

# Impacto del cambio en la actividad física en diferentes indicadores de resultados en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)

CRISTÓBAL ESTEBAN GONZÁLEZ.

2018





# Impacto del cambio en la actividad física en diferentes indicadores de resultados en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)

CRISTÓBAL ESTEBAN GONZÁLEZ.

2018





# Impacto del cambio en la actividad física en diferentes indicadores de resultados en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)

Cristóbal Esteban González

2018

Tesis doctoral dirigida por:

Dr. José María Quintana López

eman ta zabal zazu



Universidad  
del País Vasco

Euskal Herriko  
Unibertsitatea



## **Agradecimientos**

Sin el excelente trabajo llevado a cabo por el equipo que trabaja en la EPOC en el hospital de Galdakao, esta tesis no sería una realidad. Por tanto, gracias a mis compañeros de respiratorio: Myriam Aburto, Javi Moraza, Amaia Aramburu, Alberto Capelastegui, Chente Basualdo, Susana Aizpiri y María Gorordo. Gracias a la unidad de investigación: Txema Quintana, Urko Aguirre e Inma Aróstegui.

Gracias a todos los miembros del servicio de respiratorio y de la unidad de investigación del hospital de Galdakao porque son copartícipes, también, de este trabajo.

También tengo que agradecer a las siguientes instituciones por la financiación de los proyectos de donde se derivaron estos artículos: Fondo de Investigación Sanitaria-FEDER (PI06/1010, PI06/1017, PI06/714, PI06/0326, PI06/0664, PI02/0510, PI97/0326), Departamento de Sanidad (2012111008, 200111002, 2005111008, 2012111008) y Departamento de Educación del Gobierno Vasco (IT620-13); RETIC REDISSEC (Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas) del Instituto de Salud Carlos III; y a la Comisión de Investigación del Hospital Galdakao-Usansolo (Galdakao, Bizkaia).

Gracias, de nuevo, Txema (Quintana), por insistir.

Gracias Iñaki (Zabalza), eres un amigo.

Gracias a todas las personas anónimas, y sus familias, que han colaborado en nuestros trabajos como pacientes.

Gracias a Jim Morrison que me ha acompañado muchas noches mientras tecleaba, aunque a veces me distrajesse de la tarea.

Y por qué no, a Zack y Vilma por esos paseos compartidos en los cuales ordenaba las ideas.





# ÍNDICE

<b>RESUMEN .....</b>	<b>9</b>
<b>ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL .....</b>	<b>21</b>
<b>DE LA ACTIVIDAD FÍSICA AL SEDENTARISMO: VISIÓN GENERAL.....</b>	<b>21</b>
<b>ACTIVIDAD FÍSICA.....</b>	<b>27</b>
<b>EFFECTOS BENEFICIOSOS DE LA ACTIVIDAD FÍSICA.....</b>	<b>28</b>
<b>MECANISMOS DE ACCIÓN DE LA ACTIVIDAD FÍSICA.....</b>	<b>31</b>
<b>ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA.....</b>	<b>37</b>
<b>VISIÓN GENERAL.....</b>	<b>37</b>
<b>ACTIVIDAD FÍSICA EN LA EPOC.....</b>	<b>39</b>
<b>CORRELACIÓN DE LA ACTIVIDAD FÍSICA EN LA EPOC CON OTRAS VARIABLES ...</b>	<b>43</b>
<i>Actividad física y Función Pulmonar.....</i>	<i>43</i>
<i>Actividad física y hospitalizaciones/exacerbaciones .....</i>	<i>45</i>
<i>Actividad física e inflamación.....</i>	<i>46</i>
<i>Actividad física y comorbilidades.....</i>	<i>46</i>
<i>Actividad física y calidad de vida.....</i>	<i>47</i>
<i>Actividad física y mortalidad.....</i>	<i>48</i>
<b>JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>49</b>
<b>HIPÓTESIS .....</b>	<b>51</b>
<b>HIPÓTESIS GENERAL.....</b>	<b>51</b>
<b>HIPÓTESIS ESPECÍFICAS .....</b>	<b>51</b>
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>53</b>
<b>OBJETIVO GENERAL.....</b>	<b>53</b>
<b>OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....</b>	<b>53</b>
<b>METODOLOGÍA .....</b>	<b>55</b>
<b>ARTÍCULO 1 .....</b>	<b>59</b>
<b>ARTÍCULO 2.....</b>	<b>71</b>
<b>ARTÍCULO 3.....</b>	<b>83</b>
<b>RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....</b>	<b>95</b>
<b>¿POR QUÉ ES IMPORTANTE ANALIZAR EL CAMBIO EN LA ACTIVIDAD FÍSICA EN LA EPOC? .....</b>	<b>95</b>
<b>CAMBIOS EN LA ACTIVIDAD FÍSICA Y CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD .....</b>	<b>97</b>
<b>CAMBIOS EN LA ACTIVIDAD FÍSICA Y HOSPITALIZACIONES .....</b>	<b>101</b>
<b>CAMBIO EN EL NIVEL DE ACTIVIDAD FÍSICA Y MORTALIDAD DESPUÉS DE UNA EXACERBACIÓN (MODERADA-SEVERA) .....</b>	<b>104</b>
<b>LIMITACIONES.....</b>	<b>108</b>
<b>APLICABILIDAD .....</b>	<b>109</b>
<b>LÍNEAS DE TRABAJO FUTURAS .....</b>	<b>109</b>
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>111</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>113</b>



## **RESUMEN**

La prevalencia de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) se sitúa alrededor del 10% de la población entre 40 y 80 años. Como causa de mortalidad se coloca en el 4º lugar del escalafón solo superada por la cardiopatía isquémica, los accidentes cerebro-vasculares y las infecciones del tracto respiratorio inferior, sin embargo, la única de ellas cuya mortalidad se estima que seguirá creciendo en los próximos años es la EPOC.

La actividad física se ha demostrado como un potente fármaco en la prevención primaria y secundaria de importantes resultados de salud. En este sentido, la actividad física debe ser entendida como un continuo que abarca desde actividad física intensa, por encima de 6 METs, hasta el sedentarismo, es decir, actividades por debajo de 1'5 METs y con tiempo de permanencia sentado importante. Dicho de otra forma, estaríamos hablando de diferentes niveles de actividad física y por tanto con diferentes consecuencias clínicas.

En el escenario actual conocido, en el cual los pacientes con EPOC realizan menor actividad que los controles sanos, y en el cual no está completamente aclarado las consecuencias de los cambios en la actividad física en los resultados de salud en estos pacientes, nos planteamos como objetivo general la evaluación del impacto del cambio en el nivel de actividad física en distintos resultados, en los pacientes con EPOC.

Este objetivo global se desarrolla en esta tesis a través de tres artículos científicos que incluían los siguientes objetivos específicos:

1. Determinar el impacto del cambio en el nivel de actividad física, caminar, en la calidad de vida relacionada con la salud en una cohorte de pacientes con EPOC captados en fase de estabilidad clínica, y seguidos durante 5 años.
2. Determinar el impacto del cambio de la actividad física, caminar, en la frecuencia de hospitalizaciones por exacerbación de EPOC, en una cohorte de pacientes con EPOC, captados también en fase de estabilidad clínica, y seguidos durante 5 años.
3. Determinar el impacto del cambio de la actividad física (entre la situación basal y dos meses después de acudir al servicio de urgencias o de haber ingresado), en el curso de una exacerbación moderada-severa de la EPOC, en la mortalidad en una cohorte de pacientes con EPOC seguidos durante 1 año.

En relación al diseño, se trata de estudios observacionales prospectivos, en dos de ellos los pacientes proceden de las 5 consultas de neumología de la OSI-Barrualde Galdakao, siendo reclutados en fase de estabilidad clínica. En el tercero, el estudio del cambio de la AF se planteó en el curso de una exacerbación de la EPOC y se estableció su relación con la mortalidad. Este último, se trata de un estudio multicéntrico español llevado a cabo en 16 hospitales, incluyendo pacientes que acudieron a un servicio de urgencia hospitalario por una exacerbación de la EPOC.

En cuanto a la selección de los pacientes, dentro de los criterios de inclusión en los estudios, el diagnóstico de EPOC venía establecido por la relación  $FEV1/FVC < 70\%$ . Además, debía de disponerse de un test de broncodilatación negativo. En los 2 estudios realizados en fase de estabilidad, esta debía de ser de al menos 6 semanas previas a la inclusión y los pacientes debían haber sido diagnosticados de EPOC al menos 6 meses antes, con la finalidad de que su estabilidad fuese real y el tratamiento que recibían estuviese estabilizado también.

Los criterios de exclusión se limitaron al deseo de no participar de los pacientes en el estudio o no querer firmar el consentimiento informado, o el no ser capaz de llevar a cabo alguna de las mediciones propias del estudio, como por ejemplo por enfermedades psiquiátricas o neurológicas o problemas de audición (cuestionarios o mediciones). En todos los casos, los pacientes firmaron un consentimiento para tomar parte en el estudio y todos los estudios fueron aprobados por la comisión de investigación y CEIC del hospital de Galdakao u órganos correspondientes cuando el estudio fue multicéntrico.

La actividad física en los 3 estudios fue medida mediante cuestionarios y se particularizó el estudio de la actividad física en caminar.

En cuanto a la metodología empleada, y más específicamente las herramientas de medición, en el estudio sobre el impacto en la calidad de vida se utilizaron 3 cuestionarios, 2 específicos para la EPOC, el Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) y el Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ) y 1 genérico, el Medical Outcomes Study Short Form (SF-36), todos ellos en sus versiones traducidas y validadas al español.

En el estudio sobre el impacto en las hospitalizaciones, estas fueron establecidas a partir de la revisión exhaustiva de la historia clínica de los pacientes.

El seguimiento en los 2 estudios mencionados previamente, fue de 5 años.

En el estudio llevado a cabo durante el evento de una exacerbación, los pacientes fueron seguidos durante 1 año.

Mientras se realizó el seguimiento de los pacientes no se llevó a cabo ningún tipo de intervención, de tal forma que los pacientes continuaron con los circuitos asistenciales establecidos para su enfermedad o el establecido durante una exacerbación.

En cuanto a los resultados de los 3 estudios:

1. Tomando como referencia los pacientes que durante todo el seguimiento del estudio se mantuvieron en niveles bajos de actividad física, aquellos pacientes que al inicio del estudio presentaban un nivel bajo de actividad física y que la incrementaron durante el seguimiento (pasaron a un nivel de actividad física moderado o alto) mejoraron significativamente sus puntuaciones en el SGRQ (15.9 puntos) y en el CRQ (8.7 puntos), es decir mejoraron su calidad de vida relacionada con la salud tanto estadísticamente como clínicamente.
2. En el estudio de las hospitalizaciones y la actividad física, aquellos pacientes que se mantuvieron durante todo el estudio en niveles bajos de actividad física presentaron un incremento en la tasa de exacerbaciones (OR 1.901; 95% intervalo de confianza 1.090-3.317). Aquellos que teniendo el nivel más alto de actividad física sufrieron un decremento de dicho nivel durante el seguimiento aumentaron la tasa de hospitalizaciones (OR 2.134: 59% intervalo de confianza 1.146-3.977).
3. En el tercer estudio que relacionó la mortalidad en el seguimiento con el cambio en el nivel de actividad física durante una exacerbación moderada-severa, el deterioro del nivel de actividad física demostró un OR entre 2.78 y 6.31, según el nivel del cambio en la actividad física, en el análisis multivariante.

En conclusión, en estos estudios se demostró una asociación entre el cambio en el nivel de actividad física en pacientes EPOC en fase de estabilidad clínica y dos resultados de salud importantes en la EPOC como son la calidad de vida relacionada con la salud y las hospitalizaciones. También se demostró asociación entre el cambio del nivel de actividad física durante un episodio de exacerbación moderada-severa de la EPOC y la mortalidad en 1 año.

## **ABSTRACT**

The prevalence of the Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) accounts for around 10% of the population between 40 and 80 years old. It ranks fourth as a cause of mortality only under the ischemic cardiopathy, cerebrovascular accidents (strokes) and lower respiratory tract infections. However, the only one whose mortality is estimated to keep on growing in the following years is COPD.

Physical activity has proved to be a powerful medicine in the primary and secondary prevention with important health-related outcomes. In this sense, physical activity must be considered as a continuum which ranges from intense physical activity above 6 METs to sedentarism, that is to say, activities below 1,5 METs and which imply long time sitting. In other words, we would be speaking about different levels of physical activity with different clinical consequences.

In the current scenario, where patients with COPD do less activity than their healthy peers, and where it is not completely clear which is the impact of physical activity on the health of those patients, our general objective is the assessment of the impact of the change in the level of physical activity of those patients in different outcomes on COPD patients.

