248)
Disnea, mMRC (IQR)	1 (1 – 2)	4 (0 – 4)
Disnea, mMRC > 1, n(%)	116 (46)	
TAS, mmHg (IQR)	130 (120 – 140)	98 (90 – 188)
TAD, mmHg (IQR)	76 (70 – 81)	50 (50 - 100)
DLCO, % predicho (IQR)	75 (63 – 92)	104 (33 – 137)
DLCO % predicho < 60 %, n(%)	44 (18)	
FVC Postbroncodilatación, litros (IQR)	3,1 (2,6 – 3,7)	4,47 (1,38 – 5,85)
FVC Postbroncodilatación, % previsto (DE)	85 (\pm 19)	96 (38 – 134)
FEV1 Postbroncodilatación, litros (IQR)	1,6 (1,2 – 2,1)	3,29 (0,61 – 3,90)
FEV1 Postbroncodilatación, % previsto (DE)	62 (\pm 19)	100 (18 – 118)
FEV1 Postbroncodilatación, < 50 % previsto n(%)	64 (25)	
FEV1/FVC Postbroncodilatador (IQR)	56 (45 – 64)	43 (26 – 69)
Presión Mano Derecha, kg (IQR)	33 (28 – 40)	42 (10 – 52)
CAT (IQR)	8 (4 – 15)	31 (0 – 31)
CAT \geq 10 n(%)	107 (43)	
Saturación O₂ Basal, % (IQR)	94 (93 – 96)	9 (90 – 99)
Saturación O₂ 6 minutos, % (IQR)	93 (90 – 95)	22 (76 – 98)
Frecuencia Cardíaca Basal, lpm (DE)	83 (\pm 14)	78 (46 – 124)
Frecuencia Cardíaca 6 minutos, lpm (DE)	96 (\pm 16)	94 (50 – 144)
Disnea Basal, BORG (IQR)	0 (0 – 2)	8 (0 – 8)
Disnea 6 min, BORG (IQR)	2 (0 – 5)	10 (0 – 10)
Marcha, metros (IQR)	400 (330 – 450)	570 (60 – 630)
Exacerbador, n(%)	101 (40)	
Eventos Cardiovasculares, n(%)	105 (42)	

Los valores con distribución normal se presentan con su media más/menos su desviación estándar(DE); los valores con una distribución no normal se presentan con su mediana y el rango intercuartílico (IQR); las variables categóricas se presentan con su porcentaje

TAS indica Tensión Arterial Sistólica, TAD indica Tensión Arterial Diastólica, FVC significa Capacidad Vital Forzada y FEV1 significa Volumen máximo de aire espirado en el primer segundo,

Funcionalmente, la media del FEV₁ postbroncodilatación es del 62% del previsto. Por tanto, la media de la muestra presenta una limitación del flujo aéreo de grado moderado (GOLD2)(1). Nuestra serie incluye no obstante pacientes con EPOC leve (20%), moderada (55%) y severa-muy severa (25%). La mediana del cociente FEV₁/ FVC postbroncodilatación en porcentaje es del 64%. El criterio espirométrico para la limitación del flujo aéreo es el cociente FEV₁/ FVC postbroncodilatación < 0,70 (< 70%)(1). Todos nuestros pacientes del estudio presentan un FEV₁/ FVC postbroncodilatación < 0,70, ya

que es un criterio pre-especificado de inclusión en este estudio estadístico. La DLCO media fue de un 75% del valor previsto. Es importante destacar que un 18% de los pacientes presentan una DLCO % predicha menor del 60%, que según un estudio realizado por de-Torres et al(13), se asocia con presentar enfisema y un alto riesgo de morir por cáncer de pulmón.

En reposo, inmediatamente antes de iniciar la PM6M, la mediana de la saturación de O₂ basal fue de 94% y la de la frecuencia cardíaca fue de 83 latidos por minuto. Tras realizar la prueba, a los 6 minutos, o bien, previamente si se ha tenido que interrumpir por la imposibilidad del paciente a superarla, estos valores fueron de 93% y de 96 latidos por minuto respectivamente. La mediana de los metros recorridos por nuestros pacientes durante los 6 minutos es de 400 metros con un rango de 60 a 630 metros.

Los resultados analíticos aparecen en la tabla 1.b y no muestran particularidades relevantes.

Tabla 1.b: Características Analíticas de los pacientes del estudio		
	N = 252	(Mínimo - Máximo)
Glucosa, mg/dL (IQR)	94 (86 – 106)	(56 – 258)
Creatinina, mg/dL (IQR)	0,87 (0,77 – 1,03)	(0,45 – 3,21)
Triglicéridos, mg/dL (IQR)	108 (82 – 161)	604 (36 – 640)
Colesterol Total, mg/dL (IQR)	208 (177 – 229)	225 (101 – 326)
HDL, mg/dL (IQR)	52 (45 – 61)	90 (29 – 119)
PCR, mg/L (IQR)	0,36 (0,17 – 0,73)	132,9 (0,02 – 133)
Alfa 1 antitripsina, mg/dL (IQR)	168 (153 – 194)	259,9 (69,1 – 329)
IgE total (IQR)	46,94 (17,81 – 156,15)	41197,55 (0 – 41197,55)
Hemoglobina glicosilada, % (IQR)	5,8 (5,5 – 6,2)	47,3 (4,7 – 52)
Leucocitos, x10⁹/L (IQR)	7,2 (5,9 – 8,7)	47,3 (4,7 – 52)
Hemoglobina, g/dL (IQR)	15 (14 – 16)	10,2 (9,2 – 19,4)
Fibrinógeno, g/L (IQR)	4,5 (3,8 – 5,3)	6,6 (1,5 – 8,1)

Los valores con distribución normal se presentan con su media más/menos su desviación estándar (DE); los valores con una distribución no normal se presentan con su mediana y el rango intercuartílico (IQR); las variables categóricas se presentan con su porcentaje.

En la tabla 2 hemos agrupado a los pacientes con EPOC de acuerdo a la clasificación de severidad de la enfermedad según criterios GOLD(1). La guía GOLD clasifica a los pacientes con EPOC según el grado de obstrucción al flujo aéreo, medido mediante FEV1 Postbroncodilatación % previsto, en: GOLD 1 o leves (FEV1 ≥ 80% del teórico), GOLD 2 o moderados (50% ≤ FEV1 < 80% del teórico), GOLD 3 o severos (30% ≤ FEV1 < 50% del teórico) y GOLD 4 o muy severos (FEV1 < 30% del teórico).

	GOLD 1	GOLD 2	GOLD 3 y 4	P valor
Número (%)	49 (20)	139 (55)	64 (25)	
Edad, años	70 ± 9	71 ± 8	70 ± 9	P = 0,411
IMC, Kg/m²	27 ± 3,5	29 ± 5	27 ± 5,7	P = 0,005
DLCO, % predicho	84 ± 21	79 ± 18	67 ± 16	P < 0,001
PM6M, metros	422 ± 107	388 ± 84	354 ± 113	P < 0,001
Saturación O₂ Basal, %	95 ± 2	94 ± 2	93 ± 2	P < 0,001
Saturación O₂ 6 minutos, %	94 ± 3	93 ± 3	89 ± 4	P < 0,001
Delta Saturación O₂, %	1,2 ± 2,9	1,5 ± 2,8	4,2 ± 3,6	P < 0,001

Asumimos la normalidad y las varianzas iguales de la distribución para poder aplicar ANOVA y posteriormente el test de Bonferroni para poder comparar la distribución de las variables.

La edad de los pacientes de los distintos grupos fue similar, mientras que el IMC presenta una diferencia significativa ($p < 0,005$, ANOVA), encontrándonos un IMC significativamente menor en los pacientes con una EPOC severa-muy severa ($p < 0,011$, BONFERRONI). Como cabría esperar a medida que la obstrucción al flujo aéreo se hace más severa, la DLCO ($p < 0,001$, ANOVA) y la capacidad de ejercicio (PM6M) ($P < 0,001$, ANOVA) se reducen. Los niveles basales de saturación de O₂ se reducen en función de la severidad de la obstrucción ($p < 0,001$, ANOVA) y también se reduce la saturación de O₂ a los 6 minutos (tras finalizar el ejercicio) y se produce un aumento de la diferencia de saturaciones O₂ cuanto más aumenta la gravedad de la obstrucción al flujo aéreo ($p < 0,001$, ANOVA).

Características de la población según la respuesta al ejercicio

En la tabla 3 se muestran los resultados de la PM6M en función de la presencia o ausencia de desaturación según criterios pre-especificados (ver métodos). Durante la prueba, 50 pacientes (20 %) fueron considerados “desaturadores”. No hubo diferencias entre grupos “desaturador” y “no desaturador” en la distribución por sexo, valores antropométricos y el consumo de tabaco. El grado de disnea (mMRC) era más limitante en el grupo “desaturador” ($p < 0,001$). Este grupo también tenía peor calidad de vida, medida mediante la encuesta CAT comparada con los “no desaturadores” ($p = 0,006$).

