



**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR**

FACULTAD DE MEDICINA

**ESTIMACIÓN Y COMPARACIÓN DE LA CAPACIDAD DIAGNÓSTICA DE LOS  
CRITERIOS DE LAS ESCALAS BODE, BODEX Y LA SATURACIÓN DE OXÍGENO  
PARA PREDICCIÓN DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON ENFERMEDAD  
PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA EN LA CONSULTA EXTERNA DE  
NEUMOLOGÍA DEL HOSPITAL DR. ENRIQUE GARCÉS, DE JUNIO A AGOSTO  
DEL 2014**

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MÉDICO  
CIRUJANO**

**AUTORES:**

**MENA URETA TANIA SOFÍA**

**GARZÓN PAREDES EDWIN SANTIAGO**

**Director:** Dr. Nelson Cevallos

**Tutor Metodológico:** Dr. Alberto Narváez

Quito, 2014

## DEDICATORIA

*Dedicado a Dios, por darnos la sabiduría a lo largo de esta carrera.*

*A nuestras familias por su apoyo incondicional durante toda nuestra vida.*

*A nuestros amigos por ser nuestra segunda familia.*

## **AGRADECIMIENTO**

*Agradecemos a Dios, a nuestras familias, amigos, a la facultad de medicina de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, al Hospital Dr. Enrique Garcés, y a nuestro equipo de trabajo conformado por el Dr. Nelson Cevallos, Dr. Alberto Narváez y Dr. Fausto Mora.*

# ÍNDICE DE CONTENIDOS

DEDICATORIA .....	2
AGRADECIMIENTO .....	3
ÍNDICE DE CONTENIDOS .....	4
ÍNDICE DE TABLAS .....	7
ÍNDICE DE ILUSTRACIONES .....	9
RESUMEN .....	10
ABSTRACT.....	12
CAPÍTULO I .....	14
INTRODUCCIÓN .....	14
CAPÍTULO II.....	21
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA .....	21
2.1    DEFINICIÓN.....	21
2.2    EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO .....	22
2.3    ETIOPATOGENIA.....	25
Tabaco y EPOC.....	25
2.4    EVENTOS FISIOPATOGÉNICOS DE LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA.....	28
Inicio de la respuesta a la noxa .....	29
Progresión de la enfermedad.....	30
Consolidación de la enfermedad .....	33
2.5    FISIOPATOLOGÍA.....	33
Inflamación sistémica .....	36
2.6    DIAGNÓSTICO .....	36
Síntomas y signos clínicos .....	37
Espirometría.....	41
Otras pruebas diagnósticas.....	42
Determinación del fenotipo.....	43
2.7    FACTORES PREDICTORES DE MORTALIDAD .....	44

Volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV1) .....	45
Índice de masa corporal (IMC) .....	46
Capacidad de ejercicio .....	49
Disnea .....	54
Exacerbaciones .....	56
Saturación de oxígeno .....	63
Otros factores predictores de mortalidad .....	67
2.8 MÉTODO DE EVALUACIÓN DE LA GRAVEDAD DE LA EPOC .....	69
Otros parámetros para evaluar gravedad de la enfermedad .....	75
2.9 TRATAMIENTO.....	78
Abandono del tabaquismo.....	78
Manejo de la EPOC estable .....	79
CAPÍTULO III.....	83
METODOLOGÍA .....	83
3.1 JUSTIFICACIÓN .....	83
3.2 PROBLEMAS DE INVESTIGACIÓN .....	84
3.3 OBJETIVOS .....	84
General.....	84
Específico.....	85
3.4 HIPÓTESIS.....	85
3.5 UNIVERSO Y MUESTRA .....	86
Universo espacial .....	86
Universo temporal.....	86
Unidad de estudio .....	87
Muestra .....	87
3.6 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	89
Criterios de inclusión .....	89
Criterios de exclusión .....	89
3.7 INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS .....	90
3.8 TIPO DE ESTUDIO .....	96
3.9 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES EN ESTUDIO .....	97

3.10 ANÁLISIS DE DATOS.....	98
3.1 DISEÑO METODOLÓGICO: FLUJOGRAMA.....	102
3.2 ASPECTOS BIOÉTICOS.....	103
3.3 ASPECTOS ADMINISTRATIVOS.....	104
Recursos humanos .....	104
Recursos materiales .....	104
Gastos.....	105
CAPÍTULO IV.....	106
RESULTADOS.....	106
4.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS.....	106
4.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.....	107
4.3. ESTIMACIÓN DE RIESGO DE MUERTE SEGÚN ESCALAS DE BODE Y BODEX .....	111
4.4 ESTIMACIÓN DE CAPACIDAD DE PREDICCIÓN DE MORTALIDAD DE LOS INDICADORES BODE, BODE <sub>x</sub> Y SATURACIÓN DE OXÍGENO.....	114
4.5 MODELAJES ESTADÍSTICOS PARA ESTIMACIÓN DE INDICADORES OPERACIONALES DE DIAGNÓSTICO .....	117
Modelaje 1 .....	117
Modelaje 2 .....	118
Modelaje 3 .....	122
Modelaje 4 .....	125
Modelaje Final .....	128
CAPÍTULO V.....	138
DISCUSIÓN.....	138
CAPÍTULO VI.....	154
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	154
6.1 CONCLUSIONES .....	154
6.2 LIMITACIONES .....	157
6.3 RECOMENDACIONES.....	158
BIBLIOGRAFÍA .....	160
APÉNDICE.....	171

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características diferenciales entre enfisema y bronquitis crónica .....	40
Tabla 2. Criterios de Winnipeg para clasificación de las exacerbaciones .....	59
Tabla 3. Criterios de hospitalización para exacerbaciones de EPOC .....	63
Tabla 4. Escala BODE .....	70
Tabla 5. Escala BODEX .....	71
Tabla 6. Criterios de inclusión para casos y controles. Hospital Enrique Garcés. Quito, 2014...	89
Tabla 7. Criterios de exclusión para casos y controles. Hospital Enrique Garcés. Quito, 2014..	89
Tabla 8. Escala "Modified Medical Research Council" (mMRC).....	92
Tabla 9. Escala BODE .....	94
Tabla 10. Escala BODEX .....	95
Tabla 11. Operacionalización de las variables en estudio. Hospital Enrique Garcés. Quito, 2014 .....	97
Tabla 12. Puntos de corte de cada variable y modelajes estadísticos. Hospital Enrique Garcés. Quito, 2014. ....	100
Tabla 13. Interpretación de los poderes de confirmación y exclusión .....	101
Tabla 14. Gastos de la investigación. Hospital Enrique Garcés. Quito, 2014. ....	105
Tabla 15. Características demográficas de pacientes estudiados. Hospital Enrique Garcés. Quito, 2014. ....	106
Tabla 16. Estadíos de gravedad según la Escala GOLD en los pacientes con EPOC y sin patología pulmonar. Hospital Enrique Garcés. Quito, 2014 .....	107
Tabla 17. Descripción de los parámetros de las escalas BODE, BODEx, y saturación de Oxígeno. Hospital Enrique Garcés. Quito, 2014.....	109
Tabla 18. Descripción de los parámetro de las escalas BODE, BODEx y saturación de Oxígeno medidos en los pacientes de la investigación. Hospital Enrique Garcés. Quito, 2014.....	110
Tabla 19. Tratamiento ambulatorio y oxígeno suplementario utilizado en pacientes estudiados. Hospital Enrique Garcés. Quito, 2014. ....	111
Tabla 20. Escala BODE .....	112
Tabla 21. Escala BODEX .....	112
Tabla 22. Análisis estadístico de las escalas BODE y BODEx medidos en pacientes de esta investigación. Hospital Enrique Garcés. Quito, 2014. ....	114
Tabla 23. Puntos de corte de cada variable y modelajes estadísticos. Hospital Enrique Garcés. Quito, 2014. ....	115
Tabla 24. Capacidad predictiva de mortalidad para cada variable en cada uno de los modelajes estadísticos. Hospital Enrique Garcés. Quito, 2014.....	116
Tabla 25. Modelaje 1 de la capacidad diagnóstica de los indicadores de mortalidad. Hospital Enrique Garcés. Quito, 2014.....	120
Tabla 26. Modelaje 2 de la capacidad diagnóstica de los indicadores de mortalidad. Hospital Enrique Garcés. Quito, 2014.....	121

Tabla 27. Modelaje 3 de la capacidad diagnóstica de los indicadores de mortalidad. Hospital Enrique Garcés. Quito, 2014.....	124
Tabla 28 . Modelaje 4 de la capacidad diagnóstica de los indicadores de mortalidad. Hospital Enrique Garcés. Quito, 2014.....	126
Tabla 29. Interpretación de los poderes de confirmación y exclusión. Hospital Enrique Garcés. Quito, 2014. ....	127
Tabla 30. Puntos de corte de cada variable para el modelaje final. Hospital Enrique Garcés. Quito 2014 .....	128
Tabla 31. Modelaje final de la capacidad diagnóstica de los indicadores de mortalidad. Hospital Enrique Garcés. Quito, 2014.....	130
Tabla 32. Capacidad predictiva de mortalidad para cada variable en el modelaje estadístico final. Hospital Enrique Garcés. Quito, 2014. ....	131
Tabla 33. Interpretación de los poderes de confirmación y exclusión. Hospital Enrique Garcés. Quito, 2014. ....	131
Tabla 34. Modelaje de la capacidad diagnóstica de los indicadores de mortalidad sin la variable prueba de ejercicio. ....	132
Tabla 35. Mortalidad estimada de cada uno de los Modelajes propuestos. Hospital Enrique Garcés. Quito 2014 .....	133
Tabla 36. Decisión terapéutica basada en los umbrales de decisión clínica en los pacientes con EPOC. Hospital Enrique Garcés. Quito, 2014.....	152

## ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1. Esquema de los efectos del humo de tabaco en el parénquima pulmonar .....	28
Ilustración 2. Respuesta inicial al humo de tabaco .....	29
Ilustración 3. Respuesta inmune adaptativa .....	31
Ilustración 4. Estrés oxidativo y Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. ....	32
Ilustración 5. Fisiopatología de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. ....	35
Ilustración 6. Fenotipos de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.....	44
Ilustración 7. Relación entre la distancia caminada en la prueba de 6 minutos y la mortalidad en pacientes con EPOC.....	53
Ilustración 8. Etiología bacteriana y vírica de las exacerbaciones de la EPOC .....	61
Ilustración 9. Cálculo de Tabla de Contingencia 2x2. ....	100
Ilustración 10. Representación gráfica de los poderes de confirmación y exclusión de las variables estudiadas en el modelo final. Hospital Enrique Garcés. Quito 2014 .....	134
Ilustración 11. Representación gráfica de los poderes de confirmación y exclusión de las variables de la escala BODE. Hospital Enrique Garcés. Quito 2014.....	135
Ilustración 12. Representación gráfica de los poderes de confirmación y exclusión de las variables de la escala BODEx. Hospital Enrique Garcés. Quito 2014.....	136
Ilustración 13. Representación gráfica de los poderes de confirmación y exclusión de las variables de la escala S-BODEx. Hospital Enrique Garcés. Quito 2014 .....	137
Ilustración 14. Umbrales de decisión terapéutica basados en los algoritmos de los poderes de confirmación de las variables medidas. Hospital Enrique Garcés. Quito 2014 .....	151

# RESUMEN

## ANTECEDENTES

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica es una patología común (10% de prevalencia), prevenible y tratable caracterizada por una limitación al flujo aéreo. Es la tercera causa de mortalidad a nivel mundial por lo que se han creado varias escalas multidimensionales con el objetivo de identificar el riesgo de muerte de cada paciente; sin embargo, el uso de las mismas no se ha extendido. Las escalas con mayor impacto han sido la de BODE y BODEx, que miden el índice de masa corporal, obstrucción al flujo de aire, capacidad de realizar ejercicio, disnea y exacerbaciones; no obstante, no existe amplia evidencia de la capacidad predictiva de cada uno de estos parámetros de forma individual. Además, no hay evidencia que avale el uso de la saturación de oxígeno como predictor de mortalidad.

## OBJETIVOS

El propósito de este estudio es comparar la capacidad de predecir mortalidad de los criterios que componen a las escalas BODE/BODEX que son: IMC, disnea, obstrucción al flujo de aire, capacidad de ejercicio y exacerbaciones, y la saturación de oxígeno, como predictores de riesgo de mortalidad en pacientes ambulatorios con diagnóstico de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica en el Hospital Enrique Garcés.

## METODOLOGÍA

Se trata de un estudio de corte transversal comparativo de modelaje. Se incluyeron 220 pacientes divididos en dos grupos poblacionales (pacientes con EPOC: 182 y pacientes sin EPOC: 38), a los cuales se les realizó las siguientes pruebas: IMC (índice de Quetelet), obstrucción al flujo de aire (FEV1 mediante espirometría forzada), disnea (mMRC), capacidad de ejercicio (prueba de los 6 minutos), exacerbaciones (interrogatorio clínico), y la saturación de oxígeno (oximetría de pulso); con cálculo de las escalas BODE y BODEx.

Con los datos obtenidos se realizaron 5 modelajes estadísticos para determinar la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo, poder de confirmación y poder de exclusión, y Odds ratio mediante el método Laten Class y EPIDAT 3.1. Se categorizaron el mejor punto de corte de cada variable y se obtuvo un modelo estadístico final. (Modelo 5)

## **RESULTADOS**

La prevalencia de muerte estimada en el modelaje final de este estudio fue de 42% en 1 año. El promedio de edad de los pacientes incluidos en este estudio fue 67.40 años, y el 36.36% tenían edad  $\geq 75$  años.

Las mejores pruebas para confirmar mortalidad fueron: FEV1, capacidad de ejercicio y el IMC; mientras que las mejores pruebas para excluir fueron: disnea y saturación de oxígeno.

En el modelo final se encontró que el índice de masa corporal tuvo una especificidad de 96.83%, valor predictivo positivo de 80.95%, poder de confirmación de 5.7, un OR de 6.73. (p 0.014). La FEV1 tuvo especificidad de 99.15%, con un valor predictivo positivo de 93.75%, y un poder de confirmación de 17.04, y un OR de 41.15 (p 0.018). La disnea tuvo una sensibilidad de 94.68%, valor predictivo negativo de 88.37%, poder de exclusión 0.18, y OR de 7.08. En cuanto a la capacidad de ejercicio, la especificidad para esta prueba fue 90.48%, valor predictivo positivo de 84% y un poder de confirmación 7.4, y un OR de 18.47. (p  $\leq 0.0001$ ). Las exacerbaciones tuvieron una especificidad de 94.44%, un valor predictivo positivo de 76.67% y un poder de confirmación de 4.4. (p  $\leq 0.0001$ ). La saturación de oxígeno presentó una sensibilidad de 77.89% con un valor predictivo 80.73% y un poder de confirmación de 2.63 y un poder de exclusión 0.31. (p  $\leq 0.0001$ )

## **CONCLUSIONES**

Las exacerbaciones son un parámetro de la escala BODEx con similar capacidad predictiva a la prueba de los 6 minutos, por lo tanto, en pacientes que tengan limitaciones al momento de realizar la prueba de marcha, se pueden usar las exacerbaciones en reemplazo de dicha prueba sin alteración en la capacidad total de predicción de la escala. La saturación de oxígeno que fue evaluada como nuevo predictor de mortalidad, por su fácil acceso e interpretación, resultó que por sí sola tiene una débil capacidad predictiva, sin embargo, el uso de la misma junto con otras variables aumenta la capacidad de predicción de las escalas.

Se plantea diseñar una nueva escala (S-BODEx) que incluya: Saturación de Oxígeno, Índice de Masa Corporal, Obstrucción al flujo de aire, Disnea y Exacerbaciones; la cual debe ser validada en estudio de seguimiento de al menos 12 meses debido a que los hallazgos en este estudio tienen un fundamento basado en un modelo teórico.

**Palabras Clave:** EPOC, Mortalidad, Predictores de mortalidad, IMC, disnea, FEV1, prueba de 6 minutos, exacerbaciones, saturación de oxígeno, Latent Class.

# ABSTRACT

## **BACKGROUND**

Chronic Obstructive Pulmonary Disease is a common, preventable and treatable condition (10% prevalence) characterized by airflow limitation. It is the third leading cause of death globally so have been developed several multidimensional scales with the aim of identify the risk of death for each patient; however, the use of them is not spread. BODE and BODEx have been the scales with the greatest impact and they measure: body mass index, airflow obstruction, exercise capacity, dyspnea and exacerbations; however, there is not extensive evidence of predictive capacity of each of these parameters individually. Furthermore, there is no evidence to support the use of oxygen saturation as a predictor of mortality.

## **OBJECTIVES**

The purpose of this study was to compare the capacity to predict mortality of the criteria that compose the BODE / BODEX scales: BMI, dyspnea, airflow obstruction, exacerbations and exercise capacity, and oxygen saturation, as predictors mortality risk outpatient patients diagnosed with Chronic Obstructive Pulmonary Disease at Dr. Enrique Garces. Hospital

## **METHODOLOGY**

This is a comparative cross-sectional modeling. It included 220 patients divided into two population groups (patients with COPD and patients without COPD 182: 38), to which the evaluation was performed the following tests: BMI, FEV1 by spirometry, dyspnea (mMRC), exercise capacity (6-minute walking test), exacerbations and oxygen saturation, with calculation of BODE and BODEx scales. With the data obtained, five statistical modeling approaches were performed using Latent Class method and determined: sensitivity, specificity, positive and negative predictive values, power confirmation and exclusion and odds ratio (OR) using the Latent Gold Software and EPIDAT 3.1. The best cutoff value for each variable was categorized and a final statistical model was obtained. (Model 5)

## **RESULTS**

The estimated prevalence of death in the final modeling of this study was 42% at 1 year. The average age of the patients included in this study was 67.40 years, and 36.36% had  $\geq 75$  years old. The best evidence to confirm mortality were: FEV1, exercise capacity and BMI; while the best evidence to exclude were: Dyspnea and Oxygen Saturation.

In the final model found that BMI had a specificity of 96.83%, positive predictive value of 80.95%, 5.7 to confirmation, an OR of 6.73. (p 0.014). The FEV1 was 99.15% specificity, with a positive predictive value of 93.75%, and 17.04 to confirmation, and an OR of 41.15 (p 0.018). Dyspnea had a sensitivity of 94.68%, negative predictive value of 88.37%, excluding power of 0.18, and OR was 7.08. As for exercise capacity, the specificity for this test was 90.48%, a positive predictive value of 84% and a confirmation power of 7.4, and an OR of 18.47. (p  $\leq$ 0.0001). Exacerbations had a specificity of 94.44%, a positive predictive value of 76.67% and a confirmation power of 4.4. (p  $\leq$ 0.0001). Oxygen saturation had a sensitivity of 77.89% with a predictive value 80.73% and 2.63 power of confirmation and an exclusion power of 0.31. (p  $\leq$ 0.0001)

## **CONCLUSIONS**

Exacerbations are a parameter of BODEx scale with similar predictive capacity with 6 minutes test; patients who have limitations when enhancing the walking test, exacerbations may be used in lieu of the test without alteration in the overall predictive power of the scale. Oxygen saturation was evaluated as a new predictor of mortality, for easy access and interpretation, it alone has a weak predictive power, and however, the use with other variables increases the predictive power of the scales.

It suggest a new scale (S-BODEx) that includes: Oxygen Saturation, Body Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea and exacerbations; which must be validated in follow-up study of at least 12 months due to the findings in this study has a foundation based on a theoretical model.

**Keywords:** COPD, mortality, predictors of mortality, BMI, dyspnea, FEV1, 6-minute test, exacerbations, oxygen saturation, Latent Class.

# CAPÍTULO I

## INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) ha sido definida por el Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) como una enfermedad prevenible y tratable.(1) La EPOC está caracterizada por una limitación crónica al flujo de aire, no completamente reversible, la cual es progresiva, y causada por enfermedad en las vías aéreas pequeñas (bronquiolitis obstructiva) y destrucción del parénquima pulmonar (enfisema). La espirometría es esencial para el diagnóstico y provee una descripción de la severidad de los cambios patológicos en la EPOC. La definición por el criterio GOLD, considera diagnóstico de EPOC, cuando existe un cociente FEV1/FVC menor a 0.70 post broncodilatador, y clasifica la severidad de la misma tomando a la FEV1 como referencia: Leve ( $\geq 80\%$ ), Moderada ( $50\% \leq 80\%$ ), Severa ( $30\% \leq 50\%$ ) y muy severa ( $\leq 30\%$ ) (2,3)

Se conoce que el principal factor de riesgo en el desarrollo de EPOC, es el consumo de tabaco, se estima que entre el 25% y 30% de fumadores desarrollaran la enfermedad. El riesgo sobrepasa el 26% en los fumadores de 15 a 30 paquetes al año y más de 51% en los fumadores de más de 30 paquetes al año.(4) Otros factores de riesgo asociados son: exposición a carburantes de biomasa, contaminación atmosférica (ozono, monóxido de carbono, dióxido de sulfuro, dióxido de nitrógeno, entre otros.), exposición ocupacional,

tuberculosis pulmonar, factores genéticos (déficit congénito de alfa 1 anti tripsina), y factores no modificables como: edad, sexo envejecimiento pulmonar, infecciones pulmonares repetidas. (5)(6)(7)

La EPOC es la cuarta causa de muerte en el mundo, y se estima que en el 2020 será la tercera causa de mortalidad.(8) La prevalencia de EPOC en la población general es de aproximadamente el 1% en todas las edades, y alrededor del 8-10% en personas mayores de 40 años. (9) En el estudio EPI SCAN en la población de 40 a 80 años, la prevalencia fue del 10,2%. En el 2009, 133.965 personas murieron con EPOC en EEUU, de los cuales más del 50% fueron mujeres (4). La tasa de mortalidad en España en el 2008 fue de 449,22 por 100.000 habitantes en hombres y 238,47 en mujeres.(9)

En el Ecuador, en un estudio realizado en el Hospital Guayaquil, la EPOC representa el 27% de la consulta externa de Neumología del año 2008, segunda patología después de la tuberculosis (33%). La edad más frecuente en mujeres es de 40-44 años, y en hombres a partir de 65 años; el estadio de EPOC de mayor frecuencia es el GOLD grado II en un 45 % y GOLD grado III con 26%. (10)

Según la base de datos de Egresos Hospitalarios obtenidos del Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC), en el año 2012 en el Ecuador, ocurrieron alrededor de 4023 egresos hospitalarios por Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, categorizadas como: bronquitis crónica simple y mucopurulenta, bronquitis crónica no

especificada, enfisema y otras enfermedades pulmonares obstructivas crónicas. El promedio de días de estadía fue de 7 días; de los cuales, 91.5% correspondían a pacientes en edades comprendidas entre 45 años en adelante. Del total de egresos hospitalarios, 2276 pacientes fueron del sexo masculino, con un promedio de 7 días de hospitalización, y de entre estos, el 80% fueron mayores de 65 años. Así mismo, del total de egresos hospitalarios, 1747 pacientes fueron del sexo femenino, con un promedio de 5 días de hospitalización, y de entre estas, el 75% fueron mayores de 65 años. Según la Dirección Nacional de Estadística y Análisis de Información de Salud del Ministerio de Salud Pública del Ecuador, el total de pacientes atendidos en consulta externa por presentar EPOC en el año 2013, y obtenidos mediante la base de datos Registro Diario Automatizado de Consultas y Atenciones Ambulatorias (RDACAA), fueron 31214 pacientes. (138)

La mortalidad estimada para los pacientes con esta patología se encuentra entre 4% al 30%. (11,12) En los pacientes que requieren ventilación mecánica por insuficiencia respiratoria aguda se presenta una mortalidad entre 11 % y 26%. Las comorbilidades son un factor agravante en el pronóstico de la misma, inclusive pueden actuar como desencadenantes del evento agudo. La insuficiencia cardiaca congestiva, trombo embolismo pulmonar, enfermedad isquémica cardiaca y otras enfermedades, condicionan a un peor pronóstico para el paciente, y son situaciones que deben ser identificadas por la alta tasa de mortalidad.(13–15)

La EPOC es una enfermedad compleja con varios procesos inflamatorios que inician y potencian otras enfermedades. En un estudio realizado en Reino Unido, se estimó que los pacientes con EPOC padecen un promedio de 3.8 condiciones médicas crónicas en contraste con los controles que fue 1.8. En un estudio realizado por Divo et al.(16) se estimó que los pacientes con EPOC presentan un 10% de prevalencia de comorbilidades, y muchas de las muertes de estos pacientes son debidas a enfermedades cardiacas, cerebro vascular, cáncer, etc. El estudio TORCH, demuestra que la mortalidad por enfermedades respiratorias fue del 35%, seguido de enfermedades cardiovasculares (27%), cáncer (21%), otros (10%) y desconocidos (7%). Por esta razón, existen múltiples factores que reflejan el estado tanto de la enfermedad pulmonar como de las comorbilidades; y que predicen la supervivencia de esta enfermedad. (12)(17)

La obstrucción al flujo de aire, medido por el volumen espiratorio en el primer segundo (FEV1), sigue siendo el indicador fisiológico más importante de la gravedad de la misma, sin embargo su valor predictivo positivo para la mortalidad disminuye cuando su valor es mayor a 50%.(17) En vista de esto, y de la complejidad de la enfermedad, múltiples factores han demostrado ser predictores de mortalidad de la EPOC.(18,19) La capacidad del ejercicio es uno de los más importantes predictores de mortalidad; debido que esta refleja las manifestaciones respiratorias y no respiratorias de la EPOC, además indica la coordinación del sistema respiratorio y cardiovascular para suplir de oxígeno a los demás tejidos. (20) (21,22)

La pérdida de peso es un factor independiente de riesgo de mortalidad. En un estudio retrospectivo realizado a pacientes con EPOC se concluyó: un bajo IMC se asocia con incremento significativo de la mortalidad, mientras que una ganancia de peso de más de 2 kg en 8 semanas representa un predictor de supervivencia. (23,24)

La anemia está presente en un 17% de pacientes con EPOC, como parte de la inflamación y cronicidad de la enfermedad, y contribuye a una disminución de la capacidad de ejercicio, incremento de disnea, en comparación con pacientes no anémicos. La disnea es el más debilitante y fundamental síntoma en pacientes con EPOC, por lo tanto se considera como un factor predictor de mortalidad.(18)

Las exacerbaciones, definidas según la Guía Española de EPOC (GESPOC), como " un episodio agudo de inestabilidad clínica que acontece en el curso natural y se caracteriza por un empeoramiento mantenido de los síntomas respiratorios que va más allá de sus variaciones diarias", son la mayor causa de morbilidad, mortalidad y admisión hospitalaria. Soler- Cataluña et al(2), demostraron que las exacerbaciones severas son un factor independiente de pronóstico adverso, y que por cada nueva exacerbación el riesgo de mortalidad incrementa 1.14 veces. Además mostró que pacientes con 3 o más exacerbaciones tienen una supervivencia en 5 años del 30%, mientras que sin exacerbaciones del 80%. Los factores de riesgo identificados luego de admisión hospitalaria fueron: edad avanzada del paciente, hipoxemia, hipercapnia, IMC, comorbilidades, cor pulmonale y corticoides orales. Paciente con exacerbaciones frecuentes, poseen una

carga bacteriana mayor en las vías aéreas en su estado basal, y muestran deterioro de la función pulmonar. (14,25,26)

La EPOC es reconocida por ser una enfermedad no solo de afectación pulmonar, sino que además presenta repercusiones sistémicas; por lo tanto, es de suma importancia identificar y evaluar el grado de manifestaciones que pueden incrementar significativamente el riesgo de mortalidad. El reconocimiento y la modificación de estos factores, provee la oportunidad a aminorar la mortalidad y mejorar la supervivencia.

La asociación de factores independientes como predictores de mortalidad, permiten formar herramientas para evaluación del riesgo de mortalidad; y de esta manera, mejorar su valor pronóstico en lugar de ser utilizadas solas. (8,27). Por este motivo, se han diseñado las escalas BODE y BODEx con el propósito de realizar una evaluación multidimensional de los pacientes con EPOC.

La escala de BODE, validada en 625 pacientes con EPOC, indica que cada cuartil incrementa el riesgo de mortalidad: Cuartil 1: 20%; Cuartil 2: 30%; Cuartil 3: 40% y Cuartil 4: 80%. Utiliza 4 factores: Índice de masa corporal (B), Obstrucción al flujo de aire (O), Disnea medida por la escala Modified Medical Research Council (D) y Capacidad de ejercicio medida por la prueba de los 6 minutos (E); evaluado en cuartiles: 1 (0-2 puntos), cuartil 2 (3-4 puntos), cuartil 3 (5-6), cuartil 4 (7-10). Se ha demostrado que el índice BODE evalúa de mejor manera la progresión de la enfermedad secundaria a exacerbaciones, y significativamente es mejor predictor que la FEV1.(8,28) Soler-

Cataluña et al(2), demostró que por cada unidad que incrementa la escala de BODE, el riesgo de mortalidad incrementa en un 33%. La escala de BODEX, incorpora las exacerbaciones agudas, que reemplazan a la medición de la capacidad del ejercicio; las exacerbaciones agudas, representan entre los factores de pronóstico de la EPOC, el de mayor interés para la evaluación del riesgo de mortalidad, son evaluadas en cuartiles: 1 (0-2 puntos), cuartil 2 (3-4 puntos), cuartil 3 (5-6), cuartil 4 (7-9). (2)

El propósito de este estudio es evaluar la capacidad diagnóstica de los criterios que componen las escalas BODE/BODEX que son: índice de masa corporal (IMC), disnea, obstrucción al flujo de aire, capacidad de ejercicio y exacerbaciones, y la saturación de oxígeno, como predictores de riesgo de mortalidad en pacientes ambulatorios con diagnóstico de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica en el Hospital Enrique Garcés.