This global objective is developed in this thesis through three scientific studies which included the following specific objectives:

1. Determine the impact of the change in the level of physical activity (walking) on the health-related quality of life of a cohort of COPD patients who were contacted in a phase of clinical stability and followed up for 5 years.
2. Determine the impact of the change in physical activity (walking) on the frequency of hospitalizations for COPD exacerbations in a cohort of COPD

patients who were also contacted in a phase of clinical stability and followed up for 5 years.

3. Determine the impact of the change in physical activity (between the baseline and two months after visiting the emergency unit or being admitted) in the course of a moderate-severe COPD exacerbation on the mortality rate of a cohort of COPD patients followed up for 1 year.

Regarding the design, they are prospective observational studies: In two of them the patients, who were contacted in their clinical stability phase, come from the 5 pneumology surgeries of the OSI Barrualde-Galdakao. In the third, the study of the change in physical activity was carried out during an exacerbation of the COPD and its relationship with mortality was established. The latter is a Spanish multicentric study carried out in 16 hospitals including patients who went to an emergency unit with a COPD exacerbation.

Regarding the selection of patients, within the inclusion criteria of the studies, the COPD diagnosis was established by the relationship  $FEV1/FVC < 70\%$ . Besides, the bronchodilator test had to be negative. In both studies carried out in the stability phase, this phase lasted at least 6 months prior to inclusion and patients were diagnosed with COPD at least six months before so that the stability should be real and the treatment they were getting should also be stabilized.

Exclusion criteria were limited to their unwillingness to participate or their refusal to sign the informed consent form or their inability to do any of the pertinent medical measurements due to psychiatric or neurological diseases or hearing impairment (questionnaires or measurements). In all the cases the patients signed a consent to take part in the study and all the studies were approved of by the research ethics committee of Galdakano or corresponding bodies when the study was multicentric. Physical activity in the three studies was measured through questionnaires and was reduced to walking.



Regarding the methodology and, more specifically, the measurement tools, 3 questionnaires were used in the study about the impact on the quality of life: 2 specifically for the COPD, the Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) and the Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ) y 1 generic questionnaire, the Medical Outcomes Study Short Form (SF-36), all of which were used in their translated, official Spanish versions.

In the study about the impact on hospitalizations, these were established from the revised clinical history of the patients.

The follow-up period in both studies previously mentioned was 5 years whereas in the one carried out during an exacerbation the patients were followed up for 1 year.

While the patients were being followed up no intervention was carried out, thus the patients continued with the care circuits established for their disease or the one established during an exacerbation.

Regarding the outcomes of the 3 studies:

1. Taking as a reference the patients who during the follow-up period had their level of physical activity low, those who increased it during the follow-up period (they changed to a moderate-high level of activity) significantly improved their scores in the SGRQ (15.9 points) and in the CRQ (8.7 points), that is, they improved their health-related quality of life both statistically and clinically.
2. In the study of hospitalizations and physical activity, those patients who kept low levels of activity the whole time showed an increase in the exacerbation rate (OR 1.901; 95% confidence interval 1.090-3.317). Those who having had the highest level of activity decreased such level during the follow-up period increased the hospitalization rate (OR 2.134: 59% confidence interval 1.146-3.977).

3. In the third study, which linked mortality in the follow-up to the change in the level of physical activity during a moderate-severe exacerbation, the worsening of the level of physical activity showed an OR between 2.78 and 6.31, depending on the level of change in the multivariate analysis.

In conclusion, these studies showed an association between the change in the level of physical activity in COPD patients in stability phase and two important outcomes in the COPD such as health-related quality of life and hospitalizations. It was also proved that there was an association between the change in physical activity during an episode of moderate-severe exacerbation of COPD and 1 year mortality rate.

## **LABURPENA**

Birikietako gaixotasun buxatzaile kronikoaren (BGBK) prebalentzia 40-80 urte bitarteko populazioan %10 ingurukoa da. Gaur egun, Espainia mailan 4<sup>o</sup> heriotza-kausa da, kardiopatia iskemikoa, iktusa eta arnas aparatuko infekzioen atzetik. Hala ere, etorkizunean heriotza-tasa igotzen jarraituko duen gaixotasun bakarra BGBK dela estimatzen da.

Ariketa fisikoa osasungarria da osasunarentzako, bai lehen zein bigarren mailako prebentzioan, eta uste honek gero eta oinarri zientifiko handiagoa du bere alde. Zentzu honetan, jarduera fisikoa bere osotasunean kontutan hartu beharra dago: sedentarismotik, 1.5 METetik beherako jarduerak eta denbora luzea eserita, jarduera fisiko handietara (6 MET-etik gorakoak). Hau da, jarduera fisiko maila desberdinak eta honen ondorio kliniko desberdinak.

Gaur egun, BGBK duten pazienteen jarduera fisiko maila pertsona osasuntsuena baino baxuagoa da eta ez dago argi zein den ariketa fisiko maila

aldatzearen eragina. Egoera honetan, gure helburu nagusia ariketa fisikoaren aldaketak BGBK pazienteen hainbat alorretan duen eragina aztertzea izan da.

Tesi honetako helburu nagusia hiru artikuluko zientifikoren bitartez garatua izan da, euren helburu espezifikoak honakoak izanik:

1. Jarduera fisiko mailaren aldaketak, BGBK pazienteen bizi kalitatean duen eragina zehaztu, gaixotasuna aldi egonkorrean egonda eta 5 urteko jarraipena burutuz.
2. Jarduera fisiko maila aldaketaren eragina zehaztu BGBK larriagotzearen ondoriozko ingresu ospitalarioetan. Kasu honetan ere, BGBK pazienteen barneratzea aldi egonkorrean izatea beharrezkoa zen eta 5 urteko jarraipenarekin.
3. BGBK larriagotze moderatu edo larri baten ondorioz, jarduera fisiko mailaren aldaketak heriotzean duen eragina zehaztu, urte bateko jarraipenean. Jarduera fisikoaren neurketa egoera basalean eta larrialdi-zerbitzuetara edo ingresu bat eduki eta 2 hilabeteetara egiten zen.

Disenuari dagokionez, behaketa-azterketa prospektiboak dira denak. Lehenengo 2 ikerketetan pazienteak OSI-Barrualdeko neumologia arloko 5 kontsultetatik aukeratuak izan ziren, gaixotasuna aldi egonkorrean egonda errekrutatutak zirelarik. Hirugarren ikerketan aldiz, gaixotasunaren larriagotze baten ondoriozko ariketa fisikoaren aldaketa aztertu eta heriotzarekin erlazionatu zen. Azken hau, Espainia mailako 16 ospitaletan burutu zen, BGBK larriagotze baten ondorioz larrialdi-zerbitzuetara joandako pazienteak hartuta.

Pazienteen aukeratze-prozesuari dagokionez, BGBK-ren diagnostikoa FEV1/FVC <70-n ezarri zen, proba bronkodilatadorea negatiboa izateko beharrezkin. Lehenengo bi ikerketetan, gaixotasunaren egonkortasun aldia inklusioa baino 6 aste arinagokoa izan behar zen eta BGBK-ren diagnostikoa

gutxienez 6 hilabete. Honen helburua, egonkortasuna ziurtatzea izan zen, bai gaixotasunean bai tratamenduan.

Baztertze-irizpideak honakoak izan ziren: ikerketan parte hartu nahi ez izatea edo baimen-informatua ez sinatzea eta ikerketako neurketaren bat burutzeko gai ez izatea gaixotasun mental, neurologiko edo entzumen arazoak (galdeketak edo neurketak) izateagatik. Kasu guztietan ikerketan parte hartutako paziente guztiek baimena sinatu zuten eta hiru ikerketak onartuak izan ziren ikerketa batzordea, Galdakao Ospitaleko CEIC eta estatu mailan beharrezkoak izan diren zerbitzuengatik.

3 ikerketetan jarduera fisikoa galdategien bidez neurtua izan zen, ikerketan intentsitate bajaran ibiltzean oinarrituz. Metodologia aldetik, jarduera fisikoa neurtzeko tresnak desberdinak izan dira. Lehenengo ikerketan, jarduera fisikoaren eragina bizi kalitatean ikertzen duena, 3 galdetegi erabili ziren (gaztelanieraz itzuliak eta balioztatuak): Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) eta Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ), biak BGBK gaixotasunean espazifikoak, eta Medical Outcomes Study Short Form (SF-36), galdetegi orokorra.

Bigarren ikerketan, ingresuak pazienteen historia klinikoaren berrikuspen sakon baten ondorioz ezarri ziren.

Aurreko 2 ikerketen pazienteen jarraipena 5 urtekoa izan zen. Hirugarren ikerketan aldiz, non larriagotze baten ondoriozko jarduera fisikoaren aldaketa ikertzen den, jarraipena urte batekoa bakarrik izan zen.

Pazienteen jarraipena egin zen bitartean ez zen inolako esku-hartzerik burutu, pazienteek osasun maila desberdinetan ezarritako jarraipen aholkuak eta tratamenduekin jarraituz.

3 ikerketen emaitzei dagokionez:

1. Ikerketaren jarraipenean, jarduera fisiko bazu batetik jarduera fisiko moderatu edo altu batera pasatutako pazienteek bizi kalitatearen hobekuntza bat izan zuten, bai kliniko zein estatistikoki esanguratsua: SGRQ (15.9 puntu) eta CRQ (8.7 puntu).
2. Jarduera fisiko bazuako pazienteetan gaixotasunaren larriagotze-tasaren igoera bat nabaritu zen (OR 1.901; %95 (1.090-3.317)), baita jarduera fisikoaren murrizketa izandako pazienteetan ere, ospitalizazio-tasa handituz (OR 2.134: %95 (1.146-3.977)).
3. Azken ikerketan, non larriagotze baten ondoriozko jarduera fisikoaren aldaketak heriotza tasan duen eragina aztertzen den, jarduera fisikoaren murrizketaren maila desberdinek heriotza arriskua handitu zuten OR 2,78 eta OR 6,31 bitartean.

Ondorioz, ikerketa hauetan BGBK pazienteen jarduera fisikoaren aldaketak bizi kalitatean eta ospitalizazioetan duen eragina eta larriagotze baten ondorioz emandako jarduera fisikoaren aldaketak heriotzean duen eragina egiaztatu da.



## **ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL**

### **De la actividad física al sedentarismo: visión general**

Sobre la importancia de la actividad física (AF) ya se tiene constancia desde hace más de 5.000 años en las antiguas civilizaciones china y griega (1).

Sin embargo, es en el siglo XX cuando aparecen los primeros estudios epidemiológicos relacionando AF y aumento del riesgo de padecer enfermedades cardio-vasculares. Fue J. Morris, en 1953, el autor del primer estudio epidemiológico que asoció la falta de actividad física con el riesgo de padecer enfermedades crónicas (2-4). En este estudio observacional se describía cómo los revisores de los autobuses de 2 pisos en el Reino Unido, tenían la mitad de riesgo de padecer enfermedad coronaria que los conductores de esos autobuses, lo cual se relacionó con la AF que llevaban a cabo los revisores durante su jornada laboral.

Por otro lado, en los últimos 100 años en los países desarrollados se ha producido un incremento de la esperanza de vida. Este incremento se traduce en hasta 30 años más de expectativa de vida en algunos países. Este aumento en la expectativa de vida va asociado a un incremento paralelo de la prevalencia de enfermedades crónicas.

Los factores asociados a este incremento en enfermedades crónicas no solo radican en el envejecimiento, sino también en un marcado cambio en los llamados hábitos de vida saludables, entre los cuales se incluye la inactividad física. De hecho, nuestra “composición” genética no ha variado sustancialmente a lo largo de los miles de años de existencia de la especie

humana como tal, pero sí y de forma drástica nuestra conducta, de tal manera que estando “hechos” para caminar, cazar, correr, huir, hemos pasado a permanecer inactivos durante la mayor parte del día, esto asociado a los hábitos de alimentación ha conducido a una pérdida de la denominada flexibilidad metabólica (5), la cual en su día ayudó a nuestra especie a sobrevivir y convertirse en especie dominante en el planeta (6). Visto desde la perspectiva de la medicina evolutiva de alguna manera se confirmaría la teoría de los “genes ahorrativos” de James Neel, que establece que estos genes hace 15 millones de años tendrían una misión protectora, favorecerían el almacenamiento de energía y ahora se han convertido en nuestros “enemigos” ya que constantemente almacenamos energía en forma de grasa, a través de un constante aporte de nutrientes, ausencia de fases de ayuno y falta de actividad física (7).

La OMS ha identificado a la inactividad física como el cuarto factor de riesgo de mortalidad general (8), hasta el punto que la inactividad física se ha convertido en un problema de salud pública en los países industrializados.