Tabla 3: Determinantes de saturación durante el esfuerzo			
	No desaturan	Desaturan	P valor
Número, n(%)	202 (80%)	50 (20%)	
Sexo, hombres, n(%)	184 (91,1%)	47 (94%)	P = 0,775
Edad, años (IQR)	71 (12)	72 (12)	P = 0,630
IMC, Kg/m ² (DE)	28 ± 5	28 ± 5	P = 0,983
Fumador activo, n(%)	60 (30%)	15 (30%)	P = 0,967
Paquetes/año, número (IQR)	53 (36)	61 (45)	P = 0,101
Disnea, mMRC > 1, n(%)	79 (31,3%)	37 (74%)	P < 0,001
DLCO % predicho < 60 %, n(%)	26 (12,9%)	18(37,5%)	P < 0,001
DLCO, % predicho (IQR)	80 (27)	62 (24)	P < 0,001
FVC Post-BD, litros (IQR)	3,13 (1,14)	2,85 (1,04)	P = 0,015
FVC Post-BD, % previsto (DE)	86 ± 18	81 ± 23	P = 0,112
FEV1 Post-BD, litros (IQR)	1,7 (0,8)	1,1 (0,7)	P < 0,001
FEV1 Post-BD, % previsto (IQR)	64 (25)	47 (27)	P < 0,001
FEV1 Post-BD, < 50 % previsto n(%)	35 (17,3%)	29 (58%)	P < 0,001
FEV1/FVC Post-BD (IQR)	58 (17)	44 (20)	P < 0,001
Presión Mano Derecha, kg (DE)	34 ± 8	33 ± 10	P = 0,322
Presión Mano Izquierda, kg (DE)	32 ± 8	29 ± 8	P = 0,057
CAT ≥ 10 n(%)	77 (38%)	30 (60%)	P = 0,006
SatO ₂ Basal < 92 %, n(%)	7 (3,5%)	16 (32%)	P < 0,001
SatO ₂ Basal, % (IQR)	95 (3)	92 (2)	P < 0,001
Fc Basal, lpm (DE)	82 ± 14	86 ± 16	P = 0,117
Fc 6 min, lpm (DE)	95 ± 15	102 ± 15	P = 0,003
Marcha, metros (IQR)	420 (94)	360 (120)	P < 0,001
Exitus, n(%)	35 (17,3%)	20 (40%)	P = 0,001
Causa Exitus. Respiratoria, n(%)	19 (54,3%)	18 (90%)	P = 0,039
Hospitalización, n(%)	30 (15%)	10 (20%)	P = 0,372
Causa de hospitalización. Respiratoria, n(%)	11 (42,3%)	4 (57,1%)	P = 0,674
Seguimiento, meses	54 (14)	50 (27)	P = 0,270

Los valores con distribución normal se presentan con su media más/menos su desviación estándar(DE); los valores con una distribución no normal se presentan con su mediana y el rango intercuartílico (IQR); las variables categóricas se presentan con su porcentaje.

Los pacientes “desaturadores” presentan una peor función pulmonar respecto a los “no desaturadores”, tanto reflejada en un menor FEV1 en % previsto (64% vs 47%, p < 0.001) como una menor DLCO (80% vs 62% predicho, p < 0,001). En relación con la prueba de la marcha de 6 minutos, los pacientes “desaturadores” presentaban unas peores cifras de saturación de O₂ basal (previo al ejercicio) (p < 0,001) y al finalizar el ejercicio su frecuencia cardíaca era más elevada (p = 0,003). Como cabría esperar, los pacientes “desaturadores” tienen menor capacidad de recorrer distancias, obteniendo unos resultados inferiores en la PM6M (p < 0,001). A nivel bioquímico no hay diferencias estadísticamente significativas, salvo la creatinina que es menor en los pacientes “desaturadores” (p = 0,002) y en el fibrinógeno, que se encuentra más elevado en el grupo de “desaturadores” (p = 0,006).

Tabla 4: Regresión logística univariante		
	Odd Ratio (Intervalo de Confianza)	P valor
Disnea, mMRC > 1	4,431 (2,218 – 8,855)	P < 0,001
DLCO, % predicho	0,938 (0,916 – 0,960)	P < 0,001
1/ DLCO, % predicho	1,066 (1,041 – 1,091)	P < 0,001
DLCO % predicho < 60 %	4,062 (1,987 – 8,301)	P < 0,001
FVC Post-BD, litros	0,675 (0,460 – 0,991)	P = 0,045
1/FVC Post-BD, litros	1,481 (1,009 – 2,173)	P = 0,045
FEV1 Post-BD, litros	0,186 (0,092 – 0,377)	P < 0,001
1/FEV1 Post-BD, litros	5,376 (2,652 – 10,869)	P < 0,001
FEV1 Post-BD, % previsto	0,949 (0,930 – 0,969)	P < 0,001
1/FEV1 Post-BD, % previsto	1,053 (1,031 – 1,075)	P < 0,001
FEV1 Post-BD, < 50 % previsto	6,589 (3,374 – 12,869)	P < 0,001
FEV1/FVC Post-BD	0,921 (0,895 – 0,948)	P < 0,001
1/(FEV1/FVC Post-BD)	1,085 (1,054 – 1,113)	P < 0,001
CAT ≥ 10 n(%)	2,416 (1,282 – 4,550)	P = 0,006
SatO₂ Basal, %	0,552 (0,452 – 0,674)	P < 0,001
1/SatO₂ Basal, %	1,811 (1,483 – 2,212)	P < 0,001
SatO₂ Basal < 92%	13,109 (5,020 – 34,237)	P < 0,001
Creatinina, mg/dL	0,120 (0,022 – 0,646)	P = 0,014
1/Creatinina, mg/dL	8,333 (1,547 – 45,454)	P = 0,014
Fibrinógeno, g/L	1,461 (1,119 – 1,908)	P = 0,005

Una vez reconocidas las variables independientes que presentan una diferencia estadísticamente significativa en el grupo “desaturador”, en la Tabla 4 hemos estudiado la fuerza de asociación de cada una en el proceso fisiopatológico de “desaturar” en la PM6M mediante una regresión logística univariante. No hemos introducido variables consideradas “resultado” a pesar de haber diferencias, como son exitus, número de metros recorridos o la frecuencia cardíaca a los 6 minutos, porque el objetivo es reconocer variables predictoras de desaturación.

Las variables que presentaban una fuerza de asociación negativa (a menores valores de dichas variables independientes, más riesgo de ser “desaturador”) se han presentado también como la inversa de sus Odd Ratio, para evitar equivocaciones y facilitar la interpretación.

Centrándonos en la tabla, a nivel de cómo percibe el paciente su enfermedad, observamos que los pacientes que presentan un resultado de 2, 3 o 4 en la Escala de Disnea Mmrc, tienen 4,4 veces más riesgo (I.C 2,22 – 8,86) de “desaturar” durante la

PM6M. Aquéllos que en el test de calidad de vida (CAT) obtienen resultados superiores a 10, tienen 2,4 veces más riesgo (I.C 1,28 – 4,55) de “desaturar” durante la prueba.

Cada unidad de porcentaje predicho menor que presenta la DLCO, nuestros pacientes con EPOC tiene 1,06 veces más riesgo (I.C 1,04 – 1,09) de “desaturar”. Categorizando la variable, los pacientes con una DLCO < 60% predicho presentan 4,06 veces más riesgo (I.C 1,99 – 8,30).

Con respecto a la espirometría, detallaré los valores considerados de interés y el resto pueden observarse en la Tabla 4. Nuestro grupo de “desaturadores” por cada litro que disminuye la FEV1 Postbroncodilatación, aumenta en 5,37 veces (I.C 2,65 – 10,87) el riesgo de desaturar. A su vez, por cada litro que se reduce la FVC Postbroncodilatación, aumenta el riesgo de desaturar en 1,48 veces (IC 1,01 – 2,17). Dicotomizando el FEV1 Postbroncodilatación en % previsto en obstrucción al flujo aéreo severo-muy severo (FEV1 Post, < 50 % previsto) o moderado-leve (FEV1 Post, ≥ 50 % previsto), los pacientes que presentan una obstrucción al flujo aéreo severo-muy severo presentan un riesgo de desaturar durante la PM6M de 6,58 veces (IC 3,37 – 12,87) más que los pacientes con una obstrucción leve-moderada.

Del mismo modo, cada unidad de porcentaje que disminuye la saturación de O₂ basal, aumenta en 1,81 veces el riesgo de desaturar de nuestros pacientes. Clasificando a nuestros pacientes “desaturadores” según su saturación de O₂ basal, tomada antes de realizar la PM6M, poniendo de valor de corte 92%. Los pacientes con una saturación de O₂ basal de 90% o 91% tienen 13,10 veces más riesgo (I.C 5,02 – 34,24) de “desaturar” que los que comienzan la prueba con una saturación de O₂ basal de 92% o superior.

Es importante destacar que las probabilidades y riesgos descritos en los párrafos superiores es teniendo en cuenta cada variable independientemente y asumiendo que el resto de variables se mantuviesen constantes. El siguiente paso que hemos llevado a cabo es determinar cuál es la fuerza de asociación entre las variables independientes y “desaturar” durante la PM6M, la relación existente entre las variables independientes y finalmente formular un modelo predictor plausible de desaturación en pacientes con

EPOC sometido a la PM6M. Para ello, hemos realizado una regresión logística multivariante, como podemos observar en la Tabla 5.

