

## Título

Efecto del entrenamiento físico aerobio de alta y baja intensidad a grandes alturas en la morbimortalidad de pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, estudio de cohorte.

**Luisa Fernanda Güell<sup>a,b,c</sup>, Eugenio Matijasevic<sup>a,b,c</sup>, Klaus Mieth<sup>a,b,c</sup>, Sergio Moreno<sup>a,b</sup>, Andrea Ramírez<sup>a,b</sup>**

<sup>a</sup> Facultad de medicina Universidad de los Andes, <sup>b</sup> Maestría en Epidemiología, <sup>c</sup> Hospital Universitario Fundación Santa Fe. Bogotá, Colombia

### **Keywords (Mesh):**

Rehabilitation, exercise therapy, selfcare, physical therapy modalities, recovery of function, disability evaluation/psychology, depression/rehabilitation, quality life, 6-minute walk test.

### **INTRODUCCIÓN**

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es progresiva e irreversible, se caracteriza por síntomas respiratorios persistentes debido a anomalías de las vías aéreas o a nivel alveolar (1). El consumo de cigarrillo es el factor de riesgo más importante para su desarrollo (2), y lo son además, la contaminación ambiental, la exposición laboral a polvos y humos entre otros (3). Su prevalencia sigue en aumento, en el mundo se estima entre 6 y 10% (4) y en Colombia es de 8.9% (5). Es una enfermedad de alto impacto para el sistema de salud, generando altos costos directos e indirectos (6).

La EPOC produce reducción en la actividad física causada por la sensación de disnea y la fatiga muscular, la cual da lugar a pérdida progresiva de la condición física del paciente, que a su vez se convierte, en la principal causa de la limitación funcional y discapacidad para realizar actividades de la vida diaria, lo anterior, produce un impacto negativo tanto emocional como en la calidad de vida del paciente. El tratamiento integral del paciente, se basa en un manejo farmacológico para mejorar la obstrucción, disminuir la hiperinflación y prevenir las exacerbaciones y un manejo no farmacológico el cual incluye, el incremento de la capacidad de ejercicio (2) y diferentes estrategias educativas para optimizar el autocuidado. El Programa Rehabilitación Pulmonar (PRP) hace parte de esta última forma de tratamiento y cuenta con la evidencia científica que respalda sus beneficios; siendo el entrenamiento físico (EF), un componente esencial del PRP para obtener resultados favorables (7–10).

El ejercicio físico aerobio (EFA) es el núcleo principal del EF en pacientes con EPOC, aunque la estrategia GOLD (3) y la guía del American College of Sports Medicine (ACSM's) ofrecen pautas para el desarrollo de programas de EF (11), aún no hay estudios suficientes que definan cual es la intensidad del ejercicio físico aerobio (EFA) requerida para obtener el efecto deseado de manera segura y efectiva.

En la práctica, los profesionales que prescriben EFA en EPOC, prefieren realizarlo principalmente con intensidades bajas auto-limitadas por síntomas, dado que es más sencillo, pues no requiere de pruebas incrementales, y se adapta a la “severidad del paciente”, sin embargo, algunos autores han evidenciado que pacientes con EPOC moderada y severa toleran intensidades de ejercicio altas (10,12–15), logrando efecto de entrenamiento y obteniendo beneficios.

Con base en lo anterior y dado que en la EPOC hay evidencia limitada con respecto a la intensidad óptima del EFA para obtener resultados y su efecto a largo plazo en la morbilidad, los autores se plantean la siguiente pregunta de investigación: ¿cuál es el efecto sobre la disnea, la capacidad funcional, variables psicosociales, el índice predictor de morbilidad BODE y en la disminución de hospitalizaciones por exacerbación grave de la EPOC, del EFA, prescrito dentro de la práctica clínica habitual en un programa de ocho semanas de rehabilitación pulmonar, con una de dos modalidades de entrenamiento: 1) intensidad entre el 60% y 80% del consumo de oxígeno pico ( $VO_{2\text{pico}}$ ) o 2) intensidad auto reportada por síntomas (escala de Borg modificada), en pacientes con enfermedad obstructiva crónica EPOC, que viven a 2600 msnm seguidos durante un año?. Por tanto, el objetivo del estudio es evaluar en una cohorte de pacientes con EPOC y pertenecientes al PRP del Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá (HUFSSFB) entre febrero de 2002 y julio de 2017, el efecto de dos métodos diferentes de prescripción de la intensidad del entrenamiento físico aerobio (EFA) sobre la disnea, la capacidad funcional, variables psicosociales, cambios en el índice predictor de morbilidad BODE y disminución de hospitalizaciones por exacerbación grave de la EPOC.

## **Metodología**

### *Población en estudio*

Estudio de cohorte prospectiva en pacientes con diagnóstico de EPOC según la definición propuesta por la Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) (3), que ingresaron en forma consecutiva al PRP del HUFSSFB entre febrero de 2002 y julio de 2017, los cuales fueron divididos en dos grupos con exposición diferente (un grupo asignado a intensidad auto-limitada por síntomas según Borg y otro grupo según el porcentaje del  $VO_{2\text{pico}}$ ), y seleccionados para cada uno de los grupos según su capacidad funcional evaluada previamente durante un fase de adaptación al modo de entrenamiento.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: en las cuatro semanas previas al ingreso, estabilidad clínica, es decir ausencia de exacerbación por EPOC o cualquiera de las comorbilidades preexistentes y tratamiento farmacológico óptimo estable, definido como ausencia de cambios en la medicación utilizada para su control; inexistencia de enfermedad osteomuscular sintomática que limitara el ejercicio; sin diagnóstico previo de cáncer; posibilidad de seguimiento clínico y telefónico, durante el siguiente año a la finalización del EFA y haber firmado el consentimiento informado del PRP. Se excluyeron pacientes con incapacidad para aportar por

sí mismos la información necesaria para la investigación; exacerbación durante el programa de EF, definida como el incremento de los síntomas y el uso para su control, de antibióticos y/o corticoides y, haber practicado en forma regular algún tipo de actividad física o deportes por más de 40 minutos 3 veces por semana en los últimos 6 meses.

Para evaluar la potencia de la muestra, se seleccionó como variable principal la distancia caminada en la 6mWT. El valor de la desviación estándar, se obtuvo de la cohorte de pacientes con EPOC del HUFBS, el cual corresponde 64,3 m y, se definió un cambio significativo de 30,5 m según la mínima diferencia importante clínicamente (MDIC) definida en la literatura(16). El tamaño de la muestra para cada grupo se calculó, con un error alfa del 5%, un poder del 90% y los datos descritos. Para el grupo A (98 pacientes) se alcanzó un poder del 100% y para el grupo B el poder de la muestra de 65 pacientes fue del 98.7%.

El estudio fue aprobado por el Comité Corporativo de Ética en Investigación de la Fundación Santa Fe de Bogotá Colombia, CCEI-12748-2020.

### *Evaluaciones*

Todas las evaluaciones del estudio se realizaron una semana previa al ingreso del programa de EFA y una semana posterior a la finalización del mismo. La significancia clínica de los cambios obtenidos en cada variable se evaluó con MDIC establecida por la literatura médica, Tabla 1.

### *Datos clínicos*

Se realizó una historia clínica y se registraron las variables demográficas, los síntomas respiratorios, las enfermedades co-mórbidas, el tratamiento de ingreso y el número de hospitalizaciones y días de estancia hospitalaria por la exacerbación de la EPOC en el último año. En la Tabla 1, se describe cada instrumento de evaluación utilizado.

### *Protocolo de EFA*

Fue realizado por una enfermera profesional con especialización en entrenamiento físico y en cuidado respiratorio, siguiendo un estándar institucional previamente establecido según la guía de recomendaciones de la Asociación Americana del Corazón (17) y la guía para la prescripción de ejercicio basada en la evidencia de la ACSM's(11), Gráfica 1.

La capacidad funcional para realizar un modo u otro de intensidad se definió en la tercera sesión de entrenamiento del paciente, luego de una fase de adaptación a la banda sin fin; aquellos que lograron una velocidad mayor de 3,0 kilómetros por hora durante más de 20 minutos, se les realizó una prueba incremental de ejercicio con el protocolo de Harbor(18) y se determinó el VO<sub>2</sub> pico, utilizando la siguiente fórmula:

$VO_{2\text{ pico}} = 0.1 (\text{velocidad}) - 1.8 (\text{velocidad}) (\% \text{ de inclinación}) + 3.5 \text{ mL/kg/min}$  (11). A estos pacientes se les incluyó en el grupo A, que corresponde al grupo entrenado entre el 60- 80%

del  $VO_2$  pico y, adicionalmente se les evaluó, en la siguiente sesión, la capacidad de “endurance” con una prueba de carga constante, realizada con el 90% del trabajo pico ( $W_{pico}$ ) alcanzado en la prueba incremental.

Los pacientes que no lograron tolerar una velocidad mayor a 3,0 kilómetros por hora durante 20 minutos se entrenaron con el modo de intensidad auto-limitada por síntomas y se incluyeron en el grupo B.

El EFA de los pacientes del grupo A, se realizó en banda sin fin, con un método continuo extensivo y una intensidad de ejercicio entre el 60% y el 80% del  $VO_2$  pico alcanzado en la prueba incremental. Para el cálculo de la intensidad del entrenamiento se despejó el porcentaje de la inclinación, el cual corresponde a la carga de trabajo, con la fórmula ya descrita, teniendo en cuenta que la velocidad era conocida (11).