## **CAPÍTULO II**

### **REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

#### **2.1 DEFINICIÓN**

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) fue definida inicialmente, como una entidad clínica que agrupaba clásicamente a dos enfermedades: Enfisema Pulmonar y Bronquitis Crónica. (4)(29)

El Enfisema Pulmonar hace referencia a una alteración anatómica del parénquima pulmonar, que se caracteriza por aumento del espacio aéreo distal al bronquiolo terminal, con destrucción de sus paredes, que se acompaña o no de fibrosis; es un diagnóstico histopatológico y representa solo una de las varias alteraciones estructurales que pueden presentar los pacientes con EPOC. La Bronquitis Crónica es una entidad independiente y es definida clínicamente como la "presencia de tos que se acompaña de esputo por al menos 3 meses durante 2 años consecutivos". (6)(30)

En 1958, los participantes del simposio Ciba, incluyeron el concepto de obstrucción al flujo de aire en la definición de EPOC (31). La limitación al flujo de aire pulmonar se define en la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica como la relación entre el FEV<sub>1</sub> (volumen espiratorio forzado en 1 segundo) post broncodilatador sobre la FVC

(capacidad vital forzada) menor 0.70. (7). Noujeim y Bou-Khali, proponen 3 mecanismos por los que se producen obstrucción al flujo de aire en las vías aéreas de menor calibre: pérdida del soporte, inflamación crónica y presencia de moco en las vías aéreas de pequeño calibre. (29,30,32,33)

The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), define actualmente a la EPOC como una enfermedad caracterizada por una limitación al flujo de aire constante y progresiva, no del todo reversible, producida por una respuesta inflamatoria anormal, consecuencia de exposición a agentes nocivos o gases. Se trata de una enfermedad prevenible y tratable, que representa una de las principales causas de morbimortalidad en todo el mundo y que representa una carga social y económica que va aumentando gradualmente. (1)

## **2.2 EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO**

A nivel mundial, la EPOC es una enfermedad de alta mortalidad, siendo la cuarta causa de muerte en el mundo, y se estima que será la tercera causa de muerte a nivel mundial en el 2020. La OMS estima que actualmente existen 210 millones de personas en el mundo que padecen EPOC. Es una enfermedad que afecta principalmente a la población adulta, con una prevalencia de 1% en todas las edades, y llegando a un 8 a 10% en personas mayores de 40 años; con predominio en personas de zonas urbanas de sexo masculino. (4)

En Europa, se estima que la prevalencia de EPOC varía entre 2.1 y 26.1% dependiendo del país, las escalas de gravedad y los grupos de población. En España, según reporta el estudio IBERPOC, la EPOC afecta al 9.1% de la población entre 40 y 69 años, dando una proporción de aproximadamente 1 de cada 5 fumadores, mientras en el estudio EPI SCAN, la prevalencia fue de 10.2% en la población entre 40 y 80 años. La tasa de mortalidad en este país en el 2008 fue de 449,22 por cada 100.000 habitantes en hombres, y 238,47 por cada 100.000 habitantes en mujeres. En EEUU, en el año 2009, un total de 133.965 personas murieron con EPOC. (4)

Se han realizado dos estudios extensos en varios países de Latinoamérica, entre ellos está el estudio PLATINO que identifica una prevalencia de 14.3% de EPOC utilizando como criterio diagnóstico la relación FEV1/FVC  $<0.70$  post broncodilatador, con un rango que va desde 7.8% en la Ciudad de México hasta 19.7% en Montevideo. Además realizó otro estimado utilizando el Límite Inferior de la normalidad en vez de la relación FEV1/FVC apreciando una prevalencia global de 11.7%. Otro estudio realizado es el PREPOCOL que reporta una prevalencia media de 8.9%, observando un rango que va desde 6.2% en Barranquilla hasta 13.5% en Medellín. (7,34,35)

Según el estudio EPOCA, se evaluaron de entre todos los pacientes a 134 personas de Ecuador, de estos 70.9% fueron de sexo masculino con un promedio de 71.7 años. El 50.8% pertenecían a un nivel socioeconómico intermedio y 76.1% eran de zonas urbanas con un 46.3% que cursaron al menos la educación primaria. En un estudio realizado en el Hospital Guayaquil, la EPOC representa el 27% de la consulta externa de Neumología del año 2008, el estadio de EPOC de mayor frecuencia es el GOLD grado II, con 45 % y GOLD grado III con 26%. (7,10,36,37). Según la base de datos obtenidos del Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC), en el

año 2012 en el Ecuador, se puede observar alrededor de 4023 egresos hospitalarios por Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. El promedio de días de estadía fue de 7 días; de los cuales, 91.5% correspondían a pacientes en edades comprendidas entre 45 a 65 y más años. (138)

Varios son los factores de riesgo que priman como antecedentes causantes de EPOC, entre ellos, siendo el más importante, está el tabaquismo, se estima que aproximadamente un 15% de los fumadores desarrollaran EPOC, un 12,8% de ex fumadores y un 4.1% de no fumadores desarrollaran EPOC. En varios estudios se aprecia que el riesgo absoluto de desarrollar EPOC entre los fumadores es de 25 a 30%; este riesgo es directamente proporcional a la cantidad de tabaco consumido, tal es así que para las personas que consumen entre 15 a 30 paquetes/año, el riesgo es de 26%; y quienes consumen más de 30 paquetes/año, el riesgo es de 51%.(4,37)(38)

Entre otros factores de riesgo para contraer EPOC tenemos la exposición a carburantes de biomasa, antecedentes de tuberculosis, agentes ambientales y dentro de ellos la exposición laboral, enfermedades respiratorias en la infancia y factores genéticos.(7)

A nivel mundial, alrededor del 50% de casas, y de ellas, un 90% a nivel rural, utilizan como fuente de energía, sobre todo en la cocina los denominados carburantes de biomasa; entre ellos, los principales son: carbón vegetal, madera, estiércol y otras materias vegetales. Este factor de riesgo es independiente del tabaquismo y se asocia a una exposición crónica desde la infancia hasta la juventud al humo que expelen dichos agentes; con un promedio de exposición de 10 años en varios estudios realizados en Latinoamérica y a nivel mundial. (7,34,36)

La contaminación atmosférica y laboral son otras de las causas que pueden desencadenar EPOC; la exposición a agentes ambientales, partículas en suspensión como polvos minerales orgánicos e inorgánicos y gases.(34,39). La tuberculosis pulmonar o antecedente de la misma, se ha asociado a EPOC, este factor también es independiente del antecedente de tabaquismo o de la exposición a carburantes de biomasa u otras enfermedades pulmonares como el asma. En el estudio PLATINO en Latinoamérica, se ha encontrado una asociación de riesgo de contraer EPOC 2 a 4 veces mayor en quienes tienen antecedente de Tuberculosis Pulmonar, con una prevalencia de 30.7% en dichos pacientes en comparación a 13% en quienes no había antecedentes de Tuberculosis pulmonar. (4,7)

Las infecciones respiratorias en la infancia y los factores genéticos se han asociado a la producción de EPOC. Otro factor importante a nivel genético, tenemos al déficit de alfa-1-antitripsina, cuyo déficit puede facilitar el desarrollo de EPOC en un 1% de los casos y siendo responsable del 2 a 4% de los casos de enfisema. Además hay reportes de que 13% de los pacientes con EPOC comparten un diagnóstico de asma.(4,7,39)

## **2.3 ETIOPATOGENIA**

### **Tabaco y EPOC**

El tabaco es considerado como la principal causa de EPOC en el mundo, existe una relación general entre la historia del hábito tabáquico y la severidad de la limitación al

flujo de aire, sin embargo existen una amplia diversidad de afectación dependiendo de las características del individuo. (32,40)

Es el humo del tabaco y sus componentes, los que al causar daño en las células del epitelio respiratorio, activan a través de señales de peligro, la respuesta inmune innata del organismo, liberando ligandos antigénicos que activan a los receptores Toll (TLR<sub>s</sub>), produciendo citoquinas y quimiocinas, que a su vez activan las células inflamatorias, llevando a cabo una amplificación de la respuesta inflamatoria producida por los agentes tóxicos del cigarrillo. El resultado final de este proceso, es la inflamación crónica en las vías aéreas centrales y periféricas, y el parénquima pulmonar, que conducen a cambios casi permanentes y un remodelado estructural para reparar el daño producido; cambios que se incrementan con el grado de severidad de la enfermedad y persisten pese al cese del hábito tabáquico. (38,41,42)

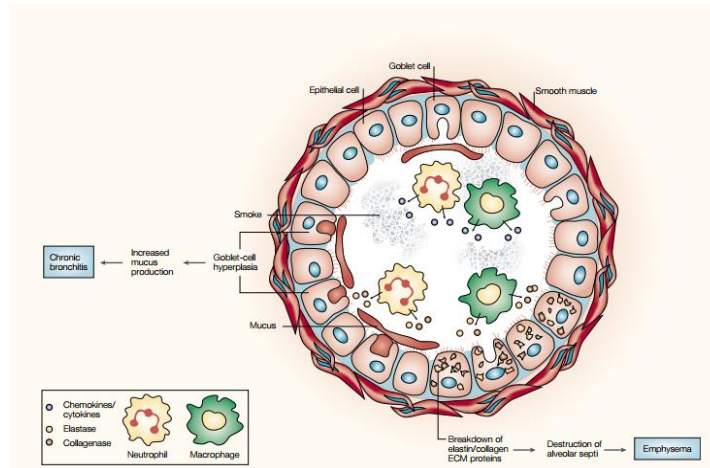
Los componentes del cigarrillo como la nicotina, los metales pesados y carcinógenos, además de la exposición a oxidantes causan ruptura de la integridad del tejido conectivo y de las células parenquimatosas del pulmón, que es uno de los componentes de la fisiopatología de la EPOC. Aquello se produce por un aumento considerable en el número de macrófagos alveolares; se observa en pacientes fumadores, que estas células incrementan su producción de enzimas lisosomales y elastasa, alterando la integridad en los componentes del parénquima pulmonar; además los macrófagos alveolares de pacientes fumadores, producen mayores cantidades de radicales libres, aumento en la

actividad de las mieloperoxidasas, y disminución en la producción de citocinas pro-inflamatorias, necesarias en la defensa contra microorganismos.(41,43–45)

Sapori(38) en sus investigaciones, determinó que la nicotina dificulta la activación, maduración, producción de citocinas pro inflamatorias de los linfocitos T y producción de cantidad adecuada de anticuerpos contra las señales antigénicas, ocasionando así un estado de inmunosupresión, que predispone a la colonización bacteriana y exacerbaciones de la enfermedad, condicionando a un deterioro de la función pulmonar y aumento en el riesgo de mortalidad.

La interrupción del hábito de fumar, según la investigación The Lung Health Study, podría impedir la reducción brusca de la función pulmonar, no así los cambios en las vías aéreas y parénquima pulmonar generados por el proceso de inflamación. Esto se sustenta, por el estudio realizado por dicho grupo de investigación con un seguimiento de 14 años aproximadamente; los hombres no fumadores luego de abandonar el hábito, tuvieron una tasa de disminución de FEV1 anual de 30 ml/año, y las mujeres de 21.5 ml/año, los pacientes que aún continuaban fumando, tuvieron una tasa de disminución de la función pulmonar de 66.1 ml/año en hombres y 54.2 ml/año en mujeres. (46,47) (48) (49)

## Ilustración 1. Esquema de los efectos del humo de tabaco en el parénquima pulmonar



Tomado de *Effects of cigarette smoke on the immune system*. Mohan Sopori. 2002

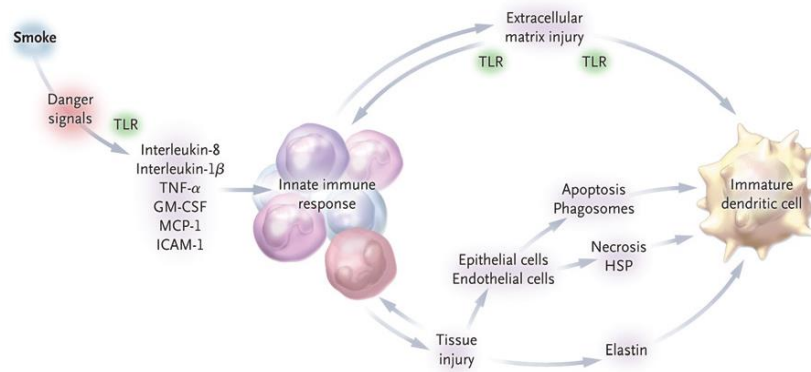
## 2.4 EVENTOS FISIOPATOGÉNICOS DE LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

Si bien el humo del tabaco está asociado como la principal causa de EPOC en el mundo, debido a que cerca del 85% de las pacientes tienen antecedentes o son fumadores, hay que tomar en cuenta que de los fumadores alrededor del 30% al 50 % desarrollan una enfermedad obstructiva pulmonar. El tabaco es un factor de riesgo para 6 de las 8 principales causas de mortalidad a nivel mundial.

## Inicio de la respuesta a la noxa

El humo del tabaco causa respuesta inflamatoria de las vías aéreas en minutos y horas luego de la exposición. Una de las alteraciones primarias es alteración en la barrera vascular y de la vía aérea, con reclutamiento de las células inflamatorias al pulmón.(41,50,51) El inicio de los eventos que producen la injuria pulmonar en algunos individuos y otros no, con igual exposición a las partículas nocivas del tabaco, podría estar asociado a inducción de moléculas de estrés como RTP801 codificadas y expresadas en el genoma humano de estos individuos que median la apoptosis, incrementan el estrés oxidativo e inhiben la proliferación y crecimiento celular. (32,47,52) Se activa la respuesta al humo del cigarrillo, cuando los 200 xenobióticos que contiene cada puff de tabaco, toma contacto con el epitelio respiratorio, produciendo daño del mismo, y del tejido conectivo, lo que desencadena respuesta que causan injuria a la matriz extracelular y amplifican aún más la inmunidad innata. (40,43,44)

### Ilustración 2. Respuesta inicial al humo de tabaco



Tomado de Cosio M., Saetta M., Agusti A. *Immunologic Aspects of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*.2009

## **Progresión de la enfermedad**

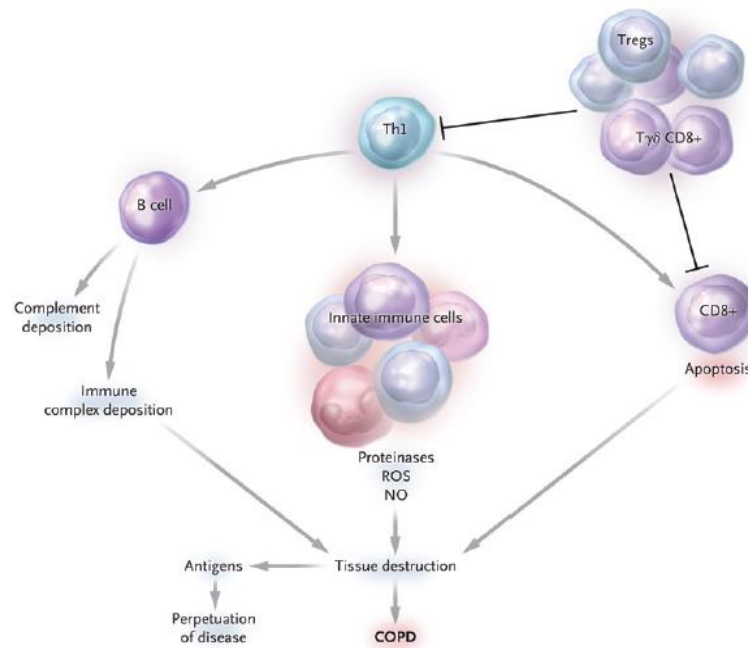
La pérdida del soporte de la estructura pulmonar ocasiona apoptosis celular, en el enfisema están comprometidas las células de la pared alveolar, las células epiteliales y endoteliales, que además ocasiona aumento de los espacios aéreos y daño micro vascular; mientras que en la bronquitis crónica células epiteliales, endoteliales y fibroblastos de las vías aéreas. (53). La apoptosis celular determina la progresión de la enfermedad, misma que es producida por la disminución en los factores de crecimiento, estrés oxidativo, que causan inflamación con la activación de las proteasas de la matriz extracelular, y afectan a la depuración de las células apoptóticas por los macrófagos alveolares pulmonares. (42,53).

La cadena de eventos inmunológicos, en respuesta a los tóxicos del tabaco, compromete la inmunidad innata y adquirida, los mecanismos de progresión actúan de tal manera que la respuesta inicial avanza y se producen cambios irreversibles. (38,41,44,50). La secuencia de eventos, propone la progresión y severidad de la enfermedad, que está determinada por la habilidad de las células dendríticas para estimular a las células T, y el grado de su proliferación estará dada por procesos de inmunoregulación.

La respuesta adaptativa inicia una vez que los linfocitos T están activados y son capaces de producir grandes cantidad de interferón gamma y otras citocinas, las cuales van a inducir reclutamiento y activación de más células inflamatorias: macrófagos, neutrófilos,

eosinófilos, CD4+, CD8+, células B, que al final determinan una progresión más rápida de la enfermedad y peor pronóstico.(50,52,54)

### Ilustración 3. Respuesta inmune adaptativa



Tomado de Cosio M., Saetta M., Agusti A. *Immunologic Aspects of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*.2009

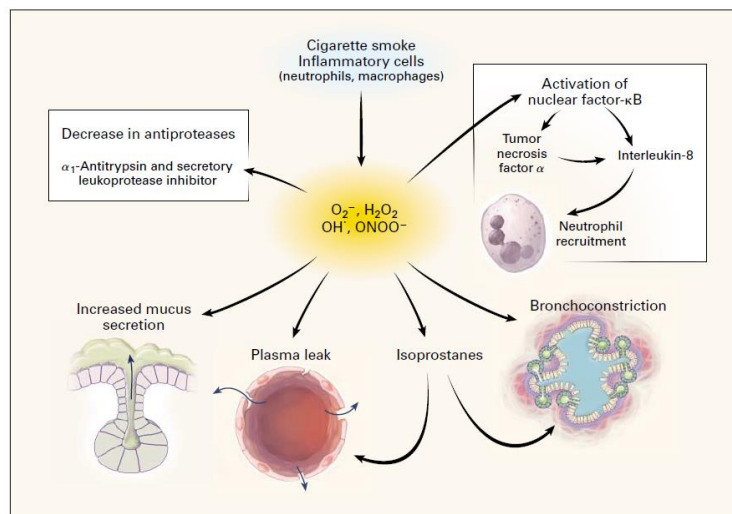
El desbalance entre la producción de proteasas / anti proteasas, representan una de las hipótesis acerca de la fisiopatología del enfisema pulmonar en la EPOC, al producir una ruptura en el tejido conectivo de soporte, perdiendo su capacidad de elasticidad, principalmente por acción de las proteasas sobre la elastina. Los estudios sugieren que la inactivación de las anti proteasas es el responsable.

La alfa1 anti tripsina (ATT) es una glicoproteína cuya principal función es neutralizar la acción de la elastasa de neutrófilos en el intersticio pulmonar. Su deficiencia genética, es un factor de

riesgo para desarrollar enfermedad pulmonar obstructiva crónica en edades tempranas: 53 años para los no fumadores y 40 años para los fumadores, produciendo enfisema paraacinar, y representa menos del 1% de las causas de la enfermedad. (47,48,51)(40,45,55).

El imbalance oxidantes/antioxidantes en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica es un hallazgo frecuente. Son varios los mecanismos que lo inducen, inicialmente los miles de oxidantes contenidos en el tabaco, posteriormente la reacción inflamatoria y sus células activadas producen cantidades altas de especies reactivas de oxígeno tales como superóxido, peróxido de hidrógeno; además los sistemas antioxidantes como el glutatión, se encuentra en cantidades normales pero no suficientes para el aumento excesivo de los oxidantes. (38,43)

#### Ilustración 4. Estrés oxidativo y Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.



Tomado de B Arnes P J. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2000

## **Consolidación de la enfermedad**

Si bien la interrupción de hábito de tabaco, condiciona una reducción en la velocidad de descenso de la función pulmonar a través de la FEV1, los cambios en el parénquima pulmonar y vías aéreas no son reversibles. Esto se explica en parte porque la respuesta inflamatoria sigue presente, debido a que las partículas antigénicas del cigarrillo aún están en el organismo, y se desencadena una respuesta inflamatoria local permanente hacia ellas. (46)

La autoinmunidad en la EPOC, es un hallazgo que podría explicar la consolidación de la enfermedad. Existe evidencia de células T auto-reactivas y auto-anticuerpos secretados por células B en pacientes con enfermedad avanzada, donde la presencia de los mismos se debería a la existencia de auto antígenos formados durante la amplificación de la respuesta inflamatoria. (48)

## **2.5 FISIOPATOLOGÍA**

La alteración del coeficiente perfusión/ventilación, producto del proceso fibrótico de las vías aéreas, de la apoptosis del epitelio y endotelio, y del daño de las estructuras de soporte, permiten la estrechez de las vías aéreas, con la consiguiente obstrucción al flujo de aire en los bronquios y el atrapamiento de aire en el parénquima pulmonar.(54,57) La

limitación al flujo espiratorio, conlleva a la hiperinsuflación, que es una de las características básicas en la EPOC, y es consecuencia de esta reducción del calibre y del aumento de la resistencia de las vías aéreas.

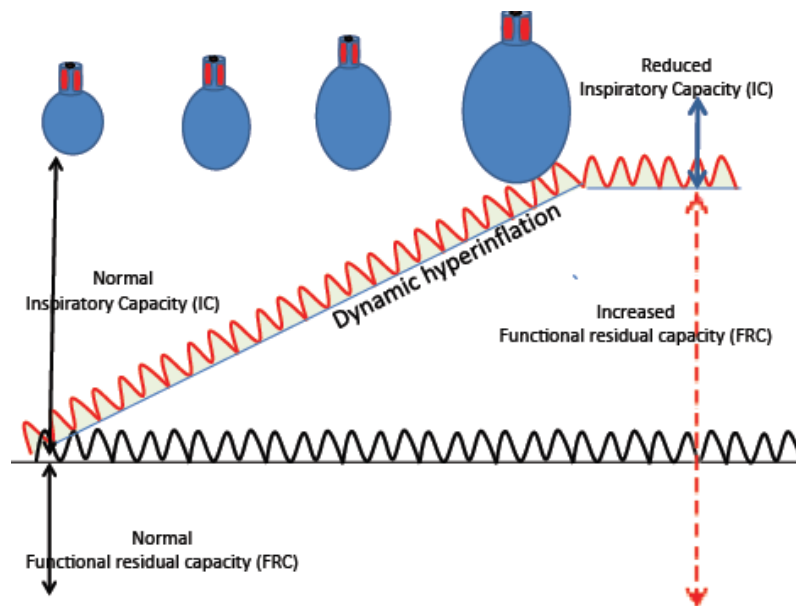
La hiperinsuflación, produce cambios importantes como por ejemplo disnea debido a que los músculos reducen su capacidad para una ventilación eficaz, por una alteración neurofisiológica.

El aumento de la capacidad residual funcional y la disminución de la capacidad vital, producen hipercapnia, que estimula los quimiorreceptores cerebrales, para producir hiperventilación. La hipoxia generada también provoca activación de los quimiorreceptores ubicados en el arco aórtico y bifurcación carotídea, con una respuesta de vasoconstricción de los capilares pulmonares (42,51)

La hipertensión pulmonar definida como una presión  $\geq 25$  mmHg en la arteria pulmonar, es una complicación resultante de los mecanismos fisiopatológicos antes mencionados: hipoxia, hiperinsuflación, inflamación sistémica, disfunciones endoteliales, poliglobulia compensatoria, y genera vasoconstricción y aumento de la capa íntima en los capilares pulmonares, con lo que aumenta la presión de la arteria pulmonar. La sobrecarga en el ventrículo derecho, por la dificultad para eyectar sangre a través de la arteria pulmonar, genera con el tiempo una insuficiencia ventricular derecha.(21)

El estudio más reciente acerca de la disminución de la FEV1, The Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE), donde se estudiaron 2163 pacientes con EPOC de severidad media y grave, los pacientes tuvieron un seguimiento de 3 años aproximadamente, se midió su descenso de la FEV1 por espirometría. Los resultados mostrados señalan que la tasa de disminución fue de 33 ml/año y solo el 38% tuvo un declive mayor de 40 ml/año. El promedio de reducción fue menor que en valores otorgados por estudios anteriores. Esto sugiere la modificación del curso de la misma, o el tratamiento recibido.(139)

### Ilustración 5. Fisiopatología de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.



Tomado de Brashier B, Kodgule R. Risk Factors and Pathophysiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.2012

## **Inflamación sistémica**

El impacto sistémico de la EPOC, es bien conocido, debido a que deteriora la calidad de vida y aumenta la mortalidad de dichos pacientes. La inflamación pulmonar crónica, se disemina a la circulación sistémica a través de los vasos pulmonares, llevando a la periferia gran cantidad de células inflamatorias como macrófagos y neutrófilos que secretan IL6 y TNF, y aumentan los reactantes de fase aguda sobre todo en las exacerbaciones de la enfermedad. (51,55)

El sistema muscular se afecta debido a la marcada debilidad, que se produce por el proceso inflamatorio diseminado, la apoptosis celular, la hipoxemia, y cambio de fibras tipo I por fibras tipo II, y el incremento de la tasa metabólica, que exacerba la disnea e incrementa el riesgo de mortalidad. La pérdida de peso, definida como un predictor de mortalidad, se presenta en estos pacientes y se asocia a niveles elevados de TNF alfa y de adiponectina. Otras enfermedades asociadas a la EPOC son: la diabetes mellitus, osteoporosis y disfunción cardíaca.

## **2.6 DIAGNÓSTICO**

El diagnóstico de la EPOC se basa en la sospecha clínica, en presencia de síntomas como disnea y tos con expectoración de larga evolución, con antecedentes de exposición

a tabaco, según la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) de al menos 10 años- paquete, contaminantes, carburantes de biomasa u otros factores de riesgo, que deben ser confirmados mediante espirometría forzada y con uso de broncodilatadores.

La Guía Española para el diagnóstico y tratamiento de EPOC (GesEPOC), recomienda tres pasos esenciales ante la sospecha clínica de un paciente, los cuales consisten en: diagnóstico a través de espirometría, categorización del fenotipo y estratificación de la gravedad. Dicho esquema permite un abordaje integral al paciente para lograr un tratamiento satisfactorio y que se ajusta a las características del mismo.(31,39)

Para el primer escalón, es necesario aplicar los siguientes parámetros:

1. Historia clínica.
2. Síntomas y signos.
3. Espirometría.
4. Otras pruebas diagnósticas de acuerdo a las necesidades del paciente.

## **Síntomas y signos clínicos**

La enfermedad cursa con una evolución variable, pueden presentarse desde pacientes asintomáticos hasta síntomas severos con limitación de la vida diaria. Los síntomas son variables e inespecíficos, de acuerdo a las características del paciente y el estadio de su

enfermedad. La tos, la expectoración y la disnea son los síntomas que con mayor frecuencia se presentan en la enfermedad.(31,60,61)

La disnea es un síntoma fundamental, refleja el grado de obstrucción al flujo, la hipoxemia y la debilidad muscular asociada, es el más debilitante síntoma y se relaciona con el grado de severidad de la enfermedad y es un predictor de mortalidad de EPOC. La disnea es progresiva, que inicialmente se manifiesta en los grandes esfuerzos, posteriormente en el reposo, y limita la actividad diaria, deteriorando la calidad de vida y causando ansiedad en los pacientes. Se evalúa a través de la escala Modified Medical Research Council.(31)

La tos y la expectoración son síntomas presentes en la mayoría de la los pacientes con EPOC, es el principal motivo de consulta y se caracteriza por preceder a la obstrucción al flujo de aire. La expectoración es mucoide, pero sus cambios en la coloración y el volumen nos ayudan a determinar: inicio de exacerbaciones (purulentos), bronquiectasias (aumento de volumen) y otras patologías asociadas. La tos es gradual y suele ser de predominio matutino.(6,31)(21,29,62)

Mosenifar considera que los datos más relevantes en el examen físico del paciente con EPOC, son los siguientes:

- ❖ Uso de musculatura accesoria

- ❖ Cianosis
- ❖ Tórax en tonel
- ❖ Expansibilidad limitada
- ❖ Sibilancias
- ❖ Hiperresonancia a la percusión
- ❖ Expiración prolongada

Las características de la enfermedad pulmonar crónica obstructiva, clásicamente se han diferenciado en bronquitis crónica y enfisema, las mismas que se detallan en la cuadro a continuación. (63)(29,64) (**Tabla1**).

**Tabla 1. Características diferenciales entre enfisema y bronquitis crónica**

	<b>BRONQUITIS CRÓNICA</b>	<b>ENFISEMA</b>
<b>EDAD</b>	50 años	60 años
<b>ASPECTO</b>	Cianótico, abotargado, pícnico	Sopladores rosados Asténico
<b>ESPUTO</b>	Abundante purulento	Escaso, mucosa
<b>INFECCIONES RESPIRATORIAS</b>	Frecuentes	Infrecuente
<b>INSUFICIENCIA CARDIACA COR PULMONALES HIPERTENSION PULMONAR</b>	Frecuentes	Infrecuente
<b>RX DE TÓRAX</b>	Hilio algodonoso Pulmón radiopaco Costillas verticales Disminución de espacio intercostal Diafragma en cúpula Cardiomegalia	Hilio visible Aumento del espacio intercostal Costillas horizontales Pulmón radio lúcido
<b>PAO2</b>	45-60 mmhg	60-75 mmhg
<b>PACO2</b>	Aumentada	Normal
<b>POLIGLOBULIA</b>	Si	No
<b>DISTENSIBILIDAD</b>	Normal	Aumentada Aumento del diámetro AP
<b>RETRACCIÓN ELÁSTICA</b>	Normal	Muy disminuida
<b>DISNEA</b>	Leve Posición de cansancio	Grave Posición en trípode
<b>REAGUDIZACIONES</b>	Frecuentes	Fases terminales
<b>AUSCULTACIÓN PULMONAR</b>	Roncus, sibilancias.	Hiperresonante Disminución del MV

Modificado de Neumología y Cirugía Cardiorácica, manual AMIR.

## Espirometría

La espirometría es un prueba diagnóstica, que ante la sospecha clínica, puede determinar o no la presencia de obstrucción al flujo, y catalogarla como enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Es una prueba funcional, no invasiva, que mide la obstrucción al flujo de aire, principal característica en la EPOC. Mide entre varios parámetros: la capacidad vital forzada (FVC) que se define como el máximo volumen de aire que se puede espirar luego de una inspiración máxima, es un indicador de capacidad pulmonar y se considera dentro de parámetros normales si su valor es mayor al 80%. El volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1), es un indicador de flujo, que además se considera un buen predictor de mortalidad en los pacientes con EPOC. La relación entre FEV1/FVC menor de 0.70 proporciona el diagnóstico.(65)(66)

La utilización de broncodilatadores de acción corta, sirve para determinar la reversibilidad al flujo de aire considerado como un aumento de la FEV1 superior a 200 ml y al 12% del valor previo. Actualmente la GesEPOC, recomienda que la prueba positiva no descarta ni confirma ninguna de las dos entidades y que la reversibilidad de la EPOC puede ser variable según el tiempo.(31,61)

## Otras pruebas diagnósticas

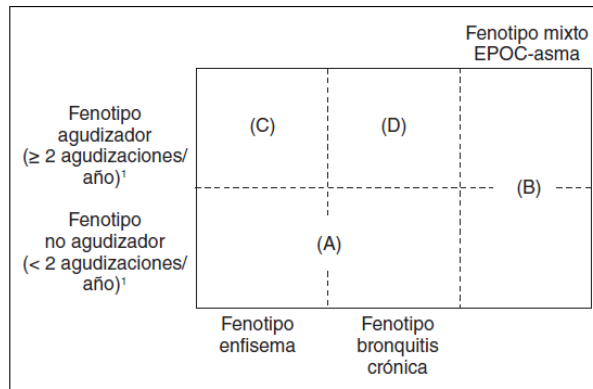
- Biometría Hemática y Gasometría Arterial: la hemoglobina y hematocrito se evalúan debido a que tenemos hallazgos importantes: la poliglobulia como consecuencia de la hipoxemia, refleja estadio avanzado de la enfermedad y asociado a complicaciones; la anemia normocítica normocrómica se puede presentar por el proceso inflamatorio crónico. Los leucocitos se pueden elevar como inicio de una exacerbación aguda. La presencia de hipoxemia e hipercapnia en la gasometría arterial, indican severidad de la enfermedad y un mal pronóstico para sobrevivir.(17,31)
- Radiografía de tórax: no es útil para el diagnóstico de EPOC, pero se solicita para descartar la presencia de otras enfermedades pulmonares ante la sospecha. Se pueden evidenciar cambios indirectos para bronquitis crónica y enfisema pulmonar, antes ya descritos.(31,67)
- Tomografía de alta resolución de tórax: no está recomendada como uso rutinario. La GesEPOC, recomienda el uso para evaluar cambios patológicos en los diferentes fenotipos: previo cirugía en pacientes enfisematosos, y en pacientes con exacerbaciones frecuentes para encontrar otros hallazgos contribuyentes a las agudizaciones.(68)(31)

- Oximetría de pulso: es una medida de fácil realización, que nos indica si existe o no hipoxemia en el individuo, pero de manera menos sensible que la gasometría arterial. Además evalúa la necesidad de uso de oxígeno suplementario.(69,70)
- Prueba de marcha de los 6 minutos: se ha demostrado que esta prueba, representa uno de los mayores predictores de mortalidad, debido a que refleja el estado de la función pulmonar y no pulmonar, que afectan la capacidad de ejercicio en estos pacientes. Se realiza bajo las guías de American Thoracic Society (ATS).(71,72)
- Estudio de sueño: se ha asociado la presencia de apnea obstructiva del sueño y pacientes con EPOC.(73)

## **Determinación del fenotipo**

Los fenotipos de la EPOC son las formas clínicas cuyos atributos ya sean solos o combinados en relación con los parámetros de significado clínico, describen las diferencias que existen entre los pacientes que padecen EPOC. Esta diferenciación entre fenotipos clínicos de la EPOC ha permitido identificar mejor los diferentes subgrupos de pacientes y por lo tanto la administración de un tratamiento más adecuado. (64,74,75)  
(31,75)

## Ilustración 6. Fenotipos de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica



Tomado de Guía Española de la EPOC (GesEPOC) / Arch Bronconeumol. 2012;

48(1):2-58

- Tipo A: EPOC no agudizador con enfisema o bronquitis crónica.
- Tipo B: EPOC mixto con asma, tenga o no agudizaciones frecuentes.
- Tipo C: EPOC agudizador con enfisema.
- Tipo D: EPOC agudizador con bronquitis crónica.

## 2.7 FACTORES PREDICTORES DE MORTALIDAD

La EPOC es una enfermedad con una alta tasa de mortalidad que ha ido en aumento en los últimos años debido al incremento del consumo de tabaco y el envejecimiento prematuro en las personas. Varios son los predictores de mortalidad analizados, sin embargo, no se ha obtenido un marcador predictor de mortalidad que sea preciso. Por lo que hasta hace pocos años, se creía que el mayor predictor de mortalidad es la FEV1, pero en resultados de estudios recientes se ha evidenciado que su valor predictivo de mortalidad es débil cuando su valor es mayor al 50%.(76)

Los predictores de mortalidad más estudiados han sido: La FEV1, el Índice de Masa Corporal, la Disnea, la Capacidad de Ejercicio, la Exacerbaciones y la Saturación de Oxígeno.

### **Volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV1)**

El FEV1 ha sido considerado por muchos años como el mayor predictor de mortalidad de la EPOC debido a que su severidad se correlaciona con el nivel del estado inflamatorio crónico que conlleva esta patología; además, el grado de fibrosis a nivel pulmonar y destrucción del parénquima pulmonar hacen que la FEV1 disminuya (77)(78). Se ha demostrado que el FEV1 presenta correlación con la mortalidad a largo plazo en pacientes con EPOC, sin embargo, a pesar de su valor predictivo, la relación entre la mortalidad y la EPOC no es fuerte al ser usado como predictor único; por lo que no se recomienda utilizarla como marcador único para predecir la mortalidad. (77,79)

En varios pacientes con EPOC que han sido sometidos a un trasplante pulmonar unilateral o bilateral, el aumento en la supervivencia no demostró tener una relación directa con los cambios en la FEV1.(31,78)

## Índice de masa corporal (IMC)

El Índice de masa corporal (IMC) es una herramienta y un factor pronóstico independiente del estado funcional. Los estudios han demostrado una clara asociación entre el IMC y la mortalidad en pacientes con EPOC. El índice de masa corporal inferior a 21 kg/m<sup>2</sup> en los pacientes con EPOC se asocia con un mayor riesgo de mortalidad.(14)

El IMC se calcula relacionando el peso (kg) / altura (m)<sup>2</sup>, y según la Organización Mundial de la Salud se clasifican en 4 grupos: bajo peso (<18,5 kg/m<sup>2</sup>), peso normal (18,5 a 24,9 kg/m<sup>2</sup>), sobrepeso (25 a 29,9 kg / m<sup>2</sup>) y obesidad (> 30 kg/m<sup>2</sup>). (18,80).