Tabla 5: Regresión logística multivariante			
	Exp (B) I.C	P valor	R² (Nagelkerke)
Modelo 1			
FEV1 Post-BD, % previsto	0,949 (0,930 – 0,969)	P < 0,001	R ² = 0,182
Modelo 2			
FEV1 Post-BD, % previsto	0,957 (0,937 – 0,977)	P < 0,001	R ² = 0,238
Disnea, mMRC > 1	3,169 (1,531 – 6,559)	P = 0,002	
Modelo 3			
FEV1 Post-BD, % previsto	0,963 (0,942 – 0,985)	P = 0,001	R ² = 0,3923
Disnea, mMRC > 1	4,086 (1,820 – 9,173)	P = 0,001	
DLCO, % predicho	0,946 (0,922 – 0,970)	P < 0,001	
Modelo 4			
FEV1 Post-BD, % previsto	0,963 (0,939 – 0,988)	P = 0,004	R ² = 0,552
Disnea, mMRC > 1	2,902 (1,158 – 7,274)	P = 0,023	
DLCO, % predicho	0,930 (0,903 – 0,959)	P < 0,001	
SatO ₂ Basal, %	0,522 (0,407 – 0,669)	P < 0,001	

Nuestro Modelo 4 es el definitivo, podemos observar como la FEV1 Post-BD % previsto, la Disnea mMRC, la DLCO % predicho y la SatO₂ basal en % tienen un R² de Nagelkerke de 0,552. Es decir, el 55,2% de que un paciente con EPOC “desature” durante la PM6M es explicada por las variables incluidas en dicho modelo (Tabla 5).

Además, nuestro modelo predictor tiene una sensibilidad del 52% y una especificidad del 95% y clasifica correctamente a un 86% de nuestra muestra. Como nuestro Modelo 4 incluye variables cuantitativas, hemos realizado el test de Hosmer-Lemeshow para evaluar su ajuste. Nuestro resultado fue que cualquier diferencia que pudiese haber en los observados con respecto a los predichos puede explicarse por el azar o error del muestreo (p = 7,534).

Con un fin más docente y, sobre todo, para facilitar su aplicación a nivel asistencial, hemos realizado el mismo modelo predictor de “desaturación” durante la PM6M en pacientes con EPOC, pero con las variables previamente expuestas (Tabla 5) recodificadas, como mostramos en la Tabla 6.

Tabla 6: Regresión logística multivariante con variables recodificadas			
	Exp (B) I.C	P valor	R² (Nagelkerke)
Modelo 1			
FEV1 Post-BD, < 50 % previsto	6,589 (3,374 – 12,869)	P < 0,001	R ² = 0,185
Modelo 2			
FEV1 Post-BD, < 50 % previsto	5,639 (2,820 – 11,277)	P < 0,001	R ² = 0,257
Disnea, mMRC > 1	3,662 (1,767 – 7,588)	P < 0,001	
Modelo 3			
FEV1 Post-BD, < 50 % previsto	5,517 (2,665 – 11,424)	P < 0,001	R ² = 0,325
Disnea, mMRC > 1	4,679 (2,114 – 10,356)	P < 0,001	
DLCO % predicho < 60 %	3,026 (1,353 – 6,771)	P = 0,007	
Modelo 4			
FEV1 Post-BD, < 50 % previsto	5,874 (2,646 – 13,040)	P < 0,001	R ² = 0,437
Disnea, mMRC > 1	3,868 (1,636 – 9,148)	P = 0,002	
DLCO % predicho < 60 %	3,436 (1,445 – 8,173)	P = 0,005	
SatO ₂ Basal < 92%	12,573 (4,169 – 37,916)	P < 0,001	

La interpretación de los resultados del modelo predictor la llevamos a cabo en el siguiente subapartado.

Modelo predictor de desaturación inducida por el esfuerzo

Mediante la regresión logística, hemos realizado un análisis multivariante, obteniendo nuestro modelo predictor que responde a nuestra pregunta del TFG, ¿cuáles son los factores determinantes de hipoxemia inducida por el esfuerzo en los pacientes con EPOC?

Este modelo incluye las variables independientes que según la estadística y apoyándonos en la bibliografía, así como en nuestro conocimiento en la EPOC, consideramos relevantes a la hora de predecir la “desaturación” inducida por la PM6M en los pacientes con EPOC.

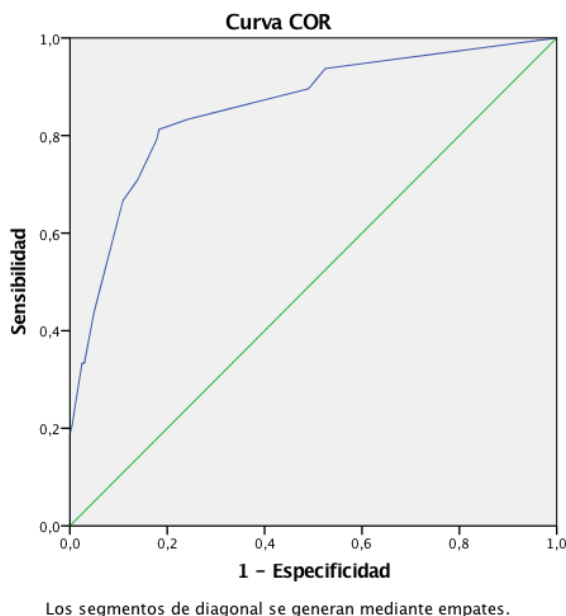
Para que este modelo predictor sea más fácil de comprender y pueda tener mayor utilidad en la práctica clínica, hemos recodificado las variables cuantitativas en dicotómicas, como puede verse en la Tabla 7.

Tabla 7: Modelo predictor de desaturación			
Modelo Final	Exp (B) I.C	P valor	R² (Nagelkerke)
FEV1 Post-BD, < 50 % previsto	5,874 (2,646 – 13,040)	P < 0,001	R ² = 0,437
Disnea, mMRC > 1	3,868 (1,636 – 9,148)	P = 0,002	
DLCO % predicho < 60 %	3,436 (1,445 – 8,173)	P = 0,005	
SatO ₂ Basal < 92%	12,573 (4,169 – 37,916)	P < 0,001	

Para poder aseverar que nuestro modelo es óptimo y fiable lo hemos puesto a prueba valorando cuál es la capacidad de nuestro modelo de clasificar a los pacientes, comparándolo con lo observado en nuestra muestra. Nuestro modelo predictor final con las variables recodificadas presenta una sensibilidad del 44% y una especificidad del 95% y clasifica correctamente al 85,2% de los pacientes. El 43,7% de “desaturar” durante la PM6M es explicado por nuestro modelo final (Tabla 7) ($R^2 = 0,437$).

El área bajo la curva (Figura 2) de nuestro modelo es de 0,85, en definitiva, nuestro modelo tiene una capacidad de discriminación del 85,8% del máximo posible y es estadísticamente significativo ($p < 0,001$).

Figura 2: Curva ROC



Con un fin más práctico, le hemos dado un valor a cada variable independiente de nuestro modelo predictor (Tabla 7) proporcional a su ODD RATIO. De esta forma,

hemos conseguido obtener un índice pronóstico de “desaturar” en la PM6M de los pacientes con EPOC (Tabla 8). La escala va de 0 a 8. Siendo 0, la ausencia de factores de riesgo para “desaturar” durante la PM6M y 8, la máxima puntuación que se puede obtener, interpretado como la presencia de todos los factores de riesgo posibles para “desaturar” durante la PM6M.

Tabla 8: Índice pronóstico de desaturar en la PM6M

Componentes	Puntos asignados
DLCO < 60%	1
Disnea mMRC > 1	1
FEV1% Post-BD < 50%	2
Sat O2 basal < 92%	4
Total	8