El EFA del grupo B, se realizó en banda sin fin, mediante un método discontinuo, fraccionado, con pausas no estructuradas auto-limitadas por síntomas, con un puntaje entre 3 y 6 de disnea o fatiga de miembros inferiores, según la escala modificada de Borg (19).

A los dos grupos, el incremento de la carga se realizó en forma progresiva según tolerancia, una adecuada respuesta cardiaca según rangos entre 60% y el 80% de la frecuencia cardiaca máxima calculada según la fórmula de Karbonen (11) y una  $SO_2$  por encima de 90%, para lo cual se utilizaron los dispositivos requeridos que aportaron la fracción inspiratoria de oxígeno ( $FiO_2$ ) necesaria. Todos los pacientes asistieron a 10 sesiones de educación grupal con los temas recomendados por la BTS (20).

### *Seguimiento*

A cada paciente al sexto mes y un año después de finalizar el programa de EF, se le contactó telefónicamente para evaluar sobrevida e indagar sobre el número y días de hospitalización por exacerbación de la EPOC. Esta información fue verificada en la historia clínica de cada paciente. Se definió exacerbación grave de la EPOC una estancia hospitalaria mayor de 24 horas. Se excluyeron las hospitalizaciones prolongadas por comorbilidades adicionales.

### *Evaluación de la respuesta a cada IEA:*

Se definió *ad hoc* respuesta integral (RI) cuando los pacientes evidenciaban una MDIC simultáneamente en tres variables: disnea (mMRC), distancia camina en la prueba 6mWT y en el puntaje total de calidad de vida (SGRQ). De igual manera se analizó la MDIC para cada una de las variables.

### **Análisis estadístico**

Se realizó un análisis descriptivo de la población de estudio, las variables cualitativas se describieron a través de frecuencias absolutas y relativas mientras que se usaron medidas de

tendencia central (media/mediana) y de dispersión (desviación estándar/ rango intercuartílico) para las variables cuantitativas, basado en la normalidad de las variables. Se compararon las variables de capacidad funcional (distancia caminada en la 6mWT), síntomas (disnea y fatiga), índice de BODE, calidad de vida (SGRQ) y síntomas depresivos ante y después de la intervención usando pruebas de t student pareada, pruebas de rango emparejados de Wilcoxon y pruebas chi-cuadrado dada la naturaleza de las variables. En cada grupo de modalidad de intensidad de EFA, se describió el porcentaje de respuesta según la MDIC en cada variable evaluada y el porcentaje de pacientes con RI.

Adicionalmente se ajustó una regresión lineal múltiple (MRLM), con fines de establecer posibles factores asociados a los resultados de caminata post ajustados con los valores de caminata pre-entrenamiento, estas variables fueron seleccionadas por plausibilidad clínica y por un valor  $p < 0.2$  en las pruebas de asociación. Las variables evaluadas fueron edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), disnea del mMRC, porcentaje de saturación de oxígeno al medio ambiente (% $SO_2$ ), relación  $VEF_1/CVF_1$ , % $VEF_1$ , el puntaje de BECK II, el puntaje del SGRQ, la capacidad funcional previa según los metros caminados en la 6mWR inicial y la modalidad de intensidad de EFA. En dicho modelo se evaluó la bondad de ajuste y los supuestos subyacentes. El nivel de significancia para las comparaciones fue de 5% y el programa estadístico utilizado fue R 4.0.2.

## Resultados

Ingresaron al PRP 363 pacientes con diagnóstico médico de EPOC, de los cuales 246 pacientes cumplieron criterios de elegibilidad y posteriormente 83 pacientes fueron excluidos: 15.44% por falta de adherencia al PRP, 4% por exacerbación de la EPOC y un paciente por muerte en el segundo mes de EF, la cual fue secundaria a hemorragia de vías digestivas altas, este paciente pertenecía al grupo B. Se analizaron 163 pacientes, 98 pacientes (60.12%) ingresaron en el grupo A y 65 pacientes (39,08%) al grupo B, Figura 2.

La edad promedio de los pacientes fue de 71.8 años ( $sd \pm 7.95$ ), 49% eran de sexo femenino y 50 % de sexo masculino. Todos los pacientes vivían en zona urbana y sólo 6% de los pacientes del grupo A y 3% de los pacientes del grupo B tenían un nivel de escolaridad básica primaria.

En el grupo A de EFA de alta intensidad, 34.69% de los pacientes tenían una severidad GOLD III y IV y en el grupo B de baja intensidad, 59.50% tenían severidad GOLD I,II y, aunque la media de distancia caminada en el grupo A fue  $459.23 \pm 92.13$  y del grupo B  $381 \pm 123$ , al grupo A ingresaron 12,24% pacientes que caminaban menos de 349 metros y en el grupo B ingresaron 62,0 % de pacientes que caminaban más 350 metros.

Con respecto a los antecedentes médicos: infarto agudo de miocardio, en el grupo A 20.4% y en el grupo B 26.1% de los pacientes; hipertensión pulmonar, en el grupo A 22.4% y en el grupo B 26.1% y cor pulmonale, en el grupo A 14.2 % y en el grupo B 4.6%.

Oxígeno suplementario durante el EFA con  $FiO_2$  mayores de 0.40, en el grupo A, 46.90% de los pacientes y en el grupo B, 56.93% de los pacientes.

En los dos grupos se observó, que los hombres eran mas fumadores, tenían mayor severidad de la EPOC, un mayor porcentaje de enfermedades cardiovasculares y un mayor requerimiento de oxígeno durante el EFA, Tabla 2 y 4.

En ningún grupo se presentó fallecimientos en el año siguiente de seguimiento.

#### *Grupo A, intensidad entre 60-80% del $VO_2$ pico*

Se incluyeron 98 pacientes, 48% mujeres y 52% hombres; tenían una media de  $VEF_1$  de  $1.48 \pm 0.53$  que corresponde a  $57.17\% \pm 17.44\%$  del predicho, presentaban hipoxemia e hipercapnia con una media de  $PaO_2$  de  $52.96 \text{ mmHg} \pm 9.47$  y una  $PaCO_2$  de  $43.83 \pm 7.98$ , Tabla 2.

Al comparar los cambios antes y después del EFA, todas las variables clínicas, funcionales y psicosociales, presentaron mejoría estadísticamente significativa; de igual manera lo fue, los cambios en el número y días de hospitalización por exacerbación grave, Tabla 3.

Según la MDIC el porcentaje de pacientes con respuesta integral fue del 64.0%, que significa mejoría por encima del MDIC en forma simultánea de los siguientes desenlaces: disnea mMRC, CVRS y en la capacidad funcional evaluada por la distancia caminada en la 6mWT. Las variables con mayor porcentaje de pacientes con mejoría fueron la distancia de la 6mWT y la CVRS con un 88% y 87% respectivamente, Figura 3.

Al evaluar el índice de BODE, la media del cambio del grupo A después del programa de EFA fue de  $-0.85 \pm 1.06$  ( $p < 0.0001$ ). Según la clasificación en cuartiles del BODE, 74% de los pacientes al finalizar quedaron clasificados en el cuartil 1 y 4% en el cuartil 3, ningún paciente en el cuartil 4, Figura 4.

#### *Grupo B, intensidad auto-limitada por síntomas:*

Se incluyeron 65 pacientes, 51 % mujeres 49 % hombres; tenían una media de  $VEF_1$  de  $1.44 \pm 0.66$  que corresponde a  $59.45\% \pm 24.24\%$  del predicho, presentaban hipoxemia e hipercapnia con una media de  $PaO_2$  de  $53.0 \text{ mmHg} \pm 10.45$  y una  $PaCO_2$  de  $45.33 \pm 9.97$ , Tabla 4.

Todas las variables clínicas, funcionales y psicosociales presentaron mejoría estadísticamente significativa después del EFA; de igual manera lo fue, los cambios en el número y días de hospitalización por exacerbación grave, Tabla 4.

Según la MDIC el porcentaje de pacientes con respuesta integral fue del 40.0%, que significa mejoría por encima del MDIC en forma simultánea de los siguientes desenlaces: disnea

mMRC, CVRS y en la capacidad funcional evaluada por la distancia caminada en la 6mWT. La variable que presentó mayor porcentaje de pacientes con mejoría fue la distancia de la 6mWT con un 80%; en los síntomas depresivos y la disnea mMRC no observó mejoría clínica en 52% y 35% de los pacientes respectivamente, Figura 5.

Al evaluar el índice de BODE, la media del cambio del grupo B después del programa de EFA fue de  $-0.97 \pm 0.88$  ( $p < 0.0001$ ). En la clasificación de cuartiles del BODE; 56% de los pacientes al finalizar quedaron clasificados en el cuartil 1, el 20 % en el cuartil 3 y el 2% en el cuartil 4, Figura 6.

Con respecto a los factores asociados a los resultados de la distancia camina en la 6mWT posterior al EFA, estas fueron la capacidad funcional previa al EF (coeficiente de regresión de 0.86; IC 95%: 0.80 - 0.93) (y la modalidad del EFA (coeficiente de regresión de 17.26; IC 95%: 2.32 - 2.20), Tabla 6. De con los coeficientes de regresión establecidos por el modelo para cada variable; los pacientes entrenados con una intensidad alta, caminaron en promedio 22.50 metros más que los entrenados con intensidad baja y por cada metro que aumentaba la capacidad funcional previa del paciente, la distancia caminada en la 6mWT post EFA aumentó en promedio 0,84 metro. El MRLM no mostró problemas de colinealidad a través de las pruebas de linealidad y bondad de ajuste. Asimismo, no se encontraron valores extremos o influyentes para los valores residuales y de apalancamiento.