Montes et al. en el estudio PLATINO, realizado en 5 ciudades de Latinoamérica, determinó que un bajo índice de masa de corporal, representa un factor de riesgo para el desarrollo de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica en hombres, para una disminución más acelerada de el FEV1 en pacientes que ya padecen la enfermedad, y riesgo para el desarrollo de una nueva exacerbación en pacientes hospitalizados por agudización de la enfermedad(35). En general, se estimó que la prevalencia de bajo peso en pacientes con EPOC es cerca el 7%(20 kg/m<sup>2</sup>), IMC normal alrededor de 30% (20–24.9 kg/m<sup>2</sup>), y 64 % de pacientes con sobrepeso y obesidad. (25.0 kg/m<sup>2</sup>). Sin embargo, al compararse con pacientes sin EPOC, la mayor prevalencia de bajo peso e IMC normal se encuentran en pacientes con EPOC, y la mayor prevalencia de sobrepeso y obesidad en pacientes sin EPOC.(8,82)

Los parámetros asociados con la disminución del IMC fueron estudiados por género. En hombres se asoció con la edad, hábito actual de tabaco, estadios GOLD III y IV; en mujeres se correlacionó con hábito tabáquico, bajo nivel educativo, estadios GOLD II – IV. La depleción nutricional genera en los pacientes aumento de la hiperinsuflación, menor capacidad de difusión, y disminución de la capacidad de ejercicio, por lo que se ha tomado en cuenta como factor para predicción de mortalidad.(1,83,84)

Landbo et al. informa una prevalencia de 9,6% de los pacientes con bajo peso (<20 kg/m<sup>2</sup>). Van den Bemt et al., en los Países Bajos reportan 11.7% de los pacientes con IMC bajo ( $\leq 21$  kg/m<sup>2</sup>). Otro estudio demostró que la media del IMC de los pacientes con EPOC en la China era de 21,7 kg/m<sup>2</sup>, y un 27% de los pacientes con EPOC moderada a grave tenían un bajo peso (IMC <21 kg/m<sup>2</sup>). (8)

La masa corporal representa dos compartimientos: masa grasa metabólicamente inactiva, es decir almacenamiento de energía, y masa libre de grasa (FFM) es decir, órganos metabólicamente activos y músculo esquelético. A pesar de una ingesta calórica adecuada, la desnutrición y la caquexia son comunes entre los pacientes con EPOC. Las causas de la caquexia en la EPOC son multifactoriales incluye: aumento del trabajo respiratorio debido a la mecánica anormal respiratoria, efecto de varias citoquinas inflamatorias, la hipoxia tisular y disminución de la ingesta oral(84,85). Los pacientes con EPOC suelen tener músculos atróficos y la disminución de la fuerza muscular y por lo tanto su FFM puede ser bajo, incluso en presencia de un IMC normal. (8)

El índice de masa corporal, representa un predictor de mortalidad ampliamente estudiado. En un metanálisis realizado por Cao et al en el año 2012, donde se incluyeron 21150 pacientes con EPOC con seguimiento desde 1 a 17 años, se comparó la mortalidad en relación al IMC, y se determinó un riesgo relativo de muerte (RR) para pacientes con bajo peso de 1.34, IMC normal un RR de 0.78, pacientes con sobrepeso un RR 0.47, y para  $IMC \geq 30$  un RR de 0.59. La asociación establecida del IMC y la supervivencia de los pacientes, está ligada con la debilidad de la musculatura diafragmática, disminución de la función pulmonar y el estado de inflamación sistémica(86,87). El bajo peso en los pacientes con EPOC, se produce por la pérdida de la masa muscular esquelética, y en menor aporte por masa grasa. Sin embargo nuevos estudios proyectan al índice de masa grasa libre como mejor predictor de mortalidad que el IMC. (82)

Yang et al. demostraron luego de 15 años de seguimiento a pacientes con EPOC, la asociación entre el IMC y la mortalidad. En pacientes con  $IMC < 18.5 \text{ kg/m}^2$  existe 2.5 veces más riesgo de muerte que en pacientes con IMC más alto, además por cada 5  $\text{kg/m}^2$  menos del IMC base se correlaciona con 118% de riesgo de muerte. Entre fumadores y no fumadores la correlación se determinó así: por cada 5  $\text{kg/m}^2$  menos del IMC base, el riesgo de muerte oscila en 24% para fumadores y para no fumadores en 49%. En este estudio, se encontró una fuerte asociación entre el IMC y la mortalidad respiratoria, con un riesgo de 6.5 veces mayor cuando el  $IMC < 18.5 \text{ kg /m}^2$ (26,85). Después de dejar de fumar, índice de masa corporal aumenta de manera significativa

debido al aumento de apetito y de la ingesta de energía, disminución de la tasa metabólica en reposo, disminución de la actividad física y el aumento de la actividad de la lipoproteína lipasa. (29)

La mortalidad en los pacientes con EPOC depende de múltiples factores, y la presencia de varios de ellos, incrementan aún más su riesgo. Es así, que el pobre estado nutricional, la pérdida de peso, el desarrollo de caquexia presentes en pacientes hospitalizados por exacerbación de la enfermedad, contribuye más a la morbimortalidad de esta. En un estudio realizado por Lainscak, la prevalencia de paciente hospitalizados con EPOC con IMC <21 kg/m<sup>2</sup>. es del 22%; la mortalidad para estos pacientes en 1, 2, y 3 años posterior a la hospitalización, es alrededor de 12%, 25% y 32% respectivamente.(85,88,89)

## **Capacidad de ejercicio**

La capacidad de ejercicio refleja el estado de las afectaciones pulmonares y extra-pulmonares de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica; se evidencia la coordinación del sistema pulmonar y cardiaco para suplir oxígeno a los órganos y tejidos(71). La capacidad del ejercicio está influenciada por importantes factores como son: la ventilación, el intercambio de gases, la circulación, la función muscular, el estado nutricional y los síntomas; esta función se torna disminuida y deteriorada por la disnea

progresiva y el compromiso muscular periférico secundario al sedentarismo y a los efectos sistémicos que se presentan en la enfermedad.(59,90)

La medición de este parámetro está establecida y se ha evaluado su capacidad como predictor de mortalidad, y muchos estudios han determinado que se trata de uno de los mejores predictores, inclusive por sobre el FEV1 y del estado nutricional. (71,77)

La evaluación de la capacidad de ejercicio puede realizarse de las siguientes maneras(91):

- a) Midiendo el consumo máximo de oxígeno (VO<sub>2</sub> max) o la carga máxima alcanzada durante un ejercicio progresivo limitado por síntomas, empleando una bicicleta ergométrica.
- b) Determinando la tolerancia en el tiempo a un ejercicio en bicicleta ergométrica utilizando una carga submáxima constante.
- c) Midiendo la distancia que el paciente puede recorrer caminando en un tiempo predeterminado a su propia velocidad (caminata en 6 minutos) o bien caminando a velocidades progresivas que se aumentan cada 1 min en un corredor de 10 metros (*shuttle-walktest*).

Entre las opciones de medición de la capacidad de ejercicio, se determinó que la prueba de marcha de los 6 minutos representa un test de fácil realización, con buena tolerancia para los pacientes y refleja mejor las actividades de la vida diaria. Recientemente se

demonstró que el valor de VO<sub>2</sub> durante la 6MWD (6 minutes walking distance) es comparable al VO<sub>2</sub> alcanzado en el pico de un ejercicio incremental en cicloergómetro en un grupo de pacientes con EPOC(72,79). Además en comparación con los otros recursos de medición, fue la prueba que presentó mayor capacidad pronóstica para muerte, y al mismo tiempo es un predictor de hospitalizaciones debido a exacerbaciones, y de resultados postoperatorios para pacientes candidatos a tratamiento quirúrgico.(92)

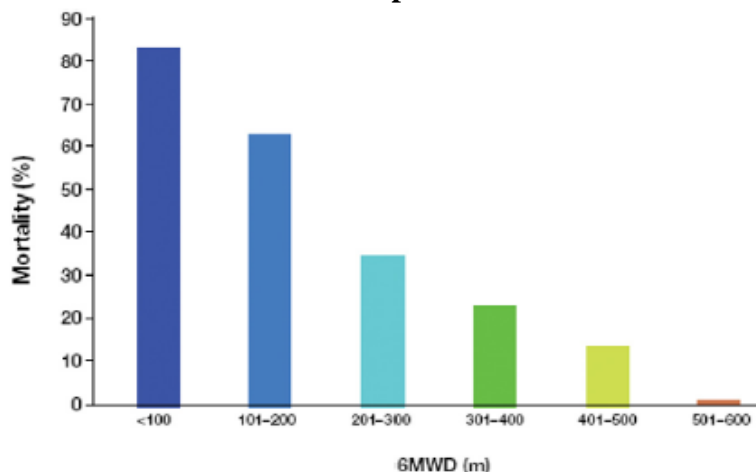
La prueba de los 6 minutos, fue introducida por McGavin et al en 1976, cuando inicialmente comenzó como prueba de 12 minutos para la evaluación de pacientes con EPOC. En 1982, Butland et al compararon la prueba de marcha de 12 min con otras variantes más cortas (2, 6 y 12 min); se determinó que la prueba de 6 minutos es más adaptable, reproducible y mejor tolerada(22,93). Es una prueba de ejercicio sub-máximo, que se relaciona con el consumo máximo de oxígeno, y refleja actividades de la vida diaria y de mejor forma el estado funcional de los pacientes. La prueba se realiza según las normas establecida por la Sociedad Americana del Tórax (ATS).(20,94)

Oga et al, en un estudio sobre 150 pacientes con EPOC moderada-grave, observaron que la capacidad de ejercicio, medida mediante la determinación del consumo máximo de oxígeno, no sólo se asociaba de forma significativa a mortalidad, con independencia de la función pulmonar, sino que además fue el mejor predictor de mortalidad en su cohorte.(99)

El cambio mínimo clínicamente importante (MCI) de la caminata en 6 minutos fue establecido por Redelmeir y cols, quienes consignaron una media de 54 m con un intervalo de confianza de 95% (IC 95%) entre 30 y 72 m. Estos valores se han utilizado para establecer si una intervención produce cambios clínicos que puedan ser considerados como beneficiosos para el paciente.(8)(96)

Pino – Plata et al, en el estudio realizado en pacientes con EPOC, determinaron la relación entre la capacidad de ejercicio y la mortalidad; para ello estudiaron a 198 pacientes con seguimiento de 2 años. La distancia caminada en los pacientes sobrevivientes, se redujo aproximadamente 20 metros/año luego de 2 años de su toma inicial, mientras que para los pacientes que murieron, la disminución fue de 40m/año. Así mismo, la reducción de la FEV1 para el primer grupo fue de 102 ml/año, y de 118 ml/año para el segundo. Se encontró además que la prueba de 6 minutos como predictor de supervivencia, ya que por cada 50 m de aumento en la prueba el riesgo de muerte disminuye 0.82. Las conclusiones obtenidas de este estudio fueron que los cambios observados en la prueba de los 6 minutos son independientes a los cambios de la fev1, tanto así que los cambios de 6MWD entre sobrevivientes y no sobrevivientes fueron significativos, no así los cambios de FEV1 entre los 2 grupos. En aquellos pacientes que al inicio del estudio caminaban menos de 100 metros la mortalidad fue 80%, mientras que los que caminaban >300 m registraron una mortalidad menor al 20%.(20,59,97)

**Ilustración 7. Relación entre la distancia caminada en la prueba de 6 minutos y la mortalidad en pacientes con EPOC.**



*Tomado de Celli BR, Cote CG, Lareau SC, Meek PM. Predictors of Survival in COPD: more than just the FEV1. Respir Med. 2008 Jun;102 Suppl S27–35.*

Es razonable concluir que el grado de obstrucción al flujo, se correlaciona débilmente con la 6MWD, y esto se debe a que la distancia caminada no solamente depende de la función pulmonar, sino de la acción conjunta con el sistema cardiopulmonar, nutricional y el estado de los músculos periféricos. La FEV1 expresa principalmente el compromiso respiratorio mientras que la 6MWD refleja los efectos sistémicos de la EPOC. (79,97)

El grupo de pacientes que caminaron menos de 300 m, tuvieron mayor probabilidad de muerte o de hospitalización en comparación con los pacientes que tuvieron un mejor resultado en la prueba. Chen et al, encontraron que la probabilidad de muerte y de admisión pre trasplante era mayor en pacientes cuyo resultado en la 6MWD fue menor a 300 m. La probabilidad de muerte incrementa en 18% por cada 50 metros en reducción de la distancia caminada.(72)

Casanova realizó un estudio donde incluyó 576 pacientes con EPOC estable procedentes de España y Estados Unidos, con un periodo de seguimiento de 3 años. La 6MWD fue un factor independiente para todas las causas de mortalidad con RR de 1.007. Sin embargo la predicción mejoró cuando los pacientes tenían una FEV1 menor al 50%; en estos pacientes la disminución de 50 m en la prueba predecía un riesgo de muerte para todas las causas y para causa respiratoria, de 1.42 (95% CI, 1.28 a 1.57) y 1.51 (95% CI, 1.32 a 1.72) respectivamente.

Además se analizó la desaturación durante la prueba de marcha, donde se determinó que la caída de más de 4% en la pulsimetría de oxígeno, refleja que los pacientes son más hipoxémicos y obstruidos, y presentan menor caminata durante el test. Se observó que este fenómeno ocurre con frecuencia en pacientes con PaO2 menor a 60 mmHg, y que además disminuye su supervivencia. Así la mortalidad a 8 años en pacientes con desaturación durante el test fue de aproximadamente 67% en comparación con 38% en pacientes sin desaturación.(71) (22,97)

## **Disnea**

La disnea es el síntoma fundamental y el más debilitante que padecen los pacientes que presentan EPOC. Es una sensación subjetiva de incapacidad respiratoria, resultado de mecanismos multifactoriales complejos. Estas alteraciones habitualmente interesan al

sistema que controla la respiración, a los receptores neuromecánicos, ventilación, músculos respiratorios y alteración del intercambio de gases, entre otros.(45,98)

La disnea es un factor predictor de supervivencia a largo plazo, al valorarla utilizando el cuestionario del Modified Medical Research Council, es una variable alternativa y potencial, ya que está estrechamente relacionado con la vida del paciente. Hajiro et al, informó que la categorización de los pacientes con EPOC en función de su nivel de disnea fue más exigente que la puesta en escena de gravedad de la enfermedad basándose en las directrices actuales con respecto a la calidad de vida.(56,99,100)

Existen pocos estudios acerca de la valoración de la disnea como predictor de mortalidad. Nishimura et al, en un trabajo sobre 227 pacientes seguidos de forma prospectiva durante 5 años, demostraron que el grado de disnea, medido mediante la escala del Medical Research Council, fue un predictor de muerte, superior incluso a la clasificación de gravedad de la EPOC basada en la función pulmonar. En comparación con la disnea de grado II, el riesgo relativo de muerte fue de 2,21 (IC del 95%, 0,93-5,27) para la disnea de grado III; de 8,31 (IC del 95%, 3,41-20,27) para la disnea de grado IV, y de 61,3 (IC del 95%, 13,2- 285,4) para el grado V. (99–101)

## **Exacerbaciones**

- ***Definición***

Las guías españolas y latinoamericanas para el diagnóstico y tratamiento de la EPOC (GesEPOC) (ALAT), definen a las exacerbaciones como un evento agudo donde los síntomas como disnea, tos, expectoración y otros síntomas respiratorios presentan un empeoramiento que va más allá de sus variaciones diarias, causando inestabilidad en el paciente.(31,61)

Para diagnosticar una agudización y diferenciarla de otras enfermedades respiratorias o eventos cardiovasculares que pueden simularla o acompañarla, se debe cumplir con ciertos requisitos previos. GesEPOC recomienda la determinación de 3 criterios para el establecer el diagnóstico ante la sospecha clínica:(31)

1. Diagnóstico previo de EPOC
2. Exacerbación de los síntomas, con mayor énfasis en la disnea y los cambios de volumen y coloración de esputo
3. Descartar que se trate de un fallo terapéutico, es decir, no haber recibido tratamiento para otra exacerbación en las 4 últimas semanas.

- ***Epidemiología y predictor de mortalidad***

Las exacerbaciones de la EPOC son definidas por el aumento de los síntomas: disnea, volumen y color de esputo, que requieren prescripción médica o admisión hospitalaria. Se estima que la EPOC la padecen alrededor de 10 millones de pacientes en Estados Unidos, y que aproximadamente 1.5 millones acuden al servicio de emergencia por agudización de síntomas según datos reportados en el año 2000 por Mannino et al en su trabajo Chronic Obstructive Pulmonary Disease Surveillance.(77,102)

El promedio de exacerbación al año de un paciente con EPOC es alrededor de 2 eventos, pero el 31% de los casos presentan más de tres exacerbaciones al año. Sin embargo existen variaciones en el mismo, que están determinadas por el grado de obstrucción al flujo. Greenberg et al, en sus investigaciones determina que pacientes con GOLD I presentan alrededor de 1.8 exacerbaciones/año, en pacientes GOLD II aproximadamente 3 por año, y en pacientes con enfermedad severa alrededor de 3.4 por año.(31,39) (61)

Se ha estudiado como factor predictor de mortalidad a las exacerbaciones, Soler-Cataluña en su estudio prospectivo realizado en España a pacientes con EPOC, determinaron que la frecuencia de exacerbaciones es el principal predictor de mortalidad, superando la FEV1 como clásicamente se había utilizado. Se estableció un riesgo de mortalidad de 2.24 mayor para pacientes que presentaron 1 o 2 exacerbaciones en el año previo al estudio, y 2.80 veces más riesgo para los que presentaron más de tres

exacerbaciones. (HR: 1.04, 95% CI: 0.54 para pacientes sin exacerbaciones, 2.01 para el primer grupo, y HR: 2.66, 95% CI: 1.37 a 5.16 para el segundo, p 0.007) En general, por cada nueva exacerbación el riesgo incrementa 1.14 veces. (102,103)(104)

Los factores relacionados con la mortalidad de los pacientes, tanto intrahospitalariamente como luego de su egreso a meses y un año, son: la severidad de la exacerbación y de la enfermedad, índice de masa corporal, edad, sexo, valores gasométricos, FEV1, saturación de oxígeno, presencia de comorbilidades y anteriores admisiones hospitalarias por agudizaciones(28,76). En Estados Unidos, según Donaldson- Wedzicha la mortalidad es de 11% en hospitalización, 33 % y 43% a los 6 meses y 12 meses respectivamente. (11,105)

Aburto et al, en un estudio realizado en pacientes con exacerbaciones en una unidad de cuidados intermedios, encontraron que la mortalidad durante el episodio de hospitalización fue de 6,9%, y un 12,7% a los 90 días del alta hospitalaria. Se determinó que la presencia de 2 o más ingresos hospitalarios durante el año previo multiplicaba por nueve la posibilidad de fallecer durante el episodio analizado (OR = 9,1, IC del 95%: 1,02-1,12). (19,104)

Hurst y colaboradores, en un estudio prospectivo con una cohorte de 1016 adultos quienes fueron admitidos hospitalariamente debido a exacerbación de la enfermedad,

11% de los pacientes murieron durante su estadía hospitalaria, y la mortalidad a 60 días, 180 días, 1 año, 2 años fue de 20%, 33%, 43% y 49% respectivamente. (58).

Donaldson et al, (105) en sus investigaciones, estableció que la disminución de la FEV1 en agudizadores frecuente se encuentra en alrededor de 8 ml/año, y la PEF en 2.2 ml/minuto/año. El periodo del evento dura aproximadamente 7 días, y el PEF en volver a su valor inicial aproximadamente 35 días, pero no todos los pacientes logran volver a su estado previo a la agudización. Es muy importante identificar la gravedad de la enfermedad y del periodo de inestabilidad, puesto que el 30% tendrán una nueva admisión hospitalaria en el transcurso de 2 meses. (11,105) (**Tabla2**)

**Tabla 2. Criterios de Winnipeg para clasificación de las exacerbaciones**

<b>TIPO DE EXACERBACIÓN</b>	<b>CRITERIO</b>
<b>TIPO 1</b>	Presencia de 3 de los siguientes síntomas: incremento en el volumen de esputo, incremento del esputo purulento, aumento de la disnea.
<b>TIPO 2</b>	Presencia de 2 de los siguientes síntomas: incremento en el volumen de esputo, incremento del esputo purulento, aumento de la disnea.
<b>TIPO 3</b>	Presencia de 1 de los siguientes síntomas: incremento en el volumen de esputo, incremento del esputo purulento, aumento de la disnea. Más la presencia de uno de los siguientes síntomas: infección del tracto respiratorio superior de al menos 5 días de duración, fiebre, incremento de tos, aumento de respiración ruidosa, incremento de frecuencia cardíaca mayor al 20%.

*Tomado de MacIntyre N, Huang Y. Acute Exacerbations and Respiratory Failure in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Proc Am Thorac Soc. 2008; 5:530-535.*

- ***Etiopatogenia***

Las bacterias, los virus, y factores contaminantes han sido asociados para desencadenar exacerbación. En un tercio de los casos no se ha encontrado agente causal.

Las bacterias representan el 50% de los casos, y se ha determinado que es la adquisición de nuevas cepas, las características de la bacteria y la respuesta del individuo lo que determina la colonización bacteriana en las vías aéreas y la consecuente agudización(58). Sethi y Murphy en su investigación, observaron bacterias en el 4% de individuos sanos, 29% en pacientes con EPOC estable y 54% en agudizaciones de la enfermedad. Se produce una respuesta inflamatoria que aumenta la pre existente, y esto es lo que determine el aumento de la disnea, el cambio de coloración y volumen del esputo que los cambios cardinales en las exacerbaciones.(107)

Los virus son responsables del 30 % al 50% de las exacerbaciones, el más común es el Rinovirus y también ocasionan inflamación y producción de citocinas. Los virus ocasionan cambios en las células epiteliales, que predisponen a la colonización bacteriana y coexistencia de ambos patógenos.(107) (58,107,109)

La inmunidad innata que se afecta en la EPOC, es uno de los puntos cardinales en las agudizaciones ya que la disfunción del aparato mucociliar, la fácil adherencia a los patógenos, y la incapacidad de los macrófagos alveolares para fagocitar exitosamente las

bacterias, permite la colonización y replicación de bacterias como *Haemophilus influenzae* y *Pseudomonas aeruginosa*, que a su vez crean un ciclo vicioso por daño en el epitelio, en el aparato mucociliar e inducir mediadores de la inflamación.(12,13,107)

### Ilustración 8. Etiología bacteriana y vírica de las exacerbaciones de la EPOC

Table 1. Microbial Pathogens in COPD.*	
Microbe	Role in Exacerbations
<b>Bacteria</b>	
<i>Haemophilus influenzae</i>	20–30% of exacerbations
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	10–15% of exacerbations
<i>Moraxella catarrhalis</i>	10–15% of exacerbations
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5–10% of exacerbations, prevalent in advanced disease
Enterobacteriaceae	Isolated in advanced disease, pathogenic significance undefined
<i>H. haemolyticus</i>	Isolated frequently, unlikely cause
<i>H. parainfluenzae</i>	Isolated frequently, unlikely cause
<i>Staphylococcus aureus</i>	Isolated infrequently, unlikely cause
<b>Viruses</b>	
Rhinovirus	20–25% of exacerbations
Parainfluenza virus	5–10% of exacerbations
Influenza virus	5–10% of exacerbations
Respiratory syncytial virus	5–10% of exacerbations
Coronavirus	5–10% of exacerbations
Adenovirus	3–5% of exacerbations
Human metapneumovirus	3–5% of exacerbations
<b>Atypical bacteria</b>	
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	3–5% of exacerbations
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1–2% of exacerbations
<b>Fungi</b>	
<i>Pneumocystis jiroveci</i>	Undefined

Tomado de Sethi S, Murphy T. Infection in the Pathogenesis and Course of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2008;359:2355-65.

- **Diagnóstico**

Para el diagnóstico como ya hemos mencionado, se trata del aumento en los síntomas que supera a las variaciones diarias de la enfermedad. Macintyre – Huang en su estudio, observaron que el 64% refiere aumento de disnea, 26% aumento en el volumen de esputo, 42% purulencia de esputo, 20% tos. Sin embargo el cambio en la coloración del esputo es el síntoma con mayor predicción para una exacerbación.(15)

La investigación sobre la historia de exacerbaciones previas es de suma importancia, para corroborar que se trate de una exacerbación nueva, y no un fracaso terapéutico (empeoramiento de los síntomas durante la propia agudización y requiere tratamiento adicional), recaída (nuevo incremento de síntomas luego del tratamiento y en las 4 semanas posteriores), o recurrencia de la enfermedad (reaparición de síntomas entre las 4 semanas y 1 año posterior a la finalización de tratamiento).

Las agudizaciones pueden ser diagnosticadas y tratadas en el ámbito ambulatorio, pero se deben evaluar adecuadamente la gravedad y los factores agravantes como las comorbilidades para poder decidir adecuadamente el lugar de tratamiento. Aparte de categorizar la gravedad de acuerdo a la clasificación GesEPOC, la Asociación Latinoamericana Del Tórax propone los criterios de hospitalización durante una agudización.(31,61) (**Tabla3**)

**Tabla 3. Criterios de hospitalización para exacerbaciones de EPOC**

<b>CRITERIOS DE HOSPITALIZACIÓN PARA EXACERBACIONES DE EPOC</b>
Descartar otros diagnósticos
EPOC estable grave y agudizaciones frecuentes
Cianosis de nueva aparición
Inestabilidad hemodinámica
Agudización grave o muy grave
Paciente sin capacidad de autocuidado
Disnea intensa 3-4 Mmrc
Disnea grave que no mejora con tratamiento óptimo
Fracaso en tratamiento ambulatorio
Comorbilidades importantes
Antecedentes de 3 o más exacerbaciones
Taquipnea
Estado de consciencia alterado
Uso de músculos accesorios
Respiración paradójica
Saturación menor de 90%
Aumento de edema periférico
Hipoxemia severa
Hipercapnia con acidosis respiratoria.

*Tomado de Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. Asociación Latinoamérica del Tórax*

## **Saturación de oxígeno**

D.A. Rodríguez et al. realizaron un estudio en 150 pacientes con EPOC donde pretendían evaluar qué punto de corte de FEV1 y saturación de oxígeno es más adecuado para predecir la insuficiencia respiratoria crónica tanto hipoxémica e hipercápnic en la EPOC estable. Después de realizar el análisis estadístico (Valor

predictivo positivo, valor predictivo negativo, sensibilidad, especificidad y coeficientes de probabilidad) concluyeron que una FEV1 de 36% pos broncodilatador es el punto de corte óptimo para el diagnóstico y evaluación de la insuficiencia respiratoria en EPOC, una cifra menor a la recomendada por el GOLD; y que una FEV1 >45% descarta insuficiencia respiratoria crónica. Además concluyen que la saturación de oxígeno entre 90 y 91% tiene mayor capacidad de predicción de insuficiencia respiratoria hipoxémica crónica. (70,111)

Hurst et al. realizaron un estudio cuyo objetivo fue determinar si la saturación de oxígeno es un predictor de exacerbaciones en contraste al uso referencial de la sintomatología diaria que presenta el paciente en una EPOC estable. Los resultados del estudio demostraron que los pacientes que tenían una variación de 1% en la saturación de oxígeno medido día a día acompañada de sintomatología: dificultad respiratoria, volumen y color del esputo; predice mejor el inicio de una exacerbación con una sensibilidad del 71% y una especificidad del 74%.(112,113)

Kim et al. realizaron un estudio con 224 pacientes cuyo objetivo fue evaluar la desaturación de oxígeno después de realizar esfuerzo en la prueba de marcha de los 6 minutos y así evaluar su capacidad predictiva a 3 años para valorar el descenso de la función pulmonar en pacientes con EPOC. Los autores concluyen que los pacientes que presentaron desaturación de oxígeno (menos de 90% o menos de 4% del valor basal antes de la prueba) presentan a 3 años una disminución de la FEV1 y así, disminución

progresiva de la función pulmonar en contraste con los pacientes que no presentaron desaturación de oxígeno. (96,114)

Trauer et al. realizaron un estudio en el cual evaluaron la saturación de oxígeno mediante oximetría de pulso como predictor de supervivencia a largo plazo en pacientes con EPOC. Los investigadores, después de 3 años de estudio, concluyeron que la saturación de oxígeno no predice ni supervivencia ni muerte, ni exacerbación, ni admisión hospitalaria; además no encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a mortalidad y supervivencia en pacientes que presentaron una saturación de oxígeno mayor o menor a 90%. (95,115)

Una guía alemana reporta que la saturación de oxígeno medida mediante el oxímetro de pulso es una prueba fácil y asequible. Los autores demuestran que los pacientes con EPOC que se encuentran en fase estable, cuando presentan una saturación menor de 92%, dicha medición se correlaciona con empeoramiento de los síntomas y mayor recurrencia de exacerbaciones; además, esta medición tiene asociación con la presencia de disnea durante el ejercicio y es congruente con la obstrucción de la vía aérea mediante la Espirometría. (69,70)

Minami et al. realizaron un estudio en 51 pacientes sobre la medición de la saturación de oxígeno de manera ambulatoria en pacientes con EPOC estable que no utilizan oxígeno. Ellos midieron la saturación de oxígeno en 24 horas durante las actividades de la vida

diaria de los pacientes por un periodo de 8 meses. Los resultados concluyeron que las variaciones de saturación de oxígeno durante el día y la noche eran mínimas, y que dichas variaciones per se, no predicen un riesgo de exacerbación(95,115). Dedujeron que sus resultados concuerdan con un estudio realizado por Trauer et al. y llegan a la conclusión que la poca asociación entre la saturación de oxígeno y la supervivencia se debe a que la progresión de la EPOC es heterogénea, sin embargo, recalcan que el tamaño de la muestra utilizada no es suficientemente grande como para detectar diferencias relevantes. (95)

Crisafulli et al. realizaron un estudio en 238 pacientes con EPOC estable durante 4 años a quienes evaluaron la saturación de oxígeno durante la prueba de marcha de los 6 minutos; los autores concluyen que los pacientes que presentan desaturación de oxígeno durante la prueba mencionada, presentan un mayor riesgo de muerte (116,117). Además demostraron que sus resultados presentan congruencia con la escala de BODE y la FEV1; y evidenciaron que la declinación progresiva de la función pulmonar es mayor en pacientes que desaturaron. Todos los resultados tuvieron un valor estadísticamente significativo. (73,118)

Golpe et al. realizaron un estudio en 104 pacientes con EPOC cuyo propósito era determinar si el trabajo realizado durante la prueba de marcha de 6 minutos (Peso en KG x distancia en metros) predecía mejor la mortalidad que la distancia (metros) recorrida en la prueba de marcha de 6 minutos. (98,119,120)

Después de realizar dichas mediciones y hacer un seguimiento por casi 2 años, llegaron a la conclusión que no hay diferencia entre el trabajo realizado durante la caminata que la distancia recorrida durante la prueba de 6 minutos. Otro hallazgo importante fue que los únicos predictores independientes de mortalidad con un valor estadísticamente significativo fueron la distancia recorrida durante la prueba de marcha (255 metros), y la disnea que los pacientes presentaron durante la prueba. En cuanto a la saturación de oxígeno, hallaron que la saturación menor de 90% tenía relación directa con la disnea y con los metros recorridos por la persona; sin embargo, como factor independiente para predecir mortalidad, su relación no fue concluyente. (98)

## **Otros factores predictores de mortalidad**

- ***Fracción de inspiración e hiperinsuflación pulmonar***

La Hiperinsuflación dinámica en los pacientes con EPOC es causante de la disminución de la fracción inspiratoria, además que afecta indirectamente la función cardiaca. Se ha usado el cociente obtenido entre la fracción de inspiración y la capacidad pulmonar total para predecir la mortalidad en pacientes con EPOC y se ha demostrado que es un factor predictor importante de la misma y es independiente de otros factores en la predicción de mortalidad. (19,121)

- **Anemia**

La anemia es un hallazgo común en pacientes con EPOC, se debe también al estado inflamatorio persistente de los mismos que persiste a pesar del uso de oxígeno tanto en hombres como mujeres. La anemia presenta relación directa con la capacidad de ejercicio y la disnea en estos pacientes, por esta razón es un marcador que predice la gravedad de la enfermedad y así también la mortalidad. (17)

- **Calidad de vida y nivel de actividad**

Hay factores que indirectamente agravan la enfermedad de los pacientes con EPOC, estas entidades como el nivel de actividad, factores sociales, estado emocional, sueño y recreación del paciente; disminuyendo la calidad de vida y agravando la enfermedad y por ende, aumentando la mortalidad. Aunque no presenta una correlación directa con la mortalidad del paciente, este parámetro ayuda a entender mejor el comportamiento de los mismos. (103,122–124)

## **2.8 MÉTODO DE EVALUACIÓN DE LA GRAVEDAD DE LA EPOC**

La evaluación de la gravedad de la EPOC se realiza básicamente a través de varios parámetros clínicos obtenidos mediante exámenes complementarios y el interrogatorio del paciente.

Dichos parámetros se resumen en dos escalas(102):

BODE que evalúa: el IMC, el nivel de obstrucción al flujo de aire valorando la FEV1 que es un parámetro medido por Espirometría, la disnea y el ejercicio mediante la prueba de marcha de los 6 minutos.

BODEX evalúa los parámetros medidos en la escala anterior, con la diferencia de que valora el número de exacerbaciones en un año en lugar de la prueba de marcha de los 6 minutos.

Estas escalas se realizaron para la estratificación clínica de los pacientes, para saber de mejor manera su status actual y su pronóstico, y así mejorar la calidad del tratamiento. Además estas escalas son multidimensionales ya que al implementar más parámetros clínicos, tiene un mejor valor predictivo y permite valorar tanto la gravedad como el pronóstico, y así, el riesgo de mortalidad por la enfermedad (53,125).