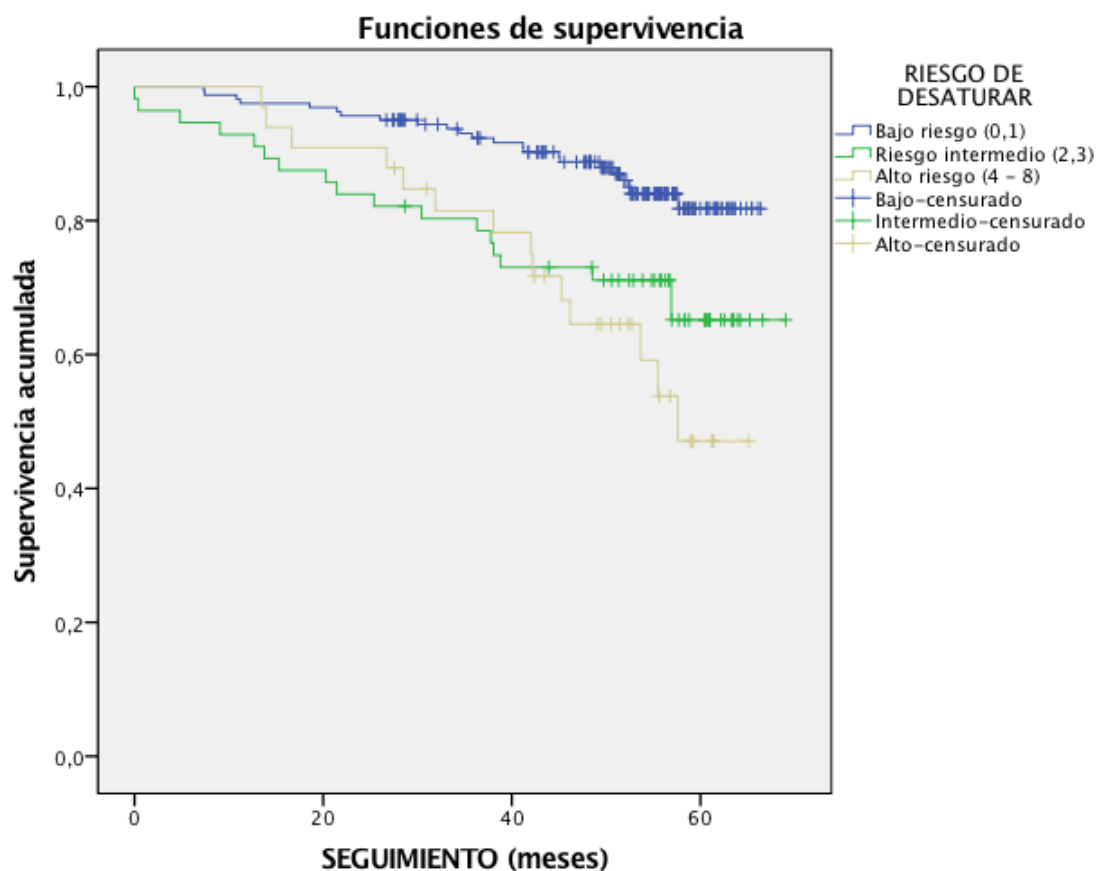
Considerando el interés práctico del índice pronóstico de “desaturar”, lo hemos empleado como pronóstico de supervivencia en pacientes con EPOC. Hemos propuesto dos modelos de análisis de supervivencia. El Modelo 1 (Tabla 9) divide el riesgo de “desaturar” en bajo riesgo (0,1), riesgo intermedio (2,3), alto riesgo (≥ 4). A partir de esta escala, hemos estudiado cómo influye el riesgo de “desaturar” durante la PM6M en el pronóstico de supervivencia.

Tabla 9: Escala de riesgo de “desaturar” en la PM6M (Modelo 1)

Riesgo de “desaturar”	Puntuación
Bajo riesgo	0, 1
Riesgo intermedio	2, 3
Alto riesgo	≥ 4

En la curva de Kaplan-Meier (Figura 3) vemos como los pacientes considerados de bajo riesgo (0,1) sobreviven más de un 80% a los 5 años. Nuestros pacientes de riesgo intermedio (2, 3) a los 5 años presentan una supervivencia de aproximadamente un 65%. En el grupo considerado de alto riesgo (≥ 4), la supervivencia se reduce drásticamente hasta aproximadamente el 50% a los 5 años. Las diferencias de mortalidad existente son significativas (Log Rank $p < 0,001$).

Figura 3: Curva de Kaplan-Meier para el Modelo



Al comparar por parejas la diferencia de supervivencia entre los pacientes de bajo riesgo, intermedio y alto, encontramos que es estadísticamente significativa entre el grupo de bajo riesgo y el de riesgo intermedio (Log Rank $p = 0,006$), también hay diferencias significativas entre el grupo de bajo riesgo y grupo de alto riesgo (Log Rank $p < 0,001$). Pero entre el grupo de riesgo intermedio y el de alto riesgo las diferencias no son estadísticamente significativas (Log Rank $p = 0,336$). Consideramos que la ausencia de significación estadística entre los grupos de riesgo intermedio y alto se debe a que el grupo de alto riesgo tiene un tamaño muestral reducido para poder ser significativo.

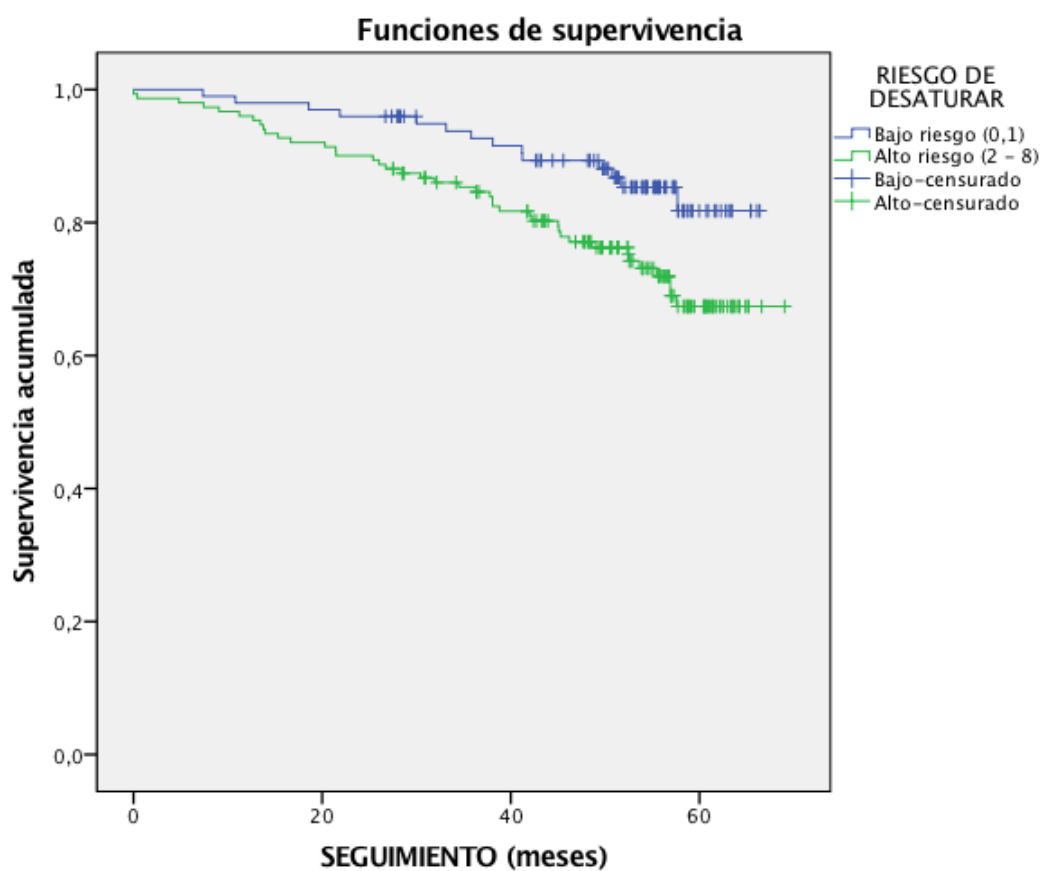
Ante la situación previamente expuesta, proponemos un segundo modelo menos discriminativo (Tabla 10), donde los pacientes los clasificamos en bajo riesgo (0,1) y alto riesgo (≥ 2). En el análisis de supervivencia, realizado mediante la curva de Kaplan Meier (Figura 4), encontramos que los pacientes de bajo riesgo (0,1) la supervivencia desciende hasta un 80% a los 5 años, de una manera más drástica ocurre en el grupo de alto riesgo

(≥ 2), descendiendo hasta un 60% aproximadamente. Estas diferencias de supervivencia son estadísticamente significativas (Log Rank $p < 0,001$).

Tabla 10: Escala de riesgo de “desaturar” en la PM6M (Modelo 2)

Riesgo de “desaturar”	Puntuación
Bajo riesgo	0, 1
Alto riesgo	≥ 2

Figura 4: Curva de Kaplan-Meier para el Modelo



Seguimiento

La mediana del seguimiento fue de 53 meses. La mediana de la fecha de reclutamiento es noviembre del 2011, la fecha de censura del seguimiento fue entre la segunda quincena de mayo y la primera quincena de junio del 2016, salvo de los pacientes que fallecieron previamente.

En este último apartado hacemos una descripción holística de nuestros pacientes (Tabla 11). Un 16% de nuestros pacientes han sido hospitalizados alguna vez durante nuestro estudio, de éstos, un 46% fueron ingresados por una causa respiratoria (de siete pacientes no se pudo determinar la causa de la hospitalización). Un 22% de nuestros pacientes murieron antes de finalizar el estudio, de los cuales un 46% fue por patología respiratoria.

Tabla 11: Resultados de salud		
	Número (%)	Rango
Exitus, n(%)	55 (22)	
Exitus por causa respiratoria, n(%)	37 (15)	
Hospitalización, n (%)	40 (16)	
Hospitalización por causa respiratoria, n(%)	15 (46)	
Seguimiento, meses (IQR)	53 (43 – 58)	69 (0 – 69)

Los valores con una distribución no normal se presentan con su mediana y el rango intercuartílico (IQR); las variables categóricas se presentan con su porcentaje.