## Discusión

En esta cohorte prospectiva de pacientes con EPOC entrenada a 2600 msnm, se evalúa por separado la respuesta clínica, funcional y psicosocial de dos métodos de prescribir la intensidad para el EFA, uno de forma objetiva, con alta intensidad, utilizando entre 60% - 80 % del  $VO_{2pico}$  alcanzado en una prueba incremental y el otro de forma subjetiva, de baja intensidad, auto-limitada por el paciente, según los síntomas de disnea y fatiga evaluados con la escala de Borg.

Los hallazgos del estudio evidencian que los dos métodos de intensidad del EFA en pacientes con EPOC, producen cambios estadísticamente significativos en la disnea, en la capacidad funcional, en todos los dominios evaluados de la CVRS según SGRQ y en los síntomas depresivos evaluados con BECKII. De igual manera, después de un año de seguimiento, se observa una disminución estadísticamente significativa en ambos grupos, en el número y días de hospitalización por exacerbación grave de la EPOC y ningún caso de mortalidad.

En el puntaje total del índice BODE, hay mejoría estadísticamente significativa en los dos grupos, pero con algunas diferencias en los resultados, en cuanto a la re-clasificación del cuartil de sobrevida que favorecen al grupo de alta intensidad.

Con respecto a los cambios clínicamente significativos evaluados con la MDIC; se observa un porcentaje mayor de pacientes con *Rf* en el grupo A con respecto al grupo B y, al evaluar las variables, en el grupo B se observa un porcentaje mayor de pacientes que no mejoraron la disnea evaluada por la mMRC (35%) y los síntomas depresivos (52%).

En toda la cohorte, las únicas variables que evidenciaron relación con la mejoría en la distancia caminada posterior al EFA, según el MRLM, son la capacidad funcional previa evaluada por la 6mWT y el método de intensidad, favoreciendo en este caso, a la prescripción de alta intensidad (%VO<sub>2pico</sub>). Hay que recordar que los pacientes que recibieron el método de baja intensidad son aquellos que no toleraron el método de alta intensidad al inicio.

En la CVRS, los dos grupos partieron de puntajes iniciales muy similares y obtuvieron cambios que superaron incluso la MDIC definida. Aunque estos cambios clínicamente muy significativos probablemente sean el efecto de una combinación de factores, entre ellos el proceso educativo, es claro que el EF tiene un efecto específico en la mejoría de la CVRS, tal como lo evidenció la última revisión Cochrane (20), en la cual se concluye que el EF tiene relación con la disminución de la disnea y la fatiga y la mejoría que esto le aporta a la función emocional, lo cual aumenta la sensación de autocontrol que los pacientes tienen sobre la enfermedad mejorando su CVRS; los hallazgos de este estudio sustentan aun más dicha conclusión.

En este estudio el sesgo del proceso educativo en los resultados de la CVRS, se controló educando a los dos grupos con talleres estandarizados.

La disminución en el número de exacerbaciones graves es similar a la encontrada en otros estudios sobre RHP y exacerbación (23)(24); este estudio aporta además, que el beneficio se obtiene también en la disminución en los días de hospitalización tanto con intensidades altas como bajas de EFA; estos hallazgos tienen una gran importancia clínica, pues al disminuir el número de exacerbaciones, se disminuye la progresión de la enfermedad, su severidad y la morbimortalidad asociada y, con respecto a los beneficios de una estancia hospitalaria mas corta, se destaca una disminución de los costos directos e indirectos en salud.

Con respecto al índice multidimensional de BODE, los autores consideran que la importancia real de su análisis radica en los cambios logrados en la re-clasificación de los cuartiles; con lo cual, se logra una mejoría en la probabilidad de sobrevivir a cuatro años de los pacientes con EPOC (25,26). Aunque en esta cohorte, la mejoría significativa observada en el puntaje de BODE posterior al EFA es similar a la descrita en la literatura médica (26), desde el punto de vista del impacto clínico, en este caso la supervivencia, observamos que los pacientes entrenados con intensidad auto-limitada por síntomas, presentan un menor porcentaje de migración a cuartiles de BODE que tienen mayor probabilidad de sobrevivir. Esta diferencia en los resultados a largo plazo significaría, que según las estimaciones de BODE (25), 56% de los pacientes entrenados con intensidad baja y 76% de los entrenados con alta intensidad, tendrán una supervivencia estimada a 4 años del 82%.

Buscando evaluar el mayor impacto en el porcentaje de respuesta con cada método de IEA, los autores definieron *ad hoc*, como “respuesta integral” (RI), la mejoría simultánea en tres variables que consideran tienen un impacto real en los resultados del paciente después de una intervención: la disnea (mMRC), la capacidad funcional y CVRS evaluados según la MDIC establecida para cada variable. Las dos intensidades de EFA producen cambios, pero hay un mayor porcentaje de pacientes con RI en el grupo entrenado con alta intensidad, siendo la disnea (mMRC) la causante del menor porcentaje de RI en el grupo de pacientes que realizaron entrenamiento con una baja intensidad. Los autores consideran que los cambios del sín-



toma disnea después de una intervención deben ser analizados con cautela, dado que la disnea evaluada mediante mMRC, refleja la disnea percibida por el paciente en las actividades de la vida diaria (AVD). Los hallazgos del estudio sugieren, que si bien hay mejoría de la disnea (Borg) durante el ejercicio, algunos pacientes no perciben dicha mejoría de la disnea en la ejecución de las AVD, esto probablemente debido a dos mecanismos: el primero de ellos es el aporte de oxígeno suplementario utilizado para corregir la hipoxemia inducida por el ejercicio, el cual no se corresponde con el oxígeno suplementario utilizado por el paciente durante las AVD; el segundo es el relacionado posiblemente con los cambios adaptativos documentados en la literatura médica después del EFA de alta intensidad en la EPOC. Estudios previos han demostrado que, a pesar de que durante el entrenamiento con niveles altos de intensidad en pacientes con EPOC es posible observar tempranamente metabolismo anaerobio y acidosis láctica, los beneficios conseguidos mediante esta estrategia son mayores que con bajos niveles de intensidad (14,27). En dichos estudios, se observó un incremento de las enzimas oxidativas de los músculos periféricos y de la densidad capilar de las miofibrillas después de entrenamiento de alto nivel pero no en entrenamiento de bajo nivel, concluyendo que aunque con niveles bajos de actividad supervisada también se observan beneficios en la capacidad funcional (28), el efecto de entrenamiento, caracterizado por una mejoría de la capacidad oxidativa del músculo y la reducción de la concentración de ácido láctico arterial y la ventilación minuto para un mismo nivel de ejercicio, sólo se logra con intensidades altas de ejercicio (8,27,29); en la práctica esto se refleja en que el paciente logra tolerar cargas de trabajo submáxima con una menor producción de lactato y menores demandas ventilatorias (15,29–31). Finalmente es probable que los cambios fisiológicos descritos, también sean los reponsables de la relación directa, evidenciada en el presente estudio, entre el entrenamiento físico de alta intensidad y la mejoría de la distancia caminada post EFA.

### **Fortalezas**

Un hallazgo del estudio que tiene una gran relevancia en la práctica clínica, es la asociación directa observada entre la capacidad funcional previa del paciente y los resultados en la mejoría de la distancia caminada, independientemente de la intensidad de ejercicio utilizada, pues sustenta la importancia de evitar la pérdida de la capacidad funcional de los pacientes con EPOC, incluso con el fin de obtener mejores resultados con el EFA. Por lo tanto, un aporte del estudio es apoyar con este hallazgo, lo imprescindible que resulta el motivar a los médicos y a los servicios prestadores de salud, para que envíen a los pacientes con EPOC en forma temprana, independientemente de la severidad, a programas de EF, incluso auto-supervisados. Con respecto a esta recomendación, estudios publicados recientemente como el de Moore et al informaron que de 64% de los pacientes de su cohorte que tenía indicación de un PRP, sólo 9.3% había sido remitido (24,32), privando a los pacientes de sus beneficios.

En esta cohorte se observó que 35 % de los pacientes con niveles severos de EPOC y con distancias caminadas menores a 349 metros toleraron intensidades altas de EFA, y 70% de los pacientes GOLD leve a moderado y que lograron distancias mayores de 350 metros toleraron entrenar solo con intensidad baja. Con base en este hallazgo se puede concluir que los pacientes con EPOC, independientemente de sus características clínicas, pueden ser entrenados con alta o con baja intensidad y que, en la práctica diaria, al decidir sobre la intensidad de entrenamiento que se va a emplear con un paciente determinado, además de la evaluación clínica completa, se deben tener en cuenta los resultados observados en la fase de adaptación

al modo de EFA que se utilizará para el entrenamiento (ejemplo: bicicleta, banda sin fin, etc.) sin hacer depender esta decisión solamente de variables fisiopatológicas como el grado de severidad de la EPOC, los niveles de hipoxemia o la capacidad funcional previa evaluada por la 6mWT.