La AF debe ser entendida como un continuo con varios niveles de intensidad que abarca desde actividades de alta intensidad hasta el sedentarismo.

Aunque es cierto, como demostró Caspersen y cols en un estudio realizado en EE.UU., que la AF decae con la edad y especialmente por encima de los 75 años y para ambos sexos (9). El sedentarismo es un comportamiento muy generalizado en los países desarrollados. Estudios realizados con acelerómetros han demostrado que la población adulta emplea entre 8-9 horas, de las 15 que permanece en vigilia, en comportamientos que se etiquetarían como de sedentarios, es decir, realizando actividades entre 1.0 y 1.5 METs, como son estar sentado, tumbado o ver la televisión (10). Esto ha sido corroborado en otros estudios, en los cuales utilizando también mediciones objetivas se ha comprobado que los adultos adoptan una aptitud sedentaria el 55-70% del día (11-13).



Las estimaciones señalan que la inactividad física sería responsable de entre el 6 y el 10% de los casos de las denominadas enfermedades mayores no declarables (enfermedad coronaria, diabetes tipo 2, depresión, demencia, cáncer colorrectal y de mama) (14). Este insano hábito de la inactividad sería responsable del 9% de la mortalidad prematura (más de 5'3 millones de los 57 millones de muertes que se produjeron en el mundo en 2008 (15). De tal forma, que si se eliminase la inactividad física la expectativa de vida de la población mundial aumentaría en 0.68 años. Dicho de otra manera, la inactividad física se comporta como un factor de riesgo similar al tabaco o la obesidad. Puede parecer que este incremento de 0.68 años es escaso, sin embargo, hay que tener en cuenta que se refiere a la ganancia estimada tanto en personas activas como inactivas. Si únicamente se tuviese en cuenta las personas inactivas la ganancia sería mayor, de hecho, las estimaciones plantean que en EE.UU. la ganancia de las personas inactivas sería de entre 1'3-3'7 años a partir de la edad de 50 años si modificasen este hábito de inactividad. En otras regiones del mundo, como Asia, el incremento sería entre 2'6-4'2 desde la edad de 30 años (15).

Los beneficios de la AF se han establecido claramente, estimándose que la inactividad/sedentarismo supone el 9% de la mortalidad prematura (14), como ya ha quedado reflejado previamente.

El máximo exponente del sedentarismo en nuestra sociedad viene establecido por el tiempo que permanecemos sentados. En un metanálisis que incluyó 6 estudios con 595.086 participantes, se concluyó que cada hora adicional de permanencia sentado supone un incremento del 2% en la mortalidad por cualquier causa y esto después de ajustar por la AF (16). Si bien no se encontró una relación lineal, ajustando por múltiples factores de confusión, incluyendo la AF, se encontró una mortalidad por cualquier causa del 5% con cada hora de incremento del tiempo de permanencia sentado, en los adultos que lo estuvieron más de 7 horas/día. Sin embargo, para aquellos que permanecieron sentados menos de estas 7 horas no se puso de manifiesto

esta asociación (16). En este estudio también se demostró que el realizar AF atenuó parcialmente los efectos de permanecer sentado (16). Similares resultados se encontraron en un metanálisis sobre los efectos de ver la TV en la mortalidad. En este estudio se demostró un incremento de la mortalidad por cualquier causa del 13% por cada 2 horas de aumento en el consumo de TV (17).

En una revisión sistemática y metanálisis reciente que incluyó 14 estudios con 829.917 participantes, se encontró asociación independiente del sedentarismo con mortalidad por cualquier causa, mortalidad de causa cardio-vascular, mortalidad por cáncer (mama, colorrectal, endometrio y ovario), incidencia de enfermedad cardio-vascular, incidencia de cáncer e incidencia de diabetes mellitas tipo 2. La asociación más potente fue con incidencia con diabetes mellitas tipo 2 (HR agrupado, 1.910 [CI, 1.642-2.222]). El ajuste del modelo multivariante se hizo por edad, género, nivel educativo, estado civil, ingresos, situación geográfica de la vivienda, idioma, enfermedad crónica, ingresos previos, AF moderada- intensa, otros hábitos de salud. Cuando se analizaron los estudios que estudiaban conjuntamente el tiempo de sedentarismo, la AF y los resultados de salud, el tiempo de sedentarismo asociado a altos niveles de AF, presentaron un 30% menor riesgo relativo de mortalidad por cualquier causa (HR agrupado, 1.16 [CI, 0.84-1.59]) en comparación con los que tenían un nivel más bajo de AF (HR agrupado, 1.46 [ CI, 1.22-1.75]) (18).

Es decir, se evidencia una relación entre el nivel más bajo de AF, el sedentarismo, y mortalidad general y por otras causas. Lo que aún está por determinar es la relación en el binomio sedentarismo / AF, es decir, si manteniendo el mismo nivel de sedentarismo el aumentar el nivel de AF conlleva una disminución del riesgo de muerte. Parece que para obtener los máximos beneficios de salud habría que realizar AF y minimizar el tiempo de sedentarismo (tiempo que se permanece sentado).

En un estudio de la cohorte NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), en el cual se estudiaron 1677 participantes evaluados mediante un acelerómetro uniaxial, cuando se analizó el grupo que presentaba altos niveles de sedentarismo con niveles bajos de AF moderada-intensa encontraron un RR 15.39; 95% CI (4.86-48.70), para mortalidad de cualquier causa ajustado por edad y género. Sin que hacer mayor AF moderada-intensa manteniendo el mismo nivel de sedentarismo conllevara ningún cambio significativo en el riesgo de muerte (19).

Otros estudios han incidido en este aspecto, así en un estudio epidemiológico en el que se excluyeron pacientes con cáncer, infarto de miocardio, accidentes cerebro-vasculares y enfisema u otra enfermedad pulmonar, y se estudiaron 123.216 individuos, haciendo énfasis, mediante cuestionarios, en el tiempo que empleaban los participantes en permanecer sentados y en el nivel de AF (20), demostró que permanecer sentado más de 6 horas en el tiempo libre (fuera del tiempo de trabajo), respecto a hacerlo menos de 3 horas supuso un aumento de la mortalidad por cualquier causa del 40% en las mujeres y del 20% en los hombres, independientemente de la cantidad de AF realizada. La combinación de mayor tiempo sentado (>de 6 horas) y de menor AF (<24'5 MET-hora/semana) se asoció a un aumento de la mortalidad por cualquier causa del 94% y 48% respectivamente en mujeres y hombres, en comparación con aquellos que permanecieron menos tiempo sentados (<de 3 horas) y más activos (>de 52 MET-hora/semana). La asociación entre el tiempo de permanencia sentado y la AF se relacionó con la mortalidad cardio-vascular principalmente. En las mujeres el tiempo de permanencia sentado se asoció con mortalidad cardio-vascular y cáncer. Hubo otras causas de muerte asociadas tanto con el tiempo de permanencia sentado como con la AF y dentro de estas otras causas las respiratorias fueron las más frecuentes (22.7% en hombre y 20.4% en mujeres) (20).

En una revisión sistemática que incluyó 16 estudios prospectivos, de los cuales 13 disponían de datos sobre tiempo sentado, y que incluyó 1005791

participantes, de los cuales fallecieron 84.609 durante el seguimiento (entre 2 y 18 años), cuando se comparó el grupo de referencia (los que realizaban más actividad física >35.5 MET hora/semana y menos tiempo sentado <4 horas/día), la mortalidad fue un 59% mayor en el grupo, cuartil, con menos AF (<2.5 MET hora/semana y >8 horas/día sentado). Sin embargo, lo más destacable del estudio fue que en el grupo de mayor AF no hubo diferencia en la mortalidad con independencia del nivel de sedentarismo (tiempo sentado). Esto estaría planteando el hecho de que la AF intensa tendría un efecto protector contrarrestando el efecto deletéreo del sedentarismo (21).

Hay que destacar que ni en el estudio previamente mencionado, ni en los estudios previos mencionados en esta revisión se encontró correlación entre la AF y el tiempo de permanencia sentado.

En un estudio procedente de NHANES en el cual se analizaron 3702 pacientes, los cuales fueron controlados con un acelerómetro uniaxial y fueron seguidos durante una media de 6'35 años y en el cual fallecieron 697 participantes, utilizando un modelo de sustitución isotemporal de 30 minutos de sedentarismo por 30 minutos de AF ligera, demostraron una disminución de la mortalidad por cualquier causa, cardio-vascular y por cáncer. Cuando se sustituyó 30 minutos de sedentarismo por 30 minutos de AF moderada-intensa el riesgo de mortalidad por cualquier causa y mortalidad cardiovascular disminuyeron un 50 y un 65% respectivamente. Y cuando se sustituyó la AF ligera por la AF moderada-vigorosa la mortalidad por cualquier causa disminuyó un 42%. El ajustar por el diámetro de la cintura (es decir, ajustar por la obesidad) no modificó los resultados, dicho de otra manera, la obesidad no fue una variable intermedia en la asociación entre las variables comentadas. Cuando en el modelo se hizo un análisis de sensibilidad eliminando aquellos individuos que fallecieron en el primer año de seguimiento, los que tenían limitación en el movimiento, historia de diabetes o cáncer los resultados anteriores sólo se encontraron resultados estadísticamente significativos para la sustitución de tiempo de sedentarismo por tiempo de AF ligera y sólo para mortalidad cardio-

vascular. Este dato podría estar indicando un importante papel de la AF ligera en la prevención de las enfermedades crónicas (22).

A destacar en este estudio que la relación demostrada entre tiempo de sedentarismo y mortalidad se vio marcadamente atenuada al ajustar por la AF, a diferencia del estudio de Patel y col (20), siendo únicamente estadísticamente significativo en los individuos con baja AF, sugiriendo, por tanto, que la asociación era parcialmente dependiente de la AF.

Por tanto, la cuestión sobre la relación entre sedentarismo, mortalidad y AF, no está resuelta en la actualidad.

### **Actividad física**

Se ha definido la actividad física como cualquier movimiento corporal producido por la contracción de la musculatura esquelética que ocasiona un gasto energético por encima del gasto de energía basal.

La AF debe ser vista como un comportamiento poliédrico en el cual se incluye la frecuencia, la intensidad, el tiempo y el tipo de actividad, todos ellos componentes modificables que pueden ser utilizados para la evaluación y el diseño de potenciales intervenciones (23).

Las recomendaciones de AF a realizar en la población general, con peculiaridades en la infancia y en los ancianos (24), son: I) 30 minutos de AF de intensidad moderada, 5 días por semana; o bien II) 20 minutos de AF intensa 3 días por semana. Esta AF no es obligado realizarla sin pausa, ya que se ha demostrado igualmente eficaz fraccionada en tandas de 10 minutos.

Se puede definir AF moderada de varias formas. En general se admite como unidad de medida de la intensidad de la AF los METs (Metabolic Equivalents of Task). Los puntos de corte establecidos para definir AF moderada son

variables. En general se admite un punto de corte en actividades  $\geq 3$  METs con independencia de la edad (25) (22R; 23bis). Otra posibilidad es establecer un punto de corte según la edad, con un umbral de 4 METs para las personas hasta 65 años y 3.2 METs por encima de dicha edad (26).

### **Efectos beneficiosos de la actividad física**

La AF, no siendo un fármaco, posee muchas trazas que se corresponderían con un potente tratamiento farmacológico. Los beneficios de la AF se centran fundamentalmente en el área cardio-vascular.

Hay numerosos estudios epidemiológicos que han puesto en evidencia la relación inversa entre la enfermedad coronaria, la enfermedad cardio-vascular y la AF.

En una revisión sistemática, tras analizar 30 estudios prospectivos epidemiológicos, observacionales, que incluían aproximadamente 500.000 pacientes y en los cuales la AF fue evaluada mediante cuestionarios, se concluyó que las personas más activas (valorando cantidad e intensidad de AF) tenían una reducción del riesgo de padecer enfermedad coronaria del 30-35%, respecto a los menos activos. Aquellos que realizaban una AF moderada la disminución fue del 20-25%. Resultados similares se demostraron en referencia a la enfermedad cardio-vascular. Ciertamente es que la cuestión sobre la definición de AF moderada o intensa no estaba perfectamente delimitada (27).

La AF regular ha demostrado beneficios sobre la tensión arterial con descensos respecto a las cifras basales entre 2-5 y 1-4 mm Hg en la tensión arterial sistólica y diastólica respectivamente. Con respecto a la TA no se ha demostrado una relación dosis respuesta y los cambios son más manifiestos en las personas hipertensas con descensos que oscilan entre 6-8 y 5-6 mm Hg en la tensión sistólica y diastólica respectivamente (28).