Características de la población en función de su mortalidad

El objetivo secundario de este TFG es reconocer las variables independientes pronósticas de mortalidad y elaborar un modelo predictor de mortalidad en pacientes con EPOC. Para ello, en las tablas 12.a, 12.b y 12.c hemos clasificado a los pacientes según hayan muerto o no, independientemente de la causa y hemos estudiado la distribución de cada una de las variables independientes, si existen diferencias a la hora de distribuirse y si no se deben al mero azar.

Tabla 12.a: Características clínicas en función de la mortalidad

	No Mortalidad	Mortalidad	P valor
Número, n(%)	197 (78%)	55 (22%)	
Sexo, hombres, n(%)	179 (91%)	52 (95%)	P = 0,581
Edad, años (IQR)	69 (12)	76 (8)	P < 0,001
Talla, metros (DE)	1,68 (±0,08)	1,67 (±0,07)	P = 0,362
Peso, kilogramos (DE)	80 (±15)	74 (±15)	P = 0,004
IMC, Kg/m ² (IQR)	28 (6,2)	26 (7)	P = 0,007
Fumador activo, n(%)	60 (31 %)	15 (27 %)	P = 0,648
Paquetes/año, número (IQR)	51 (37)	64 (44)	P = 0,031
Disnea, mMRC > 1, n(%)	82 (42 %)	34 (62%)	P = 0,008
TAS, mmHg (IQR)	131 (20)	130 (25)	P = 0,111
TAD, mmHg (IQR)	78 (14)	70 (10)	P = 0,043
DLCO, % predicho (IQR)	78 (26)	62 (28)	P < 0,001
DLCO % predicho < 60 %, n(%)	26 (13%)	18 (33%)	P = 0,001
FVC Post-BD, litros (IQR)	3,13 (1,14)	2,88 (1,16)	P = 0,041
FVC Post-BD, % previsto (DE)	86 (±19)	84 (±22)	P = 0,541
FEV1 Post-BD, litros (IQR)	1,68 (0,80)	1,51 (0,85)	P = 0,001
FEV1 Post-BD, % previsto (DE)	64 (±19)	57 (±21)	P = 0,037
FEV1 Post-BD, < 50 % previsto n(%)	44 (22%)	20 (36%)	P = 0,035
FEV1/FVC Post-BD (IQR)	58 (18)	50 (22)	P = 0,003
Mano Dominante, Derecha n(%)	194 (99%)	54 (99%)	
Presión Mano Derecha, kg (IQR)	35 (13)	30 (13)	P = 0,002
Presión Mano Izquierda, kg (DE)	32 (±8)	27 (±7)	P < 0,001
CAT ≥ 10 n(%)	84 (43%)	23 (42%)	P = 0,890
SatO ₂ Basal, %	94 (3)	94 (3)	P = 0,010
SatO ₂ Basal < 92 %, n(%)	14 (7%)	9 (16%)	P = 0,035
Fc Basal, lpm (DE)	81 (±14)	88 (±14)	P = 0,002
Disnea basal, BORG (IQR)	0 (2)	0 (2,3)	P = 0,275
SatO ₂ 6 min, % (IQR)	93 (4)	91 (5)	P < 0,001
Desaturadores, n(%)	30 (15%)	20 (36%)	P = 0,001
Fc 6 min, lpm (DE)	95 (±15)	101 (±17)	P = 0,022
Disnea 6 min, BORG (IQR)	2 (5)	2 (5)	P = 0,244
Marcha, metros (IQR)	420 (90)	330 (180)	P < 0,001
Exacerbadores, n(%)	76 (39%)	25 (46%)	P = 0,358
Eventos Cardiovasculares, n(%)	74 (38%)	31 (56%)	P = 0,012

Los valores con distribución normal se presentan con su media más/menos su desviación estándar(DE); los valores con una distribución no normal se presentan con su mediana y el rango intercuartílico (IQR); las variables categóricas se presentan con su porcentaje.

Durante el seguimiento fallecieron 55 pacientes (22%), este subgrupo (denominado “Mortalidad”) con respecto a los pacientes que no fallecieron durante el estudio, no presenta diferencias significativas en el porcentaje de hombres (porcentaje superior al 90% en ambos grupos), tampoco existen diferencias significativas en la talla, ni en el porcentaje de fumadores activos. Destacar que el subgrupo “Mortalidad” presenta una población más envejecida ($p < 0,001$), un I.M.C menor ($p = 0,007$), el número de paquetes/año consumidos es mayor ($p = 0,031$) y la Tensión Arterial Diastólica es menor ($p = 0,043$) en comparación con los pacientes que no fallecieron durante el seguimiento. A nivel de la función pulmonar, el subgrupo “Mortalidad” presenta una DLCO más disminuida ($p < 0,001$), un grado de obstrucción al flujo aéreo (FEV1 Post-BD en % previsto) más severo ($p = 0,037$) y una diferencia significativa en el porcentaje de pacientes que presentan una obstrucción al flujo aéreo severa-muy severa (FEV1 Post-BD, < 50 % previsto) con respecto al subgrupo no mortalidad ($p = 0,035$).

En relación a cómo percibe el paciente su enfermedad, el subgrupo “Mortalidad” no presenta diferencias significativas en el resultado del CAT (encuesta de calidad de vida), pero sí hay diferencias significativas en el grado de disnea medido con la escala mMRC ($p = 0,008$), presentando una disnea más invalidante (Disnea, mMRC > 1) el subgrupo “mortalidad”. La fuerza prensil de las manos está significativamente más disminuida en el subgrupo “Mortalidad” tanto en la mano derecha como en la izquierda ($p = 0,002$ y $p < 0,001$ respectivamente). Centrándonos en la PM6M, el subgrupo “Mortalidad” presenta una saturación de O₂ basal y al finalizar la prueba (SatO₂ 6 minutos) inferior a las del subgrupo “no Mortalidad” ($p = 0,010$ y $p < 0,001$ respectivamente). En contraposición la frecuencia cardíaca antes y después de la prueba se encuentra más elevada significativamente (Fc Basal, $p = 0,002$; Fc 6 min, $p = 0,022$). Como cabría esperar, el subgrupo “Mortalidad” recorre menos metros durante la PM6M ($p < 0,001$) y hay un mayor número de pacientes “Desaturadores” (según lo hemos definido en “Material y métodos”) ($p = 0,001$). Los pacientes que fallecieron durante el seguimiento (subgrupo “Mortalidad”) presentaron con mayor frecuencia antecedentes personales de eventos cardiovasculares ($p = 0,012$). Las variables clínicas con diferencias no significativas están reflejadas en la tabla 12.a.

Dentro de los resultados analíticos (tabla 12.b), destacar que el subgrupo “Mortalidad” muestra unos niveles de triglicéridos inferiores ($p = 0,012$) y unas cifras de

hemoglobina también menores ($p = 0,008$). La alfa 1 antitripsina y el fibrinógeno se encuentran más elevados en el subgrupo “Mortalidad” ($p = 0,001$ y $p = 0,022$ respectivamente). El resto de parámetros analíticos no presentan diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 12.b: Características analíticas en función de la mortalidad			
	No Mortalidad	Mortalidad	P valor
Glucosa, mg/dL (IQR)	94 (21)	95 (18)	P = 0,826
Creatinina, mg/dL (IQR)	0,87 (0,24)	0,87 (0,35)	P = 0,845
Triglicéridos, mg/dL (IQR)	111 (82)	95 (48)	P = 0,012
Colesterol Total, mg/dL (DE)	209 (\pm 38)	197 (\pm 45)	P = 0,054
HDL, mg/dL (IQR)	52 (17)	52 (13)	P = 0,656
PCR, mg/dL (IQR)	0,34 (0,58)	0,41 (0,74)	P = 0,100
Alfa 1 antitripsina, mg/dL (IQR)	164 (40)	182 (36)	P = 0,001
IgE total, mg/dL (IQR)	48 (147)	33 (91)	P = 0,165
Hb glicosilada, % (IQR)	5,8 (0,6)	5,8 (0,7)	P = 0,524
Leucocitos, $\times 10^9/L$ (DE)	7,2 (\pm 1,9)	7,8 (\pm 2,6)	P = 0,105
Hemoglobina, g/dL (IQR)	15,1 (1,6)	14,6 (2,1)	P = 0,008
Fibrinógeno, g/L (IQR)	4,4 (1,4)	5,0 (1,9)	P = 0,022

Los valores con distribución normal se presentan con su media más/menos su desviación estándar(DE); los valores con una distribución no normal se presentan con su mediana y el rango intercuartílico (IQR); las variables categóricas se presentan con su porcentaje.

Para finalizar, en la tabla 12.c se muestran los resultados de salud. No hubo diferencias significativas en el número de ingresos hospitalarios, pero los pacientes del subgrupo “Mortalidad” ingresaron más veces por causas respiratorias que los pacientes que no fallecieron durante el seguimiento “No mortalidad” ($p = 0,047$).