Finalmente, otro aspecto que merece atención especial es el relacionado con el EFA a grandes alturas; pues se ha observado que una mayor altura sobre el nivel del mar aporta una limitación adicional al ejercicio por la hipoxemia e hipercapnia (33–35); otra fortaleza de este estudio, es el hecho de ser la primera cohorte prospectiva de pacientes con EPOC que realiza un programa de EFA en forma estandarizada en una ciudad que se encuentra a 2600 msnm y utilizando además niveles de ejercicio con intensidades alta y baja; los resultados obtenidos, no difieren con los descritos en la literatura medica en pacientes entrenados en alturas cercanas al nivel del mar, pero es pertinente destacar que, comparados con otras poblaciones, las características clínicas de los pacientes los hace mas severos pues presentan más hipoxemia, hipercapnia, enfermedad cardiovascular e hipertensión pulmonar y por ende un requerimiento mayor de oxígeno suplementario durante el ejercicio. Aún así, estos pacientes toleraron las cargas de intensidad prescritas sin ningun tipo de incremento en la morbimortalidad durante el EF y en el año de seguimiento; esta observación permite suponer que independientemente de la altura sobre el nivel del mar, un programa de EFA estandarizado, de alta o baja intensidad, es una estrategia segura y eficaz en el manejo integral de la EPOC.

### ***Limitaciones***

Con respecto al diseño no fue un experimento clínico aleatorizado, debido a que los investigadores consideraron que no existía en ese momento la evidencia suficiente, sobre la efectividad de estos métodos de prescripción de IEA, y por lo tanto no estaba éticamente justificado; tampoco se lograría cegar al investigador, pues las características de la intervención requiere una supervisión cercana del paciente, por lo tanto se seleccionó un diseño de cohorte prospectiva, que permitió además, mediante un protocolo estandarizado seguir de cerca los cambios prestados en los pacientes con las estas dos intervenciones que hacian parte del tratamiento integral del paciente.

Otra limitación del estudio es que algunos de los resultados no pueden ser extrapolados a todas las poblaciones, ya que la muestra analizada en esta cohorte pertenece a una población de nivel socioeconómico medio y alto con un nivel educativo profesional. Estudios previos han evidenciado que poblaciones con niveles socioeconómicos y educativos básicos, tienen una baja adherencia a los PRP debido a mayor dificultades para lograr estabilizar la enfermedad, un peor estado nutricional y mayores niveles de ansiedad y depresión (36,37), variables que de no ser controladas, dificultan obtener los beneficios de los PRP.

### ***Conclusión:***

En pacientes con EPOC entrenados a grandes alturas, la prescripción de alta y baja intensidad del EFA, evidenció mejoría significativa en los síntomas, capacidad funcional y en las variables psicosociales, también se observó disminución significativa en el número y días de hospitalización por exacerbación grave de la EPOC. Con respecto a la MDIC, con la prescripción de alta intensidad se observó un mayor porcentaje de pacientes con disminución de la disnea evaluada

por la mMRC, en los síntomas depresivos y en el cambio de cuartil de supervivencia del BODE; adicionalmente en el análisis global de población, el entrenamiento de alta intensidad se relacionó con una mayor distancia caminada post-entrenamiento, lo cual sugiere un mayor “efecto de entrenamiento” en este grupo de pacientes.

## REFERENCIAS

1. Patel AR, Patel AR, Singh S, Singh S, Khawaja I. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: The Changes Made. *Cureus*. 2019;11(6):e4985.
2. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 Years' observations on male British doctors. *Br Med J*. 2004;328(7455):1519–28.
3. Agarwal R, Chakrabarti A, Denning DW, Chakrabarti A, Triest FJJ, Studnicka M, et al. Gold 2020. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis*. 2020;8(5):1463–74.
4. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet [Internet]*. 2012 Dec 15;380(9859):2095–128. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61728-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61728-0)
5. Caballero A, Torres-Duque CA, Jaramillo C, Bolívar F, Sanabria F, Osorio P, et al. Prevalence of COPD in Five Colombian Cities Situated at Low, Medium, and High Altitude (PREPOCOL Study). *Chest*. 2008 Feb;133(2):343–9.
6. Ehteshami-Afshar S, FitzGerald JM, Doyle-Waters MM, Sadatsafavi M. The global economic burden of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016;20(1):11–23.
7. Morgan MDL, Calverley PMA, Clark CJ, Davidson AC, Garrod R, Goldman JM, et al. Pulmonary rehabilitation. *Thorax*. 2001;56:827–34.
8. Osterling K, Macfadyen K, Gilbert R, Dechman G. The effects of high intensity exercise during pulmonary rehabilitation on ventilatory parameters in people with moderate to severe stable COPD: A systematic review. *Int J COPD*. 2014;9:1069–79.
9. Ferreira A, Garvey C, Connors GL, Hilling L, Rigler J, Farrell S, et al. Pulmonary rehabilitation in interstitial lung disease. *Chest*. 2009;135(2):442–7.
10. Dowman LM, McDonald CF, Hill CJ, Lee AL, Barker K, Boote C, et al. The evidence of benefits of exercise training in interstitial lung disease: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2017;72(7):610–9.

11. Medicine AC of sports. ACSMs Guidelines for exercise testing and prescription. tenth. Wolters Kluwer, editor. Philadelphia; 2018. 655 p.
12. Gimenez M, Servera E, Vergara P, Bach JR, Polu J-M. Endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A comparison of high versus moderate intensity. *Arch Phys Med Rehabil.* 2000;81(1):102–9.
13. Schultz K, Seidl H, Jelusic D, Wagner R, Wittmann M, Faller H, et al. Effectiveness of pulmonary rehabilitation for patients with asthma: Study protocol of a randomized controlled trial (EPRA). *BMC Pulm Med.* 2017;17(1).
14. Helgerud J, Høydal K, Wang E, Karlsen T, Berg P, Bjerkaas M, et al. Aerobic high-intensity intervals improve  $\dot{V}O_2\text{max}$  more than moderate training. *Med Sci Sports Exerc.* 2007;39(4):665–71.
15. Morris NR, Walsh J, Adams L, Alision J. Exercise training in COPD: What is it about intensity? *Respirology.* 2016;21(7):1185–92.
16. Bohannon RW, Crouch R. Minimal clinically important difference for change in 6-minute walk test distance of adults with pathology: a systematic review. *J Eval Clin Pract.* 2017;23(2):377–81.
17. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, Chaitman B, Eckel R, Fleg J, et al. Exercise standards for testing and training: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Vol. 104, *Circulation.* 2001. 1694–1740 p.
18. Wasserman K, Hansen JE SD. Protocols for exercise testing. second. Wilkins W and, editor. Philadelphia; 1994. 106 p.
19. Pollock M, Wilmore J. Exercise in health and disease: Evaluation and prescription for prevention and rehabilitation. Second. Philadelphia: Saunders C; 1990.
20. Rochester CL, Vogiatzis I, Holland AE, Lareau SC, Marciniuk DD, Puhan MA, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society policy statement: Enhancing implementation, use, and delivery of pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192(11):1373–86.
21. Boeselt T, Nell C, Lütteken L, Kehr K, Koepke J, Apelt S, et al. Benefits of High-Intensity Exercise Training to Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Controlled Study. *Respiration.* 2017 Apr 1;93(5):301–10.
22. Mccarthy B, Casey D, Devane D, Murphy K, Murphy E, Lacasse Y. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.*

2015;2015(2).

23. He GX, Li N, Ren L, Shen HH, Liao N, Wen JJ, et al. Benefits of different intensities of pulmonary rehabilitation for patients with moderate-to-severe COPD according to the GOLD stage: A prospective, multicenter, single-blinded, randomized, controlled trial. *Int J COPD*. 2019;14:2291–304.
24. Moore E, Newson R, Joshi M, Palmer T, Rothnie KJ, Singh S, et al. Effects of Pulmonary Rehabilitation on Exacerbation Number and Severity in People With COPD: An Historical Cohort Study Using Electronic Health Records. *Chest* [Internet]. 2017;152(6):1188–202. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.05.006>
25. Celli B, Cote C, Marin J, Casanova C, et al. The Body-Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity Index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2004;350(10):1005–12.
26. Cote CG, Celli BR. Pulmonary rehabilitation and the BODE index in COPD. *Eur Respir J*. 2005;26(4):630–6.
27. Hsieh MJ, Lan CC, Chen NH, Huang CC, Wu YK, Cho HY, et al. Effects of high-intensity exercise training in a pulmonary rehabilitation programme for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*. 2007;12(3):381–8.
28. Maltais F, Leblanc P, Jobin J, Bérubé C, Bruneau J, Carrier L, et al. Intensity of training and physiologic adaptation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(2):555–61.
29. Weisman IM, Weisman IM, Marciniuk D, Martinez FJ, Scirba F, Sue D, et al. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(2):211–77.
30. Pepin V, Saey D, Laviolette L, Maltais F. Exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease: Mechanisms of limitation. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis*. 2007;4(3):195–204.
31. Zainuldin R, Mackey MG, Alison JA. Optimal intensity and type of leg exercise training for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2011 Nov 9 [cited 2020 Feb 13]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008008.pub2>
32. Galera O, Grimal G, Bajon D, Darolles Y. Identification des freins à la prescription de la réhabilitation respiratoire pour les patients atteints de BPCO en médecine générale.