Inicialmente se diseñó la escala de BODE cuyo uso tuvo amplia acogida en la consulta médica, pero en diferentes sectores de salud, sobre todo los subcentros, no tenían una infraestructura amplia que permitía realizar la prueba de marcha de los 6 minutos; es ahí cuando se diseñó la escala de BODEx, donde se reemplazó dicha prueba por el número de exacerbaciones en un año. Varios estudios han demostrado que la escala de BODEx tiene un similar valor predictivo pronóstico que la escala de BODE. (102,103,126) (Tabla 4 - 5)

**Tabla 4. Escala BODE**

Marcadores		Puntuación			
		0	1	2	3
<b>B</b>	<b>IMC</b>	≥21	≤21		
<b>O</b>	<b>FEV1 %</b>	≥65	50-64	36-49	≤35
<b>D</b>	<b>DISNEA MMRC</b>	0-1	2	3	4
<b>E</b>	<b>6mm</b>	≥350	250-349	150-249	≤149

IMC: índice de masa corporal; MRC: escala modificada de la MRC; 6 MM: distancia recorrida en la prueba de los 6 minutos marcha.

Propuesto por Celli et al.

**Catalogaremos:**

**Cuartil 1:** 0-2 puntos

**Cuartil 2:** 3-4 puntos

**Cuartil 3:** 5-6 puntos

**Cuartil 4:** 7-10 puntos

**Tabla 5. Escala BODEX**

Marcadores		Puntuación			
		0	1	2	3
<b>B</b>	<b>IMC</b>	≥21	≤21		
<b>O</b>	<b>FEV1 %</b>	≥65	50-64	36-49	≤35
<b>D</b>	<b>DISNEA MMRC</b>	0-1	2	3	4
<b>Ex</b>	<b>Exacerbaciones graves</b>	0	1-2	≥3	

IMC: índice de masa corporal; mMRC: escala modificada de la MRC; Ex: exacerbaciones graves  
Propuesto por Soler-Cataluña et al

**Catalogaremos:**

**Cuartil 1:** 0-2 puntos

**Cuartil 2:** 3-4 puntos

**Cuartil 3:** 5-6 puntos

**Cuartil 4:** 7-10 puntos

La concordancia clínica de la escala de BODEx en relación a la de BODE, ha permitido que esta sea una alternativa. Las Guías Españolas de EPOC usan la escala de BODE como escala referencial, para estadificar la gravedad de la EPOC en cinco estadios de acuerdo al puntaje del índice de BODE.

- Estadio I (LEVE): Puntaje BODE de 0-1, Puntaje de BODEx 0-2
- Estadio II (MODERADO): Puntaje BODE de 3-4, Puntaje de BODEx 3-4
- Estadio III (GRAVE): Puntaje BODE de 5-6, Puntaje de BODEx > o igual a 5
- Estadio IV (MUY GRAVE): Puntaje BODE > o igual a 7, Puntaje de BODEx > o igual a 5

- Estadio V (FINAL DE VIDA): Puntaje BODE > o igual a 7 más al menos uno de los siguientes parámetros:
  - Tres o más hospitalizaciones al año
  - Disnea de 3 a 4 en la escala del mMRC con tratamiento adecuado
  - Baja actividad física
  - Elevada dependencia en las actividades diarias
  - Insuficiencia respiratoria crónica

Al adaptar la escala de BODEx a dicha estatificación, existe la limitante de que su uso se realiza hasta los estadios leve y moderado de EPOC (Estadios I y II); ya que si un paciente presenta una puntuación mayor a 5 en la escala de BODEx, tendrá que obligadamente realizar la prueba de marcha de 6 minutos, ya sea en el mismo entorno de salud o remitiéndolo a un nivel superior. (31,102)

En un estudio realizado por Soler-Cataluña et al, concluyen que las exacerbaciones severas, es decir aquellas que requirieron hospitalización; son, per se, un factor pronóstico de mortalidad independiente de los parámetros analizados en la escala de BODE y BODEx, prediciendo un riesgo de mortalidad tres veces mayor en aquellos que sufrieron exacerbaciones severas frecuentes ajustando a los parámetros de edad, gasometría arterial, parámetros del índice de BODE y las exacerbaciones previas en un año. Sin embargo, al utilizar una escala fusionada denominada e-BODE, donde se analizan los parámetros de la escala BODE más la frecuencia de exacerbaciones; se

concluye que, en la práctica, no hay un mejor valor predictivo en comparación a las exacerbaciones severas por si solas. (13,68,102,103)

Ko et al. realizaron un estudio en 243 pacientes a quienes les realizaron la escala de BODE para predecir mortalidad y predecir la presencia de exacerbaciones agudas a largo plazo en pacientes con EPOC. (127,128) Después de 3 años de seguimiento, 25.1% pacientes murieron sin mostrar una diferencia significativa entre pacientes fumadores y ex fumadores. Las causas más comunes por las que fallecieron fueron neumonía y cáncer de pulmón. Comprobaron que los pacientes, a tres años, tuvieron un promedio de 3 exacerbaciones al año, de los cuales 76.5% tuvieron al menos una exacerbación aguda. (127)

Otro hallazgo importante fue que los pacientes que tuvieron un incremento de más de 1 punto en la escala de BODE a los 12, 18 y 24 meses de iniciado el estudio no tuvieron aumento en el riesgo de mortalidad, sin embargo, aumentaba el riesgo de admisiones hospitalarias por exacerbaciones agudas. Demostraron que los pacientes que estaban en un cuartil más alto en la escala de BODE tenían un mayor riesgo de mortalidad a largo plazo. (31,102,127)

Oga et al. realizaron un estudio en 150 pacientes a quienes les realizaron tres escala para predicción de mortalidad, que comprendían: escala de BODE modificada (mBODE) que consiste en medir el volumen de Oxígeno (%) medido mediante la ergometría cíclica en

lugar de la prueba de los 6 minutos, además midieron la escala ADO (edad, disnea y obstrucción al flujo de aire) y la escala mDOSE (disnea, obstrucción al flujo, fumador y exacerbaciones). (99,127)

Los hallazgos de este estudio fueron que el Volumen de O<sub>2</sub> fue estadísticamente más significativo que la prueba de 6 minutos para predecir mortalidad a 5 años y la frecuencia de exacerbaciones. Por lo tanto, la escala de mBODE fue la que mejor predecía mortalidad que las otras dos escalas. La escala mDOSE fue inferior entre de las tres, pero las tres escalas fueron mejores que la FEV<sub>1</sub> por sí sola para dicha predicción. (129)

Marin et al. realizaron un estudio en 1298 pacientes con EPOC en el cual quisieron objetivar la relación entre la escala de BODE y su pronóstico en el impacto sobre la calidad de vida en un periodo de 10 años de seguimiento; utilizaron la escala de BODE y el “St. George’s Respiratory Questionnaire” (SGRQ) para medir el estatus de la enfermedad en términos de su calidad de vida. (97,99)

El hallazgo más importante de dicho estudio fue que la calidad de vida de cada paciente se iba deteriorando más rápidamente en aquellos que tenían cuartiles más altos en la escala de BODE; hallaron una correlación estadísticamente significativa entre la severidad de cada paciente en la escala de BODE y el resultado del SGRQ. Además encontraron que no hay una relación directa entre la FEV<sub>1</sub> y la calidad de vida en estos

pacientes mediante el cuestionario SGRQ, sino que, la escala de BODE es un predictor más eficaz y más congruente con la realidad de cada paciente. (102,128)

Yang et al. realizaron un estudio en 56 pacientes con EPOC en el cual investigaron la relación entre la frecuencia de exacerbaciones, su duración y su cambio en la función pulmonar mediante la medición de la escala de BODE en cada uno de los pacientes durante dos años de seguimiento. Los hallazgos de este estudio fueron que los pacientes que presentan un índice de BODE en un cuartil elevado tenían mayor frecuencia de exacerbación, y este puntaje, era directamente proporcional a los días de estadía hospitalaria. (85,130)

## **Otros parámetros para evaluar gravedad de la enfermedad**

- ***Hiperinsuflación pulmonar***

Es el incremento anormal del volumen de aire pulmonar después de una espiración espontánea. Se debe a una pérdida en la capacidad elástica del pulmón de etiología desconocida, pero su gravedad tiene relación directa con la disminución de la FEV1. Esta condición patológica hace que la capacidad inspiratoria se vea afectada al disminuirla, lo que hace más propenso a la persona a padecer de disnea y disminución de la tolerancia al ejercicio.

En el análisis de esta entidad, los autores concluyen que la disminución de la capacidad inspiratoria, expresada como el cociente de la capacidad inspiratoria/Capacidad pulmonar total, es más sensible que el grado de obstrucción al flujo de aire medida por la FEV1, haciendo que este parámetro sea relevante por su impacto sobre la mortalidad del paciente como factor independiente del grado de obstrucción de la vía respiratoria. (17)

El cociente capacidad inspiratoria/Capacidad pulmonar total presenta un umbral del 25%, y al momento de evaluar a los pacientes con este cociente, aquellos que estaban por debajo de este umbral, tenían un riesgo de mortalidad tres veces mayor que aquellos que no lo tienen. (17)

- **Biomarcadores**

Al ser la EPOC una enfermedad con una amplia afección extra pulmonar, se ha planteado la teoría de la inflamación sistémica de bajo grado que actúa por un mecanismo de diseminación. Con esta premisa, se ha buscado un biomarcador sensible que pueda predecir la evolución de la enfermedad.

La más analizada ha sido la PCR que ha demostrado: 1) Elevarse en las exacerbaciones al igual que predecir episodios futuros de las mismas. 2) Se asocia a hipertensión pulmonar. 3) En algunos estudios sugieren que es un predictor de mortalidad global y de causa cardiovascular. (17,18,19)

- **Comorbilidades**

Son marcadores coadyuvantes que ayudan a predecir de mejor manera la mortalidad en los pacientes con EPOC. Los más analizados han sido las comorbilidades cardiovasculares y el cáncer broncogénico.

Otros factores que han otorgado últimamente una mejor predicción de mortalidad en EPOC son la caquexia, la depresión y la afectación musculoesquelética debido a su alto impacto sobre la enfermedad.(17)

- **Técnicas de imagen**

Los avances realizados en la Tomografía Computarizada de tórax, no solamente para evaluar tratamientos quirúrgicos, sino para ayudar a estadificar y a clasificar mejor el fenotipo de los pacientes, ha tenido grandes avances en los últimos tiempos.

Se ha evidenciado con ayuda de este método que hay diferencias en cuanto al sexo en lo que respecta al enfisema; así, las mujeres presentan una distribución más central del mismo, zonas destructivas más pequeñas y mucosa bronquial proporcionalmente más gruesa. Es útil para detectar comorbilidades en los pacientes con EPOC, tales como carcinoma de pulmón, calcio coronario, y osteoporosis. (17)

## **2.9 TRATAMIENTO**

El tratamiento de la EPOC debe ser orientado al fenotipo que presente cada paciente y en concordancia a la severidad de acuerdo al estadio en el que se encuentra el paciente en cuestión.

### **Abandono del tabaquismo**

La prevención de la EPOC, al igual que uno de los pilares fundamentales del tratamiento, es el abandono del hábito tabáquico. El tabaquismo es una enfermedad prevenible y recidivante que afecta a los pacientes desde la adolescencia y que tiene una correlación directa con el desarrollo de EPOC(29,31). La eliminación de este hábito ha demostrado que mejora la calidad de vida y la supervivencia de pacientes con EPOC, incluyendo los estadios graves, ya que disminuye el deterioro progresivo de la función pulmonar y así también se obtiene una mejor respuesta terapéutica al tratamiento broncodilatador.

Es importante tomar en cuenta que los pacientes fumadores de la población general que deciden dejar el hábito tabáquico presentan hasta un 80% de recaídas, y esta cifra es mayor en los pacientes con EPOC. (39,60,131)

- TRATAMIENTO PSICOLÓGICO: Se realiza mediante terapia conductual con un debido soporte familiar y social adecuado. Se debe realizar una terapia con una duración que garantice la deshabituación, el apoyar la autoeficacia del paciente, cuyo objetivo es hacer que el paciente sea el artífice del abandono del tabaco. El apoyo familiar y social es importante sobre todo para prevenir la aparición de recaídas en este grupo de pacientes. (31)
  
- TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO: la Vareniclina es el fármaco de primera línea utilizado en la eliminación del hábito tabáquico y actúa como antagonista de los receptores de nicotina con un buen perfil de bioseguridad. Otro fármaco usado es el bupropión y el tratamiento sustitutivo con nicotina. (31)

### **Manejo de la EPOC estable**

La finalidad del tratamiento consiste en disminuir los síntomas de la enfermedad, disminuir la frecuencia e intensidad de las exacerbaciones y mejorar el pronóstico del paciente. Se debe dar tratamiento, de preferencia, de acuerdo al fenotipo e intensidad de la enfermedad de cada paciente.(29,53,99)

- ***Fenotipo no agudizador con enfisema o bronquitis crónica***

La base del tratamiento consistirá en agentes broncodilatadores de larga duración y no precisan el uso de antiinflamatorios. (67,74). Dichos agentes pueden ser beta-2-agonistas o Antimuscarínicos.

Estos fármacos mejoran la calidad de vida del paciente así como la función pulmonar, permitiendo así un control de la sintomatología. Además optimizan la capacidad inspiratoria y reducen la posibilidad de hiperinsuflación dinámica, lo que mejora de manera indirecta la función cardíaca.

En pacientes que persisten con sintomatología como intolerancia al ejercicio o disnea pese al uso de un broncodilatador de larga duración, se puede asociar a un segundo broncodilatador de larga duración de una familia distinta al que ya estaba utilizando para potenciar los efectos sobre la función pulmonar. Las teofilinas son agentes reservados para un estadio IV o V debido a su poca tolerancia y su limitada eficacia clínica.

- ***Fenotipo mixto epoc-asma***

Debido a que estos pacientes presentan un estado inflamatorio constante en las vías respiratorias, se debe utilizar un régimen que abarque un broncodilatador de acción larga más un corticoide inhalatorio. (31) Este régimen de tratamiento tiene éxito debido a que

la eosinofilia que presentan estos pacientes en las vías aéreas responde bien a los corticoides; a esto, si se suma el broncodilatador de larga duración, se obtiene buenos resultados en cuanto a la disminución de la obstrucción respiratoria y el número de exacerbaciones. (31)

En casos graves, como en los estadios III y IV, se justifica el uso de triple terapia con corticoides inhalatorios más broncodilatadores de larga duración de dos familias distintas. En estadios mayores como el V se puede agregar teofilina y si hay exacerbaciones frecuentes se puede usar roflumilast.(31)

- ***Fenotipo agudizador con enfisema***

Los broncodilatadores de larga duración son el primer escalón terapéutico que se utiliza en este fenotipo de EPOC. (31) Ya que la premisa que rige en estos pacientes es evitar la frecuencia de exacerbaciones, se puede utilizar un corticoide inhalatorio o en casos más graves, teofilina. Además, si no se controlan de forma correcta los síntomas, y las exacerbaciones siguen siendo frecuentes, se puede usar un triple tratamiento con dos broncodilatadores de larga duración de distinta familia más un corticoide.

El uso de corticoides está justificado debido al potencial riesgo de exacerbaciones, sin embargo su uso debe ser discreto y tomando en cuenta sus implicaciones. En varios estudios se ha identificado que su uso prolongado ha llevado a desmineralización ósea,

aftas bucales, disfonía y hematomas. Además se ha visto un mayor caso de neumonías recurrentes. (31)

- ***Fenotipo agudizador con bronquitis crónica***

Los broncodilatadores de larga duración son el primer escalón terapéutico que se utiliza en este fenotipo de EPOC. Además, con el fin de prevenir exacerbaciones, se plantea el uso de corticoides inhalatorios o inhibidores de la fosfodiesterasa-4 como el roflumilast, y en caso de estar contraindicados, se puede usar carbocisteína.

Los inhibidores de la fosfodiesterasa-4, son fármacos antiinflamatorios con buen perfil terapéutico en cuanto a las exacerbaciones, tiene efectos sobre los neutrófilos, macrófagos y linfocitos CD8+. Se pueden asociar a corticoides inhalatorios para mejorar la acción antiinflamatoria siempre y cuando se acompañen de un broncodilatador de acción larga. (31)

# **CAPÍTULO III**

## **METODOLOGÍA**

### **3.1 JUSTIFICACIÓN**

Debido a que la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica tiene una alta prevalencia y alta tasa de mortalidad, se han estudiado muchos factores de riesgo de la misma. De acuerdo a estos factores, se han planteado dos escalas de Evaluación (BODE y BODEX) en base a los factores con mayor capacidad de predicción de mortalidad. Muchos de estos factores son modificables, por lo que se justifica este estudio al evaluar los componentes medidos por estas escalas, además de la saturación de oxígeno, para así poder determinar su valor predictivo y saber cuál de todos presentan un mejor poder de predicción de mortalidad.

Existe escasa evidencia científica que compare las dos escalas como predictoras de mortalidad; motivo por el cual, existe un vacío de conocimientos en cuanto a la aplicabilidad de estas escalas en la consulta médica. Además, tampoco existe sustento científico que demuestre la capacidad predictiva de las variables individuales que conforman estas escalas. Asimismo, no hay evidencia que sustente el uso de otros predictores alternativos que puedan facilitar y mejorar la evaluación integral de los pacientes con EPOC.

Se pretende mejorar la estrategia de evaluación y predicción de mortalidad de la enfermedad de acuerdo al análisis del valor predictivo obtenido de cada una de las variables antes mencionadas, y así poder utilizar el método más factible que incluye las exacerbaciones y/o la saturación de oxígeno; ya que debido a la existencia concomitante de comorbilidades, se limita la realización de la prueba de ejercicio de los 6 minutos en los pacientes. De esta manera, podremos actuar a tiempo sobre los factores modificables que aumenten la mortalidad y la progresión de la enfermedad.

### **3.2 PROBLEMAS DE INVESTIGACIÓN**

Cuál es la capacidad predictiva de mortalidad de los parámetros que componen las escalas BODE, BODEX y la saturación de oxígeno en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica?

### **3.3 OBJETIVOS**

#### **General**

Comparar la capacidad diagnóstica de los parámetros que componen las escalas BODE, BODEX y la saturación de oxígeno, para predicción de muerte en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

## **Específico**

- Estimar la prevalencia de mortalidad de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.
- Estimar los indicadores operacionales (Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo Positivo, Valor Predictivo Negativo, Coeficientes de Verosimilitud) de los componentes de las escalas BODE, BODEX y saturación de oxígeno en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.
- Estimar la capacidad pronóstica de riesgo de mortalidad de los componentes de las escalas BODE y BODEx y Saturación de Oxígeno.

### **3.4 HIPÓTESIS**

- Debido a que la disnea es el síntoma más debilitante en los pacientes con EPOC, y las exacerbaciones son las manifestaciones con mayor repercusión clínica, se plantea que tanto la disnea como las exacerbaciones tienen una mejor capacidad predictiva de mortalidad dentro de los parámetros que componen las escalas BODE y BODEX en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

- Debido a ciertas limitaciones que existen en la ejecución de la prueba de los 6 minutos, se plantea que las exacerbaciones, dentro de la escala BODEX, son un componente con mejor valor predictivo de mortalidad que podría reemplazar a la prueba de los 6 minutos de la escala BODE en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.
- La facilidad en el acceso e interpretación de la saturación de oxígeno, se plantea que dicha prueba tiene una alta capacidad para predecir mortalidad en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

### **3.5 UNIVERSO Y MUESTRA**

#### **Universo espacial**

- ✓ Población de Pacientes del Hospital Enrique Garcés

#### **Universo temporal**

- ✓ Pacientes con diagnóstico de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica en la Consulta Externa de Neumología del Hospital Enrique Garcés desde Junio a Agosto de 2014.

- ✓ Pacientes de la Consulta Externa de Medicina Interna del Hospital Enrique Garcés que no presentan ninguna patología pulmonar aguda o crónica.

## **Unidad de estudio**

- ✓ Casos: La unidad de estudio es la población con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica atendida en la Consulta Externa de Neumología del Hospital Enrique Garcés.
- ✓ Controles: Pacientes de la Consulta Externa de Medicina Interna del Hospital Enrique Garcés que no presentan Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

## **Muestra**

### **Diseño Muestral**

Se realizó un muestreo no probabilístico consecutivo en la Consulta Externa de Neumología y Medicina Interna del Hospital Enrique Garcés.

### **Tamaño de la Muestra**

Según los datos estadísticos de la Consulta Externa de Neumología del Hospital Enrique Garcés, en el año 2013 se atendieron alrededor de 515 pacientes por dicha patología.

A partir de esto, se realiza el cálculo de la muestra, utilizando la siguiente fórmula:

$$n = \frac{N \cdot Z_{\alpha}^2 \cdot p \cdot (1-p)}{e^2 \cdot (N-1) + Z_{\alpha}^2 \cdot p \cdot (1-p)}$$

Población:	Nivel de Confianza:
N: <input type="text" value="515"/>	<input checked="" type="radio"/> 95% <input type="radio"/> 99% (Z <sup>2</sup> = <input style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 15px; vertical-align: middle;" type="text" value="1.96"/> )
N: número de elementos de en la población	Valor estándar 95%
Variable:	Error estadístico:
p: <input type="text" value="50"/> %	±e: <input type="text" value="5"/> %
p: proporción de elementos de la población con una característica, 50% valor más desfavorable y utilizado	e: error estadístico o precisión en ±% (2% - 7%)

[Calcular tamaño de muestra](#)

n:

Donde:

- N = Total de la población
- Z<sub>α</sub> = 1.96 al cuadrado (si la seguridad es del 95%)
- p = proporción esperada (en este caso 5% = 0.05)
- q = 1 – p (en este caso 1-0.05 = 0.95)
- d = precisión (en su investigación use un 5%).

Del total de la muestra, se escogieron:

- 182 pacientes como casos
- 38 pacientes como controles

### 3.6 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

#### Criterios de inclusión

**Tabla 6. Criterios de inclusión para casos y controles. Hospital Enrique Garcés. Quito, 2014**

CASOS	CONTROLES
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes hombres y mujeres, mayores de 40 años.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes hombres y mujeres, mayores de 40 años.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes con diagnóstico de EPOC confirmada ante la sospecha de síntomas respiratorios crónicos o antecedentes de tabaquismo, mediante espirometría forzada (Relación FEV1-FVC &lt;0.70).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes que no presentan diagnóstico de alguna enfermedad pulmonar aguda o crónica.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes con diagnóstico de EPOC que se encuentran en una fase estable de su enfermedad, sin exacerbaciones en el mes previo al estudio.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes con diagnóstico de enfermedades extra pulmonares que se encuentran en una fase estable de su enfermedad.</li> </ul>

*Elaborado por Garzón S., Mena T.*

#### Criterios de exclusión

**Tabla 7. Criterios de exclusión para casos y controles. Hospital Enrique Garcés. Quito, 2014**

CASOS Y CONTROLES
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes menores de 40 años.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Imposibilidad de realizar los test requeridos.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes que cursan otras enfermedades respiratorias, entre ellas: Asma, Fibrosis Pulmonar, Fibrosis Quística, Bronquiolitis, Obstrucción de Vías Aéreas Superiores.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comorbilidades mal controladas.</li> </ul>

*Elaborado por Garzón S., Mena T.*

### 3.7 INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Todos los datos obtenidos fueron registrados por escrito en una plantilla realizada por los autores, junto al consentimiento informado para cada uno de los pacientes. La recolección de datos se realizó mediante la entrevista directa con los pacientes de la Consulta Externa de Neumología y Medicina Interna del Hospital Enrique Garcés para los casos y controles respectivamente.

Previo consentimiento informado por parte de los pacientes, se evaluó cada uno de los siguientes parámetros:

- **Índice de masa corporal:**

Se midió el peso (kilogramos) y la estatura (metros), mediante tallímetro/balanza columna digital Welch Allyn Health o Meter Balanza 500KLWA CE 0459 con aprobación internacional, la cual fue tomada por los autores de esta investigación.

Se obtuvo el índice de masa corporal con la siguiente fórmula:

$$\text{IMC} = \frac{\text{masa}}{\text{estatura}^2}$$

La categorización de los pacientes se realizó tomando en cuenta la clasificación de la OMS: bajo peso ( $<18,5 \text{ kg/m}^2$ ), peso normal ( $18,5$  a  $24,9 \text{ kg/m}^2$ ), sobrepeso ( $25$  a  $29,9 \text{ kg / m}^2$ ) y obesidad ( $> 30 \text{ kg/m}^2$ ). (18,80)

- **Obstrucción al flujo de aire:**

Se realizó espirometría forzada con y sin prueba broncodilatadora (Salbutamol  $400 \text{ ug}$  inhalado), según las normativas avaladas por la American Thoracic Society (ATS) a cada uno de los pacientes incluidos en este estudio. Se utilizó como instrumento de medición un espirómetro portátil: "MIR Spirobank Spirometer" junto con boquillas desechables compatibles con este equipo. Posterior a la realización de la espirometría, se obtuvieron los valores de los siguientes parámetros: FEV<sub>6</sub>, FEV<sub>1</sub>, FVC, FEV<sub>1</sub>/FVC, PEF, FEF<sub>25-75</sub>, utilizando como unidades de referencia los valores "Knudson".

A los pacientes que tuvieron dificultad de entendimiento de la realización de la prueba, o durante la misma, se consideró la repetición de la espirometría hasta obtener un resultado reproducible. Las espirometrías fueron realizadas por los autores de esta investigación, previo estudio y entrenamiento en el uso del espirómetro y la realización de la prueba. Se realizó prueba piloto con 30 pacientes para adquirir la destreza necesaria.

- **Disnea:**

Se evaluó la disnea interrogando al paciente sobre el estado de la misma, mediante la escala "Modified Medical Research Council" (mMRC). (**Tabla 8**)

**Tabla 8. Escala "Modified Medical Research Council" (mMRC).**

Grado	Actividad
0	Ausencia de disnea al realizar ejercicio intenso
1	Disnea al andar de prisa en llano, o al andar subiendo una pendiente poco pronunciada
2	La disnea le produce una incapacidad de mantener el paso de otras personas de la misma edad caminando en llano o tener que parar a descansar al andar en llano a su propio paso
3	La disnea hace que tenga que parar a descansar al andar unos 100 m o pocos minutos después de andar en llano
4	La disnea le impide al paciente salir de casa o aparece con actividades como vestirse o desvestirse

- **Capacidad de ejercicio:**

Se llevó a cabo la prueba de caminata de los 6 minutos

- ✓ **Lugar:**

La 6MWT (6 minutes walking test) fue realizada en un pasillo continuo en las instalaciones del Hospital, con un curso punto a punto, en un ambiente techado, una longitud de 25 metros, de piso uniforme y sin obstáculos en el trayecto.

- ✓ **Materiales:**

Se utilizaron como instrumentos:

- Cronómetro, cinta métrica y conos de señalización
- Sillas a lo largo del corredor para ser utilizadas si el paciente necesita descansar.

En caso de ser necesario, se contó con:

- Estetoscopio, tensiómetro y saturómetro de pulso.
- Equipo de reanimación y tubo de oxígeno portátil.

✓ Metodología:

Se realizó según las normas de la ATS, se registró la cantidad de vueltas que el paciente realizó al circuito. Cuando finalizaron los 6 minutos de la prueba y se le ordenó parar la marcha, se midió la distancia recorrida al sumar todas las vueltas completas al circuito.

El paciente permaneció en el lugar hasta que los signos vitales regresaron a la normalidad. Si en el transcurso de la prueba el paciente detuvo la marcha por algún motivo, se le ofreció descansar y la atención necesaria.

• Exacerbaciones:

Se recolectó la información a través de la historia clínica de todas las exacerbaciones, definidas como " un episodio agudo de inestabilidad clínico que acontece en el curso natural y se caracteriza por un empeoramiento mantenido de los síntomas respiratorios

que va más allá de sus variaciones diarias” que requirieron atención médica durante el periodo enero 2013 – enero 2014.

- **BODE:**

Una vez evaluados los parámetros anteriores, se procedió a calcular el total de los índices BODE, de acuerdo al resultado obtenido de la valoración previa. En la escala BODE la probabilidad de muerte en 1 año es de 20%, 30%, 40% y 80% desde el cuartil 1 al 4 respectivamente. (**Tabla 9**)

**Tabla 9. Escala BODE**

Marcadores		Puntuación			
		0	1	2	3
<b>B</b>	<b>IMC</b>	≥21	≤21		
<b>O</b>	<b>FEV1 %</b>	≥65	50-64	36-49	≤35
<b>D</b>	<b>DISNEA MMRC</b>	0-1	2	3	4
<b>E</b>	<b>6mm</b>	≥350	250-349	150-249	≤149

IMC: índice de masa corporal; MRC: escala modificada de la MRC; 6 MM: distancia recorrida en la prueba de los 6 minutos marcha.

Propuesto por Celli et al.

Catalogamos:

**Cuartil 1:** 0-2 puntos

**Cuartil 2:** 3-4 puntos

**Cuartil 3:** 5-6 puntos

**Cuartil 4:** 7-10 puntos

- **BODEx:**

Una vez valorado los parámetros anteriores, se procedió a calcular el valor total de los índices BODEx, de acuerdo al resultado obtenido de la valoración previa. Para la BODEx la probabilidad de muerte en 1 año es de 30% en el cuartil 1, 40% en el cuartil 2, 70% en el cuartil 3 y 90% para el cuartil 4. (**Tabla 10**)

**Tabla 10. Escala BODEX**

Marcadores		Puntuación			
		0	1	2	3
<b>B</b>	<b>IMC</b>	≥21	≤21		
<b>O</b>	<b>FEV1 %</b>	≥65	50-64	36-49	≤35
<b>D</b>	<b>DISNEA MMRC</b>	0-1	2	3	4
<b>Ex</b>	<b>Exacerbaciones graves</b>	0	1-2	≥3	

IMC: índice de masa corporal; mMRC: escala modificada de la MRC; Ex: exacerbaciones graves  
Propuesto por Soler-Cataluña et al

Catalogamos:

- Cuartil 1:** 0-2 puntos
- Cuartil 2:** 3-4 puntos
- Cuartil 3:** 5-6 puntos
- Cuartil 4:** 7-10 puntos

**OTRAS VARIABLES EVALUADAS:**

- **Edad:** recaudada a través de la cédula de identidad del paciente
- **Sexo:** femenino /masculino
- **Saturación de Oxígeno:**

- Se obtuvo a través del uso de un saturador digital, marca Geekwire calibrado, medido en el dedo índice de cualquiera de las manos por un tiempo mínimo de 1 minuto.

- **Tratamiento:**

La información fue recaudada de la historia clínica del paciente acerca del tratamiento recibido actualmente, considerando las siguientes posibilidades:

- Anti colinérgicos
- B2 agonistas
- Corticoides
- Oxígeno domiciliario

### **3.8 TIPO DE ESTUDIO**

Se trata de un estudio de corte transversal comparativo de modelaje, para estimar los indicadores operacionales de las variables individuales de las dos escalas (BODE y BODEX) y la saturación de oxígeno en dos grupos poblacionales (casos y testigos) y evaluar su valor predictivo para mortalidad en pacientes con EPOC.

### 3.9 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES EN ESTUDIO

Tabla 11. Operacionalización de las variables en estudio. Hospital Enrique Garcés. Quito, 2014

Variable	Dimensión	Escala	Indicador	Categoría
<b>(Dependiente)</b>	Probabilidad de Mortalidad	Cuantitativa	BODE/BODEX	
<b>(INDEPENDIENTE) BODE</b>	IMC	Cuantitativa	Peso (Kg) / Talla (m) <sup>2</sup>	>21 = 0 <21 = 1
	Obstrucción al flujo de Aire	Cuantitativa	Volumen Espiratorio Forzado en 1 segundo (FEV1)	>65 = 0 50 – 64 = 1 36 – 49 = 2 <35 = 3
	Disnea	Cualitativa	Medición de la disminución de la actividad con la escala del MMRC	0 1 2 3 4
	Ejercicio	Cuantitativo	Prueba de los 6 minutos	>350 m = 0 250 – 349 m = 1 150 – 249 = 2 <149 = 3
<b>(INDEPENDIENTE) BODEX</b>	Exacerbaciones	Cuantitativa	Número de exacerbaciones al año	0 = 0 1-2 = 1 >3 = 2
<b>CONTROL</b>				
<b>Edad</b>	Edad	Cuantitativa	Años	Promedio, media, mediana, moda
<b>Sexo</b>	Sexo	Cualitativa	Auto identificación	Masculino/Femenino
<b>Saturación de Oxígeno</b>	Saturación de Oxígeno	Cuantitativa	% Saturación de oxígeno	Promedio, media, mediana, moda
<b>Tratamiento</b>	Tratamiento	Cualitativa	Medicación que recibe el paciente	Beta2 adrenérgicos de larga duración Antimuscarínicos de larga duración Corticoides inhalatorios Teofilina
<b>EPOC</b>	EPOC	Cualitativa	Relación FEV1/FVC < 0.7	Si ≤ 0.7 No ≥ 0.7

<b>BODE</b>	BODE	Cuantitativa	Cuartiles IMC, FEV1, Disnea, Ejercicio	Cuartil 1= 0-2 Cuartil 2 = 3-4 Cuartil 3 = 5-6 Cuartil 4= 7-10
<b>BODEX</b>	BODEX	Cuantitativa	Cuartiles IMC, FEV1, Disnea, Exacerbaciones	Cuartil 1= 0-2 Cuartil 2 = 3-4 Cuartil 3 = 5-6 Cuartil 4= 7-10

*Elaborado por Garzón S., Mena T.*

### 3.10 ANÁLISIS DE DATOS

Por cuanto la predicción de mortalidad carece de un estándar de referencia, no es posible un acceso a la sensibilidad, especificidad y likelihood ratio de la mayoría de los scores y hallazgos clínicos sin un seguimiento de los pacientes hasta la muerte. Dada ésta limitación, la estimación de las probabilidades de mortalidad obtenidas de las pruebas puede resultar difícil; por esta razón se optó por el análisis Latent Class como una alternativa metodológica.