De la misma manera se ha demostrado caídas de las cifras de lipoproteínas de no alta densidad de alrededor de 6 mg/dl y de las de baja densidad de entre 3-6 mg/dl (29).

Respecto a la sensibilidad a la insulina y el metabolismo de la glucosa, se ha demostrado que la AF mejora ambos, lo que no está establecido es la cantidad e intensidad física necesarias, ni si existe un efecto dosis respuesta. En este sentido la mayor parte de los estudios se centran en las recomendaciones de la cantidad e intensidad de AF establecidas por las guías, pero no se puede descartar, a la luz de los datos, que a mayor AF mejores resultados (30).

Respecto al peso se ha demostrado la existencia de una relación dosis respuesta entre AF y pérdida de peso, con significativas pérdidas de peso (-3%) y de grasa (-7%), diferencias que se establecían en el estudio STIRRIDE entre 2 actividades como correr 17 millas/semana o caminar o correr 11 millas/semana (31) (29R). Sin embargo, los estudios indican que la cantidad de AF a realizar para perder peso ha de ser el doble de los que indican las guías de AF, aproximadamente 26 MET hora/semana. Obviamente todo ello acompañado de la correspondiente intervención sobre los niveles de ingesta calórica.

Se han descrito efectos beneficiosos del ejercicio sobre otras esferas como la ansiedad (32) y la depresión (33, 34). Asimismo, se ha demostrado que la AF aumenta también la capacidad cognitiva (atención, velocidad de procesamiento, función ejecutiva y memoria) (35, 36).

Por encima de los 40 años ya comienzan a producirse cambios fisiológicos con pérdida de masa muscular hasta llegar a la sarcopenia, pérdida progresiva de masa ósea que llevará a la osteopenia y declinar de las capacidades cognitivas. En personas mayores se ha demostrado que la AF aumenta la masa ósea y previene el riesgo de caídas. Por tanto, la mejoría en estos

apartados acrecientan su importancia en las personas a medida que aumente la edad y especialmente en las más mayores.

De que las expectativas de vida han aumentado no hay duda, ahora bien, la cuestión es si lo han hecho a expensas de buena o mala salud. Por ello ha surgido el concepto de healthy life years (expectativa de vida libre de discapacidad). En 2014 esta expectativa se situaba en 61'4 años y 61'8 años respectivamente en el hombre y en la mujer. La evolución de este parámetro respecto a 2008 prácticamente no se ha modificado, incluso en algunos países europeos ha empeorado. Esto contrasta con el notable incremento de la expectativa de vida en Europa en los últimos años (37).

Los estudios establecen que realizar AF en relación a no hacerla puede suponer un aumento de la expectativa de vida de hasta 7 años más (38).

La relación directa y de dosis respuesta entre AF y mortalidad se ha demostrado en numerosos estudios como, por ejemplo, en el estudio Harvard Alumni Health Study en el cual tras más de 30 años de seguimiento de más de 14.000 alumnos de esta universidad se demostró esta relación (39).

También en un metanálisis se demostró que el aumento de la AF autoreferida se asociaba a una disminución en la mortalidad del 35% (40).

En todas las guías de recomendación de AF se hace énfasis, como no podía ser de otra forma, en la cuantía mínima de AF para obtener beneficios de salud. Sin embargo, no se plantea un umbral máximo de AF por encima del cual se perderían las propiedades beneficiosas de la AF. De hecho, la relación AF mortalidad que se definía como una curva en forma de "J" ha pasado a convertirse en una "U". Hay estudios epidemiológicos como el Copenhagen City Heart Study en el cual se estudió a 1.098 corredores ("joggers") y 3.950 no corredores sanos, durante 13 años. La conclusión a la que llegaron fue que los corredores extremos, aquellos que corrían a un ritmo de más de 7 millas/hora



(>12 METs), más de 4 horas por semana o más de 2'5 horas/semana 3 veces por semana, se perdía la capacidad protectora de la AF teniendo una mortalidad similar a los sujetos sedentarios (HR 1.97; 95% CI: 0.48-8.14). Sin embargo, aquellos corredores en un nivel ligero de AF (ritmo de 5 millas/hora -6 METs-, menos de 2'5 horas y menos de 3 veces/semana) tenían una menor mortalidad por cualquier causa que los sujetos sedentarios (HR 0.22; 95% CI: 0.10-0.47) (41). Por tanto, estos resultados y otro que han aparecido recientemente, obligan a replantearse la aseveración admitida hasta ahora de "más es mejor" referida a la AF.

### **Mecanismos de acción de la actividad física**

Tanto la AF como la realización de ejercicio confiere resiliencia a través de varios mecanismos: I) la AF serviría como un amortiguador del stress y de los procesos relacionados con el stress como son las enfermedades crónicas; II) optimizando las respuestas neuroendocrinas y fisiológicas a los factores de stress físico y psicosociales; III) favoreciendo el desarrollo de un estado antiinflamatorio; IV) aumentando la neuroplasticidad y el factor de crecimiento.

La actividad física regular combate los efectos deletéreos del envejecimiento y la inactividad mediante varias acciones:

La (in)AF determina la acumulación de grasa visceral y abdominal lo que origina alteraciones en el metabolismo de la glucosa y de los lípidos, es decir, resistencia a la insulina e hiperlipidemia (42).

Sobre el tejido adiposo, especialmente sobre la grasa visceral, la inactividad física determina la liberación de citoquinas proinflamatorias (IL-6 y TNF- $\alpha$ ) (43, 44). Por el contrario, la AF es capaz de disminuir el acúmulo de grasa visceral, reduciendo el tamaño de los adipocitos, aumentando el flujo sanguíneo, aumento de la función mitocondrial, facilitando la oxidación de ácidos grasos y disminuyendo el stress oxidativo (45). Además, la AF actuaría reduciendo la

inflamación de esta grasa y, por tanto, la producción de citoquinas proinflamatorias (46).

De hecho, niveles elevados de AF se asocian a niveles más bajos de IL-6 y PCR, incluso después de ajustar por IMC y el índice cadera-cintura (47).

De hecho, en modelos murinos se ha visto cómo el ejercicio disminuye la infiltración inflamatoria por macrófagos tipo M1 sustituyéndolos por el fenotipo M2 menos proinflamatorios (48). Además, la AF induciría la liberación de adiponectina y, por tanto, se activarían sus funciones antiapoptótica, antiinflamatoria y antioxidativa (49).

Sobre el músculo: Probablemente el mecanismo de acción más importante se centra en la estimulación de la actividad oxidativa mitocondrial y también estimulando la síntesis de nuevas proteínas, mejorando por tanto la masa y la función muscular. Además, la AF induce la liberación de diversas mioquinas en el músculo como la IL-6 que suprime la actividad de la IL-1 y del TNF- $\alpha$  (50).

Además, la IL-6 promueve la creación de un ambiente antiinflamatorio, aumentando la síntesis de citocinas antiinflamatorias (IL-10 y IL-inhibidora del receptor IL1) (51). Asimismo, la AF estimularía la expresión de la mioquina IL-15 que tiene capacidad anabólica (52).

Efectos antiinflamatorios: La AF, llevada a cabo de forma regular, disminuye los niveles de marcadores sistémicos de inflamación (PCR, IL-6, TNF- $\alpha$ , el receptor soluble 1 del TNF- $\alpha$ , el receptor soluble 2 del TNF- $\alpha$ ) y tanto en jóvenes como en personas mayores (53). Además, aumenta los niveles de citoquinas antiinflamatorias como la IL-10 o la adiponectina (54).

Los factores o señales subyacentes a estos mecanismos antiinflamatorios no están completamente entendidos a día de hoy.

La producción de IL-6 en el cerebro atenuaría la función inflamatoria del TNF- $\alpha$  atenuando la muerte celular (55). Además, la AF tiene efecto en el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHS), el sistema simpático y sistema inmune.

La AF regular potenciaría un perfil biológico más resiliente en contraste con las personas con baja AF.

Ante una situación de stress se activaría el eje HHS, el sistema nervioso autónomo y el sistema inmune. De tal forma que se produciría la liberación de cortisol por parte del HHS y catecolaminas por el sistema nervioso autónomo (56).

Lo cual coordinaría la respuesta por parte de otros sistemas como el cardiovascular, muscular y el sistema nervioso, preparando al organismo para luchar o huir. De esta forma se afrontaría la amenaza/stress y hecho ello, todo el sistema volvería a la situación de equilibrio u homeostasis (57).

La activación inicial de estos sistemas con la participación de los glucocorticoides y de las catecolaminas estimula la movilización de energía, aumenta la frecuencia cardiaca y la tensión arterial, estimula el estado de alerta y vigilancia (58).

Además, trabaja coordinadamente con el sistema inmune al cual coloca en una situación de preparación, en forma de una respuesta inflamatoria inicial.

Es fácil de entender la importancia de terminar, en el tiempo, con esta situación para evitar los efectos nocivos de la hiperexcitación neurológica, cardiovascular, metabólica e inflamatoria. De hecho, lo que sucede al inicio es que se produciría un ligero aumento de los niveles de glucocorticoides y crecientes de catecolaminas, los cuales favorecerían el paso de leucocitos desde las zonas de almacenamiento (bazo) a la circulación general. Si la situación de stress se mantiene aumentan los niveles de glucocorticoides lo

que ocasiona que las células inmunes se movilicen a las primeras líneas de defensa: piel, pulmón, tracto gastro-intestinal, mucosas... con el objeto de afrontar la inminente agresión. Si la estimulación se mantiene y continúa aumentando el nivel de glucocorticoides se pasa a una fase de inmunosupresión, en un intento de volver a la situación de homeostasis y de evitar una hiperrespuesta inmune. De hecho, en aquellas situaciones de stress crónico los altos niveles de glucocorticoides llevan a una mala adaptación inhibiendo determinados aspectos de la inmunidad (celular/humoral). Determinando que el sistema inmune se convierta en ineficiente a la hora de luchar contra las infecciones o el cáncer. Por otro lado, también puede suceder que este estado mantenido de inflamación determine la aparición de un proceso inflamatorio (enfermedades crónicas) (59-61).

Es la permanente activación del sistema descrito lo que puede conducir a la desregulación del mismo. El ejercicio por debajo del 50% de la máxima capacidad de ejercicio apenas activa este sistema, mientras por encima del 70% pone en marcha todos los mecanismos anteriormente explicados (62).

Además, la AF frena la respuesta innata y estimula el sistema adaptativo. También modula el sistema inmune reduciendo el número de monocitos CD14 y CD16 (63), aumenta el número de células T (CD4, CD25) (64), disminuye el número de macrófagos del fenotipo más inflamatorio M1 al menos proinflamatorio M2 (65), hace prevalecer los antiinflamatorios T helper 2 sobre los proinflamatorios T helper 1 (66), disminuye la proteína quimiotáctica del monocito (MCP-1) (67) y la expresión el toll-like-receptor en la superficie del monocito (68).

También la AF tendría potencial influencia en los mecanismos de reparación de las proteínas. Así, las "Heat shock proteins" son las encargadas de regular el plegamiento y reparación de las proteínas dañadas y por tanto tienen un efecto antiinflamatorio. Numerosos estudios han demostrado que la AF es capaz de

favorecer la expresión de estas proteínas en el músculo esquelético, sangre, corazón y arterias humanas (69).

Además, la AF actuaría en las células endoteliales a través de la modulación de ICAM-1, NF- $\kappa$ B, MAPK y COX2 (70).

A través de todo este entramado de mecanismos, acciones y mediadores la AF llevaría a cabo su papel “terapéutico” mejorando la salud y previniendo el desarrollo de enfermedades crónicas. La AF supone un fascinante modelo sobre cómo una intervención, en principio simple, aporta beneficios multisistémicos. La AF simultáneamente activaría muchos sistemas que a su vez se regularían entre ellos, de tal forma que todo el organismo volvería a un nivel funcional más alto. Dicho de otra manera, la AF ofrece un modelo de intervención que casa perfectamente con un problema sistémico complejo (envejecimiento, comorbilidad, fragilidad) los cuales no son más que la expresión del deterioro de distintos sistemas a distintos niveles (genético, epigenético, mitocondrial, metabólico, hormonal e inmunológico).



## **ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA**

### **Visión general**

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es una de las enfermedades paradigmáticas de la patología respiratoria.

La EPOC es una enfermedad altamente prevalente en nuestro medio con cifras que se sitúan entre el 9-10% de la población general entre 40 y 80 años (71, 72).

Estimaciones realizadas alrededor del año 2000 y con una perspectiva de 20 años consideraron que en esta fecha la EPOC se convertiría en la 3ª causa de mortalidad y en la 5ª causa de discapacidad ajustado por años de vida (73).