Tabla 12.c: Resultados de salud en función de la mortalidad			
	No Mortalidad	Mortalidad	P valor
Exitus por causa respiratoria, n(%)	No fallecidos	37 (67%)	
Hospitalización, n(%)	35 (18%)	5 (9%)	P = 0,120
Hospitalización por causa respiratoria, n (%)	12 (40%)	3 (100%)	P = 0,047
Seguimiento, meses (IQR)	55 (10)	35 (29)	P < 0,001

Los valores con distribución normal se presentan con su media más/menos su desviación estándar(DE); los valores con una distribución no normal se presentan con su mediana y el rango intercuartílico (IQR); las variables categóricas se presentan con su porcentaje.

Determinantes de mortalidad en pacientes fumadores con EPOC

Tras conocer las variables independientes que presentan diferencias estadísticamente significativas en la distribución entre los grupos “Mortalidad” y “No mortalidad” hemos realizado una regresión de COX univariante para cuantificar el

Hazard ratio de cada una de ellas de manera independiente. En la tabla 13 mostramos sólo las variables que presentaron significación estadística ($p < 0,05$).

Tabla 13: Modelo no ajustado explicativo de mortalidad		
	Hazard Ratio (Intervalo de confianza)	P valor
Desaturadores, n	2,519 (1,454 – 4,366)	P < 0,001
Edad, años	1,116 (1,068 – 1,167)	P < 0,001
Peso, kilogramos	0,973 (0,954 – 0,992)	P = 0,005
IMC, kg/m²	0,918 (0,862 – 0,977)	P = 0,007
IMC ≤ 21, kg/m²	3,524 (1,507 – 8,241)	P = 0,004
Paquetes/año, n	1,008 (1,001 – 1,016)	P = 0,030
Presión Mano Derecha, kg	0,949 (0,920 – 0,978)	P < 0,001
Presión Mano Izquierda, kg	0,935 (0,909 – 0,962)	P < 0,001
Fc Basal, lpm	1,030 (1,011 – 1,049)	P = 0,002
Fc 6 min, lpm	1,025 (1,007 – 1,043)	P = 0,007
Marcha, metros	0,992 (0,990 – 0,994)	P < 0,001
Marcha < 350 metros	3,579 (2,103 – 6,089)	P < 0,001
Eventos cardiovasculares, n	1,911 (1,121 – 3,256)	P = 0,017
Alfa 1 antitripsina, mg/dL	1,011 (1,004 – 1,018)	P = 0,003
Hemoglobina, g/dL	0,710 (0,592 – 0,851)	P < 0,001

La hipótesis principal de nuestro TFG es crear un modelo que predijese ser “desaturador” inducido por esfuerzo en pacientes con EPOC sin hipoxemia basal. Por tanto, como se aprecia en la tabla 7, la variable “desaturadores” engloba la FEV1 Postbroncodilatador en porcentaje previsto, la Disnea medida según la escala mMRC, la DLCO en porcentaje predicho y la saturación de O₂ antes de comenzar la PM6M (satO₂ basal). Los pacientes que eran “desaturadores” según los criterios definidos en material y métodos, incrementan en más del doble su riesgo de fallecimiento de forma independiente, obteniendo un Hazard Ratio (H.R) de 2,52 (I.C 1,45 – 4,37). También a destacar es que los pacientes que habían sufrido algún antecedente cardiovascular duplicaban el riesgo de fallecimiento, obteniendo un H.R de 1,91 (I.C 1,12 – 3,26). A nivel antropométrico, cada año que envejecen nuestros pacientes su riesgo de fallecimiento aumenta un 11,6% de forma independiente [H.R 1,12 (I.C 1,07 – 1,17)] y el IMC presenta una relación inversa, a menor IMC, mayor riesgo de mortalidad, pero no hay una relación lineal. Con una finalidad más práctica, hemos categorizado el IMC en IMC ≤ 21 y IMC > 21, basándonos en estudios previos donde delimitaron ese punto de inflexión, a partir del cual, valores inferiores se asocian a peores pronósticos de salud(8).

Los pacientes que presentaron un $IMC \leq 21$ triplicaban el riesgo de fallecer de forma independiente, obteniendo un H.R de 3,52 (I.C 1,51 – 8,24). Los metros recorridos durante la PM6M también se consideran un factor pronóstico de mortalidad, hemos categorizado la variable, según los pacientes recorran menos de 350 metros o recorran más de 350 metros, basándonos en el estudio de Cote et al(14) que marcan en 350 metros el punto de corte predictor de mortalidad. Los pacientes de nuestra cohorte que recorren menos de 350 metros durante la PM6M tienen más del triple de riesgo de morir [H.R 3,58 (I.C 2,10 – 6,09)] que los que recorren más de 350 metros. Finalmente destacar el valor protector que tiene la hemoglobina, disminuyendo en casi un 30% el riesgo de fallecer por cada 1 g/dL que aumenta el valor de la hemoglobina en los pacientes [H.R 0,71 (I.C 0,59 – 0,85)].

Una vez conocido el riesgo correspondiente de cada variable de forma independiente, hemos realizado una regresión de Cox multivariante para generar un modelo predictor de mortalidad (Tabla 14) que explique cuáles son las causas por las que los pacientes con EPOC fallecen y sobre todo comprobar si el axioma expuesto antes, ser “desaturador” incrementa el riesgo de fallecimiento en más del doble, se mantiene cuando a la variable “desaturador” le asociamos otras causas conocidas que incrementan el riesgo de mortalidad en pacientes con EPOC. En las Tablas 14 y 15, hemos desarrollado nuestro modelo de forma progresiva, incorporando a nuestra variable a estudio, “ser desaturador se asocia a un mayor riesgo de mortalidad”, variables conocidas por aumentar el riesgo de mortalidad: la edad, un $IMC \leq 21$ kg/m², el número de paquetes/año e incorporamos el número de metros recorridos durante la PM6M (Marcha < 350 metros), que como sabemos tiene valor pronóstico de mortalidad(14).

El modelo 1 explicativo de mortalidad (Tabla 14) determina que ser “desaturador” sigue siendo predictor de mortalidad y mantiene un Hazard Ratio similar a cuando lo hemos estudiado de manera independiente (Tabla 13) a pesar de relacionarlo con variables conocidas por su fuerza de asociación con el aumento de la mortalidad. Por tanto, podemos decir que ser “desaturador” se asocia a un doble de riesgo de mortalidad [H.R 2,02 (I.C 1,14 – 3,60)], independientemente de la edad, el IMC del paciente y el número de paquetes/años que ha fumado o sigue fumando.

Tabla 14: Modelo 1 explicativo de mortalidad			
	Hazard Ratio	I.C 95 %	P valor
Modelo 1			
Desaturador	2,022	(1,137 – 3,596)	P = 0,017
Edad, años	1,119	(1,070 – 1,169)	P < 0,001
IMC ≤ 21, kg/m ²	4,106	(1,693 – 9,958)	P = 0,002
Paquetes/año, n	1,010	(1,002 – 1,019)	P = 0,014

En el modelo 2 (Tabla 15), llegamos a la conclusión de que no podemos confirmar que recorrer < 350 metros en la PM6M y ser “desaturador” sean variables independientes pronósticas de mortalidad (“desaturador” p = 0,057)

Tabla 15: Modelo 2 explicativo de mortalidad			
	Hazard Ratio	I.C 95 %	P valor
Modelo 2			
Desaturador	1,741	(0,983 – 3,082)	P = 0,057
Edad, años	1,100	(1,053 – 1,148)	P < 0,001
IMC ≤ 21, kg/m ²	6,508	(2,602 – 16,280)	P < 0,001
Paquetes/año, n	1,009	(1,001 – 1,018)	P = 0,023
Marcha < 350 metros	2,722	(1,530 – 4,843)	P = 0,001

Discusión:

El objetivo principal de este TFG es conocer los factores determinantes de que pacientes con EPOC y sin hipoxemia basal, presenten desaturación de O₂ durante el esfuerzo. Como consecuencia de este objetivo, se pretendía establecer un modelo predictor de ser “desaturador” constituido por variables sencillas y de fácil medición. Creemos haber alcanzado este objetivo y utilizando una cohorte longitudinal en activo, hemos demostrado que las principales variables determinantes de desaturación son: el grado de disnea medido por un cuestionario de uso regular, el FEV1 % predicho, obtenido de la espirometría (imprescindible para el diagnóstico de EPOC), la capacidad de difusión de CO (variable asociada al grado de enfisema, que todo paciente con EPOC padece) y el nivel de SaO₂ basal (habitualmente medido en consulta).

La finalidad de este objetivo es suplir la falta de un modelo fisiopatológico dentro de la literatura científica. Crisafulli et al habían previamente desarrollado un modelo

estadístico predictor de “desaturación” durante la PM6M en pacientes con EPOC con una serie de limitaciones(15). El modelo se desarrolló a partir de una cohorte de pacientes ingresados en un hospital de rehabilitación pulmonar (Cohorte de derivación) y posteriormente el modelo se validó (Cohorte de validación) en pacientes atendidos en consultas externas (no ingresados), lo que puede generar un sesgo de selección(15). Su modelo estadístico está constituido por la saturación de O₂ basal (en reposo), el porcentaje de FEV1 previsto y la presión parcial de O₂ en sangre arterial durante el reposo (PaO₂)(15). El área bajo la curva de este modelo es de 0,90(15). Nosotros no disponemos de la PaO₂ y en su lugar utilizamos la SaO₂, una determinación no invasiva y de uso generalizado en la clínica. El modelo predictor de Crisafulli et al carece de la DLCO, lo que supone una limitación del mismo. Hemos incorporado al modelo la DLCO por su asociación independiente con el proceso fisiopatológico de “desaturar” y porque DLCO < 60% en pacientes con EPOC se ha relacionado con la presencia de enfisema(13). La incorporación por nuestra parte del grado de disnea en reposo medida por la escala mMRC se justifica por su asociación independiente con “desaturar”(10), por ser una variable que refleja la severidad de la sintomatología y constituir un ítem del índice BODE; índice que presenta mejor capacidad predictiva de supervivencia que la escala GOLD(9).