- Rev Pneumol Clin [Internet]. 2017;73(3):115–9. Available from:  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.pneumo.2017.03.002>
33. González-García M, Barrero M, Maldonado D. Limitación a la Tolerancia al Ejercicio en Pacientes con EPOC a la Altura de Bogotá (2.640 m). Patrón Respiratorio y Gasometría Arterial en Reposo y en Ejercicio Pico. Arch Bronconeumol. 2004;40(2):54–61.
  34. Penaloza D. Effects of High-Altitude Exposure on the Pulmonary Circulation Efectos de la exposición a grandes alturas en la circulación pulmonar. Rev Española Cardiol [Internet]. 2012;65(12):1075–8. Available from:  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2012.06.017>
  35. Vargas Pinilla OC. Ejercicio y entrenamiento en altura: Efectos fisiológicos y protocolos. Rev Ciencias la Salud. 2014;12(1):115–30.
  36. D.C. Serpa-Anayaa AMH-Q, Hernandez NL. La adherencia a los tratamientos de rehabilitación pulmonar: revisión exploratoria. Rehabilitación. 2021;55(2):138–52.
  37. Pierobon A, Bottelli ES, Ranzini L, Bruschi C, Maestri R, Bertolotti G, et al. COPD patients' self-reported adherence, psychosocial factors and mild cognitive impairment in pulmonary rehabilitation. Int J COPD. 2017;12:2059–67.
  38. Charlson , Pompei P, Ales k MR. a New Method of Classifying Prognostic in Longitudinal Studies: Development and validation. J Chronic Dis [Internet]. 1987;40(5):373–83. Available from:  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0021968187901718>
  39. Horowitz MB, Mahler DA. Dyspnea ratings for prescription of cross-modal exercise in patients with COPD. Chest [Internet]. 1998;113(1):60–4. Available from:  
<http://dx.doi.org/10.1378/chest.113.1.60>
  40. Borg GA V. Psychophysical bases of perceived exertion. Med Sci Sports Exerc. 1982;14(5):377-81. Vol. 14, Medicine and Science in Sports and Exercise. 1982. p. 377–81.
  41. Sanz J, Luis A, Carmelo P, Resumen V. Adaptación española del Inventario para la Depresión de Beck-II (BDI-II): 2. Propiedades psicométricas en población general The spanish adaptation of Beck's Depression Inventory-II (BDI-II): 2. Psychometric properties in the. CLÍNICA Y SALUD [Internet]. 2003 [cited 2020 Jan 26];14(3):249–80. Available from: <https://www.redalyc.org/pdf/1806/180617972001.pdf>

42. Ferrer M, Alonso J, Prieto L, Plaza V, Monsó E, Marrades R, et al. Validity and reliability of the St George's respiratory questionnaire after adaptation to a different language and culture: The Spanish example. *Eur Respir J*. 1996;9(6):1160–6.
43. Homma IK. Rehabilitation of the patient with respiratory disease. Cherniack NS, Murray DA HI, editor. New York; 1999. 355 p.
44. Ministerio de Salud y Protección Social. Intervenciones para un Programa de Rehabilitación Pulmonar [Internet]. Bogotá; 2016. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ENT/rehabilitacion-pulmonar.pdf>

Tabla 1.  
Descripción de los instrumentos utilizados para evaluar cada variable.

	<b>Instrumento</b>	<b>Escala</b>	<b>**MDIC</b>
<b>Clínicas</b>			
Comorbilidad	Charlson ajustado a edad (38).	* 0 a 37	No aplica
Disnea	Medical Research Council (mMRC) (39)(26).	*0, 1, 2, 3, 4	- 1 punto
Disnea ejercicio	Borg modificada (40).	*1 a 10	- 0.5
Sobrevida	Índice multidimensional de BODE (26). %VEF1, IMC, metros caminados (6mWT) y disnea mMRC.	* 0 a 10	- 1 punto Cambio de cuartil
<b>Psicosociales</b>			
Síntomas Depresivos	Beck II (Beck Depression Inventory-II "BDI") (41).	*0 a 63	- 9 puntos
Calidad de vida	SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) (42). Dominios: síntomas, actividad, impacto y puntaje global.	*0 a 100	- 4 puntos
<b>Funcionales</b>			
Capacidad funcional	Prueba de marcha de 6 minutos (6mWT) (16).	Metros	+ 30.5
Resistencia aerobia	Prueba "endurance".	Tiempo	+ 50%

\*A mayor puntaje, mayor alteración. MDIC: mínima diferencia importante clínicamente



Tabla 2.  
Características de los pacientes del grupo A: IEA 60%-80%  $VO_{2\text{pico}}$ .

Variables (n = 98)	Grupo A	Mujeres	Hombres
Sexo n (%)		47 (47.96)	51 (52.04)
Gold 1, n (%)	13 (13.27)	8 (8.16)	5 (5.10)
Gold 2, n (%)	51 (52.04)	27 (27.55)	24 (24.49)
Gold 3, n (%)	29 (29.59)	12 (12.24)	17 (17.35)
Gold 4, n (%)	5 (5.10)	0 (0)	5 (5.10)
Edad (años)	69.98 ± 7.56	68.43± 7.23	71.41 ± 7.65
Paquete/año (paquete/día x año)	41.79 ± 28.99	31.00 ± 21.46	51.74 ± 31.58
Índice de Charlson	4.10 ± 1.32	3.85± 1.37	4.33 ± 1.24
Índice de BODE	2.44 ± 1.76	2.26 ± 1.57	2.61± 1.92
Índice de masa muscular, IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25.76 ± 5.26	25.76 ± 5.67	25.76 ± 4.91
Disnea (mMRC)	1.95 ± 0.98	1.98 ± 0.79	1.92 ± 1.13
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	43.83 ± 7.98	44.53 ± 8.27	43.28 ± 7.80
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	52.96 ± 9.47	54.98 ± 9.66	51.35 ± 9.10
VEF <sub>1</sub> Post (Litros)	1.48 ± 0.53	1.36 ± 0.38	1.59 ± 0.63
VEF <sub>1</sub> Post (% predicho)	57.17± 17.44	61.79± 14.67	52.92± 18.80
VEF <sub>1</sub> /CVF	54.45 ± 11.14	57.34 ± 9.18	52.31 ± 12.29
Antecedente de IAM n(%)	20 (20.40)	7 (7.14)	13 (13.26)
Antecedente de cor pulmonale n(%)	13 (14.20)	3(3.06)	10 (10.20)
Antecedente de hipertensión pulmonar n(%)	22 (22.44)	7(7.14)	15 (15.30)
SO <sub>2</sub> medio ambiente (%)	86.29 ± 5.40	87.51 ± 4.70	85.16 ± 5.79
Oxígeno suplementario (horas)	9.97 ± 7.87	8.40 ± 8.47	11.41 ± 7.05
Distancia 6mWT (m)	459.23 ± 92.13	450.79 ± 83.51	467± 99.62
Predicho 6mWT (%)	77.9± 16.65	80.16 ± 15.20	75.06 ± 17.60
EFA Sin oxígeno suplementario n(%)	6 (6.12)	4(4.08)	2 (2.04)
EFA con FiO <sub>2</sub> entre 0. 24 y 0.36 n(%)	48 (48.98)	29 (29.59)	19 (19.39)
EFA con FiO <sub>2</sub> 0.40 n (%)	26 (26.53)	11 (11.22)	15 (15.31)
EFA con FiO <sub>2</sub> 0.50 n (%)	15 (15,31)	3 (3.06)	12 (12.24)
EFA con FiO <sub>2</sub> 1 n (%)	3 (3.06)	0 (0%)	3 (3.06)

Gold: clasificación de la severidad de la EPOC, Charlson: índice de comorbilidad ajustado a edad, BODE: índice multidimensional que Combina %VEF<sub>1</sub>, IMC, distancia 6mWT y disnea mMRC, PaO<sub>2</sub>: Presión arterial de Oxígeno, PaCO<sub>2</sub>: Presión arterial de bióxido de carbono, VEF<sub>1</sub> Post: Volumen Espirado Forzado en el primer segundo post broncodilatador, % VEF<sub>1</sub>Post: porcentaje del VEF<sub>1</sub>Post; VEF<sub>1</sub>/CVF<sub>1</sub>: relación VEF<sub>1</sub> post y Capacidad Vital Forzada en el primer segundo; IAM: infarto agudo de miocardio; SO<sub>2</sub>: saturación de oxígeno al 0.21 por oximetría de pulso. EFA: entrenamiento físico aerobio; FiO<sub>2</sub>: Fracción inspirada de oxígeno. Los datos se presentan en forma de media + DE ó número (%).

Tabla 3.  
Cambios observados en las variables del grupo A: intensidad: 60%-80% VO<sub>2pico</sub>

Variables	Antes	Después	Cambio	p
n= 98	Media ± SD	Media ± SD	Media ± SD	
<b>Síntomas</b>				
Disnea (mMRC)	1.95 ± 0.98	1.0 ± 0.90	- 0.95± 0.84**	0.0001*
Índice BODE	2.44 ± 1.76	1.62 ± 1.48	- 0.85± 1.06**	0.001*
Disnea (Borg/10)	2.78 ± 1.72	2.13 ± 1.35	- 0.64± 1.60 **	0.0001*
Fatiga (Borg/10)	2.09 ± 1.80	1.75 ± 1.38	- 0.38± 1.90	0.0001*
<b>Capacidad Funcional</b>				
Distancia 6mWT (m)	459.23 ± 92.13	530.82 ± 88.72	71.59±51.50**	0.0001*
Mets <sup>a</sup>	3.18 ± 0.44	3.50 ± 0.41	0.33 ± 0.29	0.0001*
VO <sub>2pico</sub>	11.13 ± 1,54	12.25 ± 1.43	1.15 ± 1.01	0.0001*
Prueba de "Endurance" <sup>nb</sup> (minutos)	7.05 ± 3.42	16.86 ± 9.72	9.82 ± 9.37 **	0.0001*
<b>Calidad de vida SGRQ</b>				
Síntomas	42.27±20.92	18.45 ± 17.40	-23.83± 18.84**	0.0001*
Impacto	30.98 ± 19.54	18.08± 13.47	-13.07± 14.80**	0.0001*
Actividad	59.11± 23.33	47.90 ± 22.62	-11.38 ± 15.78**	0.0005*
Total	41.71 ± 18.7	26.86 ± 14.36	-14.85 ± 12.33**	0.0001*
<b>Depresión Beck II</b>	8.33 ± 6.70	6.31 ± 5.63	-2.02 ± 5.49	0.032*
<b>Hospitalizaciones</b>				
	<b>Año previo</b>	<b>1 año después</b>		<b>p</b>
<b>Número (frecuencia)</b>				
Media ± SD	0.78 ± 0.95	0.28 ± 0.89	-0.50 ± 1.10	0.0001*
Mediana (IQR)	1.0 (8)	0 (0)	0 (1)	
<b>Días</b>				
Media ± SD	5.14± 7.44	2.84 ± 11.64	-2.31± 11.93.	0.0001*
Mediana (IQR)	2.0 ( 8)	0 (0)	0 (0)	