Las repercusiones clínicas que genera la enfermedad, en los pacientes que la padecen, no quedan limitadas únicamente a una importante mortalidad, sino que abarca otros aspectos como son las limitaciones de la vida diaria, tendencia al sedentarismo, pérdida de la calidad de vida y agudizaciones de la enfermedad que pueden acabar en una hospitalización, incluso en un ingreso en una unidad de cuidados intensivos sometido a ventilación mecánica invasiva, lo cual agravará las condiciones comentadas inicialmente entrando en un círculo vicioso que acaba con la muerte prematura de estos pacientes.

La probabilidad de que las condiciones y circunstancias previamente mencionadas sucedan depende de diversos factores de la enfermedad y del individuo. De aquí el interés, a día de hoy no resuelto, de clasificar a los pacientes con EPOC.

Realmente, agrupar a los pacientes con EPOC ha sido una vieja aspiración desde el siglo pasado donde se hablaba de la presencia básicamente de 2 fenotipos, como eran el “soplador rosado” y el “congestivo azul”, expresiones que reflejaban los 2 fenotipos básicos con los que a día de hoy seguimos funcionando, la bronquitis crónica y el enfisema (74).

Recientemente, a raíz de la puesta en evidencia de que la EPOC es una enfermedad heterogénea (75), el interés por clasificar la EPOC se ha incrementado apareciendo etiquetas en forma de grupos de enfermedad (76), fenotipos (77), niveles de gravedad (78) y clústeres de pacientes (79-80), todos ellos en un intento de mejorar el proceso de cuidados, y también mejorar el pronóstico (riesgo de futuros eventos -exacerbaciones/hospitalizaciones- y mortalidad), yendo hacia una medicina personalizada y de precisión.

En este proceso de clasificación de los pacientes han ido apareciendo factores /variables que han sido señaladas como actores importantes en este proceso. De tal forma que la función pulmonar (FEV1) ha ido perdiendo su papel de actor único y principal para clasificar y establecer un pronóstico en estos pacientes. A la vez, otras variables como los síntomas (disnea, tos, expectoración), factores fisiológicos (índice de masa corporal, composición corporal, masa muscular), la función pulmonar y muscular (grado de atrapamiento aéreo, capacidad de difusión, fuerza muscular), factores de imagen (proporción de enfisema en el TAC, presencia de calcificación coronaria), capacidad de esfuerzo (test de sentarse-levantarse, test de marcha de 6 minutos o consumo de O<sub>2</sub> en la prueba de esfuerzo), la calidad de vida, el padecer exacerbaciones u hospitalizaciones y la presencia de enfermedades asociadas (comorbilidades), se han demostrado como potenciales predictores del pronóstico en los pacientes con EPOC, tanto de forma individual como agrupadas componiendo escalas multidimensionales de evaluación.

En este escenario, la AF se ha demostrado como un factor clave en la EPOC, también en el pronóstico de los pacientes con EPOC, incluso habiendo sido



incluido como factor en alguno de los índices pronósticos multidimensionales de la EPOC (Health Activity Dyspnea Obstruction score, Health Activity Dyspnea Obstruction Age Hospitalization score) (81, 82).

### **Actividad física en la EPOC**

Ya ha sido comentado el porqué la AF es un factor clave en la salud. Siéndolo así en la población general, también lo es específicamente en los pacientes con EPOC, debiéndose entender en la actualidad la AF, como uno de los puntos clave en distintos aspectos de la enfermedad.

En términos generales podríamos comenzar diciendo que los pacientes con EPOC llevan a cabo menos AF que los controles sanos. Existen varios trabajos que abordan este tema.

Pitta y cols demostraron en una cohorte de 50 pacientes con EPOC (FEV1 43% y edad media 64 años), en los cuales utilizó un acelerómetro triaxial, una disminución del 46% en el tiempo de caminar y un 35% menos en el tiempo de permanencia en bipedestación, que los sujetos sanos, mientras que el tiempo tumbado y sentado eran un 200% y un 22% mayor respectivamente (83). Los pacientes con EPOC, además de caminar menos, caminaban un 25% más lento que los controles sanos, es decir, la intensidad del movimiento fue menor (83).

Además, la AF está disminuida en los estadios más leves de la enfermedad. Esto está fundamentado en el trabajo de Watz y cols, los cuales en un estudio trasversal que incluyó 170 pacientes y en el cual se midió la AF mediante acelerómetro biaxial, y en el que se incluyó un grupo de pacientes con bronquitis crónica y sin obstrucción como controles, midiendo la AF por pasos/día o por el nivel de AF (84), demostraron como a mayor deterioro de la función pulmonar (estadios de GOLD), mayor grado de disnea y mayor gravedad de la enfermedad (índice BODE), y fundamentalmente mayor caída

de la AF. Comparado con los pacientes con bronquitis crónica esta disminución de la AF se ponía de manifiesto desde el grado de disnea 1, GOLD estadio II y BODE 1. De tal manera que el mejor predictor de pacientes muy inactivos (grado de AF<1.40) fue la clasificación GOLD (85).

Trousters y cols en un estudio con 70 pacientes (FEV1 54%) y utilizando acelerómetros encontraron que los pacientes EPOC realizaban menos AF que los controles sanos (pasos/día 5584 +- 3360 vs 9372 +- 3574; p <0.0001). Los pacientes EPOC, además, realizaban un 36% menos de actividades de intensidad moderada (entre 3.6 y 6 METs), también realizaban un 50% menos de actividades ligeras (hasta 2.5 METs) que los controles y un 34% menos en actividades intensas (por encima de 6 METs). Analizado por estadios de GOLD la significación estadística se alcanzó a partir del estadio II, lo cual coincide con el estudio de Watz y cols (85). En todos los estadios de GOLD se demostró un menor número de pasos (13%, 29%, 51%, 71% en los estadios I, II, III y IV respectivamente) que los controles, y también menor tiempo de AF (47%, 59%, 69%, 78% en los estadios I, II, III y IV respectivamente). Es decir, que no solamente realizaban menor AF sino que a mayor severidad de la enfermedad medido por el grado de obstrucción menor AF. En este estudio la correlación que encuentran entre la función pulmonar (FEV1%) y la AF fue débil (86).

Dando un paso más, la disminución en la AF ha sido demostrada en pacientes con EPOC de reciente diagnóstico (87). Se trataba de pacientes con grados de obstrucción leve-moderada y que no habían necesitado utilizar los recursos sanitarios previamente al diagnóstico de EPOC. Esto mismo se ha demostrado también incluso en pacientes EPOC en estadios pre-clínicos (pacientes fumadores diagnosticados en el curso de un programa de cribado de cáncer de pulmón y que no requerían tratamiento para la EPOC) (88).

De tal manera que, en un trabajo de revisión en el cual únicamente se incluyeron artículos en los cuales se había realizado una medición objetiva de la AF, fundamentalmente acelerómetros, se concluyó que la AF en los

pacientes con EPOC está disminuida un 57% en duración, un 56% en los pasos y un 75% en intensidad (89). Esto implica la existencia de una asociación entre la EPOC y la limitación en la AF. Además, según esta revisión, lo que más se afectaría sería el tiempo dedicado a la AF, y no tanto la intensidad de la AF (89), esto último ha sido posteriormente puesto de manifiesto en otro estudio en el que se utilizaron también acelerómetros (90). Sería como si los pacientes con EPOC, a medida que aumenta la gravedad de la enfermedad, intentarían hacer las actividades lo antes posible, para evitar el disconfort (disnea) producido por la realización de AF. Esto tendría implicaciones en el patrón de AF de los pacientes con EPOC, como veremos más adelante (90). Por otro lado, como los autores del estudio admiten, los valores tomados para calcular esos porcentajes eran valores medios con desviaciones estándar muy amplias y no solo en los EPOC, sino también en los controles, quizás poniendo de relieve cómo de importante es el componente individual en la realización de la AF (89). Esta revisión tiene otras limitaciones en el sentido de que incluye estudios de rehabilitación, algunos de ellos con cohortes con un escaso número de pacientes (89).

La AF en los EPOC, por tanto, está disminuida respecto a los controles. Otra cuestión es si se ajusta el nivel de AF a las recomendaciones de las guías.

De hecho, muchos de los pacientes con EPOC no alcanzan las recomendaciones que establecen las guías respecto a la realización de AF (24-26). En el estudio de Donaire-González y col (PAC-EPOC) que incluyó 177 pacientes (FEV1% 52%, edad media 71 años) y en el cual se usó un acelerómetro, se demostró que el 25% de los pacientes cumplía las recomendaciones de las guías respecto a la cuantía de AF a realizar (30 minutos consecutivos de AF moderada al menos 5 días), sin embargo, cuando se incluían los episodios de actividad más cortos (periodos de al menos 10 minutos con una intensidad >1.4 METs), el 50% de los pacientes del estudio cumplía las recomendaciones (90).

En otro estudio transversal realizado con 73 pacientes con EPOC (FEV1% 40% y edad 65 años de media) reclutados antes de ser incluidos en un programa de rehabilitación, utilizaron 2 acelerómetros durante 2 días consecutivos en un periodo de 12 horas/día. Definieron AF moderada con distintos puntos de corte según la edad de los pacientes (clásicamente se utiliza el punto de corte de 3 METs) (91).

Encontraron que existían diferencias entre el tiempo que dedicaban a caminar y el tiempo en el que realizaban una AF al menos moderada (53 vs 12 minutos,  $p=0.0001$ ). De hecho, el 84% de los pacientes caminaba más de los 30 minutos indicados en las guías de AF, sin embargo, sólo el 29% alcanzó la recomendación de los 30 minutos de AF al menos moderada. Dicho en otras palabras, sólo el 23% del tiempo total invertido en caminar, tenía una intensidad moderada. La correlación entre el tiempo total caminado y el tiempo caminado con una intensidad al menos moderada fue modesta, aunque significativa ( $r=0.52$ ;  $p<0.0001$ ). La pregunta obligada sería si en los pacientes con EPOC son necesarias las 2 premisas, caminar 30 minutos y con un nivel de AF al menos moderado para lograr beneficios de salud. La AF al menos moderada mostró correlación, aunque débil, con el test de marcha de 6 minutos ( $r=0.33$ ), con el FEV1% ( $r=0.34$ ) y con el IMC ( $r=0,25$ ). No se encontró correlación con el índice BODE (91).

Resulta de interés el trabajo de Donaire-González y col en el cual trataron el tema de los patrones de AF de los pacientes con EPOC. Encontraron que el 98% de sus pacientes (177 pacientes, FEV1 52%) realizaba actividad episódica (episodios de actividad más cortos, periodos de al menos 10 minutos con una intensidad  $>1.4$  METs) diariamente y que el 57% de su AF la realizaban de forma episódica. La mediana diaria de episodios de AF de cualquier intensidad fue de 4.4 y de 2.6 cuando se refería a AF de intensidad moderada-intensa. La mediana de duración de estos episodios fue de aproximadamente 20 minutos con independencia de su intensidad. La frecuencia de los episodios de AF y el tiempo total de los episodios iba disminuyendo a medida que aumentaba la

gravedad de la enfermedad (90). Como dato a destacar en este estudio el 60% de los pacientes cumplían con las indicaciones de AF a realizar que establecen las guías.

### **Correlación de la actividad física en la EPOC con otras variables**

En la actualidad, y en términos generales, podríamos decir que no está claramente establecido cuáles son los determinantes de la AF (entendiendo por determinante aquel o aquellos factores que son capaces de provocar un cambio en una condición de salud). Esta falta de evidencia se debe a una plétora de trabajos transversales que limitan la posibilidad de determinar si una variable es un determinante o un resultado (92).

De hecho, y dado que la mayor parte de los estudios son transversales, algunas de las variables que veremos a continuación en unos estudios son consideradas determinantes de la AF, mientras que en otros aparecen como resultados. La realidad es que otros estudios plantean la bidireccionalidad de la relación. Es en la relación con la mortalidad y con las exacerbaciones donde los estudios son de mejor calidad (moderada calidad) y con resultados más claros en cuanto direccionalidad de los mismos (92).

La disminución del grado de AF se ha relacionado con el decremento de la función pulmonar (93), pérdida de masa muscular en las EEII (94), menos tolerancia al ejercicio (95) y mayor tasa de hospitalizaciones (96).

### ***Actividad física y Función Pulmonar***

En general, lo que se ha medido para evaluar esta relación ha sido la función pulmonar en reposo y fundamentalmente el FEV1.

Así, Schönhofer y cols en un estudio que incluía 25 pacientes con EPOC (FEV1% 47%, edad 56 años de media), encuentran una correlación positiva

entre los pasos/día caminados y el FEV1% ( $r=0.54$ ;  $p=0.006$ ). En este estudio estos pacientes caminaban  $3.781\pm 2.320$  mientras los controles caminaban  $8.590\pm 4.060$  pasos/día (97).