La utilidad de la PM6M en los pacientes con EPOC como valor pronóstico de mortalidad está claramente demostrada(9). Además, en pacientes con EPOC severa la PM6M es mejor predictor de mortalidad que el FEV1 y el IMC(16). En un seguimiento prospectivo de pacientes con EPOC, se demostró que los resultados de la PM6M se reducen progresivamente, pero es en la EPOC con limitación al flujo aéreo severa donde la PM6M se reduce más drásticamente(11). Asimismo, los resultados de la PM6M empeoran progresivamente con la severidad de la enfermedad, mientras que el deterioro del FEV1 presenta mayor variabilidad(11). Cote et al establecieron los puntos de corte en los metros recorridos durante la PM6M como predictor de mortalidad(14). Resultados inferiores a 350 metros en la PM6M se asocia a aumento de la mortalidad y estos pacientes deben llevar un seguimiento más continuo e intensificar las medidas terapéuticas(14).

Todas estas evidencias justifican que a todos los pacientes con EPOC se les debería realizar la PM6M una vez diagnosticados de EPOC y repetirla periódicamente para valorar su evolución y su pronóstico. La realidad es otra, y aunque la EPOC es causante del 10% de las consultas de atención primaria(2), esta prueba se realiza rara vez por el médico general. Aunque la determinación de la PM6M junto con los otros 3 componentes que forman el índice BODE (IMC, FEV1(%) y Disnea (mMRC)) es relativamente sencilla y económica, lo cierto es que no se ha conseguido un uso generalizado, sobre todo en atención primaria, bien sea, por falta de tiempo, o por falta de espacio. Por este motivo, los índices predictores de resultados de salud, deben componer variables de obtención sencilla y reproducibles. A partir del modelo predictor de “desaturación” hemos generado un índice pronóstico de “desaturar” durante la PM6M, graduado según el riesgo de “desaturar” y asociado a una disminución de la supervivencia. El modelo de puntos es sencillo de recordar y evidencia como existe un efecto dosis/respuesta de riesgo por cada incremento de un punto. Recordemos que en resultados están descritos los dos modelos. El modelo final permite agrupar a los pacientes en bajo y alto riesgo.

Nuestro modelo presenta una serie de limitaciones. En primer lugar, sólo hemos podido llevar a cabo la validación interna de nuestro modelo estadístico y deberá validarse en una cohorte externa. La validación externa es un objetivo futuro, para poder confirmar que nuestro modelo puede generalizarse al resto de pacientes que no forman nuestra cohorte. En segundo lugar, la falta de pacientes no nos permite aseverar que haya diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad entre los pacientes con un riesgo intermedio y alto de “desaturación”.

En nuestra revisión bibliográfica hemos confirmado el valor que tiene el hecho de “desaturar” durante la PM6M como factor pronóstico de mortalidad. Previamente, Takigawa et al(17) hallaron que tanto la distancia recorrida durante la PM6M, como la “desaturación” definida como una diferencia de saturación de $O_2 \geq 6\%$ durante la PM6M son factores pronósticos independientes, igualmente ellos demostraron que la diferencia de saturación de O_2 no se correlacionaba con los resultados de la PM6M(17). Casanova et al(18) confirman que la PM6M es un buen predictor de mortalidad total, sobre todo en pacientes con EPOC severa. Y que los pacientes que presentaron “desaturación” definida como un descenso de la $SatO_2 \geq 4$ o una $SatO_2 < 90\%$ presentaban una mayor mortalidad, confirmando nuestros resultados. Sin embargo, estos investigadores matizaron que la

capacidad predictora de “desaturar” es inferior a otras variables como la PaO₂ en reposo(18). Golpe et al(19), por el contrario, si bien confirman que la distancia recorrida en la PM6M y la disnea después de la PM6M son predictores de mortalidad, la variación de la saturación de O₂ durante la prueba no aporta ninguna afirmación adicional.

En nuestro modelo predictor de mortalidad (Tabla 14, Modelo 1) confirmamos que los pacientes que “desaturan” durante la PM6M tienen el doble de riesgo de fallecer [H.R 2,022 (I.C 1,137 – 3,596)] que los que “no desaturan” durante la PM6M. Además, este riesgo es independiente al resto de factores de mortalidad ya conocidas de la EPOC e incorporadas en nuestro modelo, como son la edad, el IMC, y el número de paquetes/año. Nosotros en contra a lo expuesto por Takigawa et al(17), no podemos confirmar que “desaturar” y recorrer menos metros durante la PM6M sean dos variables independientes predictoras de mortalidad.

La utilidad de la PM6M, como predictora de mortalidad, complicaciones y en el manejo del paciente con EPOC está claramente justificada en los estudios científicos previamente citados. Centrándonos en el proceso fisiopatológico de “desaturar” durante dicha prueba, la caída de SaO₂ durante el esfuerzo se explica por un aumento del atrapamiento aéreo secundario a la obstrucción bronquial, el aumento del espacio muerto, y el empeoramiento de la relación ventilación/perfusión(20). Estos mecanismos intermedios justifican que el FEV1 y la DLCO que reflejan el grado de obstrucción bronquial y el grado de enfisema pulmonar respectivamente, estén asociados a un mayor grado de desaturación.

Las guías actuales no recogen con claridad qué manejo clínico hay que implementar en los pacientes “desaturadores”. No hay indicaciones concretas de administrar oxígeno en pacientes “desaturadores” y nuestro grupo plantea la necesidad de realizar un ensayo clínico donde se realizase un seguimiento a pacientes con EPOC “desaturadores” durante la PM6M y sin hipoxemia basal, sometiendo a un grupo a oxigenoterapia crónica domiciliaria (OCD) y al otro no. El resultado permitiría establecer si ser “desaturador” durante la PM6M disminuye la supervivencia y si su corrección con OCD prolonga esta supervivencia. Esto conllevaría la modificación en su caso de los criterios de indicación de la OCD en pacientes con EPOC. En la actualidad la OCD se

debe considerarse cuando en situación basal y respirando aire ambiente, la PaO₂, no supera los 55 mmHg, si bien puede considerarse, asimismo, indicada cuando, en presencia de concentraciones de PaO₂ comprendidas entre 55 y 60 mmHg, existan indicios de repercusión de la hipoxemia a nivel orgánico, como pueden ser hipertensión pulmonar, cor pulmonale crónico, insuficiencia cardíaca congestiva, trastornos del ritmo cardíaco, policitemia (hematocrito > 55%) y reducción del intelecto(21). Hoy en día, no está bien establecida ni la indicación, ni la rentabilidad de la administración de O₂ en la hipoxemia inducida por el esfuerzo(21).

Conclusión:

El FEV1 postbroncodilatación en porcentaje previsto, la Disnea medida por la escala mMRC, la DLCO en porcentaje predicho y la saturación de O₂ basal predicen la “desaturación” durante la PM6M en pacientes con EPOC y sin hipoxemia basal. Estas variables han sido incluidas en un índice predictor. El proceso de “desaturar” durante la PM6M se asocia a un doble riesgo de fallecer independientemente a otras variables predictoras de mortalidad conocidas como son la edad, el IMC y el número de paquetes/año. Los pacientes que tenían una mayor puntuación en esta escala de riesgo de “desaturar”, presentaban una supervivencia menor durante el seguimiento de forma que el índice desarrollado en este estudio no solo predice el desarrollo de desaturación durante el ejercicio, sino que es simultáneamente un predictor de mortalidad en EPOC.