El análisis de clases latentes (LCA) es un método probabilístico, que modela clasificaciones desde los datos categóricos observados en todos los pacientes, y surge ante la necesidad de clasificar individuos u otros objetos según algún constructo que no se puede medir directamente. (132,133)

Este modelo incorpora variables discretas no observadas para explicar la relación entre variables observadas (manifiestas o indicadoras), sin basarse en los supuestos

tradicionales del modelado. Goodman (137) señala que las clases se forman en función de una variable latente categórica que genera una división en clases latentes exhaustivas y mutuamente excluyentes, y en cada clase latente las variables observadas son estadísticamente independientes. (133,134)

El Software Latent Class calcula mediante la vía ensayo – error la sensibilidad, especificidad y valores predictivos de cada una de las pruebas, y además estima la prevalencia de la enfermedad o evento en la población estudiada. (132,135,136)

Una vez realizada la medición de cada una de las variables incluidas en el estudio, se realizó la base datos en el programa Excel, donde se detallaron los puntos de corte y su respectiva ponderación en 0 y 1 para cada una de las variables. Posteriormente, se transformó a base de datos al formato Sav, utilizando el software SPSS 21.El programa Latent Gold 2.0 fue provisto por el “Instituto de Medicina Tropical Príncipe Leopoldo”.

Se realizaron 4 modelajes iniciales con diferentes puntos de corte para cada una de las pruebas mediante el programa Laten Gold, en el cual se realizó una estimación de la probabilidad de muerte para cada una de las variables, además de los valores de Chi cuadrado y valor p. (**Tabla 12**).

**Tabla 12. Puntos de corte de cada variable y modelajes estadísticos. Hospital Enrique Garcés. Quito, 2014.**

VARIABLE	Categorías	Modelajes			
		m1	m2	m3	m4
SATURACIÓN DE OXIGENO	0	$\geq 80$	$\geq 85$	$\geq 90$	$\geq 90$
	1	$\leq 79$	$\leq 84$	$\leq 89$	$\leq 89$
IMC	0	$\geq 21$	$\geq 21$	$\geq 21$	$\geq 21$
	1	$\leq 20$	$\leq 20$	$\leq 20$	$\leq 20$
FEV1	0	$\geq 65$	$\geq 50$	$\geq 50$	$\geq 36$
	1	$\leq 64$	$\leq 49$	$\leq 49$	$\leq 35$
DISNEA	0	0-1	0-2	0-2	0-3
	1	2-4	3- 4	3- 4	4
MARCHA	0	$\geq 350$	$\geq 250$	$\geq 250$	$\geq 150$
	1	$\leq 349$	$\leq 249$	$\leq 249$	$\leq 149$
EXACERBACIONES	0	0	0-2	0-2	0-2
	1	$\geq 1$	$\geq 3$	$\geq 3$	$\geq 3$

*Elaborado por Garzón S., Mena T.*

Posteriormente, en el programa Excel, se realizó una tabla de contingencia de 2x2 para cada una de las variables en cada modelaje a partir de la probabilidad de muerte obtenida en el programa Laten Gold.

**Ilustración 9. Cálculo de Tabla de Contingencia 2x2.**

S02	1	0,3323	0,619	88*0,3323	132-50	111
	0	0,6677	0,381	88- 29	132*0,381	109
		0,3993	0,6007	88	132	220
S02	1	0,3323	0,619	29	82	111
	0	0,6677	0,381	59	50	109
		0,3993	0,6007	88	132	220

*Elaborado por Garzón S., Mena T.*

Una vez obtenidos estos resultados, se calculó el Odds Ratio (OR) y los indicadores operacionales: sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos, los intervalos de confianza, el poder de confirmación, poder de exclusión, y el índice de Youden para cada una de las variables en cada modelaje mediante el Software Epi Dat versión 3.1.

Como parte final, se procedió al cálculo del logaritmo de los poderes de confirmación y exclusión, para así interpretar dichos resultados categorizándolos en: Inútil, débil, bueno, fuerte y muy fuerte. (**Tabla 13**).

**Tabla 13. Interpretación de los poderes de confirmación y exclusión**

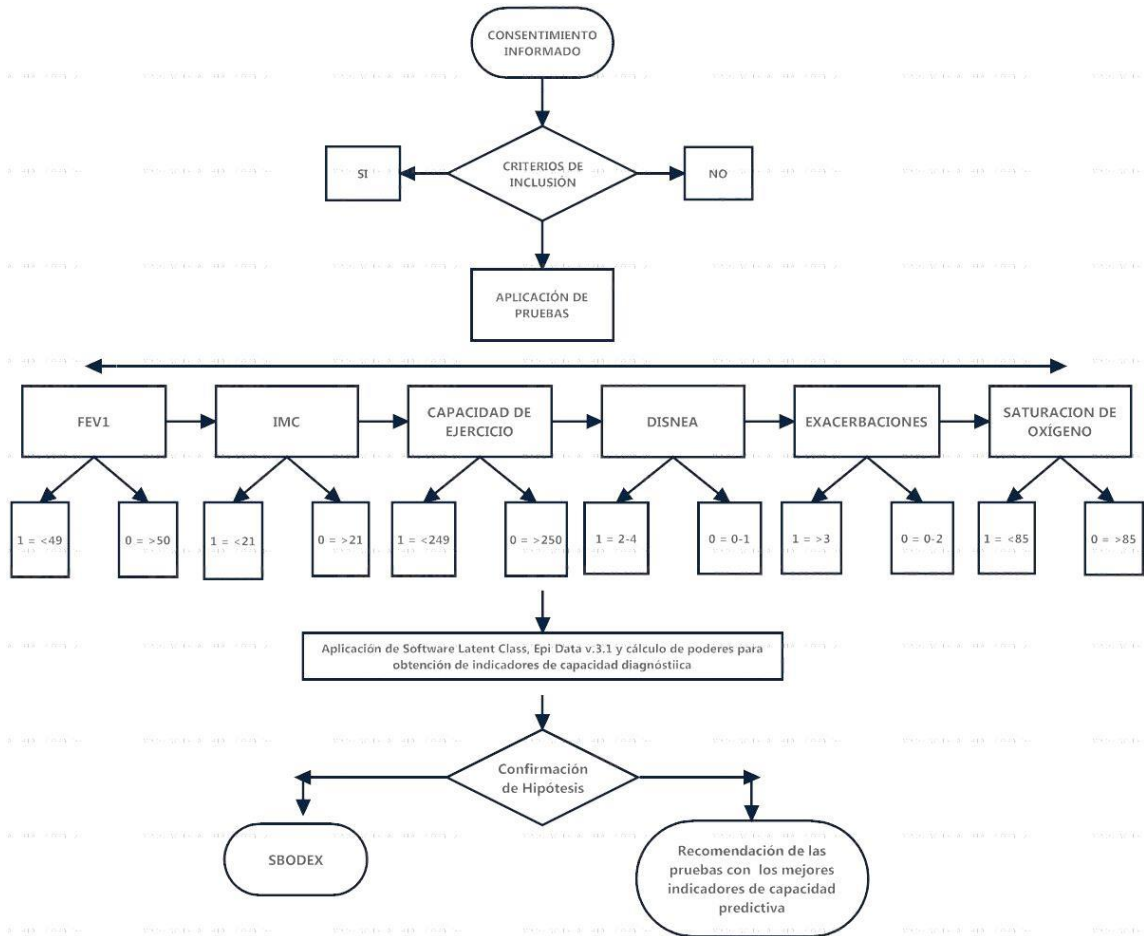
<b>PODERES CALCULADOS</b>	<b>LOGARITMO DE BASE 10 DE LOS PODERES</b>	<b>INTERPRETACIÓN CATEGÓRICA</b>
1	0	Inútil
Alrededor de 3 (entre 2 y 5)	0.5 ( 0.3 - 0.7)	Débil (+)
Alrededor de 10 (entre 6 y 17)	1 ( 0.8-1.2)	Bueno (++)
Alrededor de 30 (entre 18 y 56)	1.5 (1.3 - 1.7)	Fuerte (+++)
Alrededor de 100 (Más de 56 al infinito)	2 (1.8 - .....).	Muy Fuerte (++++)

FUENTE: Cómo Tomar Decisiones en Medicina Clínica  
 AUTORES: Jef Van den Ende, Juan Moreira, Zeno Bisoff

Se comparó la capacidad de predicción de mortalidad en cada modelo realizado tomando como parámetro la interpretación categórica de los coeficientes de verosimilitud y el OR.

Posteriormente se realizaron dos modelajes finales, el primero se obtuvo al tomar como referencia los mejores puntos de corte de cada una de las variables en los modelajes iniciales, y el segundo modelaje final se realizó excluyendo la variable de la prueba de ejercicio.

### 3.1 DISEÑO METODOLÓGICO: FLUJOGRAMA



*Elaborado por Garzón S., Mena T.*

## 3.2 ASPECTOS BIOÉTICOS

Los pacientes evaluados, fueron informados sobre el propósito del estudio y su previa aceptación de la participación en el mismo. La información se proporcionó de manera verbal y personal durante la consulta con los pacientes dispuestos a participar del estudio y su consentimiento de participación fue firmado en la Hoja de Consentimiento informado de cada paciente; así también, se explicó que se mantendrá la confidencialidad sobre los mismos y se dio advertencia de los riesgos que conlleva.

Dentro de los riesgos a los que están expuestos los pacientes tenemos:

- Exposición a un posible evento cardiovascular durante la prueba de los 6 minutos.
- Disnea y Cianosis durante la prueba de los 6 minutos.
- Reacción adversa al Broncodilatador.

No existen más riesgos a los que el paciente se encuentre expuesto durante el estudio. Sin embargo, si un paciente no aceptó formar parte del estudio, no se insistió en formar parte del mismo.

Los autores de la investigación afirman no tener conflictos de interés en la realización de esta investigación.

### **3.3 ASPECTOS ADMINISTRATIVOS**

#### **Recursos humanos**

El equipo de investigación estuvo formado por:

1. Autores de investigación.
2. Asesor metodológico.
3. Director académico.
4. Colaboración del personal médico de la Consulta Externa de Neumología y Medicina Interna.

#### **Recursos materiales**

Se emplearon para la presente investigación los siguientes materiales:

1. Espirómetro portátil MIR SPIROBANK.
2. Boquillas desechables para cada paciente.
3. Saturador digital de oxígeno
4. Tallímetro/balanza Welch Allyn Health o Meter Balanza 500KLWA CE 0459.
5. Cronómetro digital.
6. Conos de señalización.
7. Cinta métrica.
8. Oxígeno portátil.

9. Salbutamol en inhalador (Ventolin).

10. Computador portátil.

11. Plantilla de evaluación.

La evidencia científica se obtuvo a través de journals médicos actualizados de relevancia científica, libros de medicina y estadística.

## Gastos

**Tabla 14. Gastos de la investigación. Hospital Enrique Garcés. Quito, 2014.**

<b>RUBRO</b>	<b>COSTO</b>
Espirómetro portátil	\$800,00
Boquillas desechables	\$200,00
Internet	\$120,00
Impresiones y copias	\$300,00
Movilización	\$350,00
Pérdida de ingresos (Trabajo hospitalario no remunerado)	\$2000,00
Derechos de tesis	\$3000,00
<b>TOTAL</b>	<b>6770,00</b>

*Elaborado por Garzón S., Mena T.*

## CAPÍTULO IV

### RESULTADOS

#### 4.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

De un total de 220 pacientes, se incluyeron 182 pacientes con EPOC y 38 pacientes sin patología pulmonar, atendidos en la consulta externa de neumología y medicina interna respectivamente, en el periodo de Junio - Agosto del 2014. En este estudio se evidenció que el sexo femenino presentó EPOC en el 60.45%. El promedio de edad fue de 67.40 años (DE: 13.61), con una mayor prevalencia en pacientes mayores de 75 años (36.66%). (Tabla 15)

**Tabla 15. Características demográficas de pacientes estudiados. Hospital Enrique Garcés. Quito, 2014.**

VARIABLE	Nº	%	IC 95%
<b>Sexo (n=220)</b>			
Femenino (n=220)	133	60,45%	53,66%-66,96%
Masculino (n=220)	87	39,55%	33,04%-46,34%
<b>Edad (n=220)</b>			
<b>40 – 49</b>	31	14,09%	9,78% - 19,40%
<b>50 – 64</b>	54	24,55%	19,01% - 30,78%
<b>65 -74</b>	55	25,00%	19,42% - 31,26%
<b>≥75</b>	80	36,36%	30,00% - 43,10%
<b>Promedio (DE)</b>	67,40 (13,61)		
<b>Mediana (RIQ)</b>	69 (57 – 78)		

*Elaborado por Garzón S., Mena T.*

## 4.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Del total de pacientes estudiados, el 17% que corresponden a los controles, presentan una FEV1 normal. El 22.27% de los pacientes se encontraron en el estadio leve (estadio I), 41.82% en un estadio moderado (estadio II) de la enfermedad, el 14.55% se encuentran en estadio grave (estadio III); mientras que el 4% presentaron una obstrucción muy grave al flujo de aire, lo que corresponde al estadio IV. (**Tabla 16**)

**Tabla 16. Estadios de gravedad según la Escala GOLD en los pacientes con EPOC y sin patología pulmonar. Hospital Enrique Garcés. Quito, 2014**

VARIABLE	Nº	%	IC 95%
NORMAL	38	17,27%	12,52% 22,93%
LEVE (I)	49	22,27%	16,96% 28,35%
MODERADO (II)	92	41,82%	35,22% 48,64%
GRAVE (III)	32	14,55%	10,17% 19,91%
MUY GRAVE (IV)	9	4,09%	1,89% 7,62%

*Elaborado por Garzón S., Mena T.*

El promedio del Índice de masa corporal fue de 27,73 (DE 5,4), que corresponde a sobrepeso. La prevalencia de pacientes con bajo peso fue de 2%, peso normal de 33.64% y pacientes con sobrepeso y obesidad fue de 65%.

La obstrucción al flujo de aire medido a través de FEV1 mediante espirometría forzada, tuvo un promedio de 77,4 % (DE 33,86). El 62% de los pacientes presentó una FEV1

$\geq 65\%$ , el 32% de los pacientes presentaron una FEV1 entre 36 y 64%; mientras que el 6% de los pacientes tuvieron una FEV1  $\leq 35\%$ .

En cuanto a la disnea medida a través de la escala Modified Medical Research Council (mMRC) se encontró que el 33.18% de los pacientes presentaron una disnea grado 4, seguido de 26.82% correspondiente a disnea grado 3 y el 32.72% presentaron disnea grado 1 y 2. Entre los pacientes evaluados, solamente un 7.27% tuvieron ausencia de algún grado de disnea.

La prueba de ejercicio que se midió utilizando la prueba de marcha de 6 minutos, reveló que los pacientes caminaron en promedio 288,87 metros (DE: 119,10). El 35% de pacientes de este estudio caminaron  $\geq 350\text{m}$  en 6 minutos, que según el estudio de Celli et al. Corresponde a una probabilidad de muerte de  $\leq 20\%$  a un año. El 8.64% de pacientes de esta investigación caminaron  $\leq 150\text{m}$ , con una probabilidad de muerte de  $\geq 80\%$  en un año. (**Tabla 17**)

El promedio de exacerbaciones en el año previo a este estudio fue de 1.12. El 13.64% presentó más de tres exacerbaciones.

La saturación de oxígeno medida a través de oximetría de pulso, fue en promedio 85.5%. El 5% de los pacientes presentó una saturación  $\leq 75\%$ , el 60% una saturación

entre 76% – 89%, mientras que el 33% restante tuvo una saturación de oxígeno  $\geq 90\%$ , en la que están la mayoría de personas sin EPOC. (Tabla 18)

**Tabla 17. Descripción de los parámetros de las escalas BODE, BODEx. Hospital Enrique Garcés. Quito, 2014**

VARIABLE	N°	%	IC 95%
<b>IMC (n=220)</b>			
Bajo Peso	5	2,27%	0,74% - 5,22%
Normal	74	33,64%	27,42% - 40,30%
Sobrepeso	69	31,36%	25,29% - 37,94%
Obesidad	72	32,73%	26,57% - 39,36%
Promedio (DE)	27,73 (5,4)		
Mediana (RIQ)	26,94 (23,80-30,78)		
<b>FEV1 % (n=220)</b>			
$\geq 65$ (0)	137	62,27%	55,51% - 68,70%
50 – 64 (1)	44	20,00%	14,92% - 25,90%
36 – 49 (2)	25	11,36%	7,49% - 16,32%
$\leq 35$ (3)	14	6,36%	3,52% - 10,45%
Promedio (DE)	77,4 (33,86)		
Mediana (RIQ)	72 (55-93)		
<b>DISNEA (n=220)</b>			
0	16	7,27%	4,21% - 11,54%
1	27	12,27%	8,25% - 17,35%
2	45	20,45%	15,33% - 26,40%
3	59	26,82%	21,09% - 33,19%
4	73	33,18%	27,00% - 39,83%
<b>EJERCICIO m (n=220)</b>			
$\geq 350$ (0)	77	35,00%	28,71% - 41,70%
250 – 349 (1)	68	30,91%	24,87% - 37,47%
150 – 249 (2)	56	25,45%	19,84% - 31,75%
$\leq 149$ (3)	19	8,64%	5,28% - 13,16%
Promedio (DE)	288,87 (119,10)		
Mediana (RIQ)	300 (212,5 – 350)		

Elaborado por Garzón S., Mena T.

**Tabla 18. Descripción de los parámetro de la escala BODEx y saturación de Oxígeno medidos en los pacientes de la investigación. Hospital Enrique Garcés. Quito, 2014**

VARIABLE	Nº	%	IC 95%
<b>EXACERBACIONES(N=220)</b>			
<b>0</b>	95	43,18%	36,54 - 50,01%
<b>1-2</b>	95	43,18%	36,54% -50,01%
<b>≥3</b>	30	13,64%	9,39% - 18,89%
<b>Promedio (DE)</b>	1,12 (1,34)		
<b>Mediana (RIQ)</b>	1 (0 – 2,5)		
<b>SATURACIÓN DE OXÍGENO (n=220)</b>			
<b>55% - 64%</b>	4	1,82%	0,50% - 4,59%
<b>65% - 74%</b>	7	3,18%	1,29% - 6,45%
<b>75% - 84%</b>	66	30,00%	24,02% - 36,52%
<b>85% - 89%</b>	70	31,82%	25,72% - 38,42%
<b>≥90%</b>	73	33,18%	27,00% - 39,83%
<b>Promedio (DE)</b>	85,5 (6,92)		
<b>Mediana (RIQ)</b>	85 (82 – 91)		

*Elaborado por Garzón S., Mena T.*

En cuanto al tratamiento utilizado, el 60% de los pacientes estudiados, usaban tratamiento combinado de B2 agonistas de larga duración más corticoides inhalatorios. El 10% de los pacientes, además del tratamiento broncodilatador, recibieron tratamiento con oxígeno suplementario. El 35% refirió no recibir ningún tratamiento. (**Tabla 19**)

**Tabla 19. Tratamiento ambulatorio y oxígeno suplementario utilizado en pacientes estudiados. Hospital Enrique Garcés. Quito, 2014.**

VARIABLE	Nº	%	IC 95%
<b>OXÍGENO (n=220)</b>			
NO	200	90,91%	86,31% - 94,36%
SI	20	9,09%	5,64% - 13,69%
<b>TRATAMIENTO (n=220)</b>			
<b>LABA + CORTICOIDES</b>	132	60,00%	53,20% - 66,53%
LAMA	1	0,45%	0,01% - 2,51%
SABA	6	2,72%	0,74% - 5,22%
SAMA	2	0,91%	0,11% - 3,25%
NINGUNO	79	35,90%	29,14% - 42,17%

*Elaborado por Garzón S., Mena T.*

**LABA:** Broncodilatadores Beta Agonista de larga duración

**SABA:** Broncodilatadores Beta Agonista de corta duración

**LAMA:** Broncodilatadores Antimuscarínicos de larga duración

**SAMA:** Broncodilatadores Antimuscarínicos de corta duración

### **4.3. ESTIMACIÓN DE RIESGO DE MUERTE SEGÚN ESCALAS DE BODE Y BODEX**

Una vez realizada la medición de cada uno de los parámetros de las escalas de predicción de mortalidad, se procedió al cálculo de los cuartiles, y así ubicar a cada uno de los pacientes en su cuartil respectivo para obtener su probabilidad de muerte. En la

escala BODE la probabilidad de muerte en 1 año estimada por el estudio realizado por Celli et al. es de 20%, 30%, 40% y 80% desde el cuartil 1 al 4 respectivamente. Para la escala BODEx la probabilidad de muerte en 1 año estimada por la investigación de Soler-Cataluña et al. es de 30% en el cuartil 1; 40% en el cuartil 2; 70% en el cuartil 3 y 90% para el cuartil 4. (Tabla 20 – 21).

**Tabla 20. Escala BODE**

Marcadores		Puntuación			
		0	1	2	3
<b>B</b>	<b>IMC</b>	≥21	≤21		
<b>O</b>	<b>FEV1 %</b>	≥65	50-64	36-49	≤35
<b>D</b>	<b>DISNEA MMRC</b>	0-1	2	3	4
<b>E</b>	<b>6mm</b>	≥350	250-349	150-249	≤149

IMC: índice de masa corporal; MRC: escala modificada de la MRC; 6 MM: distancia recorrida en la prueba de los 6 minutos marcha.

Propuesto por Celli et al.

Catalogamos:

**Cuartil 1:** 0-2 puntos

**Cuartil 2:** 3-4 puntos

**Cuartil 3:** 5-6 puntos

**Cuartil 4:** 7-10 puntos

**Tabla 21. Escala BODEX**

Marcadores		Puntuación			
		0	1	2	3
<b>B</b>	<b>IMC</b>	≥21	≤21		
<b>O</b>	<b>FEV1 %</b>	≥65	50-64	36-49	≤35
<b>D</b>	<b>DISNEA MMRC</b>	0-1	2	3	4
<b>Ex</b>	<b>Exacerbaciones graves</b>	0	1-2	≥3	

IMC: índice de masa corporal; mMRC: escala modificada de la MRC; Ex: exacerbaciones graves  
Propuesto por Soler-Cataluña et al

Catalogamos:

**Cuartil 1:** 0-2 puntos

**Cuartil 2:** 3-4 puntos

**Cuartil 3:** 5-6 puntos

**Cuartil 4:** 7-10 puntos

En el análisis de las dos escalas, se observó que el 36.36% de los pacientes evaluados pertenecieron al cuartil 1 en la escala BODE con una probabilidad de muerte de 20% en un año, en contraste al 40% que se ubicaron en el cuartil 1 según la escala de BODEx, con una probabilidad de muerte de 30% en un año. El 12.27% de pacientes se ubicaron en el Cuartil 4 según la escala BODE, con una probabilidad de muerte de 80% a un año; mientras que el 6.82% de pacientes se ubicaron en el Cuartil 4 según la escala BODEx, con una probabilidad de muerte de 90% a un año. El promedio del resultado obtenido en la escala BODE fue de 3.52, mientras que para la escala BODEx fue de 3.15 (**Tabla 22**)

**Tabla 22. Análisis estadístico de las escalas BODE y BODEx medidos en pacientes de esta investigación. Hospital Enrique Garcés. Quito, 2014.**

<b>VARIABLE</b>	<b>Nº</b>	<b>%</b>	<b>IC 95%</b>
<b>BODE (n=220)</b>			
<b>CUARTIL 1</b>	80	36,36%	30,00% - 43,10%
<b>CUARTIL 2</b>	62	28,18%	22,34% - 34,62%
<b>CUARTIL 3</b>	51	23,18%	17,77% - 29,33%
<b>CUARTIL 4</b>	27	12,27%	8,25% - 17,35%
<b>Promedio (DE)</b>	3,52 (2,31)		
<b>Mediana (RIQ)</b>	4 (2,5 - 5,5)		
<b>BODEX (n=220)</b>			
<b>CUARTIL 1</b>	88	40,00%	33,47% - 46,80%
<b>CUARTIL 2</b>	71	32,27%	26,14% - 38,89%
<b>CUARTIL 3</b>	46	20,91%	15,73% - 26,89%
<b>CUARTIL 4</b>	15	6,82%	3,87% - 11,00%
<b>Promedio (DE)</b>	3,15 (2,19)		
<b>Mediana (RIQ)</b>	3 (1 - 5)		

*Elaborado por Garzón S., Mena T.*

#### **4.4 ESTIMACIÓN DE CAPACIDAD DE PREDICCIÓN DE MORTALIDAD DE LOS INDICADORES BODE, BODEx Y SATURACIÓN DE OXÍGENO**

Una vez obtenidos los datos de todos los pacientes correspondientes para el análisis, se realizaron 4 modelajes estadísticos utilizando el programa Latent Class 2.0 con una puntuación de 0 en los resultados de las pruebas realizadas cuyo resultados no conlleva a un riesgo de muerte; y 1 en los resultados de las pruebas cuyo resultado representa riesgo de muerte. En la tabla 23 se exponen los diferentes puntos de corte para cada una de las variable utilizadas en cada uno de los modelajes.

**Tabla 23. Puntos de corte de cada variable y modelajes estadísticos. Hospital Enrique Garcés. Quito, 2014.**

VARIABLE	Categorías	Modelajes			
		m1	m2	m3	m4
SATURACIÓN DE OXIGENO	0	≥80	≥85	≥90	≥90
	1	≤79	≤84	≤89	≤89
IMC	0	≥21	≥21	≥21	≥21
	1	≤20	≤20	≤20	≤20
FEV1	0	≥65	≥50	≥50	≥36
	1	≤64	≤49	≤49	≤35
DISNEA	0	0-1	0-2	0-2	0-3
	1	2-4	3- 4	3- 4	4
MARCHA	0	≥350	≥250	≥250	≥150
	1	≤349	≤249	≤249	≤149
EXACERBACIONES	0	0	0-2	0-2	0-2
	1	≥1	≥3	≥3	≥3

*Elaborado por Garzón S., Mena T.*

Una vez realizados los modelajes estadísticos se obtuvo el odds ratio (OR) para cada variable en cada modelo, para así obtener un estimado sobre la predicción de mortalidad. Los mejores modelajes obtenidos luego del análisis correspondiente fueron el 3 y el 4, ya que presentaron los mejores Odds Ratio e intervalos de confianza aceptables. El modelaje de menor utilidad fue el 1, ya que sus Odds Ratio no son concluyentes y sus intervalos de confianza son amplios.

En cuanto a la saturación de oxígeno se demostró su mejor punto de corte para predecir mortalidad en el modelo 2 y 4 con un OR de 10.6 (IC 95% 5.06 - 21.6) y 16.86 (IC 95% 3.20 - 57.96) respectivamente. Para el índice de masa corporal el mejor punto de corte fue en el modelo 4 con un OR de 11.09 (IC 95% 4.26 - 35.64), mientras que el modelo 2 y 3 tuvieron similitud en su capacidad predictiva.

La FEV1 obtuvo su mejor capacidad de predecir muerte en el modelaje 4 con un OR 269.37 (IC 95% 6.3 - 1863.66), seguido del modelo 3 y 2. En cuanto a la disnea, el mejor punto de corte se pudo apreciar en el modelo 3 con un OR de 19.11 (IC 95% 9.03 - 41.19), con similitud para predecir mortalidad en el modelo 2 y 4. Para la capacidad de ejercicio se obtuvo la mejor probabilidad de mortalidad en el modelaje 2 y 3 con valores de OR 24.98 (IC 95% 11.37 - 49.95) y 14.91 (IC 95% 7.31 - 31.88) respectivamente, y con una débil capacidad en el modelaje 1. En cuanto a las exacerbaciones, el modelaje que tuvo mejor capacidad predictiva de muerte es el 4, con un OR de 10.81 (IC 95% 4.36 - 24.48), seguido del modelaje 2 con un OR de 5.84 (IC95% 2.45 - 12.77). (Tabla 24).

**Tabla 24. Capacidad predictiva de mortalidad para cada variable en cada uno de los modelajes estadísticos. Hospital Enrique Garcés. Quito, 2014.**

VARIABLE	Categorías	Modelajes			
		m1	m2	m3	m4
SATURACIÓN DE OXÍGENO	OR	1.28	<b>10.6</b>	1.74	<b>16.86</b>
	IC95%	0.654 - 2.35	5.06 - 21.6	0.91 - 3.18	3.20 - 57.96
IMC	OR	0.37	3.79	3.52	<b>11.09</b>
	IC 95%	0.11 - 1.12	1.55 - 10.03	1.17 - 8.46	4.26 - 35.64
FEV1	OR	0.06	3.47	6.42	<b>269.37</b>
	IC 95%	0.02 - 0.15	1.75 - 7.32	2.89 - 16.52	6.3 - 1863.66
DISNEA	OR	0.02	3.49	<b>19.11</b>	9.18
	IC 95%	0.007 - 0.7	8.78 - 97.05	9.03 - 41.19	4.67 - 18.3
MARCHA	OR	0.13	<b>24.98</b>	<b>14.91</b>	5.19
	IC 95%	0.07 - 0.25	11.37 - 49.95	7.31 - 31.88	1.80 - 12.56
EXACERBACIONES	OR	0.06	5.84	0.88	<b>10.81</b>
	IC 95%	0.03 - 0.12	2.45 - 12.77	4.85 - 90.75	4.36 - 24.48

*Elaborado por Garzón S., Mena T.*

## 4.5 MODELAJES ESTADÍSTICOS PARA ESTIMACIÓN DE INDICADORES OPERACIONALES DE DIAGNÓSTICO

### Modelaje 1

En el modelaje 1, las variables fueron medidas con los siguientes puntos de corte: la saturación de oxígeno ( $0 \Rightarrow \geq 80$ ,  $1 \Rightarrow \leq 79$ ), el IMC ( $0 \Rightarrow \geq 21$ ,  $1 \Rightarrow \leq 20$ ), la FEV1 ( $0 \Rightarrow \geq 65$ ,  $1 \Rightarrow \leq 64$ ), disnea ( $0 = 0-1$ ,  $1 = 2-4$ ), la capacidad de ejercicio ( $0 \Rightarrow \geq 350$ ,  $1 \Rightarrow \leq 349$  m) y las exacerbaciones ( $0 = 0$ ,  $1 \Rightarrow \geq 1$ ).

Concluimos que dicho modelo es deficiente debido a que los poderes de confirmación de 5 indicadores tienen un valor menor a 1, mientras que los de exclusión de 5 indicadores tienen valores mayores a 1; por lo tanto no son útiles. Esto se corrobora con la falta de precisión de las pruebas medidas a través del Índice de Youden y de la falta de significancia estadística de la saturación de oxígeno y el IMC ( $p \geq 0.05$ ).

Analizando cada uno de los indicadores se obtuvieron los siguientes resultados: la prueba de mayor sensibilidad fue la disnea con un valor de 51.22%, seguido de la prueba de ejercicio (37.04%) y la saturación de oxígeno (25.61%). En cuanto a la especificidad de las pruebas, el índice de masa corporal fue la que obtuvo mejor puntaje (87.68%) seguido de la saturación de oxígeno (78.26%), mientras que la disnea fue la prueba menos específica (2.17%). En lo que respecta a los valores predictivos y coeficientes de

verosimilitud, las mejores pruebas para confirmar fueron la saturación de oxígeno (Vpp 41.18, PC 1.18) y la disnea (Vpp 23.73, PC 0.52); la prueba con mayor poder de exclusión fue la saturación de oxígeno (Vpn 63.91, PE0.95) seguido del índice de masa corporal (Vpn 60.8, PE 1.08). (**Tabla 25**).

## **Modelaje 2**

En el modelaje 2 se utilizaron como puntos de corte para la saturación de oxígeno ( $0 \Rightarrow \geq 85$ ,  $1 \Rightarrow \leq 84$ ), el IMC ( $0 \Rightarrow \geq 21$ ,  $1 \Rightarrow \leq 20$ ), la FEV1 ( $0 \Rightarrow \geq 50$ ,  $1 \Rightarrow \leq 49$ ), disnea ( $0 = 0-2$ ,  $1 = 3-4$ ), la capacidad de ejercicio ( $0 \Rightarrow \geq 250$ ,  $1 \Rightarrow \leq 249$  m) y las exacerbaciones ( $0 = 0-2$ ,  $1 \Rightarrow \geq 3$ ).

Este modelaje es recomendable debido a que presenta valores aceptables de sensibilidad y especificidad; los poderes de confirmación presentan valores mayores a 1, y los de exclusión presentan valores menores a 1, lo cual manifiesta la adecuada capacidad diagnóstica de cada uno de estos parámetros. Además los valores del índice de Youden, sobre todo los de la saturación de oxígeno, disnea y marcha ratifican su precisión; y los valores de todas las pruebas son estadísticamente significativas ( $p \leq 0.05$ ).

La prueba que obtuvo mayor sensibilidad fue la disnea con un valor de 95.71%, seguido de la saturación de oxígeno (84.51%) y la capacidad de ejercicio (78.57%), en contraste con el IMC que mostró menor sensibilidad entre las pruebas (18.31%). El índice de

masa corporal y las exacerbaciones fueron las pruebas con mayor especificidad, con valores de 94.63% y 93.33% respectivamente; la disnea fue la prueba menos específica para mortalidad (56.67%). En cuanto a los valores predictivos y coeficientes de verosimilitud, las pruebas con mejor poder de confirmación fueron la capacidad de ejercicio (Vpp 73.33, PC 5.89) y las exacerbaciones (Vpp 66.67, PC 4.29). La disnea fue la prueba con mejor poder de exclusión para mortalidad con valores de Vpn 96.59, PE 0.08; seguido por la saturación de oxígeno (Vpn 89.91, PE 0.24) y la capacidad de ejercicio (Vpn 89.66, PE 0.25). (**Tabla 26**).