Pitta y cols encontraron correlación entre el tiempo dedicado a caminar de los pacientes con EPOC y el FEV1% ( $r=0.28$ ;  $p<0.05$ ). En los análisis de regresión múltiple la variable que más explicaba el tiempo que emplearon en caminar y permanecer de pie sus pacientes con EPOC fue el test de marcha de 6 minutos (parcial  $R^2 = 0.56$ ,  $p= 0.0001$ ) y (parcial  $R^2 = 0.35$ ,  $p= 0.0001$ ) respectivamente (80). Aquellos que en el test de marcha caminaban menos de 400 metros o aproximadamente el 60% del predicho tenían un tiempo promedio de caminar menor de 30 minutos. Sin embargo, si caminaban más de 400 metros no era posible determinar el tiempo que dedicaban al día a caminar (83).

Otros estudios también han corroborado esta relación entre la AF y FEV1%, si bien debe ser entendida como una asociación débil (85, 95, 98-100).

Pitta y cols en un estudio con 40 pacientes, candidatos a ser incluidos en un programa de rehabilitación (FEV1% 41%, edad 68 años), demostró que la máxima ventilación voluntaria, se correlacionaba mejor con las diversas variables de AF obtenidas de un acelerómetro biaxial (gasto energético total, AF > 3 METs, pasos/día, nivel de AF sedentario < 3 METs, moderado 3-6 METs, vigoroso 6-9 METs) con  $r$  que oscilaron entre 0.42-0.52;  $p=0.01$ , que lo hizo el FEV1% (99).

Waschki y cols en un estudio multicéntrico en el cual se estudiaron 127 pacientes (FEV1% 41%, edad media 64 años) y utilizaron un acelerómetro biaxial, en el análisis multivariante encontraron correlación entre la AF (pasos/día y nivel de AF) con diversas variables como FEV1%, contracción voluntaria máxima del cuádriceps, la distancia alcanzada en el test de marcha de 6 minutos, calidad de vida medida por el cuestionario SGRQ (la mayor asociación la encontraron con el dominio "actividad"), la disnea, el fibrinógeno,

fatiga, extensión del enfisema y el haber presentado más de una exacerbación en el año previo (100).

Dentro del proyecto PROactive, se estudiaron 136 pacientes (FEV1 58%) con un acelerómetro triaxial (se consideró válido llevar el dispositivo al menos durante 2 días). El objetivo fue evaluar si la clasificación GOLD 2011, basada en diferentes variables además del FEV1, era capaz de detectar diferencias en el grado de AF.

Encontraron que los pacientes del grupo “D” realizaban menos AF que los del grupo “A”, cualquiera que fuera la variable utilizada en el eje horizontal de los síntomas. En cualquier caso, los resultados se vieron condicionados por la variable utilizada para la clasificación dentro del eje de los síntomas (disnea mMRC; CAT o CCQ) (101).

### ***Actividad física y hospitalizaciones/exacerbaciones***

Existen trabajos que inciden en la relación entre AF y hospitalizaciones. Unos, la minoría, lo hacen evaluando esta relación durante el ingreso de los pacientes por exacerbación de la EPOC y otros evalúan el impacto de la AF en posteriores hospitalizaciones o exacerbaciones.

Así, se ha demostrado asociación entre la AF (pasos/día caminados y nivel de AF) y el haber sufrido al menos una hospitalización en el año previo (100).

Pitta y cols usando un acelerómetro triaxial en un estudio en el cual incluyeron 17 pacientes hospitalizados demostraron que la AF era baja en el segundo día de ingreso: mediana del tiempo de caminar durante el día 7% (IQR 3-18%). En el día 7, la mediana subía a 9% (IQR 7-21%) y al cabo de 1 mes 19% (IQR 10-34%), sin que existiesen diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.13$ ). La intensidad del movimiento sí que aumentó significativamente entre el 2º y 7º día. Este aumento fue mayor al mes, pero solo logró significación estadística respecto a la intensidad del ejercicio en el 2º día. La limitación de este estudio

es que no hay mediciones previas a la hospitalización o un grupo control, utilizando como comparador pacientes no agudizados de estudios previos (102). Otros 2 aspectos interesantes de este trabajo son: 1º que los pacientes que habían tenido 1 o más hospitalizaciones por exacerbación de la EPOC en el año previo, al cabo de 1 mes del ingreso realizaban menos AF y 2º que los pacientes que reingresaron en el año posterior al episodio índice, al cabo de 1 mes del episodio índice habían caminado menos tiempo (102).

Existen varios trabajos que tratan de la relación de la AF y las exacerbaciones moderadas y las más severas (hospitalizaciones), abordándolo con enfoque epidemiológico, poblacional u observacional, o utilizando cuestionarios o acelerómetros para la medición de la AF. Son estudios de impacto en el área de la EPOC y la AF y que no mencionaremos en este apartado por hacerlo con más detalle en el apartado de discusión de esta tesis (96, 103-106).

### ***Actividad física e inflamación***

Moy y cols en un estudio en 171 pacientes con EPOC (FEV1 54%, edad 72 años) demostraron que el número de pasos/día, medido por un acelerómetro, tenía una asociación con los niveles de inflamación. A mayor AF niveles más bajos de PCR e IL6, en el modelo multivariante ajustado por edad, FEV1, tabaquismo, enfermedad cardíaca, uso de estatinas, historia de exacerbaciones previas y estacionalidad. Además, se encontró una linearidad (relación dosis/respuesta) entre la AF en cuartiles y el grado de descenso de la PCR y la IL6 (107).

Otros marcadores de inflamación como es el caso del fibrinógeno también ha sido señalado como un predictor de la AF (nivel de AF), de tal forma que niveles más elevados de fibrinógeno se asociarían con niveles reducidos de AF, independientemente de la clasificación GOLD de la EPOC o de la gravedad de la enfermedad evaluada por el índice BODE (108).



### ***Actividad física y comorbilidades***

En un estudio transversal que incluía 170 pacientes EPOC (FEV1 56%) que fueron evaluados mediante un acelerómetro demostraron que los factores extrapulmonares asociados a los niveles más bajos de AF fueron: la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, el proBNP y la inflamación sistémica (valores más altos de fibrinógeno), independientemente de la clasificación GOLD de la EPOC o de la gravedad de la enfermedad evaluada por el índice BODE (78). Resulta interesante también de este estudio los factores para los que no se encontró asociación con el nivel de AF, así destaca la depresión, la anemia, la depleción nutricional, la fuerza muscular medida mediante el test de prensión (handgrip), la presencia de enfermedad arterial periférica y la presión arterial pulmonar sistólica estimada por doppler, todos ellos factores pronósticos importantes en la EPOC (108).

En una cohorte de 123 pacientes con EPOC y 31 controles sanos, en los cuales se midió la masa muscular del cuádriceps mediante ecografía, la fuerza muscular y la AF mediante un acelerómetro biaxial, se encontró una asociación entre la masa muscular y la AF en los pacientes con estadio 1 de GOLD, mientras en el resto de estadios la asociación fue con la presencia de atrapamiento aéreo RV/TLC. Por tanto, parece que ya en fases tempranas se sobrepasaría el umbral de inactividad física que conduciría a la pérdida de masa muscular (109).

### ***Actividad física y calidad de vida***

En un estudio que incluía 174 pacientes, en el cual se midió la AF mediante un podómetro se demostró asociación entre los niveles de AF y la calidad de vida medida por el cuestionario de SGRQ (110).

Jehn y cols en una cohorte de 107 pacientes con EPOC (FEV1% 43%) utilizando un acelerómetro triaxial demostraron que la AF (en concreto la intensidad de la AF -caminar a más de 5 km/hora-) fue predictor independiente

de 3 dimensiones del SGRQ (total SGRQ - $p=0.01$ -, impacto - $p=0.022$ - y actividad - $p=0.001$ -, en esta última dimensión también fue predictor el FEV1%). Ninguna variable fue predictora de la otra dimensión del SGRQ, síntomas (111).

### ***Actividad física y mortalidad***

De un estudio epidemiológico poblacional, después de ajustar por factores de confusión, el realizar al menos 2 horas de AF de baja intensidad, como caminar o andar en bicicleta, se asoció a un menor riesgo de mortalidad por cualquier causa, HR 0.76; 95% CI 0.65-0.90,  $p=0.001$  (96).

En un estudio previamente mencionado (104), después de ajustar por factores de confusión relevantes, por cada 10 unidades de incremento diario del vector de unidad del movimiento, la mortalidad decreció un 14%, HR 0.986; 95% CI 0.981-0.992. En el modelo multivariante de Cox los determinantes de la mortalidad fueron PA, comorbilidades y tiempo de resistencia al 75% de la carga alcanzada en una prueba de esfuerzo. Este estudio demuestra una relación lineal entre AF y mortalidad.

En la cohorte de Wachky y cols de 170 pacientes la mortalidad a 4 años según los niveles de AF fue: < 1.40: 31%; 1.39-1.69: 9%; >1.70: 0% (112). Este estudio demostró en el modelo multivariante que predictores de mortalidad eran la AF, la adiponectina y el índice tobillo-braquial <1, siendo la AF (pasos/día y nivel de AF) los mejores predictores de mortalidad (112).

Es de la mortalidad y las exacerbaciones y su asociación con la AF de lo cual existe mayor y mejor información por estar basada en estudios longitudinales y ajustes adecuados por variables de confusión (92).

## **JUSTIFICACIÓN**

La mayor parte de los estudios llevados a cabo en los pacientes con EPOC son estudios transversales y, por tanto, la relación de la AF con los resultados evaluados queda a un nivel de asociación. Existen escasos estudios, fuera de los realizados a nivel epidemiológico, centrados en la evolución de la AF y su relación con resultados de salud claves como son la calidad de vida, las hospitalizaciones y la mortalidad.

En otras áreas de la medicina, como es la cardiología, ya existen estudios que han demostrado resultados positivos en salud, estaríamos hablando de prevención secundaria, en la prevención de eventos cardiovasculares relacionados con los cambios en el nivel de AF (113).

El establecer estas relaciones permitirá, además de corroborar la importancia de la AF y la de su mantenimiento o mejora a lo largo del tiempo, en una enfermedad crónica como es la EPOC, establecer estrategias en estos pacientes para mejorar su calidad de vida y limitar el uso de recursos de salud con las implicaciones, especialmente para los pacientes, pero también de costes, que ello tiene.



## **HIPÓTESIS**

### **Hipótesis general**

Partiendo del hecho de que los pacientes con EPOC realizan menos actividad física que los controles sanos, planteamos como hipótesis general que el cambio en el nivel de actividad física acarreará cambios en importantes resultados de salud en la EPOC, tanto en pacientes en fase de estabilidad clínica como durante una exacerbación de la EPOC.

### **Hipótesis específicas**

- En los pacientes EPOC en fase de estabilidad clínica, el cambio en la actividad física se asociará con cambios en la calidad de vida relacionada con la salud.
- En los pacientes con EPOC en fase de estabilidad clínica, el cambio en la actividad física se asociará a cambios en la tasa de ingresos hospitalarios por exacerbación de EPOC.
- En los pacientes EPOC en el curso de una exacerbación moderada-severa, el cambio en la actividad física se asociará a cambios en la mortalidad en el medio plazo.



## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

Los pacientes con EPOC llevan a cabo menos AF que los controles sanos. Además, la AF en los pacientes con EPOC se ha demostrado relacionada, como hemos visto anteriormente, con diversos resultados de salud importantes como son las hospitalizaciones y la mortalidad. Lo que no se había demostrado era la relación entre “el cambio” en la AF y los resultados de salud. Por tanto, el objetivo común de los trabajos que presentamos es la evaluación del impacto del cambio en la AF en distintos resultados en los pacientes con EPOC.

Este objetivo global se desarrolla en esta tesis a través de tres artículos científicos que incluían los siguientes objetivos específicos:

### **Objetivos específicos**

- Determinar el impacto del cambio en el nivel de actividad física, fundamentalmente caminar a una intensidad baja, en la calidad de vida relacionada con la salud en una cohorte de pacientes con EPOC seguidos durante 5 años.
- Determinar el impacto del cambio de la actividad física, caminar a baja intensidad, en la frecuencia de exacerbaciones por exacerbación de EPOC, en una cohorte de pacientes con EPOC seguida durante 5 años.
- Determinar el impacto del cambio de la actividad física (entre la situación basal y 2 meses después de acudir al servicio de urgencias o de haber

ingresado), en el curso de una exacerbación moderada-severa de la EPOC, en la mortalidad en una cohorte de pacientes con EPOC seguidos durante 1 año.



## **METODOLOGÍA**

La metodología utilizada se describe a continuación en cada uno de los tres artículos que constituyen la base de esta tesis (114-116).