Pruebas de t student pareada, pruebas de rango emparejados de Wilcoxon y pruebas chi-cuadrado según la naturaleza de las variables. SD: desviación estándar, IQR: rango intercuartílico \*Significancia estadística: p≤ 0,05.\*\*Mínima diferencia clínicamente importante (MDIC): disnea Borg menos 0.5; fatiga menos 0.5; distancia C6M más de 31 metros; calidad de vida menos 4; "endurance" más del 50%. Mets<sup>a</sup>: índice metabólico. "Endurance"<sup>nb</sup>: Prueba de realizada con el 90% del trabajo máximo (Wmax.) alcanzado en la prueba incremental.

**Tabla 4.**  
**Características de los pacientes del grupo B. Intensidad: auto-limitada por síntomas**

<b>Variables (n = 65)</b>	<b>Grupo B</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Hombres</b>
Sexo n (%)		33 (50.77)	32 (49.23)
Gold 1, n (%)	11 (16.92)	9 (13.85)	2 (3.08)
Gold 2, n (%)	27 (41.54)	12 (18.46)	15 (23.08)
Gold 3, n (%)	20 (30.77)	9 (13.85)	11 (16.92)
Gold 4, n (%)	7 (10.77)	3 (4.62)	4 (6.15)
Edad (años)	74.71± 7.72	73.61± 7.61	75.84± 7.57
Paquete/año (paquete/día x año)	44.26 ± 33.59	39.89 ± 27.99	48.76 ± 38.47
Índice de Charlson	4.66 ± 1.11	4.33± 0.89	5.00 ± 1.22
Índice de BODE	3.26 ± 2.33	3,12 ± 2.46	3,47 ± 2.23
Índice de masa muscular, IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27.28± 5.13	27.29± 5.50	27.29± 5.50
Disnea (mMRC)	2.25± 1.05	2.06± 1.09	2.44± 0.98
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	45.33± 9.97	45.27± 9.36	45.39± 10.66
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	53.0 ± 10.45	52.32 ± 9.89	53.63 ± 11.07
VEF <sub>1</sub> post (Litros)	1.44 ± 0.66	1.29 ± 0.61	1.58 ± 0.68
VEF <sub>1</sub> post (% predicho)	59.45 ± 24.24	64.39 ± 28.48	54.34 ± 17.97
VEF <sub>1</sub> /CVF	55.77 ± 11.79	56.33± 9.94	55.19 ± 13.58
Antecedente de IAM n(%)	17 (26.15)	6 (9.23)	11 (16.92)
Antecedente de cor pulmonale n(%)	3 (4.61)	2 (3.07)	1 (1.5)
Antecedente de hipertensión pulmonar n(%)	17 (26.15)	5 (7.69)	12 (18.46)
SO <sub>2</sub> medio ambiente (%)	85.60 ± 4.69	85.97± 4.16	85.22 ± 5.21
Oxígeno suplementario (horas)	12.15 ± 8.53	10.58 ± 8.86	13.78 ± 7.99
Distancia 6mWT (m)	381.77±123.56	384.75± 149.52	378.69± 91.76
Predicho 6mWT (%)	69.3 ± 20.69	73.15 ± 24.69	65.31 ± 14.91
EFA Sin oxígeno suplementario n(%)	3 (4.62)	1 (1.54)	2 (3.08)
EFA con FiO <sub>2</sub> entre 0. 24 y 0.36 n(%)	25 (38.46)	17 (26.15)	8 (12.3)
EFA con FiO <sub>2</sub> 0.40 n (%)	28 (43.08)	12 (18.46)	16 (24.62)
EFA con FiO <sub>2</sub> 0.50 n (%)	7 (10.77)	3 (4,62)	4 (6.15)
EFA con FiO <sub>2</sub> 1 n (%)	2 (3.08%)	0 (0)	2 (3.08)

Gold: clasificación de la severidad de la EPOC, Charlson: índice de comorbilidad ajustado a edad, BODE: Índice multidimensional que Combina %VEF<sub>1</sub>, IMC, distancia 6mWT y disnea mMRC, PaO<sub>2</sub>: Presión arterial de Oxígeno, PaCO<sub>2</sub>: Presión arterial de bióxido de carbono, VEF<sub>1</sub> Post: Volumen Espirado Forzado en el primer segundo post broncodilatador; % VEF<sub>1</sub>Post: porcentaje del VEF<sub>1</sub>Post; VEF<sub>1</sub>/CVF<sub>1</sub>: relación VEF<sub>1</sub> post y Capacidad Vital Forzada en el primer segundo; IAM: infarto agudo de miocardio; SO<sub>2</sub>: saturación de oxígeno al 0.21 por oximetría de pulso. EFA: entrenamiento físico aerobio; FiO<sub>2</sub>: Fracción inspirada de oxígeno. Los datos se presentan en forma de media + DE ó número (%).

Tabla 5. Cambios observados en las variables del grupo B: Intensidad: auto-limitada por síntomas

<b>Variables</b>	<b>Antes</b>	<b>Después</b>	<b>Cambio</b>	<b>p</b>
n= 65	Media $\pm$ SD	Media $\pm$ SD	Media $\pm$ SD	
<b>Síntomas</b>				
Disnea (mMRC)	2.25 $\pm$ 1.05	1.49 $\pm$ 1.00	-0.75 $\pm$ 0.77	0.0001*
Índice BODE	3.26 $\pm$ 2.33	2.29 $\pm$ 2.02	-0.97 $\pm$ 0.88**	0.016*
Disnea (Borg/10)	3.10 $\pm$ 2.10	2.47 $\pm$ 1.36	-0.63 $\pm$ 2.15**	0.0001*
Fatiga (Borg/10)	2.86 $\pm$ 2.07	2.52 $\pm$ 1.66	-0.34 $\pm$ 2.20	0.0001*
<b>Capacidad Funcional</b>				
Distancia 6mWT (m)	381.77 $\pm$ 123.56	435.56 $\pm$ 121.3	53.79 $\pm$ 49.73**	0.0001*
Mets <sup>a</sup>	2.82 $\pm$ 0.58	3.06 $\pm$ 0.57	0.25 $\pm$ 0.26	0.006**
VO <sub>2</sub> pico	8.87 $\pm$ 2.03	10.71 $\pm$ 1.99	0.87 $\pm$ 0.91	0.0001*
Prueba de "Endurance" <sup>b</sup> (minutos)	No aplica	No aplica	No aplica	
<b>Calidad de vida SGRQ</b>				
Síntomas	41.64 $\pm$ 20.35	22.16 $\pm$ 16.14	-19.50 $\pm$ 16.94**	0.0001*
Impacto	33.00 $\pm$ 18.16	23.27 $\pm$ 16.43	-9.81 $\pm$ 10.44**	0.002*
Actividad	64.12 $\pm$ 23.64	53.68 $\pm$ 24.72	-10.46 $\pm$ 20.07**	0.017*
Total	43.84 $\pm$ 18.36	31.97 $\pm$ 16.20	-11.88 $\pm$ 11.21**	0.0001*
<b>Depresión Beck II</b>	10.29 $\pm$ 7.69	7.20 $\pm$ 5.13	-3.09 $\pm$ 6.00	0.02*
<b>Hospitalizaciones</b>				
	<b>Año previo</b>	<b>1 año después</b>		<b>p</b>
<b>Número (frecuencia)</b>				
Media $\pm$ SD	0.49 $\pm$ 0.73	0.25 $\pm$ 0.61	-0.25 $\pm$ 0.77	0.0137*
Mediana (IQR)	0 (1)	0 (0)	0 (1)	
<b>Días</b>				
Media $\pm$ SD	3.42 $\pm$ 8.52	2.15 $\pm$ 10.39	-1.26 $\pm$ 12.25	0.006*
Mediana (IQR)	0 (4)	0 (0)	0 (3)	

Pruebas de t student pareada, pruebas de rango emparejados de Wilcoxon y pruebas chi-cuadrado según la naturaleza de las variables. SD: desviación estándar, IQR: rango intercuartílico \*Significancia estadística:  $p \leq 0,05$ . \*\*Mínima diferencia clínicamente importante (MDIC): disnea Borg menos 0.5; fatiga menos 0.5; distancia 6M más de 31 metros; calidad de vida menos 4; "endurance" más del 50%. Mets<sup>a</sup>: índice metabólico.

Tabla 6. Selección del Modelo de regresión lineal múltiple, que establece los factores asociados a los resultados de distancia de la 6mWT post EFA.