**Tabla 25. Modelaje 1 de la capacidad diagnóstica de los indicadores de mortalidad. Hospital Enrique Garcés. Quito, 2014.**

		<b>SENSIBILIDAD</b>	<b>ESPECIFICIDAD</b>	<b>Vpp</b>	<b>Vpn</b>	<b>PC</b>	<b>PE</b>	<b>ÍNDICE DE YODEN</b>	<b>Valor p</b>
<b>SATURACIÓN DE OXÍGENO</b>	<b>Valor Crudo</b>	25.61	78.26	<b>41.18</b>	<b>63.91</b>	<b>1.18</b>	<b>0.95</b>	0.04	0.61
	<b>IC 95%</b>	15.55 - 35.67	71.02 - 85.5	26.69 - 55.66	56.37 - 71.44	0.72 - 1.92	0.81 - 1.11	0.08 - 0.16	
<b>ÍNDICE DE MASA CORPORAL</b>	<b>Valor Crudo</b>	4.88	<b>87.68</b>	19.05	60.8	0.4	1.08	-0.07	0.15
	<b>IC 95%</b>	0 - 10.15	81.84 - 93.53	0 - 38.22	53.77 - 67.84	0.14 - 1.14	1 - 1.17	0.15 - 0	
<b>FEV1</b>	<b>Valor Crudo</b>	7.32	44.2	7.23	44.53	0.13	2.1	-0.48	0.031
	<b>IC 95%</b>	1.07 - 13.56	35.55 - 52.85	1.06 - 13.4	35.84 - 53.21	0.06 - 0.29	1.72 - 2.55	0.59 - 0.38	
<b>DISNEA</b>	<b>Valor Crudo</b>	<b>51.22</b>	2.17	23.73	6.98	0.52	22.44	-0.47	0.00016
	<b>IC 95%</b>	39.79 - 62.65	0 - 4.97	17.18 - 30.28	0 - 15.75	0.42 - 0.65	7.17 - 70.23	0.58 - 0.36	
<b>MARCHA</b>	<b>Valor Crudo</b>	37.04	18.71	20.98	33.77	0.46	3.37	-0.44	<0.0001
	<b>IC 95%</b>	25.9 - 48.17	11.86 - 25.55	13.96 - 28	22.55 - 44.98	0.34 - 0.61	2.29 - 4.95	0.57 - 0.32	
<b>EXACERBACIONES</b>	<b>Valor Crudo</b>	19.51	21.01	12.8	30.53	0.25	3.83	-0.59	<0.0001
	<b>IC 95%</b>	10.32 - 28.7	13.85 - 28.17	6.54 - 19.06	20.74 - 40.31	0.16 - 0.39	2.72 - 5.38	0.7 - 0.49	

*Elaborado por Garzón S., Mena T*

**Tabla 26. Modelaje 2 de la capacidad diagnóstica de los indicadores de mortalidad. Hospital Enrique Garcés. Quito, 2014.**

		<b>SENSIBILIDAD</b>	<b>ESPECIFICIDAD</b>	<b>Vpp</b>	<b>Vpn</b>	<b>PC</b>	<b>PE</b>	<b>ÍNDICE DE YODEN</b>	<b>Valor p</b>
<b>SATURACIÓN DE OXÍGENO</b>	<b>Valor Crudo</b>	<b>84.51</b>	65.77	54.05	89.91	2.47	0.24	0.5	0.00048
	<b>IC 95%</b>	75.39 - 93.63	57.82 - 73.73	44.33 - 63.78	83.79 - 96.02	1.93 - 3.15	0.14 - 0.41	0.39 - 0.62	
<b>ÍNDICE DE MASA CORPORAL</b>	<b>Valor Crudo</b>	18.31	<b>94.63</b>	61.9	70.85	3.41	0.86	0.13	0.016
	<b>IC 95%</b>	8.61 - 28.01	90.68 - 98.59	38.75 - 85.06	64.29 - 77.42	1.48 - 7.85	0.77 - 0.97	0.03 - 0.23	
<b>FEV1</b>	<b>Valor Crudo</b>	31.43	88.67	56.41	73.48	2.77	0.77	0.2	0.011
	<b>IC 95%</b>	19.84 - 43.02	83.26 - 94.07	39.57 - 73.26	66.77 - 80.19	1.57 - 4.88	0.65 - 0.92	0.08 - 0.32	
<b>DISNEA</b>	<b>Valor Crudo</b>	95.71	56.67	50.76	<b>96.59</b>	2.21	<b>0.08</b>	0.52	0.00013
	<b>IC 95%</b>	90.26 - 100	48.4 - 64.93	41.85 - 59.67	92.23 - 100	1.83 - 2.67	0.02 - 0.23	0.43 - 0.62	
<b>MARCHA</b>	<b>Valor Crudo</b>	78.57	86.67	<b>73.33</b>	89.66	<b>5.89</b>	0.25	0.65	<0.0001
	<b>IC 95%</b>	68.24 - 88.9	80.89 - 92.44	62.66 - 84.01	84.35 - 94.96	3.85 - 9.02	0.16 - 0.39	0.54 - 0.76	
<b>EXACERBACIONES</b>	<b>Valor Crudo</b>	28.57	93.33	66.67	73.68	4.29	0.77	0.22	<0.0001
	<b>IC 95%</b>	17.27 - 39.87	89.01 - 97.66	48.13 - 85.2	67.16 - 80.21	2.12 - 8.67	0.66 - 0.89	0.11 - 0.33	

*Elaborado por Garzón S., Mena T.*

### Modelaje 3

En el modelaje 3 se utilizaron como puntos de corte para la saturación de oxígeno ( $0 \Rightarrow 90$ ,  $1 \Rightarrow 89$ ), el IMC ( $0 \Rightarrow 21$ ,  $1 \Rightarrow 20$ ), la FEV1 ( $0 \Rightarrow 50$ ,  $1 \Rightarrow 49$ ), disnea ( $0 = 0-2$ ,  $1 = 3-4$ ), la capacidad de ejercicio ( $0 \Rightarrow 250$ ,  $1 \Rightarrow 249$  m) y las exacerbaciones ( $0 = 0-2$ ,  $1 \Rightarrow 3$ ).

Concluimos que este modelo presenta resultados válidos debido a que los poderes de confirmación mejoraron en 5 de las 6 variables estudiadas (Saturación de Oxígeno, FEV1, Disnea, Marcha y Exacerbaciones) en relación al modelo 2. Mientras los poderes de exclusión disminuyeron en 4 de las 6 variables medidas (Saturación de Oxígeno, IMC, Disnea y Marcha). Sin embargo, precisión de la mitad de las pruebas analizadas disminuyó debido a que los valores del índice de Youden son bajos. Todas las pruebas fueron estadísticamente significativas ( $p \leq 0.05$ ).

La prueba que presentó mayor sensibilidad fue la disnea (90.38%), seguido de la capacidad de ejercicio con un valor de 61.54%, en contraste con el índice de masa corporal que presentó un valor de 14.56% para la sensibilidad. La especificidad tuvo su mayor valor en la saturación de oxígeno y las exacerbaciones con valores de 98.29% y 98.28% respectivamente; mientras que la prueba menos específica fue la disnea (67.24%). Con respecto a los valores predictivos y coeficientes de verosimilitud, la saturación de oxígeno (Vpp 93.33, PC 15.9) y las exacerbaciones (Vpp 93.33, PC 15.62) fueron las pruebas con mejor poder de confirmación. En cuanto a las pruebas

que presentaron mejor capacidad de exclusión tenemos: la disnea (Vpn 88.64%, PE 0.14) y la capacidad de ejercicio (Vpn 72.41%, PE 0.42). (**Tabla 27**).

**Tabla 27. Modelaje 3 de la capacidad diagnóstica de los indicadores de mortalidad. Hospital Enrique Garcés. Quito, 2014.**

VARIABLES		SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	Vpp	Vpn	PC	PE	INDICE DE YODEN	Valor p
SATURACIÓN DE OXÍGENO	Valor Crudo	27.18	<b>98.29</b>	<b>93.33</b>	60.53	<b>15.9</b>	0.74	0.25	0.019
	IC 95%	18.11 - 36.26	95.51 – 100	82.74 - 100	53.31 - 67.74	3.88 - 65.13	0.66 - 0.84	0.17 - 0.34	
ÍNDICE DE MASA CORPORAL	Valor Crudo	14.56	94.87	71.43	55.78	2.84	0.9	0.09	0.053
	IC 95%	7.27 - 21.86	90.45 - 99.3	49.73 - 93.13	48.63 - 62.93	1.14 - 7.05	0.82 - 0.99	0.02 - 0.17	
FEV1	Valor Crudo	30.77	93.97	82.05	60.22	5.1	0.74	0.25	0.017
	IC 95%	21.42 - 40.12	89.2 - 98.73	68.73 - 95.38	52.81 - 67.63	2.35 - 11.05	0.64 - 0.84	0.15 - 0.35	
DISNEA	Valor Crudo	<b>90.38</b>	67.24	71.21	<b>88.64</b>	2.76	<b>0.14</b>	0.58	<0.0001
	IC 95%	84.24 - 96.53	58.27 - 76.21	63.11 - 79.31	81.44 - 95.84	2.11 - 3.61	0.08 - 0.26	0.47 - 0.68	
MARCHA	Valor Crudo	61.54	90.52	85.33	72.41	6.49	0.42	0.52	<0.0001
	IC 95%	51.71 - 71.37	84.75 - 96.28	76.66 - 94.01	64.79 - 80.03	3.62 - 11.62	0.33 - 0.55	0.41 - 0.63	
EXACERBACIONES	Valor Crudo	26.92	98.28	93.33	60	15.62	0.74	0.25	0.0015
	IC 95%	17.92 - 35.93	95.48 – 100	82.74 - 100	52.77 - 67.23	3.81 - 63.95	0.66 - 0.84	0.16 - 0.34	

*Elaborado por Garzón S., Mena T.*

## Modelaje 4

En el modelaje 4 se utilizaron como puntos de corte para la saturación de oxígeno ( $0 \Rightarrow 90$ ,  $1 \Rightarrow 89$ ), el IMC ( $0 \Rightarrow 21$ ,  $1 \Rightarrow 20$ ), la FEV1 ( $0 \Rightarrow 36$ ,  $1 \Rightarrow 35$ ), disnea ( $0 = 0-4$ ,  $1=4$ ), la capacidad de ejercicio ( $0 \Rightarrow 150$ ,  $1 \Rightarrow 149$  m) y las exacerbaciones ( $0 = 0-2$ ,  $1 \Rightarrow 3$ ).

En conclusión en este modelaje presentó mejores poderes de confirmación para 3 de las 6 pruebas en relación al modelo anterior; sin embargo, los poderes de exclusión superan a 3 de las 6 pruebas medidas en relación al modelo 3. El índice de Youden mejoró en la mitad de las pruebas estudiadas, y valores p fueron estadísticamente significativos ( $p \leq 0.05$ ) con excepción de la FEV1 que no tuvo un valor estadísticamente significativo ( $p=0.31$ ).

La prueba más sensible para este modelo, fue la saturación de oxígeno con valor de 96.49%, en contraste a la capacidad de ejercicio que mostró una baja sensibilidad (19.64%). La especificidad obtuvo el 100% en la FEV1, mostró altos valores en el resto de pruebas, con excepción de la saturación de oxígeno que tuvo una especificidad del 33.13%. Los valores predictivos y el coeficientes de verosimilitud calculados, mostraron que la FEV1 y el IMC fueron las pruebas con mayor poder de confirmación ( $V_{pp}$  100, PC 40 y  $V_{pp}$  76.19, PC 9.15 respectivamente). Las pruebas con mayor poder de exclusión fueron la saturación de oxígeno y la disnea ( $V_{pn}$  96.43, PE 0.11 y  $V_{pn}$  88.44, PE 0.37 respectivamente). (**Tabla 28**).

Tabla 28 . Modelaje 4 de la capacidad diagnóstica de los indicadores de mortalidad. Hospital Enrique Garcés. Quito, 2014.

		<b>SENSIBILIDAD</b>	<b>ESPECIFICIDAD</b>	<b>Vpp</b>	<b>Vpn</b>	<b>PC</b>	<b>PE</b>	<b>INDICE DE YODEN</b>	<b>Valor p</b>
<b>SATURACIÓN DE OXÍGENO</b>	<b>Valor Crudo</b>	<b>96.49</b>	33.13	33.54	<b>96.43</b>	1.44	<b>0.11</b>	0.3	0.034
	<b>IC 95%</b>	90.84 – 100	25.6 - 40.66	26.01 - 41.07	90.68 – 100	1.28 - 1.63	0.03 - 0.42	0.21 - 0.38	
<b>ÍNDICE DE MASA CORPORAL</b>	<b>Valor Crudo</b>	28.07	96.93	76.19	79.4	9.15	0.74	0.25	0.002
	<b>IC 95%</b>	15.53 - 40.6	93.98 - 99.8	55.59 - 96.79	73.53 - 85.27	3.51 - 23.85	0.63 - 0.87	0.13- 0.37	
<b>FEV1</b>	<b>Valor Crudo</b>	24.56	<b>100</b>	<b>100</b>	79.13	<b>40</b>	0.75	0.25	0.31
	<b>IC 95%</b>	12.51 - 36,61	99.69 - 100	96.4-100	73.33-84.9	-	0.65-0.87	0.13 - 0.36	
<b>DISNEA</b>	<b>Valor Crudo</b>	70.18	79.75	54.79	88.44	3.47	0.37	0.5	<0.0001
	<b>IC 95%</b>	57.42 - 82.93	73.28 - 86.23	42.69 - 66.9	82.93 - 93.95	2.45 - 4.91	0.25 - 0.50	0.37 - 0.63	
<b>MARCHA</b>	<b>Valor Crudo</b>	19.64	95.12	57.89	77.61	4.03	0.84	0.15	0.0017
	<b>IC 95%</b>	8.34 - 30.94	91.52 - 98.72	33.06 - 82.73	71.6 - 83.62	1.71 - 9.5	0.74 - 0.97	0.04 - 0.26	
<b>EXACERBACIONES</b>	<b>Valor Crudo</b>	37.5	94.51	70	81.58	6.83	0.66	0.32	0.025
	<b>IC 95%</b>	23.93 - 51.07	90.72 - 98.3	51.94 - 88.06	75.8 - 88.06	3.33 - 14.03	0.54 - 0.81	0.19 - 0.45	

Elaborado por Garzón S., Mena T.

Una vez realizados los 4 modelajes y el análisis de los mismos, se procedió al cálculo de los logaritmos de los poderes de confirmación y exclusión, con su respectiva categorización: inútil, débil, bueno, fuerte y muy fuerte, de acuerdo a los valores obtenidos de los logaritmos. (**Tabla 29**). Se realizó la interpretación en base a la clasificación propuesta por Jef Van den Ende et al.

Log 0 (Inútil), Log 0.5 (0.3 - 0.7) catalogado como débil, Log 1 (0.8-1.2) corresponde a bueno, Log 1.5 (1.3 - 1.7) catalogado como fuerte y Log 2 (1.8 - ...) que equivale a muy fuerte.

**Tabla 29. Interpretación de los poderes de confirmación y exclusión. Hospital Enrique Garcés. Quito, 2014.**

		SO2	IMC	FEV1	DISNEA	MARCHA	EX
<b>MODELO 1</b>	<b>Log PC</b>	0.07	-0.40	-0.89	-0.28	-0.34	-0.60
	<b>Categoría PC</b>	DÉBIL	DÉBIL	BUENO	INÚTIL	DÉBIL	DÉBIL
	<b>Log PE</b>	-0.02	0.03	0.32	1.35	0.53	0.58
	<b>Categoría PE</b>	INÚTIL	INÚTIL	DÉBIL	FUERTE	DÉBIL	DÉBIL
<b>MODELO 2</b>	<b>Log PC</b>	0.39	0.53	0.44	0.34	0.77	0.63
	<b>Categoría PC</b>	DÉBIL	DÉBIL	DÉBIL	DÉBIL	DÉBIL	DÉBIL
	<b>Log PE</b>	-0.41	-0.27	-0.35	-0.46	-0.11	-0.20
	<b>Categoría PE</b>	DÉBIL	INÚTIL	DÉBIL	BUENO	DÉBIL	INÚTIL
<b>MODELO 3</b>	<b>Log PC</b>	1.20	0.45	0.71	0.44	0.81	1.19
	<b>Categoría PC</b>	BUENO	DÉBIL	DÉBIL	DÉBIL	BUENO	BUENO
	<b>Log PE</b>	-0.13	-0.05	-0.13	-0.85	-0.38	-0.13
	<b>Categoría PE</b>	INÚTIL	INÚTIL	INÚTIL	BUENO	DÉBIL	INÚTIL
<b>MODELO 4</b>	<b>Log PC</b>	0.16	0.96	1.60	0.54	0.61	0.83
	<b>Categoría PC</b>	INÚTIL	BUENO	FUERTE	DÉBIL	DÉBIL	BUENO
	<b>Log PE</b>	-0.96	-0.13	-0.12	-0.43	-0.08	-0.18
	<b>Categoría PE</b>	BUENO	INÚTIL	INÚTIL	DÉBIL	INÚTIL	INÚTIL

*Elaborado por Garzón S., Mena T.*

## Modelaje Final

A partir de esta categorización se procedió a realizar un modelaje final tomando como puntos de corte para cada variable los que presentaron mejor capacidad diagnóstica en los 4 modelos realizados. (Tabla 30)

**Tabla 30. Puntos de corte de cada variable para el modelaje final. Hospital Enrique Garcés. Quito 2014**

INDICADOR	PUNTO DE CORTE	MODELAJE
SO2	0 = $\geq 85$	2
	1 = $\leq 85$	
IMC	0 = $\geq 21$	1,2,3,4
	1 = $\leq 20$	
FEV1	0 = $\geq 50$	2,3
	1 = $\leq 49$	
DISNEA	0 = 0-1	1
	1 = 2-4	
MARCHA	0 = $\geq 250$	2,3
	1 = $\leq 249$	
EXACER.	0 = 0-2	2,3,4
	1 = $\geq 3$	

*Elaborado por Garzón S., Mena T.*

La prueba que presentó mejor sensibilidad fue la disnea con un valor de 94.68%, seguido de la saturación de oxígeno con 77.89%, en contraste con la FEV1 que presentó la sensibilidad más baja (14.56%). La FEV1 fue la prueba más específica (99.15%), seguido del IMC (96.83) y las exacerbaciones (94.44%). Con respecto a los valores predictivos y los coeficientes de verosimilitud, la FEV1 (Vpp 93.75, PC 17.04) y la

capacidad de ejercicio (Vpp 84, PC 7.04) mostraron ser las mejor pruebas de confirmación. Las pruebas con mejor poder de exclusión fueron la disnea (Vpn 88.37, PE 0.18) y la saturación de oxígeno (Vpn 80.73, PE 0.31).

En conclusión, este modelaje presenta los mejores puntos de corte de los modelos anteriores, por lo que representa el modelo teórico más aceptable, del cual pudimos obtener como mejores pruebas de predicción de mortalidad a la FEV1, la Capacidad de Ejercicio y el IMC, incluidos en las escalas BODE y BODEX; así mismo, las pruebas con mejor poder de exclusión para mortalidad fueron la disnea incluida en las escalas BODE y BODEx, y la saturación de oxígeno como nuevo parámetro en la evaluación de predicción de mortalidad. **(Tabla 31).**

De cada una de las variables se obtuvo el odds ratio para predicción de mortalidad, obteniendo congruencia con datos anteriores, al demostrar que la FEV1 y la prueba de ejercicio presentan un OR más alto. (OR 41.15 y OR 18.47 respectivamente). **(Tabla 32 – 33).**

Se corrió un modelaje en el que se excluye la variable de la prueba de ejercicio, debido a que una de nuestras hipótesis fue demostrar que dicha prueba presenta similitud en cuanto a su capacidad predictiva con otras pruebas como las exacerbaciones y la saturación de oxígeno, para así ser sustituida por las mismas, sin alterar la capacidad diagnóstica de mortalidad en las escalas. Los resultados se muestran en la **tabla 34.**

**Tabla 31. Modelaje final de la capacidad diagnóstica de los indicadores de mortalidad. Hospital Enrique Garcés. Quito, 2014.**

VARIABLE		SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	vpp	Vpn	PC	PE	INDICE DE YODEN	Valor p
SATURACIÓN DE OXÍGENO	Valor Crudo	77,89	70,4	66,67	<b>80,73</b>	2,63	<b>0,31</b>	0,48	<0.0001
	IC 95%	69.02 - 86.77	62 - 78.8	57.45 - 75.89	72.87 - 88.6	1.97 - 3.52	0.21 - 0.47	0.37 - 0.6	
ÍNDICE DE MASA CORPORAL	Valor Crudo	18,09	96,83	80,95	61,31	5,7	0,85	0,15	0.014
	IC 95%	9.77 - 26.4	93.37 - 100	61.78 - 100	54.29 - 68.32	1.98 - 16.38	0.77 - 0.94	0.07 - 0.23	
FEV1	Valor Crudo	14,56	<b>99,15</b>	<b>93,75</b>	56,86	<b>17,04</b>	0,86	0,14	0.018
	IC 95%	7,27 - 21,86	97,05 - 100	78,76 - 100	49,82 - 63,9	2,29 - 126	0.79 - 0.93	0.07 - 0.21	
DISNEA	Valor Crudo	<b>94,68</b>	30,16	50,28	<b>88,37</b>	1,36	<b>0,18</b>	0,25	0.00032
	IC 95%	89.61 - 99.75	21.75 - 38.57	42.63 - 57.93	77.63 - 99.12	1.2 - 1.54	0.07 - 0.43	0.16 - 0.34	
MARCHA	Valor Crudo	67,02	90,48	84	78,62	7,04	0,36	0,57	0.00013
	IC 95%	56.99 - 77.06	84.95 - 96.00	75.04 - 92.96	71.6 - 85.64	4.03 - 12.28	0.27 - 0.49	0.47 - 0.68	
EXACERBACIONES	Valor Crudo	24,47	94,44	76,67	62,63	4,4	0,8	0,19	0.0085
	IC 95%	15.25 - 33.69	90.05 - 98.84	59.87 - 93.47	55.49 - 69.67	1.97 - 9.83	0.71 - 0.9	0.09 - 0.288	

*Elaborado por Garzón S., Mena T.*

**Tabla 32. Capacidad predictiva de mortalidad para cada variable en el modelaje estadístico final. Hospital Enrique Garcés. Quito, 2014.**

VARIABLE	OR	IC 95%
FEV1	41.15	2.92 - 697.19
MARCHA	18.47	8.96 - 38.07
SATURACIÓN DE OXÍGENO	8.38	4.52 - 15.55
DISNEA	7.08	2.76 - 18.13
IMC	6.73	2.18 - 20.76
EXACERBACIONES	5.24	2.19 - 12.53

*Elaborado por Garzón S., Mena T.*

**Tabla 33. Interpretación de los poderes de confirmación y exclusión. Hospital Enrique Garcés. Quito, 2014.**

VARIABLE	Log PC	IC - PC	Log PE	IC - PE
FEV1	1.3	FUERTE	-0.1	INÚTIL
MARCHA	0.8	BUENO	-0.4	DÉBIL
ÍNDICE DE MASA CORPORAL	0.8	BUENO	-0.1	INÚTIL
SATURACIÓN DE OXÍGENO	0.4	DÉBIL	-0.5	DÉBIL
EXACERBACIONES	0.6	DÉBIL	-0.1	INÚTIL
DISNEA	0.1	INÚTIL	-0.7	DÉBIL

*Elaborado por Garzón S., Mena T.*

**Tabla 34. Modelaje de la capacidad diagnóstica de los indicadores de mortalidad sin la variable prueba de ejercicio.**

**Hospital Enrique Garcés. Quito, 2014.**

VARIABLE		SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	Vpp	Vpn	PC	PE	INDICE DE YODEN	Valor p
SATURACIÓN DE OXÍGENO	Valor Crudo	78.95	59.51	40.54	<b>88.99</b>	1.95	<b>0.35</b>	0.38	<0.0001
	IC 95%	67.49 - 90.41	51.67 - 67.35	30.96 - 50.12	82.66 - 95.33	1.55 - 2.45	0.21 - 0.59	0.25 - 0.51	
ÍNDICE DE MASA CORPORAL	Valor Crudo	31.58	98.16	85.71	80.4	<b>17.16</b>	0.7	<b>0.3</b>	0.0063
	IC 95%	18.63 - 44.52	95.79 - 100	68.37 - 100	74.64 - 86.17	5.25 - 56.09	0.58 - 0.83	0.17 - 0.42	
FEV1	Valor Crudo	14,56	<b>99,15</b>	<b>93,75</b>	56,86	<b>17,04</b>	0,86	<b>0,14</b>	0.018
	IC 95%	7,27 - 21,86	97,05 - 100	78,76 - 100	49,82 - 63,9	2,29 - 126	0.79 - 0.93	0.07 - 0.21	
DISNEA	Valor Crudo	<b>91.07</b>	23.17	28.81	<b>88.37</b>	1.19	<b>0.39</b>	0.14	<0.0001
	IC 95%	82.71 - 99.43	16.41 - 29.93	21.86 - 35.77	77.63 - 99.12	1.05 - 1.33	0.16 - 0.93	0.04 - 0.24	
EXACERBACIONES	Valor Crudo	35.71	93.9	66.67	81.05	5.86	0.68	0.3	<0.0001
	IC 95%	22.27 - 49.16	89.94 - 97.87	48.13 - 85.2	75.22 - 86.89	2.92 - 11.75	0.56 - 0.84	0.17 - 0.43	

*Elaborado por Garzón S., Mena T.*

**Tabla 35. Mortalidad estimada de cada uno de los Modelajes propuestos. Hospital Enrique Garcés. Quito 2014**

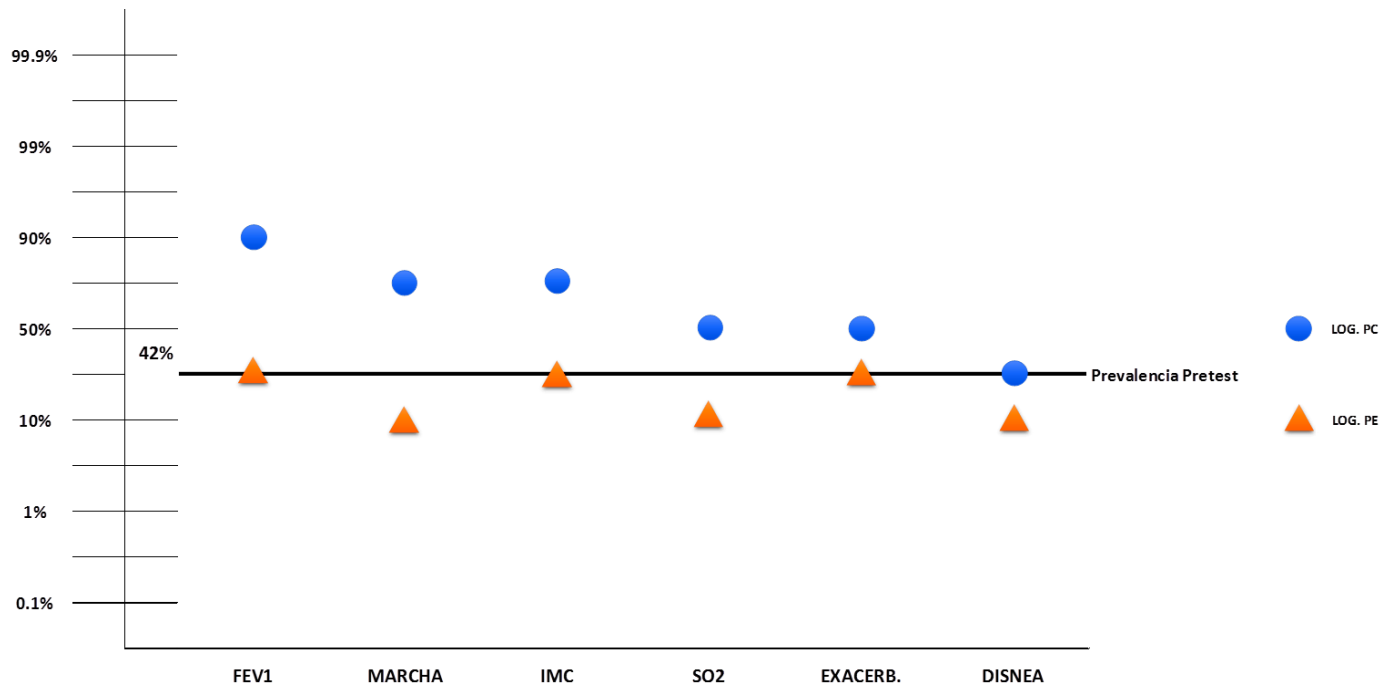
<b>MODELAJE</b>	<b>MORTALIDAD</b>
<b>MODELAJE 1</b>	37%
<b>MODELAJE 2</b>	31%
<b>MODELAJE 3</b>	47%
<b>MODELAJE 4</b>	25%
<b>MODELAJE FINAL</b>	42%

*Elaborado por Garzón S., Mena T.*

Se realizó una representación gráfica de los poderes de confirmación y exclusión basados en los logaritmos obtenidos de cada uno de ellos en el modelaje final. En el grafico 10 se muestra que la FEV1 es la prueba con mayor poder de confirmación, llegando a cerca del 90% a partir de la línea de base (Probabilidad Pretest de 42%). En cuanto a la marcha y el IMC, se encontró que su poder de confirmación es cercano a 70% a partir de la línea de base. Mientras que el SO2 y las Exacerbaciones por si solas tienen un poder de confirmación cercano a 50%. La disnea no mostró variaciones a partir de la línea de base.

En cuanto a los poderes de exclusión, las únicas variables estudiadas que presentaron variaciones a partir de la línea de base en su capacidad de exclusión fueron la marcha, la saturación de oxígeno y la disnea.

**Ilustración 10. Representación gráfica de los poderes de confirmación y exclusión de las variables estudiadas en el modelo final. Hospital Enrique Garcés. Quito 2014**

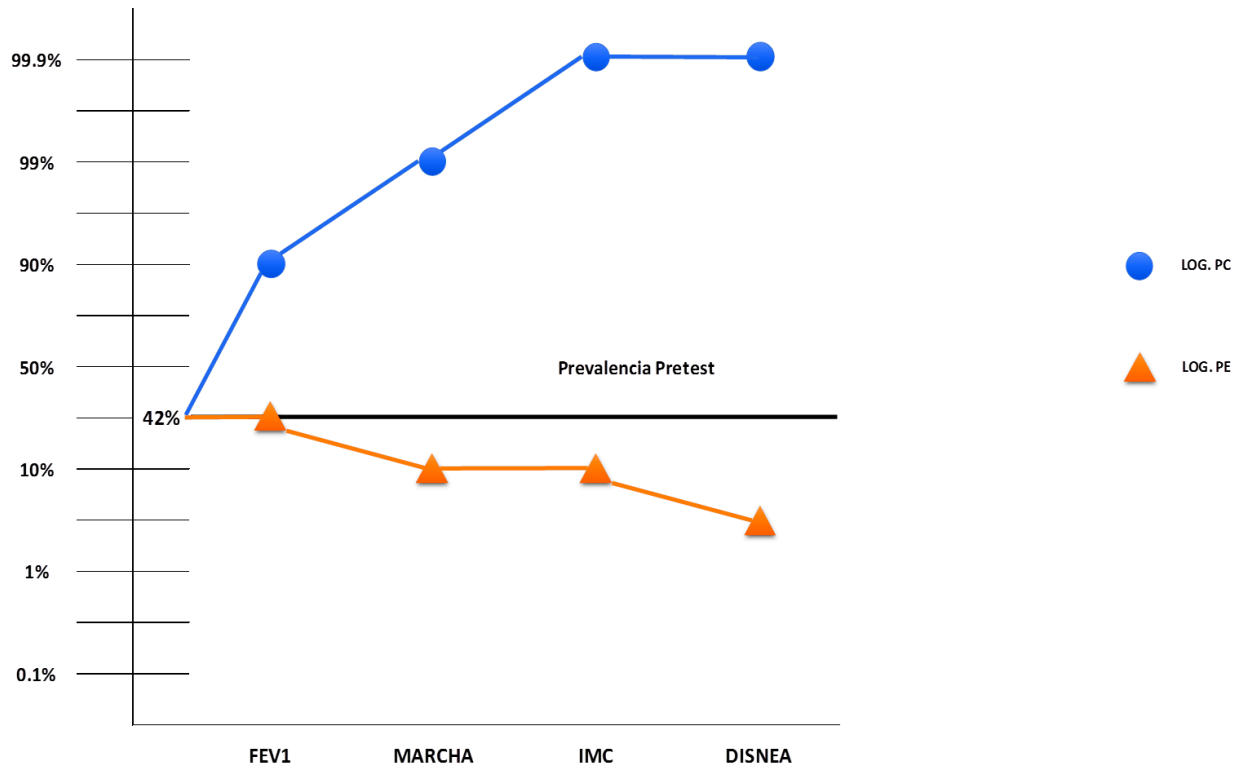


*Elaborado por Garzón S., Mena T.*

El gráfico 11 representa la capacidad de predicción de la escala en base a los poderes de confirmación y exclusión. De este grafico podemos deducir que la sumatoria de los logaritmos de las variables individuales atribuyen un poder de confirmación de 99.9% para predicción de mortalidad.

En cuanto a los poderes de exclusión, podemos decir que la sumatoria de los logaritmos de las variables independientes es cercana al 5% para exclusión de mortalidad.