Sin embargo, mencionaremos aspectos comunes a los 3 artículos.

En relación al diseño, se trata de estudios observacionales prospectivos, en dos de ellos los pacientes proceden de las 5 consultas de neumología de la OSI-Barrualde Galdakao, desde donde se incluyeron pacientes en fase de estabilidad clínica. En el tercero, el estudio del cambio de la AF durante la exacerbación y su influencia en la mortalidad, es un estudio multicéntrico español llevado a cabo en 16 hospitales, basado en pacientes que acudieron a un servicio de urgencia hospitalario por una exacerbación de la EPOC.

En cuanto a la selección de los pacientes, dentro de los criterios de inclusión en los estudios, el diagnóstico de EPOC venía establecido por la relación  $FEV1/FVC < 70\%$ . Además, debía de haberse realizado un test de broncodilatación negativo en algún momento del seguimiento de su enfermedad. En los 2 estudios realizados en fase de estabilidad, esta debía de ser de al menos 6 semanas previas a la inclusión y los pacientes debían haber sido diagnosticados de EPOC al menos 6 meses antes, con la finalidad de que su estabilidad fuese real y el tratamiento que recibían estuviese estabilizado también.

Los criterios de exclusión se limitaron al deseo de no participar de los pacientes en el estudio o no querer firmar el consentimiento informado, o al no ser capaz de llevar a cabo alguna de las mediciones propias del estudio, como por

ejemplo sucedería en las enfermedades psiquiátricas o neurológicas o problemas de audición (cuestionarios o mediciones). En todos los casos, los pacientes firmaron un consentimiento para tomar parte en el estudio y todos los estudios fueron aprobados por la comisión de investigación y CEIC del hospital de Galdakao u órganos correspondientes cuando el estudio fue multicéntrico.

La actividad física en los 3 estudios fue medida mediante cuestionarios y se particularizó el estudio de la AF en caminar.

En cuanto a la metodología empleada, y más específicamente las herramientas de medición, en el estudio sobre el impacto en la calidad de vida se utilizaron 3 cuestionarios 2 específicos para la EPOC, el Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) y el Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ) y 1 genérico, el Medical Outcomes Study Short Form (SF-36), todos ellos en sus versiones traducidas y validadas al español.

En el estudio sobre el impacto en las hospitalizaciones estas fueron establecidas a partir de la revisión minuciosa de la historia clínica de los pacientes.

En cuanto al seguimiento de los pacientes, en los 2 estudios realizados en fase de estabilidad fue de 5 años, y en el estudio llevado a cabo durante una exacerbación los pacientes fueron seguidos durante 1 año.

Mientras se realizó el seguimiento de los pacientes no se llevó a cabo ningún tipo de intervención, de tal forma que los pacientes continuaron con los circuitos asistenciales establecidos para su enfermedad o el establecido durante una exacerbación.

Desde el punto de vista estadístico se llevaron a cabo análisis univariados y multivariados ajustando por las variables de confusión oportunas en cada caso.





**ARTÍCULO 1**

**Impact of changes in physical activity on health-related quality of life  
among patients with COPD.**

Esteban C, Quintana JM, Aburto M, Moraza J, Egurrola M, Pérez-Izquierdo J,  
Aizpiri S, Aguirre U, Capelastegui A.

Eur Respir J. 2010;36:292-300.

JCR Factor de Impacto: 12,242 ; 1er decil Respiratory System





# Impact of changes in physical activity on health-related quality of life among patients with COPD

C. Esteban\*, J.M. Quintana<sup>#</sup>, M. Aburto\*, J. Moraza\*, M. Egurrola\*, J. Pérez-Izquierdo\*, S. Aizpiri\*, A. Urko<sup>#</sup> and A. Capelastegui\*

**ABSTRACT:** The aim of this study was to evaluate whether changes in regular physical activity (PA) affect health-related quality of life (HRQoL) among patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

611 patients (mean age  $67.2 \pm 8.4$  yrs; forced expiratory volume in 1 s  $49.7 \pm 14.6$ ) completed the St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), the Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ) and the Medical Outcomes Short Form (SF-36) questionnaire. PA, defined as patients' self-reported regular walking times, was classified as low, moderate and high. After 5 yrs, 391 survivors completed these instruments again.

After adjustment for relevant confounders, patients who reported low PA at baseline and who increased their PA over the study period improved their SGRQ and CRQ scores by 15.9 and 8.7 points, respectively. Patients who moved from moderate to high PA improved their SGRQ scores by 18.4 and their CRQ scores by 14.8. Slightly smaller increases were observed for patients who maintained a high level of PA throughout the study period. Maintaining a low level of PA or decreasing PA over the study period was associated with a significant HRQoL decline.

Among COPD patients, a reduction in time spent engaging in PA or maintaining a low level may impair HRQoL, whereas an increase in PA can improve HRQoL parameters.

**KEYWORDS:** Chronic obstructive, physical activity, pulmonary disease, quality of life

Regular physical activity (PA) has been shown to be beneficial in the general population for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease, hypertension, type 2 diabetes mellitus, obesity, osteoporosis and some forms of cancer [1]. PA is associated with reduced mortality [2]. These benefits apply to males and females, young and old [3]. Extreme levels of fitness are not required; engaging in moderate-intensity PA on most days of the week is generally sufficient [4]. Walking, an activity most people can perform, has been associated with nearly all of the benefits of regular PA [5].

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterised by chronic airway obstruction that worsens over time. Although its primary impact is on the lungs, it also produces biochemical, structural and functional alterations throughout the body [6, 7]. These respiratory and systemic changes cause a progressive decline in health [8].

Quality of life is an important measure of health, particularly for older people and those suffering from a chronic disease. Thus, it is important to use health-related quality of life (HRQoL) tools that can evaluate the repercussions of a disease, such as COPD, on the patient. In patients with COPD, poor HRQoL has been associated with an increased likelihood of hospitalisation [9], hospital readmission [10] and mortality [11].

Data from cross-sectional studies show a direct association between HRQoL and PA in the general population, but the data are scarce and incomplete [12]. Even less information is available about this relationship among patients with COPD. As suggested in a population-based study, regular PA may counter the decline in HRQoL, in part, by reducing COPD-related hospital admissions and mortality and slowing the decline in forced expiratory volume in 1 s (FEV1) [13, 14].

We designed this study to determine the impact of changes in the level of PA, primarily low-intensity walking during leisure time, on HRQoL

## AFFILIATIONS

\*Pneumology Dept, Hospital Galdakao-Usansolo, and  
<sup>#</sup>Unidad de Investigación, CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Hospital Galdakao-Usansolo, Galdakao, Spain.

## CORRESPONDENCE

C. Esteban  
Servicio de Neumología  
Hospital de Galdakao-Usansolo  
Barrio Labeaga s/n. 48960  
Galdakao  
Bizkaia  
Spain  
E-mail: cristobal\_esteban@yahoo.es

## Received:

Feb 08 2009

Accepted after revision:

Dec 22 2009

First published online:

Jan 14 2010

in a cohort of patients with COPD over a 5-yr period.

## METHODS

### Subjects

We recruited patients being treated for COPD at the outpatient clinics of Hospital Galdakao-Usansolo (Galdakao, Spain) between February 1998 and February 1999. Hospital Galdakao-Usansolo is a 400-bed teaching hospital in the Basque Country (northern Spain) that serves a population of 300,000 inhabitants. It belongs to the network of public hospitals of the Basque Health Care Service, which provides free unrestricted care to nearly 100% of the population. A respiratory rehabilitation programme was initiated in January 2008.

Consecutive patients were included in the study if they had been diagnosed with COPD for at least 6 months and had been receiving medical care at one of the hospital's outpatient facilities for at least 6 months. COPD had to be stable (no increase in respiratory symptoms or changes in treatment) for 6 weeks prior to enrolment. Other inclusion criteria were FEV1 <80% of the predicted value, FEV1/forced vital capacity quotient <70%, and a negative bronchodilation test with an FEV1 change of <200 mL and under 15% of the baseline value. The functional parameters used were those obtained following bronchodilation. Patients were not eligible for the study if they had been diagnosed with asthma, had extensive pulmonary tuberculosis or neoplastic processes, were suffering from psychiatric or neurological problems that might prevent effective collaboration, or had hearing or other problems that impeded accurate communication. Patients were also excluded if they had participated in a respiratory rehabilitation programme. Each patient was given detailed information about the study and provided verbal informed consent to take part. The study protocol was approved by the research committee of the Hospital Galdakao-Usansolo.

### Study protocol

Patients who fulfilled the selection criteria were interviewed and underwent physical examination soon after recruitment. Spirometry was conducted following criteria from the Spanish Pneumology and Thoracic Surgery Society [15] with a Master-Scope-PC spirometer (Erich Jaeger GmbH & Co. KG, Wuerzburg, Germany). Theoretical values were those established by the European Community for Steel and Coal [16].

HRQoL was assessed at baseline using three instruments. The generic 36-item Medical Outcomes study Short Form (SF-36), including its physical component summary scale (PCSS) and mental component summary scale (MCSS) [17], and two disease-specific questionnaires; the St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) [18] and the Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ) [19]. We used versions of all three instruments that had been validated in Spanish populations [20–22].

Normalised SF-36 values can be estimated to provide a reference value from the general population. To do this, each SF-36 component score is first standardised by using the mean and SD obtained from a Spanish population of males aged >45 yrs and then transformed to norm-based (mean  $\pm$  SD 50  $\pm$  10) scoring [23].

At the baseline personal interview, patients were asked about the types of PA they did. Special emphasis was placed on walking, with questions about time spent walking and distance covered, as described in previous studies [24]. The level of PA was defined as the time patients spent walking during their leisure time, and was classified into three categories: low (engaging in light PA such as walking for <2 h·week<sup>-1</sup>); moderate (engaging in light PA such as walking for 2–4 h·week<sup>-1</sup>); and high (engaging in light PA such as walking for >4 h·week<sup>-1</sup>), again as described in previous studies [13, 25–27]. Comorbidities were determined by reviewing patients' medical records for their clinical histories.

Patients were followed for up to 5 yrs. During this period, they continued to meet with their primary care physicians and respiratory specialists, and followed the recommendations and prescribed treatments. As is standard practice in our COPD clinics, all patients were urged to stop smoking, if applicable, and to engage in regular PA. Primary care physicians, respiratory specialists and other healthcare providers did not provide any interventions related to this study, and the research team did not intervene in patients' routine treatment or in the treatment of exacerbations.

5 yrs after enrolment the survivors were again interviewed, underwent spirometry and completed the three HRQoL questionnaires. As before, each patient was asked about the average time and distance they walked per day. Follow-up interviews were scheduled at outpatient clinics of our hospital during times when patients were clinically stable. Patients who developed a disease that could alter HRQoL or prevent them from completing the HRQoL questionnaires (*e.g.* cancer, Alzheimer's disease, *etc.*) and those who could not be interviewed personally, as well as those who were enrolled in a pulmonary rehabilitation programme during the follow-up period, were excluded from the study.

Vital status was determined by reviewing medical reports and examining the hospital database and public death registries. Deaths were considered to be confirmed if the record matched the subjects name, sex and date of birth. The cause of death in all cases was based on hospital reports and public death registries. For deaths that did not occur in the hospital, the researchers telephoned relatives and the primary care physician. The research team analysed all data and established the causes of death.

### Statistical analysis

Data are presented as mean  $\pm$  SD for continuous variables and frequencies and percentages for categorical variables.

For the comparison of survivors and nonsurvivors, we used the Chi-squared and Fisher's exact tests to evaluate associations among categorical variables and an unpaired t-test for continuous variables. Non-parametric tests were used when appropriate.

To evaluate possible correlations between the three levels of physical activity at baseline, the sociodemographic and clinical variables, and the SF-36, SGRQ and CRQ we used the ANOVA test with the Scheffé test for multiple comparisons and the non-parametric Kruskal–Wallis test. The same test was used to



check for correlations among the changes in PA over the 5-yr study period.

We also present the changes in PA over the study period, taking as a reference the normative data of the general population of the same age and sex.

We performed multivariate analysis by means of two generalised linear models. The dependent variables were the change in SGRQ scores over the study period and the change in CRQ scores, respectively. The main independent variable was the change in PA during the study (PA categories at 5 yrs *versus* PA categories at basal time) adjusted by age, FEV<sub>1</sub>, previous hospital admissions, level of dyspnoea, comorbidities and mental health status (measured by the SF-36 MCSS) at baseline, and by baseline HRQoL as measured by SGRQ or CRQ scores, respectively, in each corresponding model.

A p-value <0.05 for effects were considered significant, unless otherwise stated. All statistical analyses were performed using SAS for Windows statistical software (version 8.2; SAS Institute Inc., Carey, NC, USA).