	<b>Modelo 1</b> AIC: 1210.24 R:0.84	<b>Modelo 2</b> AIC: 1204.28 R:0.85	<b>**Modelo 3</b> AIC=1198.67 R:0.85
<b>Factores</b>	<b>p (95% IC)</b>	<b>p (95% IC)</b>	<b>p (95% IC)</b>
Intercepto	*0.028 (19.21 - 340.04)	*0.008 (49.32 - 323.17)	*0.001 (87.01 - 251.19)
6mWT inicial (metros)	*0.001 (0.77 - 0.93)	*0.001 (0.77 - 0.92)	*0.001 (0.78 - 0.92)
Intensidad de EFA	*0.030 (1.64 -32.76)	*0.026 (1.99 - 32.44)	*0.027 (1.89 - 31.70)
Edad (años)	0.160 (-1.67 - 0.27)	0.144 (-1.66 - 0.24)	0.1610 (-1.56 - 0.26)
Síntomas depresivos (BECKII)	0.216 (-1.88 - 0.429)	0.186 (-1.74 - 0.34)	0.1571 (-1.75 - 0.28)
Sexo	0.736 (-12.34 - 17.43)	0.722 (-12.04 - 17.34)	
SO <sub>2</sub> medio ambiente (%)	0.784 (-1.62 - 1.22)	0.759 (-1.61 - 1.17)	
VEF1 (%)	0.685 (-0.36 - 0.55)	0.639 (-0.28 - 0.45)	
VEF1/CVF1	0.967 (-0.83 - 0.79)		
CVRS (SGRQ)	0.888 (0.46 - 0.54)		
IMC (talla/peso <sup>2</sup> )	0.907 (-1.36 - 1.54)		

AIC: Criterio de Información de Akaike. R: Multiple R-squared; IC: Intervalo de Confianza

\*Significancia estadística  $p \leq 0.05$ . \*\* Modelo seleccionado según menor AIC

6mWT: Prueba de marcha de 6 minutos; EFA: Entrenamiento Físico Aerobio; SO<sub>2</sub> medio ambiente por oximetría de pulso; VEF1 (%): porcentaje esperado del Volumen Espirado Forzado en el primer segundo post broncodilatador, VEF<sub>1</sub>/CVF<sub>1</sub>: relación VEF<sub>1</sub> post y Capacidad Vital Forzada en el primer segundo; CVRS: Calidad de Vida Relacionada con la Salud; IMC: Índice de Masa Corporal

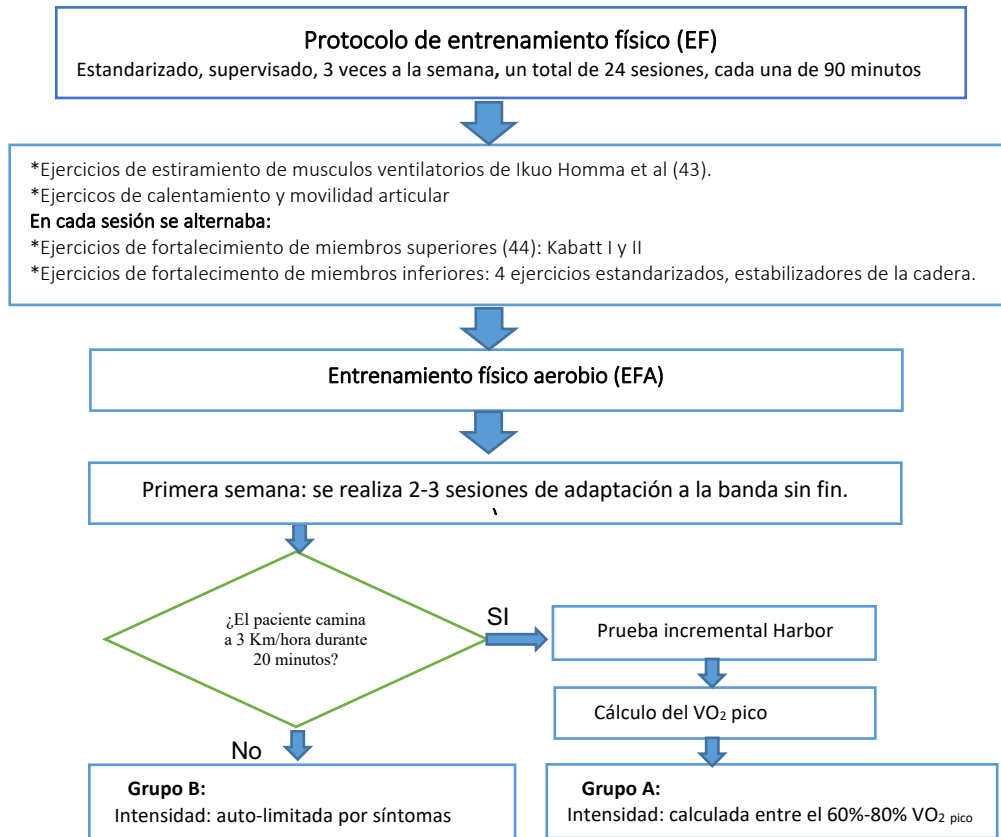


Figura 1. Protocolo de entrenamiento físico y proceso de asignación a cada grupo de intensidad aerobia según capacidad funcional evaluada en la primera semana de adaptación a la banda sin fin.

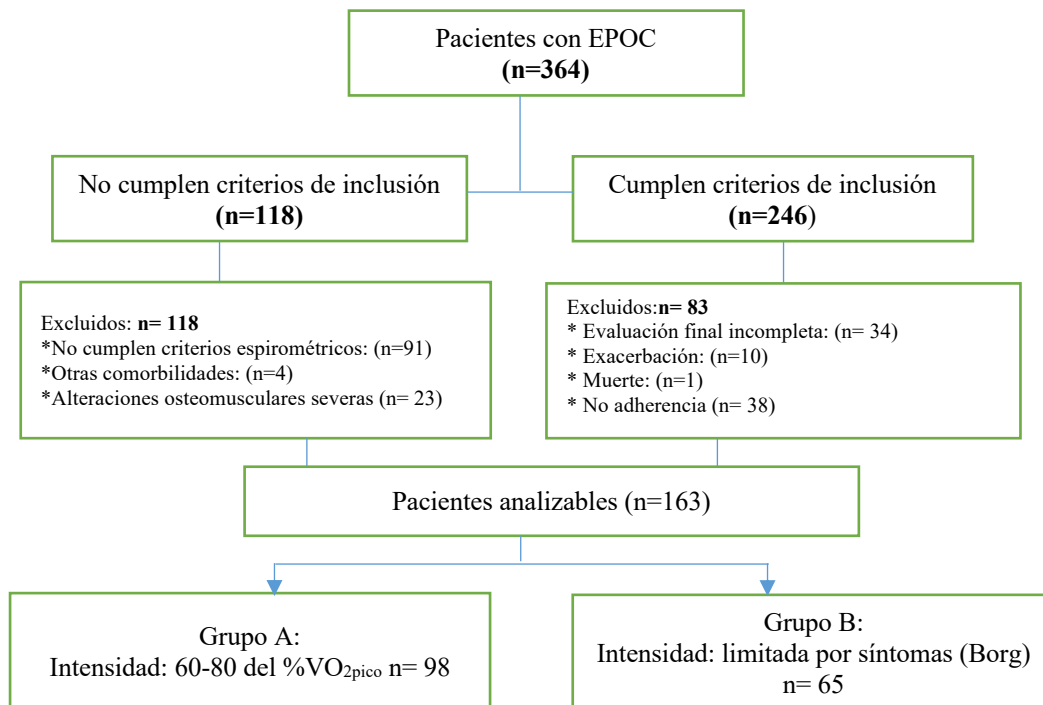
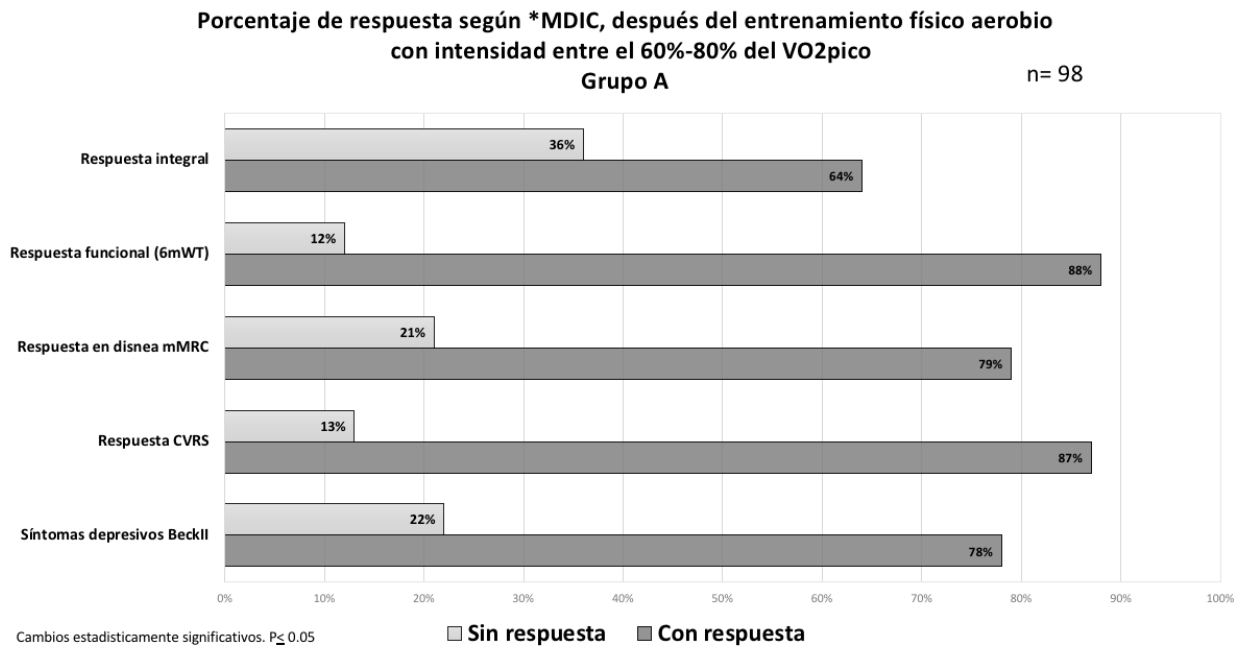


Figura 2. Flujoograma de ingreso de pacientes al estudio



\*MDIC: Mínima diferencia clínicamente importante

Figura 3. Grupo A: porcentaje de mejoría en cada variable según MDIC.