**Ilustración 11. Representación gráfica de los poderes de confirmación y exclusión de las variables de la escala BODE. Hospital Enrique Garcés. Quito 2014**

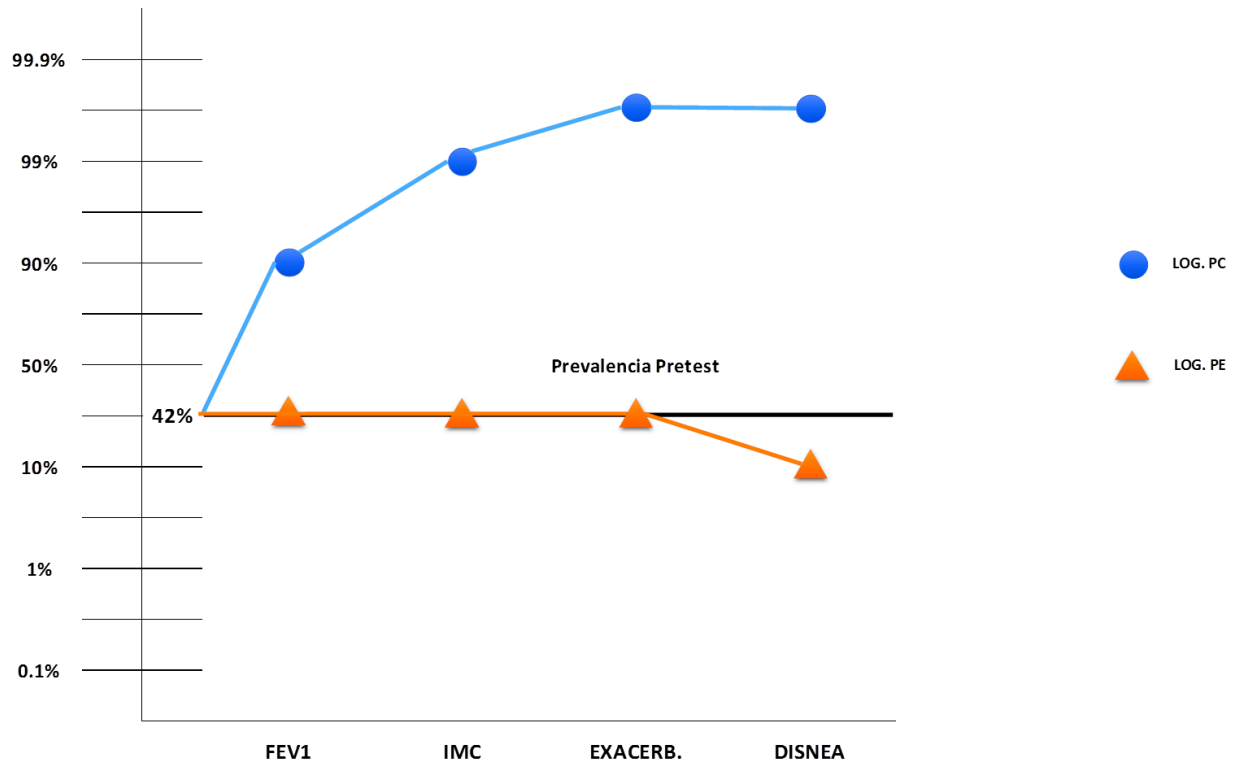


*Elaborado por Garzón S., Mena T.*

El gráfico 12 representa la capacidad predictiva de los logaritmos de los poderes de confirmación de las variables de la escala BODEx. Muestra que la sumatoria de los mismos es cercana a 99.5% de capacidad predictiva de mortalidad.

En cuanto a su capacidad de exclusión no hay mayor variación entre las variables a excepción de la disnea que es la única que presenta una capacidad de exclusión de mortalidad cercana a 10%.

**Ilustración 12. Representación gráfica de los poderes de confirmación y exclusión de las variables de la escala BODEx. Hospital Enrique Garcés. Quito 2014**

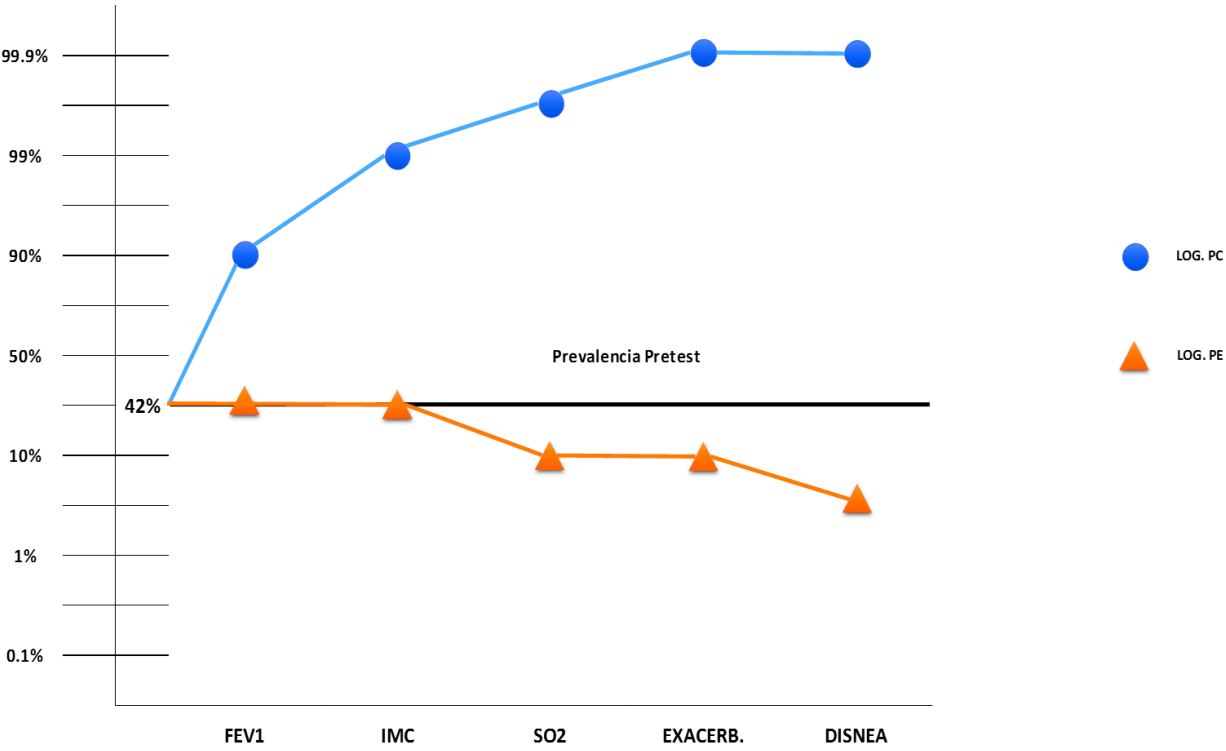


*Elaborado por Garzón S., Mena T.*

El gráfico 13 representa la capacidad predictiva de la escala propuesta (S-BODEx) tomando en cuenta el valor de los logaritmos de cada una de las variables estudiadas. Como se puede apreciar, la sumatoria de dichos logaritmos es de 99.9% de capacidad predictiva de mortalidad.

Los poderes de exclusión que mostraron variación en cuanto a su capacidad de exclusión de mortalidad fueron la saturación de oxígeno, las exacerbaciones y la disnea.

**Ilustración 13. Representación gráfica de los poderes de confirmación y exclusión de las variables de la escala S-BODEx. Hospital Enrique Garcés. Quito 2014**



*Elaborado por Garzón S., Mena T.*

## **CAPÍTULO V**

### **DISCUSIÓN**

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica es la cuarta causa de muerte en el mundo, y se estima que la tasa de mortalidad irá en aumento. En el presente estudio se estimó una mortalidad del 42% en un 1 año, que se relaciona con la demostrada en investigaciones internaciones que es aproximadamente de 4% a 30%. (11,12). El estudio TORCH demostró que el 35% de las muertes en pacientes con EPOC se deben a enfermedades respiratorias, mientras que el resto de pacientes murieron por enfermedades cardiovasculares (27%), cáncer (21%) y otras causas (10%). (12,17). Donaldson et al, demostró una mortalidad de 11% durante la hospitalización, 33% a los 6 meses y 43% al año posterior al egreso hospitalario (105). Conolly et al, en su estudio señaló una mortalidad de 11% durante la hospitalización, 20% a los 60 días, 33% a los 180 días, 43% al año, y 49% a los 2 años; mientras que en pacientes de UCI se estima una mortalidad del 21 a 50%. (106)

Dada la alta prevalencia Pre test encontrada en este estudio (42%) la medida más importante a tomar es la prevención primaria de la enfermedad mediante el control de los factores de riesgo más importantes encontrados en esta población: Exposición a carburantes de biomasa, tabaquismo, exposición laboral, contaminación ambiental.

La EPOC afecta al 9.8% de hombres y al 5.6% de mujeres a nivel mundial. Una reciente publicación del estudio EPI-SCAN estima que, actualmente, las cifras corresponden a 1.571.868 varones y 628.102 mujeres en España. (31, 45, 89,108). El presente estudio demuestra que la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica tiene mayor predisposición en el sexo femenino (60.45%). El principal factor de riesgo encontrado en esta investigación en el sexo femenino fue la exposición prolongada a carburantes de biomasa, en especial el humo de leña; dado que la cohorte de esta investigación pertenece a un nivel socioeconómico bajo, utilizaban como fuente de energía los carburantes biomasa, con una exposición promedio de 15 años, que se correlaciona con estudios realizados en Latinoamérica que mostraron un promedio de exposición de 10 años a carburantes de biomasa, en pacientes con la misma patología. (7, 34,36).

En esta investigación el tabaquismo fue el factor de riesgo más común en el sexo masculino; y posiblemente la exposición laboral tuvo similar influencia para el desarrollo de la enfermedad.

La obstrucción al flujo de aire medido a través de la FEV1 por espirometría forzada, por muchos años fue usada como único predictor de mortalidad en esta enfermedad, sin embargo estudios posteriores realizados por Celli et al, determinaron que por sí sola esta variable no es capaz de predecir mortalidad de forma fehaciente. (77,78). En esta investigación, se encontró que la FEV1 dentro de las escalas BODE y BODEX, representa el predictor de muerte con mayor poder de confirmación (PC 17.04 LOG PC 1.3  $P \leq 0.018$ ) y mayor capacidad predictiva (OR41.15), no obstante, dicho parámetro

debe ser utilizado de forma conjunta con otros indicadores para incrementar su capacidad predictiva de mortalidad. Esto se traduce que los pacientes con FEV1 pos broncodilatador  $\leq 49\%$  al momento del diagnóstico o posterior a él, tienen mayor probabilidad de muerte; además, si tomamos en cuenta dicho parámetro en su escala logarítmica, aumenta el poder de confirmación 1.5 veces más a partir de la línea de base (Prevalencia Pretest). Sin embargo, una FEV1  $\geq 50\%$  no excluye la probabilidad de muerte. El promedio de FEV1 en este estudio fue de 77.4% que corresponde a la categoría GOLD II (obstrucción moderada).

La capacidad de ejercicio medida a través de la prueba de caminata de los 6 minutos, representa el segundo predictor de muerte más importante dentro de la escala BODE. En esta investigación se halló que el promedio de caminata en los pacientes incluidos fue de 288.87 m, y que esta prueba tiene un alto poder de confirmación para muerte (PC 7.04 LOG PC 0.8  $P \leq 0.0001$ ); esto se traduce a que pacientes con EPOC que caminen  $\leq 250$  m en 6 minutos tienen menor supervivencia; esto es congruente con los hallazgos de Celli et al quien indica que pacientes que caminan entre 200 a 300 m en 6 minutos presentan una mortalidad de 35% en contraste con pacientes quienes caminan  $\leq 100$ m presentan una mortalidad del 80%.

Pino – Plata et al, en el estudio realizado en pacientes con EPOC, determinaron que la distancia caminada en los pacientes sobrevivientes, se redujo aproximadamente 20 metros/año luego de 2 años de su toma inicial, mientras que para los pacientes que

murieron, la disminución fue de 40m/año. Así mismo, la reducción de la FEV1 para el primer grupo fue de 102 ml/año, y de 118 ml/año para el segundo.

Es razonable concluir que el grado de obstrucción al flujo, se correlaciona débilmente con la 6MWD, y esto se debe a que la distancia caminada no solamente depende de la función pulmonar, sino de la acción conjunta con el sistema cardiopulmonar, nutricional y el estado de los músculos periféricos. La FEV1 expresa principalmente el compromiso respiratorio mientras que la 6MWD refleja los efectos sistémicos de la EPOC. (79,97). La probabilidad de muerte incrementa en 18% por cada 50 metros en reducción de la distancia caminada.(72,92)

Casanova realizó un estudio donde incluyó 576 pacientes con EPOC, señaló que la 6MWD fue un factor independiente para todas las causas de mortalidad con RR de 1.007. Sin embargo la predicción mejoró cuando los pacientes tenían una FEV1 menor al 50%; en estos pacientes la disminución de 50 m en la prueba predecía un riesgo de muerte para todas las causas y para causa respiratoria, de 1.42 y 1.51 respectivamente.

La prueba de los 6 minutos presentó limitaciones en su realización debido a que la mayoría de los pacientes incluidos en este estudio fueron adultos mayores, y la presencia de comorbilidades de índole osteoarticular creó dificultad al momento de caminar. Además otra limitante en esta prueba fue el lugar de realización de la misma, debido a que se necesita un corredor amplio sin obstáculos en el camino. Por esta razón el

objetivo de esta investigación fue hallar una prueba de similares características pronósticas en mortalidad para que la misma pueda sustituir a la caminata de 6 minutos.

El 65% de los pacientes incluidos en este estudio presentan sobrepeso y obesidad, que constituye un factor protector de mortalidad para enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sin embargo, es un factor de riesgo conocido para enfermedad cardiovascular. El índice de masa corporal representa uno de los más importantes predictores de mortalidad en esta enfermedad, puesto que, refleja el estado nutricional del paciente, la mecánica ventilatoria y trabajo respiratorio, la hipoxia tisular y la atrofia muscular (84, 85). Los hallazgos de este trabajo, demuestran que los pacientes con  $IMC \leq 21$  tienen un riesgo de mortalidad 6 veces mayor que pacientes con  $IMC \geq 21$  (OR 6.73) en un año. Además el poder de confirmación de muerte de esta variable dentro de la escala de BODE y BODEX, es catalogado como "bueno" según el modelaje final obtenido. (PC 5.7 LOG PC 0.8  $P \leq 0.014$ ). Lainscak et al, demostró que la mortalidad en pacientes con EPOC que tienen un  $IMC \leq 21$ , es de 12%, 25% y 32% en 1, 2 y 3 años respectivamente. (85, 88, 89). Yang et al. señalaron luego de 15 años de seguimiento que los pacientes con  $IMC < 18.5 \text{ kg/m}^2$  tienen 2.5 veces más riesgo de muerte que los pacientes con  $IMC$  más alto, y además por cada 5  $\text{kg/m}^2$  menos del  $IMC$  de base, presentan 118% más riesgo de muerte. (26,85)

La disnea es el síntoma más debilitante y el principal motivo de consulta en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Se encontró que el 33.18% de los

pacientes de este estudio presentaron disnea grado IV. En el modelaje final, se obtuvo que la disnea representa la prueba con mayor poder de exclusión de muerte, lo que significa que un paciente con un grado de disnea de 0 y 1 en la escala del mMRC, tienen mayor probabilidad de supervivencia a largo plazo; sin embargo en pacientes con un grado de disnea de 2 a 4, la probabilidad de muerte es incierta e independiente del grado que tengan. (PE 0.18 LOG PE 0.7  $P \leq 0.0001$ ). Además se estimó que los pacientes con disnea presentan una probabilidad de muerte 7 veces mayor que los pacientes sin disnea. (OR 7.08) Nishimura et al, demostraron que el grado de disnea, medido mediante la escala del Medical Research Council, fue un predictor de muerte, superior incluso a la clasificación de gravedad de la EPOC basada en la función pulmonar. En comparación con la disnea de grado II, el riesgo relativo de muerte fue de 2,21 para la disnea de grado III; de 8,31 para la disnea de grado IV, y de 61,3 para el grado V. (99–101)

En cuanto a las exacerbaciones, los hallazgos reflejan que estas son predictores débiles de mortalidad por sí solas, tomando en cuenta que esta investigación incluye pacientes con exacerbaciones leves, moderadas, graves y muy graves en el año previo al estudio. Sin embargo el aporte dentro de la escala BODEx para predecir mortalidad es bueno, tanto así que su valor logarítmico se acerca al obtenido en la prueba de 6 minutos de la escala BODE, y su capacidad predictiva aumenta cuando el paciente ha presentado  $\geq 3$  exacerbaciones al año. (PC4.4 LOG PC 0.6  $P \leq 0.0001$ ) No obstante, la probabilidad de muerte en pacientes que presentan alguna exacerbación es de 5 veces mayor a los pacientes que no han presentado ninguna. Soler- Cataluña estableció un riesgo de

mortalidad de 2.4 veces más para los pacientes que presentaron 1-2 exacerbaciones en el año previo, mientras que los que presentaron  $\geq 3$  exacerbaciones tuvieron un riesgo de 2.8 veces más. En general para cada nueva exacerbación el riesgo incrementa 1.14 veces. (102,103).

La escala BODE y BODEX fueron propuestas con el objetivo de realizar una evaluación multidimensional del paciente con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, y así determinar la gravedad de su enfermedad. El 36% de los pacientes de esta investigación pertenecieron al cuartil 1 en la escala de BODE y el 40% al cuartil 1 para la escala de BODEx, con una mortalidad a 1 año de 20% y 30% respectivamente.

El objetivo general de esta investigación fue comparar la capacidad de predicción de muerte de los parámetros que componen las escalas BODE y BODEx, con el propósito de determinar la similitud pronóstica de cada una de ellas, para así establecer si la exclusión de alguna de las variables mantiene el poder de predicción de la escala.

Como conclusión inicial de esta investigación, podemos citar que las variables medidas son factores independientes para predecir mortalidad, y su valor individual varía dentro de las escalas. De esta premisa, concluimos que la FEV1 es un predictor con un poder de confirmación fuerte, seguido del IMC y la prueba de ejercicio, y finalmente las exacerbaciones mostraron una capacidad predictiva cercana a las anteriores; la disnea mostró ser la prueba con mejor poder de exclusión. De estos hallazgos se corroboró la

hipótesis planteada, que las exacerbaciones pueden sustituir a la prueba de ejercicio cuando esta no pueda ser efectuada por alguna de los motivos antes mencionados, esto sin alterar la capacidad predictiva de la escala.

La oximetría de pulso es una prueba no invasiva, rápida y fiable, que refleja el porcentaje de oxígeno unido a la hemoglobina en sangre periférica, y es indispensable en la valoración de los pacientes con patología pulmonar, sin sustituir a la medición de gases arteriales. Se consideró la evaluación de la saturación de oxígeno como predictor de mortalidad para pacientes con EPOC, por ser una prueba de fácil acceso en la mayoría de los servicios de salud y de sencilla interpretación.

En el grupo de pacientes de la investigación, hallamos un promedio de saturación de 85.5%; se tomó como punto de corte saturación de oxígeno  $\leq 85\%$  en la realización del modelaje y se encontró que representa ser una prueba con un débil poder de confirmación y exclusión de muerte. Por esta razón no debe ser utilizada como único indicador de mortalidad en pacientes con EPOC, no obstante, el uso conjunto con otros predictores de mortalidad aumenta su capacidad predictiva. (PC 2.63 LOG PC 0.4  $P \leq 0.0001$ ) (PE 0.31 LOG PE 0.5  $P \leq 0.0001$ ) La probabilidad de muerte es 8 veces mayor en pacientes con una saturación  $\leq 85\%$ .

Estudios realizados acerca de la relación entre la saturación de oxígeno y la predicción de muerte no son concluyentes, sin embargo, se ha determinado el valor de la saturación

de oxígeno como coadyuvante en la predicción junto con otras pruebas en estos pacientes. Golpe et al. en un estudio realizado a 104 pacientes con EPOC donde midieron la saturación de oxígeno durante la prueba de los 6 minutos y con seguimiento de 2 años, llegaron a la conclusión que los únicos predictores independientes de mortalidad con un valor estadísticamente significativo fueron la distancia recorrida durante la prueba de marcha (255 metros), y la disnea que los pacientes presentaron durante la prueba. En cuanto a la saturación de oxígeno, hallaron que la saturación menor de 90% tenía relación directa con la disnea y con los metros recorridos por la persona; sin embargo, como factor independiente para predecir mortalidad, su relación no fue concluyente. (98).

Autores alemanes demuestran que los pacientes con EPOC que se encuentran en fase estable, cuando presentan una saturación menor de 92%, dicha medición se correlacionan con empeoramiento de los síntomas y mayor recurrencia de exacerbaciones. Además esta medición tiene asociación con la presencia de disnea durante el ejercicio y es congruente con la obstrucción de la vía aérea medida mediante espirometría. (69,70). Trauer et al y Minami et al, en estudios realizados, concluyeron que no existe asociación entre la baja saturación de oxígeno y mortalidad de los paciente, sin embargo, recalcan que la limitación de estos estudios fue el tamaño muestral pequeño, que no ayudó a la obtención de datos relevantes. (95, 115)

Como segunda conclusión en este estudio, podemos mencionar que la saturación de oxígeno no actúa como factor independiente para predecir mortalidad, no obstante, utilizada conjuntamente con las otras pruebas de las escalas BODE y BODEX, ayuda a mejorar la capacidad predictiva de las mismas. Por lo tanto, los autores de esta investigación proponen la inclusión de la saturación de oxígeno en la escala BODEx, ya que de esta forma, al combinar la capacidad predictiva de la saturación de oxígeno y las exacerbaciones, se supera la capacidad predictiva de la prueba de ejercicio en la escala BODE. De esta manera, los pacientes que presentan dificultades para la realización de la prueba de los 6 minutos, pueden ser evaluados sin que exista alteración en la ponderación de la gravedad de la enfermedad y su riesgo de muerte, con esta nueva escala. La escala propuesta S-BODEx (Saturación De Oxígeno, Índice de Masa Corporal, Obstrucción al flujo de aire, Disnea y Exacerbaciones) necesita una validación de la misma, con un mayor número de participantes, y así mismo con un seguimiento de los pacientes hasta observar la muerte.

Las escalas BODE y BODEX son métodos de evaluación multidimensional que nos permiten analizar la gravedad, y la probabilidad de muerte en los pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. Sin embargo, no existe sustento científico que avale que el tratamiento orientado por estos índices, obtenga mejores resultados clínicos que el orientado por los síntomas clásicos y la función pulmonar (31). Pese a lo antes mencionado, se justifica el uso de las escalas en los distintos niveles de salud, debido a que nos permiten tener una visión global del estado del paciente, de la

modificación y progresión de la enfermedad, y así poder tomar decisiones en cuanto a la modificación terapéutica del paciente (27); además permite observar si el tratamiento que recibe ha tenido resultados satisfactorios.

La aplicación práctica de la presente investigación se basa en el uso de estas pruebas para la aproximación del riesgo de mortalidad en cada uno de los pacientes y así, poder establecer un umbral de decisión que nos lleve a prevenir la progresión de la enfermedad y de esta manera evitar una mortalidad temprana. Uno de los principales problemas es el de determinar el nivel de certeza a partir del cual se justifica iniciar cualquier acción médica o detener la investigación de una causa. A este nivel de certeza se lo denomina umbral de decisión, que se define como el punto ubicado entre 0 y 100% de probabilidad en el cual se inicia una conducta terapéutica. Mientras más cercano a 100% se encuentre el umbral, corremos mayor riesgo de falsos negativos, y de esta manera privar de tratamiento a pacientes que en realidad necesiten del mismo. Mientras más bajo sea el umbral de decisión, corremos más riesgo de tener falsos positivos, y por lo tanto otorgar un tratamiento innecesario a quienes no lo necesitan. (140)

Tomando en cuenta los poderes de confirmación de cada una de las variables analizadas en las escalas BODE y BODEx en este estudio, se realizó una estimación del umbral de decisión basado en el modelaje final que nos permita así disminuir la probabilidad de mortalidad en los pacientes con EPOC evitando en lo posible la presencia de falsos positivos y negativos. La necesidad de un tratamiento broncodilatador de larga duración

para evitar la progresión y exacerbaciones de la enfermedad, se ha hecho tradicionalmente basado en el fenotipo de cada uno de los pacientes, y de la gravedad de la obstrucción al flujo de aire. No obstante en la presente investigación se plantea el uso de los umbrales de decisión para tomar medidas en cuanto al tratamiento broncodilatador y a su modificación a lo largo del tiempo; ya sea al uso de una doble terapia (LAMA + LABA o LAMA / LABA + Corticoide), o al uso de una triple terapia (LAMA+LABA+Corticoide). A pesar del tratamiento broncodilatador, hay pacientes que permaneces con disnea pese al correcto apego al tratamiento, por esta razón se recomienda el uso de rehabilitación respiratoria en aquellos que persisten con disnea grado 2 o superior. Dicha rehabilitación debe incluir un entrenamiento muscular, tanto en extremidades inferiores como superiores. En cuanto a la oxigenoterapia domiciliaria, a pesar de sus indicaciones ( $PaO_2 < 55$  mmHg,  $PaO_2$  de 55-60 mmHg con repercusión por hipoxemia, Hipertensión arterial pulmonar/cor pulmonale, Insuficiencia cardiaca congestiva/arritmias, Hematocrito  $> 55\%$ ), se recomienda su uso en pacientes que están en un umbral de decisión  $\geq 70\%$ . **(Grafico 13) (Tabla 36)**

La normativa actual de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) (31) utiliza a la escala BODE como uno de los parámetros para las indicaciones de trasplante pulmonar; recomienda:

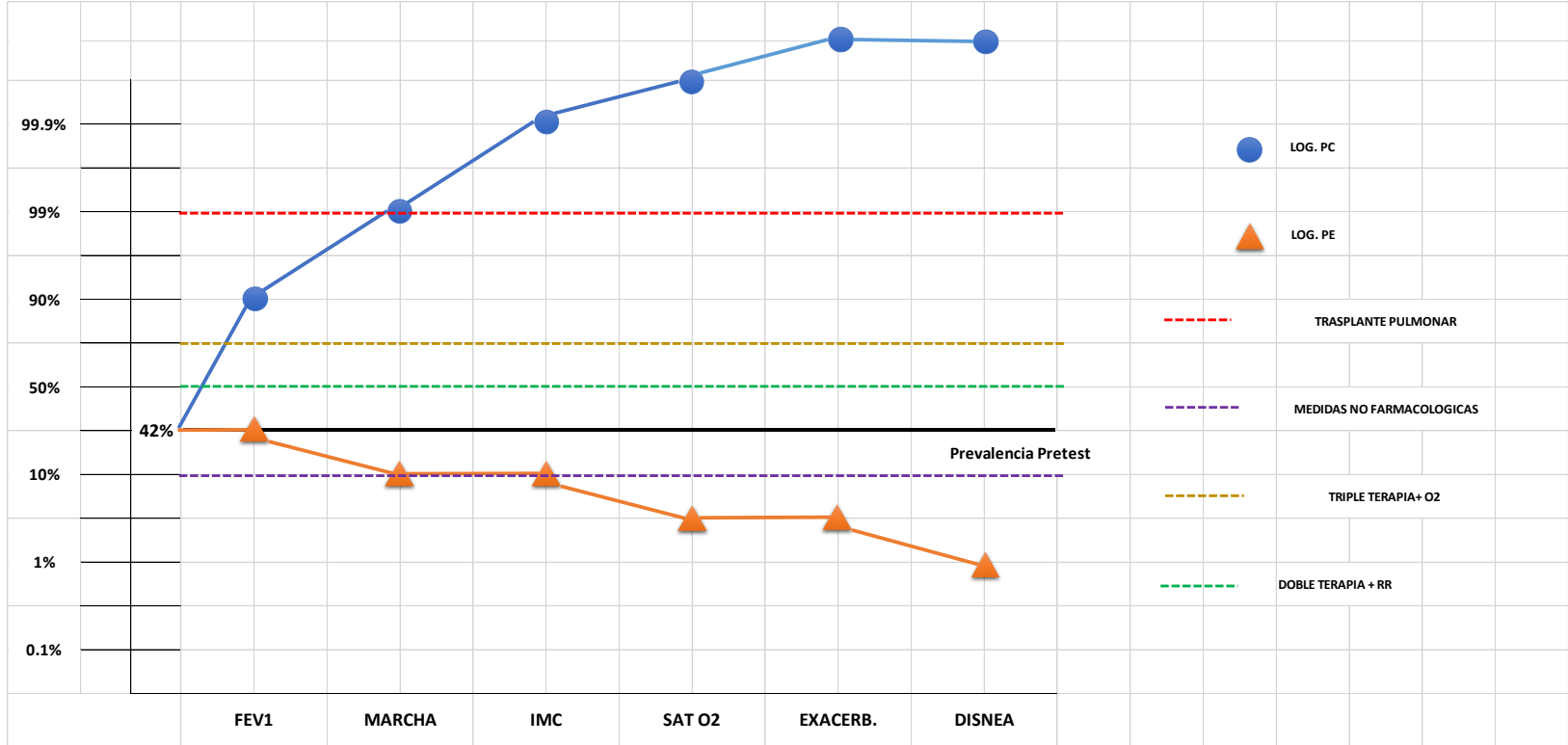
1. Remitir a un paciente para trasplante si el BODE  $>5$
2. Indicación de trasplante si el BODE 7-10 y está presente alguno de los siguientes criterios:

- a) Hospitalización con hipercapnia ( $pCO_2 >50$  mmhg) documentada
- b) Cor pulmonale
- c) FEV1  $<20\%$  y la Capacidad de Difusión del Monóxido de Carbono (DLCO)  $<20\%$  o enfisema homogéneo difuso

Debido a que el trasplante pulmonar es una acción terapéutica cuyo riesgo/beneficio es alto debido a la posibilidad de rechazo del trasplante, a las complicaciones quirúrgicas y a las repercusiones psicológicas y sociales de la misma, el umbral de decisión para dicha acción terapéutica tiene que ser elevado o cercano al 99%. **(Gráfico 14) (Tabla 36)**

Los pacientes que se encuentran en un umbral de decisión  $\geq 10\%$ , es importante la implementación de medidas no farmacológicas para prevenir la progresión de la enfermedad y el desarrollo de exacerbaciones. Las estrategias recomendadas son: Actividad física regular y supresión del hábito tabáquico, dieta fraccionada en 5 – 6 comidas al día, de pequeña cantidad y que incluya raciones de fruta, pescado, abundantes líquidos (1.5 a 2 litros de agua), evitar el consumo de grasa animal. Además es recomendable la vacunación contra la influenza y el neumococo, con el fin de disminuir la presencia de exacerbaciones. Es imprescindible enseñar al paciente sobre el autocuidado y las habilidades necesarias para el manejo de la enfermedad. (4) **(Gráfico 14) (Tabla 36).**

**Ilustración 14. Umbrales de decisión terapéutica basados en los algoritmos de los poderes de confirmación de las variables medidas. Hospital Enrique Garcés. Quito 2014**



*Elaborado por Garzón S., Mena T.*

O2 = Oxígeno Domiciliario, RR = Rehabilitación Respiratoria

**Tabla 36. Decisión terapéutica basada en los umbrales de decisión clínica en los pacientes con EPOC. Hospital Enrique Garcés. Quito, 2014**

<b>UMBRAL</b>	<b>FRECUENCIA</b>	<b>%</b>	<b>DECISIÓN</b>
<b>100</b>	4	1,82%	<b>TRASPLANTE PULMONAR</b>
<b>99,5</b>	9	4,09%	
<b>99</b>	3	1,36%	
<b>95</b>	13	5,91%	<b>TERAPIA TRIPLE + O2 + REHABILITACIÓN RESPIRATORIA</b>
<b>90</b>	35	15,91%	
<b>70</b>	9	4,09%	
<b>50</b>	28	12,73%	<b>TERAPIA DOBLE + REHABILITACIÓN RESPIRATORIA</b>
<b>42</b>	40	18,18%	<b>TERAPIA DOBLE</b>
<b>10</b>	22	10,00%	<b>ACTIVIDAD FÍSICA DIETA BALANCEADA VACUNA CONTRA LA INFLUENZA Y NEUMOCÓCICA AUTOCUIDADO EDUCACIÓN SANITARIA</b>
<b>5</b>	40	18,18%	<b>NINGUNO</b>
<b>1</b>	17	7,73%	

*Elaborado por Garzón S., Mena T.*

Como conclusión final de este estudio podemos citar que los parámetros estudiados: FEV1, IMC, prueba de ejercicio, disnea y exacerbaciones; dentro de las escalas BODE y BODEx actúan como variables independientes, y su utilidad como predictores de mortalidad está dada en su uso conjunto dentro de las escalas mencionadas. La

limitación en la realización de alguna de las pruebas ya sea por falta de espacio físico, de recursos médicos, o incapacidad de los pacientes para llevar a cabo las pruebas; creó la necesidad de evaluar de forma individual la capacidad predictiva de cada variable, y además incluir en el análisis a la saturación de oxígeno como coadyuvante en la evaluación de riesgo de mortalidad en los pacientes con EPOC para mejorar la capacidad predictiva global de las escalas junto con la ayuda de los umbrales de decisión terapéutica.