Bibliografía:

1. From the Global Strategy for the Diagnosis M and P of C. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. 2017; Available from: <http://goldcopd.org>
2. Gómez Sáenz JT, Quintano Jiménez JA, Hidalgo Requena A, González Béjar M, Gérez Callejas MJ, Zangróniz Uruñuela MR, et al. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: morbimortalidad e impacto sanitario. *Semer - Med Fam* [Internet]. 2014 May [cited 2017 Feb 20];40(4):198–204. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24637007>
3. Lange P, Celli B, Agustí A, Boje Jensen G, Divo M, Faner R, et al. Lung-Function Trajectories Leading to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2015;373(2):111–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26154786>
4. GesEPOC. Spanish guideline for COPD (GesEPOC). Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Arch Bronconeumol*. 2012;48(Supl 1):2–58.
5. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Spanish guideline for COPD (GesEPOC). Update 2014. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2014 Jan;50 Suppl 1(Supl 1):1–16. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300289614700705>
6. Putcha N, Drummond M, Wise R, Hansel N. Comorbidities and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Prevalence, Influence on Outcomes, and Management. *Semin Respir Crit Care Med* [Internet]. 2015 Aug 3;36(4):575–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24655651>
7. Divo MJ, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata VM, De-Torres JP, Zulueta JJ, et al. COPD comorbidities network. *Eur Respir J*. 2015;46(3):640–50.
8. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The Body-Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity Index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2004 Mar 4;350(10):1005–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14999112> <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa021322>

9. de Torres JP, Casanova C, Marín JM, Pinto-Plata V, Divo M, Zulueta JJ, et al. Prognostic evaluation of COPD patients: GOLD 2011 versus BODE and the COPD comorbidity index COTE. *Thorax* [Internet]. 2014 Aug 11;69(9):799 LP-804. Available from: <http://thorax.bmj.com/content/69/9/799.abstract>
10. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* [Internet]. 1999 Jul 1;54(7):581–6. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1745516&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
11. Casanova C, Cote CG, Marin JM, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, Mendez R, et al. The 6-min walking distance: long-term follow up in patients with COPD. *Eur Respir J* [Internet]. 2007 Mar 1;29(3):535–40. Available from: <http://erj.ersjournals.com/cgi/doi/10.1183/09031936.00071506>
12. Clarà PC, Río FG, Guiral JG. *Fisiología y Biología Respiratorias*. SEPAR, editor. Madrid: Ergon; 2007. 195-204 p.
13. de-Torres JP, Marín JM, Casanova C, Pinto-Plata V, Divo M, Cote C, et al. Identification of COPD Patients at High Risk for Lung Cancer Mortality Using the COPD-LUCSS-DLCO. *Chest* [Internet]. 2016 Apr;149(4):936–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.15-1868>
14. Cote CG, Casanova C, Marin JM, Lopez M V., Pinto-Plata V, de Oca MM, et al. Validation and comparison of reference equations for the 6-min walk distance test. *Eur Respir J* [Internet]. 2008 Mar 1;31(3):571–8. Available from: <http://erj.ersjournals.com/cgi/doi/10.1183/09031936.00104507>
15. Crisafulli E, Iattoni A, Venturelli E, Siscaro G, Beneventi C, Cesario A, et al. Predicting Walking-Induced Oxygen Desaturations in COPD Patients: A Statistical Model. *Respir Care* [Internet]. 2013 Sep 1;58(9):1495–503. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord%7B%7B%7D%7B%7D%7D%7D%7Dfrom=export%7B%7B%7D%7B%7D%7D%7D%7D=L369709004%5Cnhttp://rc.rcjournal.com/content/58/9/1495.full.pdf+html%5Cnhttp://dx.doi.org/10.4187/respcare.02321>
16. Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, Taylor J, Celli BR. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur Respir*

- J [Internet]. 2004 Jan 1 [cited 2017 Feb 20];23(1):28–33. Available from: <http://erj.ersjournals.com/cgi/doi/10.1183/09031936.03.00034603>
17. Takigawa N, Tada A, Soda R, Date H, Yamashita M, Endo S, et al. Distance and oxygen desaturation in 6-min walk test predict prognosis in COPD patients. *Respir Med* [Internet]. 2007 Mar;101(3):561–7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0954611106003398>
 18. Casanova C, Cote C, Marin JM, Pinto-Plata V, de Torres JP, Aguirre-Jaíme A, et al. Distance and Oxygen Desaturation During the 6-min Walk Test as Predictors of Long-term Mortality in Patients With COPD. *Chest* [Internet]. 2008 Oct [cited 2017 May 4];134(4):746–52. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369208603049>
 19. Golpe R, Pérez-de-Llano L a, Méndez-Marote L, Veres-Racamonde A. Prognostic value of walk distance, work, oxygen saturation, and dyspnea during 6-minute walk test in COPD patients. *Respir Care* [Internet]. 2013;58(8):1329–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23322886>
 20. Farreras-Rozman: *Medicina Interna*. 18ª Edició. Barcelona: Elsevier; 2016. 659-687 p.
 21. Sánchez Agudo L, Cornudella R, Estopá Miró R, Molinos Martín L, Servera Pieras E. Normativa para la indicación y empleo de la oxigenoterapia continuada domiciliaria (OCD). *Arch Bronconeumol* [Internet]. 1998 Feb;34(2):87–94. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300289615304877>

Anexos:

Anexo 1

SERVICIO DE NEUMOLOGIA

NUEVO SISTEMA DE ESTADIAJE DE EPOC (Ficha de recogida de datos)

Fecha _____, Visita nº _____
Nombre: _____
Centro: _____; Investigador _____
Edad: _____; Sexo: _____; Raza: _____; Talla: _____ m; Peso: _____ Kg
Historia de tabaco: _____ paquetes-año.
Semiología clínica respiratoria actual:
Tos: *Si / No*; Expectoración: *Si / No*; Disnea: *Si / no*; Ruidos torácicos: *Si / No*.
Espirometría:
Pre-broncodilatador: FVC _____ L; _____ % pred. FEV1 _____ L; _____ % pred.
Post-broncodilatador: FVC _____ L; _____ % pred. FEV1 _____ L; _____ % pred.
Gasometría: PaO2: _____ mmHg; PaCO2 _____ mmHg.
Marcha de 6 minutos: 1º intento: _____ metros; 2º intento: _____ metros.
Disnea (MRC): _____

ESTADIO EPOC: _____
(Ver al dorso sistema de estadiaje)

IMPACTO EPOC SOBRE LA UTILIZACION DE RECURSOS:

Año 2º antes de evaluación _____
Año 1º antes de evaluación _____
Año de evaluación _____
Año 1 tras evaluación _____
Año 2 tras evaluación _____
Año 3 tras evaluación _____

SISTEMA DE ESTADIAJE

PRUEBA	RESULTADO	VALOR
FEV1 post-BD (% Predicho)	> 65%	0
	51 – 65	1
	36 – 50	2
	< 35	3
PaO2 (mmHg)	> 71	0
	61 – 70	1
	56 – 60	2
	< 55	3
6 MWD	> 701	0
	501 – 700	1
	201 – 500	2
	< 200	3
Escala disnea MRC	0 – 1	0
	2	1
	3	2
	4	3

Añadir los valores y dividir por el número de componentes.

Estadio 1:	0 – 0.5
Estadio 2:	0.6 – 1.5
Estadio 3:	1.6 – 2.5
Estadio 4:	> 2.5

Anexo 2

ESCALA DE DISNEA MODIFICADA MEDICAL RESEARCH COUNCIL

Paciente _____

Valor de disnea MRC _____ (indique un número según la siguiente escala)

- 0 Ningún problema de fatiga o falta de aire, excepto en casos de ejercicio intenso
- 1 Sensación de falta de aire en situaciones como subir escaleras o caminando cuesta arriba.
- 2 Anda en llano más despacio que la gente de su edad debido a fatiga o se detiene por fatiga al andar a su paso en llano.
- 3 Se para por fatiga cuando anda en llano unos 100 metros o tras unos pocos minutos.
- 4 Debido a la fatiga no sale de casa o se fatiga con tan solo vestirse o desnudarse.

Altose MD. Assessment and management of breathlessness. Chest 1985; (suppl:77-83)

Su nombre:

Fecha actual:



¿Cómo es la EPOC que padece? Realización del COPD Assessment Test™ (CAT)

Este cuestionario les ayudará a usted y al profesional sanitario encargado de tratarle a medir el impacto que la EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) está teniendo en su bienestar y su vida diaria. Sus respuestas y la puntuación de la prueba pueden ser utilizadas por usted y por el profesional sanitario encargado de tratarle para ayudar a mejorar el manejo de la EPOC y obtener el máximo beneficio del tratamiento.

Para cada uno de los siguientes enunciados, ponga una X en la casilla que mejor describa su estado actual. Asegúrese de seleccionar una sola respuesta para cada pregunta.

Ejemplo: Estoy muy contento 0 1 2 3 4 5 Estoy muy triste

		PUNTUACIÓN
Nunca toso	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Siempre estoy tosiendo
No tengo flema (mucosidad) en el pecho	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Tengo el pecho completamente lleno de flema (mucosidad)
No siento ninguna opresión en el pecho	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Siento mucha opresión en el pecho
Cuando subo una pendiente o un tramo de escaleras, no me falta el aire	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Cuando subo una pendiente o un tramo de escaleras, me falta mucho el aire
No me siento limitado para realizar actividades domésticas	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Me siento muy limitado para realizar actividades domésticas
Me siento seguro al salir de casa a pesar de la afección pulmonar que padezco	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	No me siento nada seguro al salir de casa debido a la afección pulmonar que padezco
Duermo sin problemas	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Tengo problemas para dormir debido a la afección pulmonar que padezco
Tengo mucha energía	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	No tengo ninguna energía
		PUNTUACIÓN TOTAL

El cuestionario de evaluación de la EPOC CAT y su logotipo es una marca registrada del grupo de compañías GlaxoSmithKline.
 © 2009 Grupo de compañías GlaxoSmithKline. Reservados todos los derechos.
 Last Updated: February 26, 2012