Respuesta integral: mejoría simultanea en disnea, distancia caminada en 6mWT y CVRS.

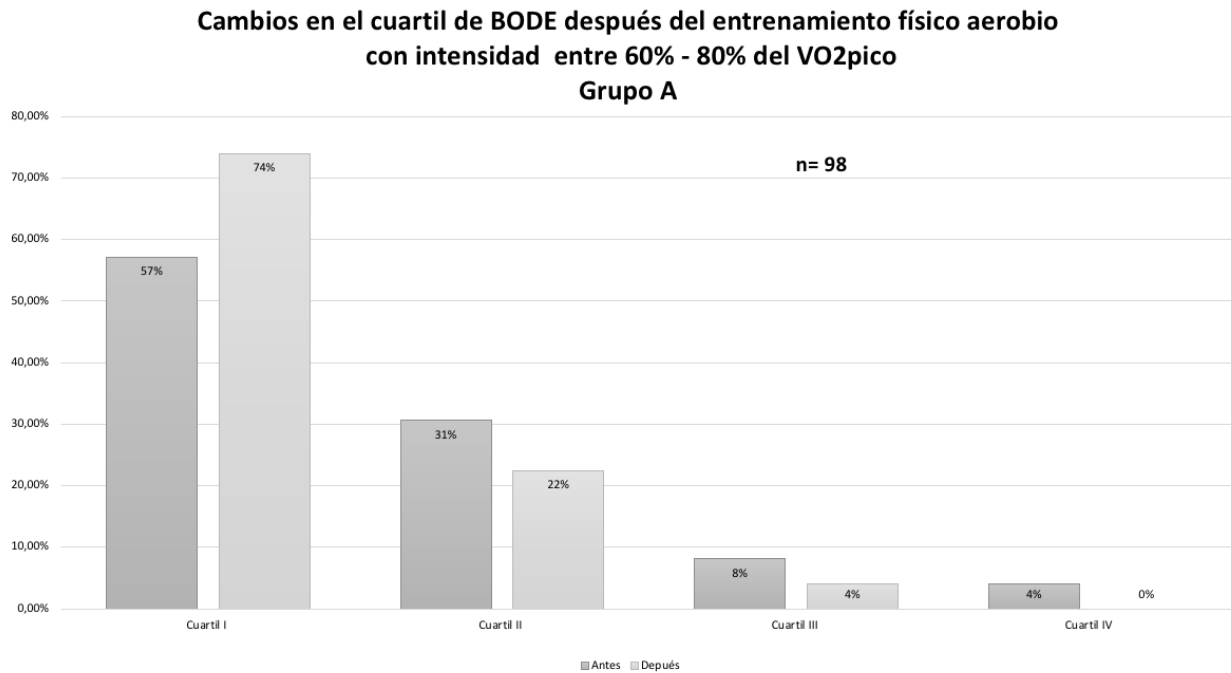
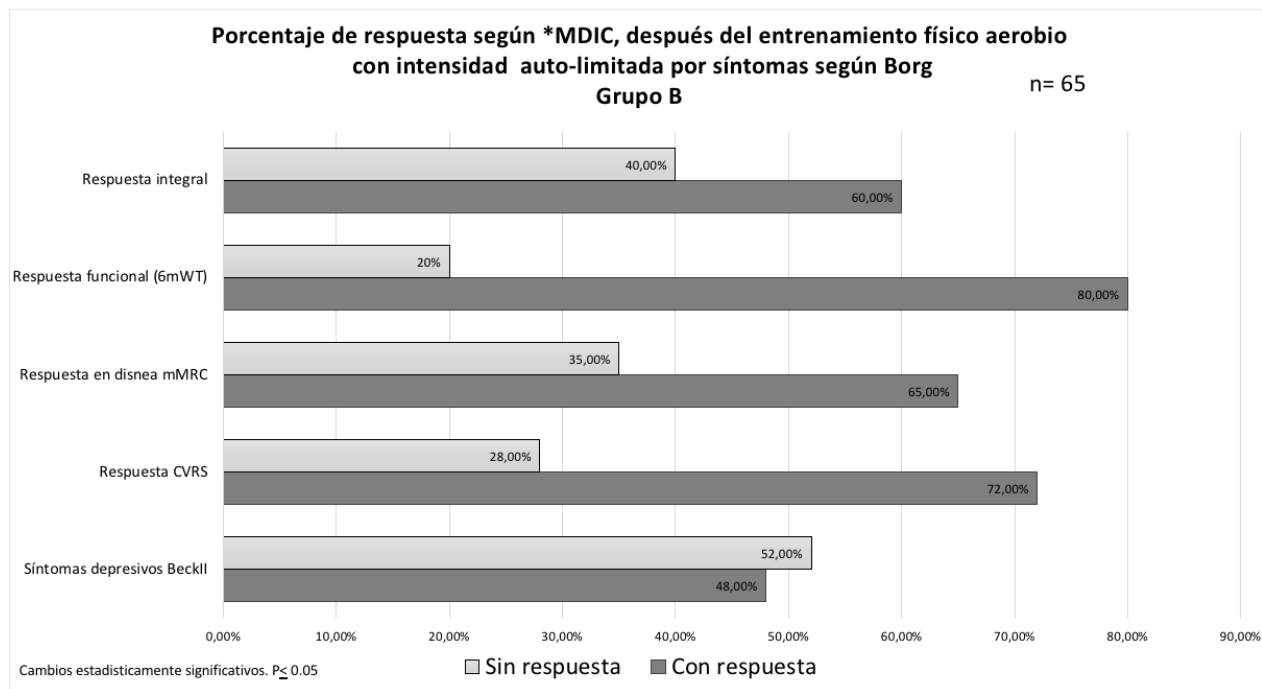


Figura 4. Porcentaje de cambios en el cuartil de BODE en el grupo A.



\*MDIC: Mínima diferencia clínicamente importante

Figura 5. Grupo B: porcentaje de mejoría en cada variable según MDIC.  
Respuesta integral: mejoría simultánea en disnea, distancia caminada en 6mWT y CVRS.

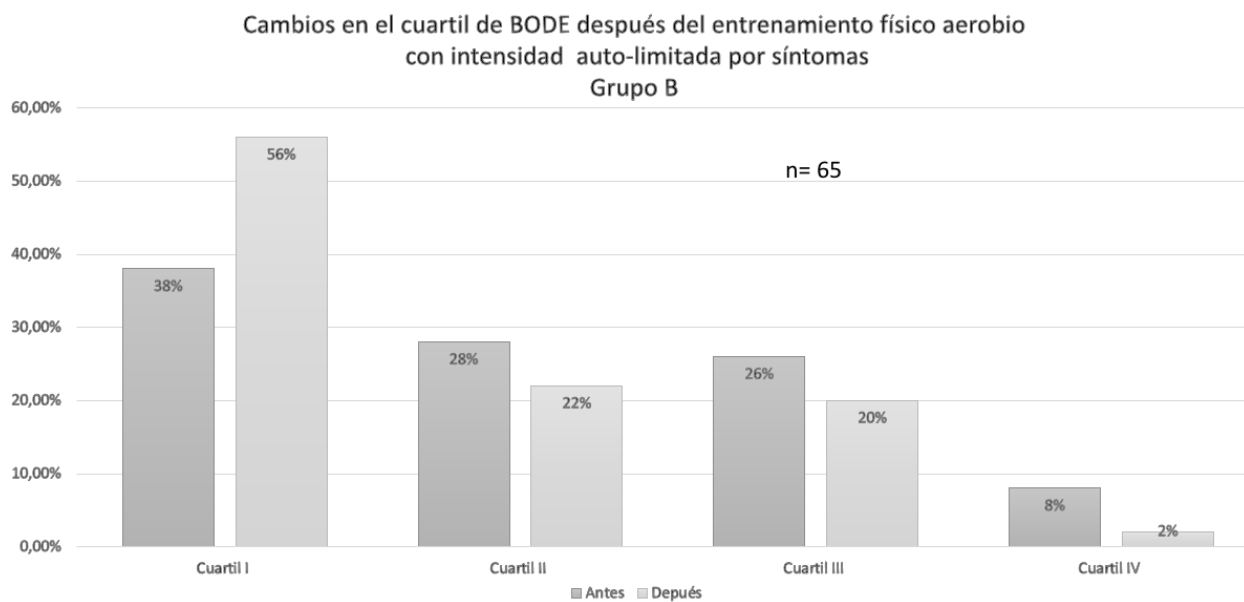


Figura 6. Porcentaje de cambios en el cuartil de BODE en el grupo B