## CAPÍTULO VI

### CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

#### 6.1 CONCLUSIONES

1. La prevalencia de muerte estimada en el modelaje final fue de 42% en 1 año.
2. La FEV1 obtenida medida espirometría forzada fue en promedio 77.4%, que corresponde al estadio GOLD II (Obstrucción Moderada) en 41.82%. La especificidad de esta prueba fue 99.15%, con un valor predictivo positivo de 93.75%, y un poder de confirmación de 17.04, lo que concluye que es una prueba FUERTE para confirmar la probabilidad de mortalidad, siendo el mejor predictor hallado en este estudio. El OR obtenido fue 41.15. (p 0.018)
3. En cuanto a la capacidad de ejercicio, el grupo estudiado caminó en promedio 288.87 metros en 6 minutos, de los cual 35% caminó  $\geq 300$  m y 8.64%  $\leq 150$  metros. La especificidad para esta prueba fue 90.48%, valor predictivo positivo de 84% y un poder de confirmación 7.4, lo que indica que esta prueba es BUENA para confirmar la probabilidad de muerte. El OR fue 18.47. (p  $\leq 0.0001$ )

4. En cuanto al índice de masa corporal hallamos que el 65% de los pacientes se encuentran entre sobrepeso y obesidad, lo cual les otorga un factor protector para mortalidad por EPOC, no obstante, es un factor importante de riesgo cardiovascular. El 2% de los pacientes correspondieron a bajo peso. Se obtuvo una especificidad de 96.83%, valor predictivo positivo de 80.95%, poder de confirmación 5.7, que traduce en una prueba BUENA para confirmar. El OR obtenido fue 6.73. ( $p= 0.014$ )
5. La disnea fue la MEJOR prueba para excluir probabilidad de muerte en este modelaje, con una sensibilidad de 94.68%, valor predictivo negativo de 88.37%, poder de exclusión 0.18, y OR de 7.08. La disnea grado 4 se presentó en 33.18% de los pacientes, en contraste a un 7.27% que refirió ningún grado de disnea. ( $p \leq 0.0001$ )
6. Los pacientes de esta investigación presentaron una media de 1.12 exacerbaciones/año, el 13% presentó  $\geq 3$  exacerbaciones. Esta prueba tuvo una especificidad de 94.44%, un valor predictivo positivo de 76.67% y un poder de confirmación de 4.4, lo que indica que las exacerbaciones es un predictor DÉBIL para el riesgo de mortalidad. ( $p \leq 0.0001$ )
7. La saturación de oxígeno fue en promedio 85.5%, de los cuales el 60% presentó una saturación entre 76-89%, mientras que el 5% de los pacientes tuvo una saturación  $\leq 75\%$ . La sensibilidad fue 77.89% con un valor predictivo 80.73% y

un poder de confirmación de 2.63 y un poder de exclusión 0.31, lo que concluye que esta prueba es DÉBIL para confirmar y DÉBIL para excluir. ( $p \leq 0.0001$ )

8. Las exacerbaciones es un parámetro de la escala BODEx con similar capacidad predictiva a la prueba de los 6 minutos, por la tanto, en pacientes que tengan limitaciones al momento de realizar la prueba de marcha, se puede usar las exacerbaciones en reemplazo de dicha prueba sin alteración en la capacidad total de predicción de la escala.
9. La saturación de oxígeno que fue evaluado como nuevo predictor de mortalidad, por su fácil acceso e interpretación, y resultó ser una que por sí sola tiene una débil capacidad predictiva, sin embargo, el uso de la misma junto con otras variables aumenta la capacidad de predicción de las escalas. Por la tanto, esta prueba junto con las exacerbaciones supera el valor predictivo de la prueba de 6 minutos, y podría sustituirla cuando esta no pueda ser realizada por las limitaciones antes mencionadas.
10. Se plantea la realización de una nueva escala (S-BODEx) que incluya: Saturación De Oxígeno, Índice De Masa Corporal, Obstrucción Al Flujo De Aire, Disnea y Exacerbaciones; la cual debe ser validada debido a que su fundamento está basado en un modelo teórico.

## 6.2 LIMITACIONES

Debido a que el propósito de este estudio era valorar la capacidad de predicción de mortalidad de los parámetros de las escalas de evaluación multidimensional BODE y BODEX, lo óptimo para los objetivos planteados era realizar un seguimiento de estos pacientes hasta la muerte de los mismos. Sin embargo, en la presenta investigación, los resultados fueron obtenidos a través de un modelaje teórico, que necesita ser constatado con seguimiento posterior de al menos 12 meses.

Otra limitante de este estudio, es el tamaño de la muestra, debido a que con este grupo de estudio no se pudo realizar la validación respectiva del modelo de la escala propuesta, así mismo la relación entre casos y controles fue de 5:1.

Durante la realización de las pruebas predictoras, se observaron algunas limitantes, entre ellas:

- En la prueba de marcha de 6 minutos, algunos de los pacientes presentaron comorbilidades que limitaron la realización de la prueba.
- La falta de espacio físico para realizar las pruebas, en especial la caminata de 6 minutos.
- Falta de entendimiento para llevar a cabo la espirometría por parte de algunos pacientes, para lo cuales se obtuvieron varias tomas de la misma hasta conseguir una prueba reproducible.

### 6.3 RECOMENDACIONES

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica debido a su alta prevalencia y tasa de mortalidad en el Ecuador, necesita una evaluación integral para conocer el estado en que se encuentran los pacientes que padecen esta enfermedad, y así tomar decisiones terapéuticas que puedan mejorar la calidad de vida al disminuir la progresión de la enfermedad.

Debido a que el propósito de este estudio es facilitar los métodos de evaluación de estos pacientes, se recomienda realizar un seguimiento de al menos 1 año a los pacientes incluidos en esta investigación, para así observar el comportamiento de la enfermedad y la mortalidad de cada uno de estos; con ello poder comparar los resultados con la capacidad de predicción de mortalidad de las pruebas obtenidas en este modelaje teórico propuesto por los autores.

La escala propuesta por los autores de esta investigación SBODEx, tiene el propósito de simplificar la valoración realizada en la consulta médica a cada uno de los pacientes que padecen esta enfermedad, así mismo facilitar la realización de las pruebas por parte de los pacientes. Por este motivo, se recomienda utilizar este trabajo como pauta para futuras investigaciones que tengan como objetivo validar dicha escala, con un mayor número de pacientes y un seguimiento adecuado; con el afán de demostrar la eficacia de la misma y ser aplicada en todos los sistemas de salud.

No se debería perder el interés sobre esta línea de investigación debido a que en nuestro medio existe una alta exposición a factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, se sugiere realizar más investigaciones acerca de esta enfermedad, que no solo involucren a la mortalidad, sino también sobre exposición a factores de riesgo, calidad de vida, comorbilidades, métodos diagnósticos y terapéuticos. Se recomienda hacer más énfasis en la saturación de oxígeno ya que el presente estudio demostró que dicha prueba es un predictor útil de mortalidad, de fácil acceso, realización e interpretación.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for diagnosis, management and prevention of chronic pulmonary disease. 2014.
2. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Sánchez LS, Tordera MP, Sánchez PR. Severe exacerbations and BODE index: two independent risk factors for death in male COPD patients. *Respir Med*. 2009 May;103(5):692–9.
3. Miravittles M. Effect of exacerbations on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a 2 year follow up study. *Thorax*. 2004 May 1;59(5):387–95.
4. Grupo de Trabajo de Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). *Arch Bronconeumol*. 2012; 48(1):2-58
5. De Marco R, Accordini S, Marcon A, Cerveri I, Antó JM, Gislason T, et al. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Apr 1;183(7):891–7.
6. Vijayan VK. Chronic obstructive pulmonary Disease. *Indian J Med Res*. 2013; 137(2):251-269
7. Grupo de asociación Latinoamérica del Tórax. Recomendaciones para el Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). 2011.
8. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez R a, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004 Mar 4;350(10):1005–12.
9. American Lung Association. Epidemiology and Statistics Unit. Trends in COPD ( Chronic Bronchitis and Emphysema ): Morbidity and Mortality. 2013.
10. Orozco SA. revalencia, factores de riesgo, y estado nutricional de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, en el hospital Guayaquil, 2008. 2008;43–9.
11. Donaldson GC. COPD exacerbations {middle dot} 1: Epidemiology. *Thorax*. 2006 Feb 1;61(2):164–8.
12. Niksarlioglu EY, Arsava BE, Demir AU, Topeli Iskit A, Coplu L. Risk Factors Associated with Mortality of COPD Patients Hospitalised for Exacerbation. *Turkish Thorac Journal/Türk Toraks Derg*. 2013 Oct 19;14(4):134–40.
13. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García M a, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005 Nov;60(11):925–31.

14. Groenewegen KH, Schols AMWJ, Wouters EFM. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest*. 2003 Aug;124(2):459–67.
15. MacIntyre N, Huang YC. Acute exacerbations and respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2008 May 1;5(4):530–5.
16. Divo M, Cote C, de Torres JP, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata V, et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Jul 15;186(2):155–61.
17. Celli BR, Cote CG, Lareau SC, Meek PM. Predictors of Survival in COPD: more than just the FEV1. *Respir Med*. 2008 Jun;102 Suppl S27–35.
18. Celli BR. Predictors of mortality in COPD. *Respir Med*. Elsevier Ltd; 2010 Jun;104(6):773–9.
19. Esteban C, Quintana JM, Aburto M, Moraza J, Egurrola M, España PP, et al. Predictors of mortality in patients with stable COPD. *J Gen Intern Med*. 2008 Nov;23(11):1829–34.
20. Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, Taylor J, Celli BR. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur Respir J*. 2004 Jan 1;23(1):28–33.
21. Lisboa C, Barría P, Yáñez J, Aguirre M, Díaz O. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Revista Médica Chilena*. 2008; 136: 1056–64.
22. Budweiser S, Heidtkamp F, Jörres R a, Heinemann F, Arzt M, Schroll S, et al. Predictive significance of the six-minute walk distance for long-term survival in chronic hypercapnic respiratory failure. *Respiration*. 2008 Jan;75(4):418–26.
23. Schols a M, Broekhuizen R, Weling-Scheepers C a, Wouters EF. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *AmJClinNutr*. 2005;82(1):53–9.
24. De S. Body mass index among patient with chronic obstructive pulmonary diseases. *Indian J Physiol Pharmacol*. 2012;56(4):353–8.
25. Archibald R, Chalmers J, Lecturer C. Prediction of In - Hospital Mortality in Acute Exacerbations of COPD. 2012; 56:150-159.
26. Soler-Cataluña JJ, Sánchez-Sánchez L, Martínez-García MA, Sánchez PR, Salcedo E, Navarro M. Mid-arm muscle area is a better predictor of mortality than body mass index in COPD. *Chest*. 2005 Oct;128(4):2108–15.
27. Cote CG, Celli BR. BODE index : a new tool to stage and monitor progression of chronic obstructive pulmonary disease Wskaźnik BODE : nowe narzędzie do stopniowania ciężkości i śledzenia postępu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. 2009;(727):305–13.

28. Marin JM, Carrizo SJ, Casanova C, Martinez-Cambor P, Soriano JB, Agusti AGN, et al. Prediction of risk of COPD exacerbations by the BODE index. *Respir Med*. Elsevier Ltd; 2009 Mar;103(3):373–8.
29. Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, Hanania N a, Criner G, van der Molen T, et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med*. 2011 Aug 2;155(3):179–91.
30. Kemp S V, Polkey MI, Shah PL. The epidemiology, etiology, clinical features, and natural history of emphysema. *Thorac Surg Clin*. Elsevier Ltd; 2009 May;19(2):149–58.
31. Grupo de Trabajo de Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). *Arch Bronconeumol*. 2012; 48(1):2-58
32. Sharafkhaneh A, Hanania N a, Kim V. Pathogenesis of emphysema: from the bench to the bedside. *Proc Am Thorac Soc*. 2008 May 1;5(4):475–7.
33. ISBN-13 : 978-84-611-2176-2 NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA TORÁCICA ( 3ª edición ) M-39962-2006 ACADEMIA DE ESTUDIOS MIR , S . L . ( AMIR ) Iceberg Visual.
34. La AA, Por C, Eduardo C, García O, Gómez JC. COPD , CHRONIC BRONCHITIS AND RESPIRATORY SYMPTOMS ASSOCIATED WITH PM10 POLLUTION IN THE CITY OF MEDELLIN ( COLOMBIA ) DE MEDELLÍN ( COLÔMBIA ). 2013;21(1):21–8.
35. Montes de Oca M, Tálamo C, Perez-Padilla R, Jardim JRB, Muiño A, Lopez MV, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and body mass index in five Latin America cities: the PLATINO study. *Respir Med*. 2008 May;102(5):642–50.
36. Miravitles M, Murio C, Tirado-Comde G, Levy G, Muellero J, Soriano J et al. Diferencias geográficas en las características y el manejo de EPOC: Estudi EPOCA. *International Journal of COPD*. 2008; 3(4): 1-20.
37. Sanchez P, Lisanti N. Prevalencia de tabaquismo y actitud hacia ese hábito entre médicos del Azuay , Ecuador. *Rev Panam Salud Pública*. 2003;14(3):25–30.
38. Soperi M. Effects of cigarette smoke on the immune system. *Nat Rev Immunol*. 2002 May;2(5):372–7.
39. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PMA, Jenkins CR, Hurd SS. NHLBI / WHO Workshop Summary 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. 2001;163:1256–76.

40. Tuder RM, Petrache I. Review series Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. 2012;122(8):2749–55.
41. Cosio MG, Saetta M, Agusti A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2009 Jun 4;360(23):2445–54.
42. Barnes PJ, Chowdhury B, Kharitonov S a, Magnussen H, Page CP, Postma D, et al. Pulmonary biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Jul 1;174(1):6–14.
43. Hogg JC, Senior RM. Chronic obstructive pulmonary disease - part 2: pathology and biochemistry of emphysema. *Thorax*. 2002 Sep;57(9):830–4.
44. Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2004;364(9435):709–21.
45. O'Donnell DE, Banzett RB, Carrieri-Kohlman V, Casaburi R, Davenport PW, Gandevia SC, et al. Pathophysiology of dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease: a roundtable. *Proc Am Thorac Soc*. 2007 May;4(2):145–68.
46. Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD, Yates JC, Agusti A, Bakke P, et al. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. *N Engl J Med*. 2011 Sep 29;365(13):1184–92.
47. MacNee W. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2005 Jan;2(4):258–66; discussion 290–1.
48. Laniado-Laborín R. Smoking and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Parallel epidemics of the 21 century. *Int J Environ Res Public Health*. 2009 Jan;6(1):209–24.
49. Taraseviciene-stewart L, Voelkel NF. Personal perspective Molecular pathogenesis of emphysema. 2008;118(2).
50. Barnes PJ. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Immunol*. 2008 Mar;8(3):183–92.
51. Toraldo DM. Systemic Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: May Diet Play a Therapeutic Role? *J Allergy Ther*. 2013;01(S2).
52. Braber S. The pathogenesis of lung emphysema. 1a edicion. The Netherlands: GVO | Ponson & Looijen B.V. 2011
53. Casanova C, de Torres JP, Aguirre-Jaíme A, Pinto-Plata V, Marin JM, Cordoba E, et al. The progression of chronic obstructive pulmonary disease is heterogeneous: the experience of the BODE cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Nov 1;184(9):1015–21.

54. Brashier BB, Kodgule R. Risk factors and pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *J Assoc Physicians India*. 2012 Feb;60 Suppl(February):17–21.
55. Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2008 Nov 27;359(22):2355–65.
56. Laveneziana P, Webb K a, Ora J, Wadell K, O'Donnell DE. Evolution of dyspnea during exercise in chronic obstructive pulmonary disease: impact of critical volume constraints. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Dec 15;184(12):1367–73.
57. Macario CC, Pablo J, Tajés DT. *Archivos de Bronconeumología*. 2014;45(Supl 5):35–9.
58. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2010 Sep 16;363(12):1128–38.
59. Polkey MI, Spruit M a, Edwards LD, Watkins ML, Pinto-Plata V, Vestbo J, et al. Six-minute-walk test in chronic obstructive pulmonary disease: minimal clinically important difference for death or hospitalization. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Feb 15;187(4):382–6.
60. Postma D, Anzueto A, Calverley P, Jenkins C, Make BJ, Sciurba FC, et al. A new perspective on optimal care for patients with COPD. *Prim Care Respir J*. 2011 Jun;20(2):205–9.
61. Grupo de asociación Latinoamérica del Tórax. Recomendaciones para el Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). 2011.
62. Guía de Práctica Clínica Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad Pulmonar obstructiva crónica. 2010.
63. Jones CF, Mihaltan F, Resp D, Care C. European COPD audit 69 . Diagnosis and predictors of COPD. 2011;47–9.
64. De Oca MM, Halbert RJ, Lopez MV, Perez-Padilla R, Tálamo C, Moreno D, et al. The chronic bronchitis phenotype in subjects with and without COPD: the PLATINO study. *Eur Respir J*. 2012 Jul;40(1):28–36.
65. Javier F, Gutiérrez Á, Neumología S De, Reina H, Córdoba S. Documento de Consenso sobre Espirometría en Andalucía Documento de consenso sobre Espirometría en Andalucía.
66. Van Dijk WD, Van Den Bemt L, Van Den Haak-Rongen S, Bischoff E, Van Weel C, Veen JC et al. Multidimensional prognostic indices for use in COPD patient care. A systematic review. *Respir Res*. BioMed Central Ltd; 2011 Jan;12(1):151.
67. Han MK, Agusti A, Calverley PM, Celli BR, Criner G, Curtis JL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Oct 1;182(5):598–604.

68. Miravittles M, Soler-cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, et al. A new approach to grading and treating COPD based on clinical phenotypes : summary of the Spanish COPD guidelines ( GesEPOC ). 2013;22(1):117–21.
69. Schermer T, Leenders J, Den W Van. Pulse oximetry in family practice : indications and clinical observations in patients with COPD. 2009; 12(1): 524–31.
70. Wilson ST, Cecins NOLA, Jenkins SUE, Melang MI, Singh BH, Hill KY. Comparing finger and forehead sensors to measure oxygen saturation in people with chronic obstructive pulmonary disease. 2013; 22(1):117–21.
71. De Torres JP, Casanova C, Cote CG, López M V, Díaz O, María Marin J, et al. Six-minute walking distance in women with COPD. COPD. 2011 Aug;8(4):300–5.
72. Chen S, Wu Y-T, Lin J-J, Lee C-N, Huang C-Y, Chiang L-L. The Correlations of the Six-minute Walk Test and Respiratory Functions in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients with Chronic Hypercapnia. J Exp Clin Med. Elsevier Taiwan LLC; 2012 Feb;4(1):47–51.
73. Lacasse Y, Sériès F, Vujovic-Zotovic N, Goldstein R, Bourbeau J, Lecours R, et al. Evaluating nocturnal oxygen desaturation in COPD--revised. Respir Med. 2011 Sep;105(9):1331–7.
74. Pita CC. Fenotipos en la EPOC : ¿ sirven para decidir el tratamiento farmacológico ? 2013; 140(3):626–33.
75. Kim V, Han MK, Vance GB, Make BJ, Newell JD, Hokanson JE, et al. The chronic bronchitic phenotype of COPD: an analysis of the COPDGene Study. Chest. 2011 Sep;140(3):626–33.
76. Celli BR. Predictors of mortality in COPD. Respir Med. Elsevier Ltd; 2010;104(6):773–9.
77. Shavelle RM, Paculdo DR, Kush SJ, Mannino DM, Strauss DJ. Life expectancy and years of life lost in chronic obstructive pulmonary disease: findings from the NHANES III Follow-up Study. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2009 Jan;4:137–48.
78. Boutou AK, Shrikrishna D, Tanner RJ, Smith C, Kelly JL, Ward SP, et al. Lung function indices for predicting mortality in COPD. Eur Respir J. 2013 Sep;42(3):616–25.
79. Kodavala AK, Dash S. Correlation between Forced Expiratory Volume in First Second ( FEV1 ) And 6 Minute Walk Distance In Moderate , Severe and Very Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2013;5(2):72–6.
80. Ischaki E, Papatheodorou G, Gaki E, Papa I, Koulouris N, Loukides S. Body mass and fat-free mass indices in COPD: relation with variables expressing disease severity. Chest. 2007 Jul;132(1):164–9.

81. Harik-Khan RI, Fleg JL, Wise R a. Body mass index and the risk of COPD. *Chest*. 2002 Feb;121(2):370–6.
82. Vestbo J, Prescott E, Almdal T, Dahl M, Nordestgaard BG, Andersen T, et al. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: findings from the Copenhagen City Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Jan 1;173(1):79–83.
83. Marti S, Muñoz X, Rios J, Morell F, Ferrer J. Body weight and comorbidity predict mortality in COPD patients treated with oxygen therapy. *Eur Respir J*. 2006 May;27(4):689–96.
84. Van den Bemt L, Smeele IJM, Kolkman M, Grol R, van Weel C, Schermer TRJ. Low body mass index, airflow obstruction, and dyspnoea in a primary care COPD patient population. *Prim Care Respir J*. 2010 Jun;19(2):118–23.
85. Yang L, Zhou M, Smith M, Yang G, Peto R, Wang J, et al. Body mass index and chronic obstructive pulmonary disease-related mortality: a nationally representative prospective study of 220,000 men in China. *Int J Epidemiol*. 2010 Aug;39(4):1027–36.
86. Cao C, Wang R, Wang J, Bunjhoo H, Xu Y, Xiong W. Body mass index and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *PLoS One*. 2012 Jan;7(8):e43892.
87. Ogawa E, Nakano Y, Ohara T, Muro S, Hirai T, Sato S, et al. Body mass index in male patients with COPD: correlation with low attenuation areas on CT. *Thorax*. 2009 Jan;64(1):20–5.
88. Lainscak M, von Haehling S, Doehner W, Sarc I, Jeric T, Zihelr K, et al. Body mass index and prognosis in patients hospitalized with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2011 Jun;2(2):81–6.
89. Blum A, Simsolo C, Sirchan R, Haiek S. “Obesity paradox” in chronic obstructive pulmonary disease. *Isr Med Assoc J*. 2011 Nov;13(11):672–5.
90. Ramos M, Ussetti P, Benítez M, Tapiador N, Gotor P, Millán I. El test de seis minutos de marcha como predictor de mortalidad en lista de espera para trasplante pulmonar. *Rehabilitación*. 2011 Apr;45(2):122–6.
91. Palacios S, Patricia M. Prueba de caminata de seis minutos. 2009;15–24.
92. Morales-blanhir JE, Damián C, Vidal P. Review Article. 2011;37(June 2010):110–7.
93. Donaldson GC, Müllerova H, Locantore N, Hurst JR, Calverley PMA, Vestbo J, et al. Factors associated with change in exacerbation frequency in COPD. 2013;1–9.

94. Cote CG, Casanova C, Marín 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*. 2008 Mar;31(3):571–8.
95. Minami S, Yamamoto S, Ogata Y, Nakatani T, Takeuchi Y, Hamaguchi M, et al. Ambulatory pulse oximetry monitoring in Japanese COPD outpatients not receiving oxygen therapy. *Multidiscip Respir Med*. 2014 Jan;9(1):24.
96. 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*. 2007 Mar;101(3):561–7.
97. Marin JM, Cote CG, Diaz O, Lisboa C, Casanova C, Lopez M V, et al. Prognostic assessment in COPD: Health related quality of life and the BODE index. *Respir Med*. Elsevier Ltd; 2011;105(6):916–21.
98. Golpe R, Pe LA, Me L. Prognostic Value of Walk Distance , Work , Oxygen Saturation , and Dyspnea During 6-Minute Walk Test in COPD Patients. 2013;1329–34.
99. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Feb 15;167(4):544–9.
100. Ora J, Jensen D, O'Donnell DE. Exertional dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease: mechanisms and treatment approaches. *Curr Opin Pulm Med*. 2010 Mar;16(2):144–9.
101. Figarska SM, Boezen HM, Vonk JM. Dyspnea severity, changes in dyspnea status and mortality in the general population: the Vlagtwedde/Vlaardingen study. *Eur J Epidemiol*. 2012 Nov;27(11):867–76.
102. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Sánchez LS, Tordera MP, Sánchez PR. Severe exacerbations and BODE index: two independent risk factors for death in male COPD patients. *Respir Med*. 2009 May;103(5):692–9.
103. Esteban C, Soler-cataluña JJ, De JP, Martinez-cambolor P, Ph D, Miravittles M, et al. Multicomponent indices to predict survival in COPD : 2012; 27(11):867–76.
104. Aburto M, Esteban C, Moraza FJ, Aguirre U, Egurrola M, Capelastegui A. COPD exacerbation: mortality prognosis factors in a respiratory care unit. *Arch Bronconeumol*. 2011 Feb;47(2):79–84.
105. Donaldson GC, Seemungal T a R, Bhowmik a, Wedzicha J a. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2002 Oct;57(10):847–52.

106. Yohannes AM, Baldwin RC, Connolly M. Mortality predictors in disabling chronic obstructive pulmonary disease in old age. *Age Ageing*. 2002 Mar;31(2):137–40.
107. Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2008 Nov 27;359(22):2355–65.
108. Seemungal T a R, Hurst JR, Wedzicha J a. Exacerbation rate, health status and mortality in COPD--a review of potential interventions. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2009 Jan;4:203–23.
109. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, Mistry V, Reid C, Haldar P, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Sep 15;184(6):662–71.
110. Beeh KM, Glaab T, Stowasser S, Schmidt H, Fabbri LM, Rabe KF, et al. Characterisation of exacerbation risk and exacerbator phenotypes in the POET-COPD trial. *Respir Res. Respiratory Research*; 2013 Jan;14(1):116.
111. Rodríguez DA, Jover L, Drakulovic MB, Gómez FP, Roca J, Albert J, et al. ¿Cuál es el mejor FEV 1 para detectar insuficiencia respiratoria crónica en la EPOC estable? *2014;47(7):325–9*.
112. Hurst JR, Donaldson GC, Quint JK, Goldring JJP, Patel ARC, Wedzicha JA. Domiciliary pulse-oximetry at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: prospective pilot study. *BMC Pulm Med. BioMed Central Ltd*; 2010;10(1):52.
113. Ling IT, Singh B James AL, Hillman DR.. Vital capacity and oxygen saturation at rest and after exercise predict hypoxaemia during hypoxic inhalation test in patients. *2013; 47(7):325–9*.
114. Kim C, Seo JB, Lee SM, Lee JS, Huh JW, Lee JH, et al. Exertional desaturation as a predictor of rapid lung function decline in COPD. *Respiration*. 2013 Jan;86(2):109–16.
115. Trauer JAM, Gielen CHA, Aminazad ALI, Steinfort CHL. Ambulatory oximetry fails to predict survival in chronic obstructive pulmonary disease with mild-to-moderate hypoxaemia. *2013;377–82*.
116. Borghi-silva A, Beltrame T, Reis MS, Malosá LM. Relationship between oxygen consumption kinetics and BODE Index in COPD patients. *2012;711–8*.
117. Kim C, Park YB, Park SY, Park S, Kim C-H, Park SM, et al. COPD patients with exertional desaturation are at a higher risk of rapid decline in lung function. *Yonsei Med J*. 2014 May;55(3):732–8.

118. 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*. 2008 Oct;134(4):746–52.
119. Mahler DA. Mechanism of Greater Oxygen Desaturation During Walking Compared With Cycling in Patients With Mechanism of Greater Oxygen Desaturation During Walking Compared With Cycling in Patients With COPD. 2011;140(2).
120. Iattoni A, Cesario A. PREDICTING WALKING-INDUCED OXYGEN DESATURATIONS IN COPD PATIENTS: A STATISTICAL MODEL A Risk Score for Walking Desaturation. 2013; 86(2):109–16.
121. Lange P, Marott JL, Vestbo J, Olsen KR, Ingebrigtsen TS, Dahl M, et al. Prediction of the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease, using the new GOLD classification: a study of the general population. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Nov 15;186(10):975–81.
122. Dodd JW, Hogg L, Nolan J, Jefford H, Grant A, Lord VM, et al. The COPD assessment test (CAT): response to pulmonary rehabilitation. A multicentre, prospective study. *Thorax*. 2011 May;66(5):425–9.
123. Miravittles M, García-Sidro P, Fernández-Nistal A, Buendía MJ, Espinosa de los Monteros MJ, Molina J. Course of COPD assessment test (CAT) and clinical COPD questionnaire (CCQ) scores during recovery from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Health Qual Life Outcomes*. 2013 Jan;11:147.
124. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen W-H, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J*. 2009 Sep;34(3):648–54.
125. Kanervisto M, Saarelainen S, Vasankari T, Jousilahti P, Heistaro S, Heliövaara M, et al. COPD, chronic bronchitis and capacity for day-to-day activities: negative impact of illness on the health-related quality of life. *Chron Respir Dis*. 2010 Jan;7(4):207–15.
126. Soler Cataluña JJ, Martínez García MÁ. Factores pronósticos en la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2007 Dec;43(12):680–91.
127. Ko FWS, Tam W, Tung AHM, Ngai J, Ng SSS, Lai K, et al. A longitudinal study of serial BODE indices in predicting mortality and readmissions for COPD. *Respir Med*. Elsevier Ltd; 2011;105(2):266–73.
128. Figueiro F. C LINICAL I NVESTIGATION BODE Index and GOLD Staging as Predictors of 1-Year Exacerbation Risk in Chronic Obstructive Pulmonary. 2010;339(1):10–4.
129. Lopez-campos JL, Quintana E. Modified BODE indexes: Agreement between multidimensional prognostic systems based on oxygen uptake. 2010;133–40.

130. Bu XN, Yang T, Thompson M a, Hutchinson a F, Irving LB. Changes in the BODE index, exacerbation duration and hospitalisation in a cohort of COPD patients. *Singapore Med J.* 2011 Dec;52(12):894–900.
131. Niewoehner DE. Outpatient Management of Severe COPD. 2010;1407–16.
132. Dean N, Raftery AE. Latent Class Analysis Variable Selection. *Ann Inst Stat Math.* 2010 Feb 1;62(1):11–35.
133. López CRC. Modelos de clases latentes aplicados a las encuestas de percepción ciudadana : estudio de caso. 2000;3:187–200.
134. Brussino CRS. Revisión de los fundamentos del análisis de clases latentes y ejemplo de aplicación en el área de las adicciones q. 2011;13(1):11–9.
135. Heinen, Ton (1996) *Latent Class and Discrete Latent Trait Models, Similarities and Differences*. Sage Publications
136. Vermunt JK, Magidson J. Latent Class Analysis. 1979;(Lc):1–10.
137. Goodman, L.A. (1974). The analysis of systems of qualitative variables when some of the variables are unobservable. Part I: A modified latent structure approach, *American Journal of Sociology*, 79, 1179-1259.
138. INEC: Instituto Nacional de Estadísticas y Censo (Internet). Ecuador INEC; (citado Junio 2014). Estadística de Camas y Egresos Hospitalarios. [www.ecuadorencifras.gob.ec/camas-y-egresos-hospitalarios/](http://www.ecuadorencifras.gob.ec/camas-y-egresos-hospitalarios/)
139. Vestbo J, Anderson W, Coxon H, Crim C, Dawber F, Edwards L et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-Points (ECLIPSE). *Eur Respir J.* 2008; 31:869-874.
140. Van den Ende J, Moreira J, Bisoffi Z. *Cómo tomar decisiones en Medicina Clínica. Volumen 1. 2da Edición.* Quito: Editorial Salud de Altura; 2008

# APÉNDICE

## CONSENTIMIENTO INFORMADO

Ciudad y Fecha:.....

Yo,..... con  
CI#..... expreso mi consentimiento para participar de este estudio dado que he recibido toda la información necesaria de lo que incluirá el mismo y que tuve la oportunidad de formular todas las preguntas necesarias para mi entendimiento, las cuales fueron respondidas con claridad y profundidad, donde además se me explicó acerca de este estudio y los posibles riesgos que implica. Dejo constancia que mi participación es voluntaria y que puedo dejar de participar en el momento que yo lo decida.

Reconozco que la información que yo provea en el curso de esta investigación es estrictamente confidencial y no será usada para ningún otro propósito fuera de los de este estudio sin mi consentimiento. Además, no recibiré beneficio personal de ninguna clase por la participación en este proyecto de investigación. Sin embargo, se espera que los resultados obtenidos permitirán mejorar los procesos de evaluación de pacientes con condiciones clínicas similares a las mías.

Hago constar que el presente documento ha sido leído y entendido por mí persona en su integridad de manera libre y espontánea

-----  
Nombre del Participante

Firma del Participante

Fecha

## PLANTILLA DE TRABAJO

<b>NOMBRE</b>		
<b>EDAD</b>		
<b>SEXO</b>		
<b>INSTRUCCIÓN</b>	Ninguna Primaria Secundaria Superior	
<b>NIVEL SOCIOECONÓMICO</b>		
<b>IMC</b>	$IMC = \frac{\text{masa}}{\text{estatura}^2}$	
<b>FEV1</b>		
<b>SEVERIDAD DE LA OBSTRUCCIÓN</b>	Leve: $\geq 80\%$ Moderada: $50\% \leq FEV1 < 80\%$ Grave: $30\% \leq FEV1 < 50\%$ Muy grave: $FEV1 < 30\%$	
<b>DISNEA</b>	<p style="margin: 0;"><b>Tabla 2. Escala modificada del Medical Research Council</b></p> <p style="margin: 0;">0. Ausencia de disnea excepto al realizar ejercicio intenso</p> <p style="margin: 0;">1. Disnea al andar deprisa en llano, o al andar subiendo una pendiente poco pronunciada</p> <p style="margin: 0;">2. La disnea le produce una incapacidad de mantener el paso de otras personas de la misma edad caminando en llano o tener que parar a descansar al andar en llano al propio paso</p> <p style="margin: 0;">3. La disnea hace que tenga que parar a descansar al andar unos 90 metros o después de pocos minutos de andar en llano</p> <p style="margin: 0;">4. La disnea impide al paciente salir de casa o aparece con actividades como vestirse o desvestirse</p>	
<b>PRUEBA DE LOS 6 MINUTOS</b>	0: $\geq 350$ m 1: 250-349 m 2: 150-249 m 3: $\leq 149$ m	
<b>EXACERBACIONES/ANO</b>	Número de hospitalizaciones	
<b>TABAQUISMO ACTUAL</b>	Si/no	
<b>TABAQUISMO PAQUETES ANO</b>	$\frac{C \text{ cigarrillos/día} \times T \text{ años}}{20 \text{ cigarrillos/paquete}}$	
<b>SATURACIÓN DE OXIGENO</b>		
<b>TRATAMIENTO</b>	Beta2 adrenérgicos de larga duración Antimuscarínicos de larga duración Corticoides inhalatorios Teofilina	
<b>OXÍGENO SUPLEMENTARIO</b>	Si/no	
<b>COMORBILIDADES</b>	Si/no	