## RESULTS

A total of 611 patients fulfilled the study criteria and completed the baseline questionnaires. After 5 years of follow-up, 445 (72.8%) patients were still alive. The causes of death included exacerbations of COPD (n=81), other respiratory causes (n=16), cardiovascular or cerebrovascular disease (n=40) and other causes (n=26), mainly various neoplasms. No clear cause of death was recorded for three patients (sudden death). The baseline characteristics of study participants who survivors and those who died are shown in table 1.

Among the 445 survivors, 54 patients were not included in the final analysis due to active neoplasms (n=25) or they had moved out of the area (n=19), had developed psychiatric disorders or Alzheimer's disease (n=7), had become blind (n=1) and could not be located (n=2). The characteristics of these 54 patients were not different from the 391 survivors in terms of level of PA or FEV<sub>1</sub> % pred, dyspnoea, smoking habits, comorbidities or HRQoL.

At baseline, patients who reported lower levels of PA had more dyspnoea, were more likely to have been admitted to the hospital for an exacerbation of COPD in the 2 yrs prior to enrolment, had more comorbidities and had lower FEV<sub>1</sub> than those with moderate or high levels of PA. There were no significant differences in the other variables between the three PA groups (table 2).

A number of differences in HRQoL were observed across PA categories. At baseline there were statistically significant differences in SGRQ scores across the three PA categories in most areas. Differences in CRQ scores were mainly observed between the low PA and high PA groups. With regard to SF-36 scores, differences were generally observed between the low PA category and the two higher categories (table 3). Statistically significant differences between the three groups were observed in the area of physical functioning.

After 5 yrs of follow-up, 254 patients reported the same level of PA as that reported at baseline, 75 reported less PA and 62 reported increased PA. The total SGRQ for the cohort was

$38.7 \pm 20.8$  and the total CRQ was  $100.7 \pm 27.4$ . The distribution of the changes in PA is reflected in table 4. In general, maintaining a low level of PA or decreasing PA over the study period was associated with a statistically significant decline in HRQoL, as measured by the SGRQ and CRQ. Maintaining a high level of PA or increasing PA was associated with an improvement in HRQoL, with greater increases in SGRQ than CRQ scores. In the SF-36 PCSS, a decline was observed across all categories of PA, with the largest changes observed among patients who reported a lower PA level after 5 yrs of follow-up. In the MCSS, there was a decline in HRQoL among patients with low PA at baseline and after 5 yrs of follow-up, as well as in those who reported a moderate level of PA at baseline and a low level after 5 yrs (table 4).

Changes in PA over the study period, taking the normative data of the general population of the same age and sex as a reference, showed that those who improved their PA over the course of the 5-yr follow-up period preserved their SF-36 PCSS values and slightly improved their MCSS. However, in general, they did not reach the levels observed for the general population (fig. 1).

Multivariate analysis of two different models used the total SGRQ score (model 1) and the total CRQ score (model 2) as separate dependent variables, and changes in the reported level of PA over the 5-yr study period as the main independent variable (table 5). Changes in the self-reported level of PA over the course of the study were independently associated with changes in HRQoL in the two models. Using the patients who reported high levels of PA at baseline and after 5 yrs (high/high) as a reference group, patients who reported low levels of PA at baseline and after 5 yrs (low/low) experienced a decline in HRQoL (an increase of 16.9 units in the total SGRQ score). A similar decline was observed among patients who reported a decline in PA after 5 yrs of follow-up (moderate/low and high/moderate-low). When patients in the lowest category of baseline and 5-yr PA (low/low) were used as a reference group, improvements in HRQoL (as measured by decreases in SGRQ scores) were observed among patients who increased their PA from baseline or who maintained moderate or high levels of PA (table 5). Patients who changed their PA level from low to moderate/high had almost 16 less points in the SGRQ than those who maintained their PA as low at 5 yrs. Maintaining the PA level as moderate for 5 yrs improved the SGRQ score in 10 units; changing from moderate to high or maintaining at high level improved the total domain of the SGRQ in >16 units in comparison to patients who stayed at low PA level during the study. The magnitude of the improvement in HRQoL was similar regardless of the baseline level of PA. Other variables that were evaluated, such as body mass index and pack-years of smoking, did not influence the change in HRQoL. While the mean number of comorbidities increased from 1.7 at baseline to 1.9 after 5 yrs of follow-up (p<0.01), this did not have a significant impact in the multivariate analysis.

## DISCUSSION

Among patients with COPD who were not participating in a structured respiratory rehabilitation programme, changes in the level of leisure-time PA (as measured by the average time spent walking each day) was strongly associated with HRQoL.

**TABLE 1** Baseline characteristics of study participants by survival status over a 5-yr follow-up period

	Survivors	Non-survivors	p-value
<b>Subjects</b>	445 (72.8)	166 (27.2)	
<b>Age yrs</b>	65.5±8.6	70.1±7.0	<0.0001
<b>FEV<sub>1</sub> L</b>	1.45±0.46	1.13±0.38	<0.0001
<b>FEV<sub>1</sub> % pred</b>	52±14	43.6±14	<0.0001
<b>FEV<sub>1</sub>/VC %</b>	51.1±10.2	47.3±10.1	<0.0001
<b>BMI kg·m<sup>-2</sup></b>	27.9±4.3	27.5±4.3	0.28
<b>Pack-yrs</b>	44.9±27.9	55.6±29.4	<0.0001
<b>Current smokers</b>	101 (22.7)	29 (17.5)	0.26
<b>Dyspnoea</b>			<0.0001
I	43 (9.7)	1 (0.6)	
II	243 (54.6)	63 (37.9)	
III	147 (33.0)	86 (51.8)	
IV-V	12 (2.7)	16 (9.6)	
<b>COPD severity</b>			<0.0001
GOLD stage II	249 (56)	55 (33.1)	
GOLD stage III	182 (40.9)	85 (51.2)	
GOLD stage IV-V	14 (3.15)	26 (15.7)	
<b>Level of physical activity</b>			<0.0001
Low	50 (11.2)	45 (27.1)	
Moderate	231 (51.9)	98 (59.0)	
High	164 (36.8)	23 (13.9)	
<b>SGRQ</b>			
Activity	50.4±21.1	62.0±18.6	<0.0001
Impact	30.4±19.5	38.9±17.5	<0.0001
Symptoms	40.5±20.9	47.0±20.7	0.0005
Total SGRQ	38.2±18.2	47.3±16.1	<0.0001
<b>Hospitalisations in the 2 yrs prior to baseline<sup>#</sup></b>			
0	309 (69.4)	78 (47)	
1-2	115 (25.8)	62 (37.3)	
≥3	21 (4.7)	26 (15.6)	
Comorbidities	1.6±1.25	1.5±1.20	0.37

Data are presented as n (%) or mean±SD, unless otherwise stated. FEV<sub>1</sub>: forced expiratory volume in 1 s; % pred: % predicted; VC: vital capacity; BMI: body mass index; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; SGRQ: Saint George's Respiratory Questionnaire. #: p<0.0001.

Patients who engaged in low levels of PA over the 5-yr study period and those whose level of PA decreased experienced significant declines in HRQoL. In contrast, HRQoL improved in patients who maintained moderate or high levels of PA and those who increased their PA. We focused on a specific PA, walking, since it is a very common leisure-time activity that can easily be performed by older individuals and those with medical conditions, such as COPD.

In our univariate analysis, patients who engaged in low levels of PA had more dyspnoea, more comorbidities, more hospital admissions in the previous 2 yrs, lower FEV<sub>1</sub> and poorer HRQoL than those with high PA. This corresponds to the results of a cross-sectional study that established comorbidities such as diabetes, HRQoL and home oxygen therapy as determinants of low PA [28]. It also corresponds with another study in which patients who had been hospitalised during the previous year for an exacerbation of COPD reported lower

levels of PA than those who had not been hospitalised for a COPD exacerbation [29].

In a population-based cohort study, GARCIA-AYMERICH *et al.* [13] reported that patients with even relatively low levels of PA (walking or pedalling for 2 h per week) had a 28% lower risk of hospitalisation due to COPD than those with little or no PA. All-cause mortality and respiratory mortality were also lower. The investigators did not, however, observe a dose-related response between the level of PA and either hospitalisations or respiratory mortality.

Although preventing respiratory-related mortality is of utmost importance, improving quality of life should not be overlooked. In our study, patients with COPD who maintained low levels of PA or who decreased their PA over the study period experienced declines in HRQoL, whereas those who increased their PA or maintained moderate or high levels of PA demonstrated improvements in HRQoL in the specific HRQoL questionnaires and these changes were both statisti-

**TABLE 2** Baseline characteristics of the 391 survivors who completed the three health-related quality of life instruments after 5 yrs of follow-up

	Level of physical activity			p-value
	Low <sup>#</sup>	Moderate <sup>†</sup>	High <sup>‡</sup>	
<b>Subjects n</b>	41	207	143	
<b>Age</b>	65.8±8.6 <sup>+</sup>	67.3±7.1 <sup>+</sup>	61.9±9.7 <sup>#,†</sup>	<0.0001
<b>FEV1 L</b>	1.36±0.50	1.43±0.44 <sup>+</sup>	1.56±0.48 <sup>†</sup>	0.01
<b>FEV1 % pred</b>	51.4±16.3 <sup>†,+</sup>	51.9±13.6 <sup>#,‡</sup>	53.3±13.7 <sup>#,†</sup>	<0.0001
<b>BMI</b>	28.2±6.7	27.9±3.9	28.0±4.1	0.94
<b>Pack-yr smoking habit</b>	46.4±28.2	43.7±30.2	44.0±25.1	0.85
<b>Comorbidities</b>	2.2±1.4 <sup>†,+</sup>	1.7±1.2 <sup>#</sup>	1.5±1.2 <sup>#</sup>	0.003
<b>Dyspnoea</b>				<0.0001
I	0	7 (3.4)	32 (22.4)	
II	11 (26.8)	117 (56.5)	85 (59.4)	
III	26 (63.4)	80 (38.6)	25 (17.5)	
IV-V	4 (9.8)	3 (1.5)	1 (0.7)	
<b>GOLD stage</b>				0.90
I	21 (51.2)	117 (56.5)	85 (59.4)	
II	19 (46.3)	84 (40.6)	54 (37.8)	
III-IV	1 (2.4)	6 (2.9)	4 (2.8)	
<b>Smoking status</b>				0.30
Current smoker	7 (17.7)	39 (18.8)	39 (27.3)	
Ex-smoker	31 (75.6)	158 (76.3)	99 (69.2)	
Never-smoker	3 (7.3)	10 (4.8)	5 (3.5)	
<b>Hospitalisations for COPD exacerbation in the 2 yrs prior to enrolment</b>				0.001
0	22 (53.6)	136 (65.7)	117 (81.8)	
1	11 (26.8)	46 (22.2)	19 (13.3)	
≥2	8 (19.5)	25 (12.1)	7 (4.9)	

Data are presented as mean±SD or n (%), unless otherwise stated. FEV1: forced expiratory volume in 1 s; % pred: % predicted; BMI: body mass index; GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; COPD: chronic obstructive pulmonary disease. <sup>#</sup>: low physical activity; <sup>†</sup>: moderate physical activity; <sup>‡</sup>: high physical activity, all using Scheffé test for multiple comparisons for continuous variables at p<0.05. Chi-square tests were used for the comparison of proportions among the three physical activity categories.

cally and clinically significant (increase of > 4 units in the SGRQ).

To the best of our knowledge, this is the first study to evaluate the impact of changes in leisure-time PA on HRQoL among patients with COPD who are not taking part in a respiratory rehabilitation programme. Respiratory rehabilitation programmes have proved beneficial in improving health and HRQoL among patients with COPD [30]. However, these programmes offer multiple features in addition to physical training that probably contribute to the benefits. To date, it has not been established which aspects of respiratory rehabilitation programmes have the greatest impact on health, mortality and HRQoL.

It is probable that PA improves HRQoL among patients with COPD for the same multifactorial reasons that it benefits the general population. PA improves cardiac function and increases maximum oxygen uptake. It has positive effects on blood pressure, lipid profiles and clotting mechanisms. It is also associated with healthier lifestyles. Among patients with COPD, regular PA improves peripheral muscle function [31]. It

also reduces hospital admissions [13], which have been shown to impair HRQoL [32].

Among patients with COPD, HRQoL appears to evolve differently when evaluated with a generic questionnaire (SF-36) than when it is evaluated using a disease-specific questionnaire. At the beginning of our study, patients reporting low levels of PA had the lowest HRQoL, as measured by PCSS scores. Other investigators have observed similar associations among patients with COPD [28]. It has also been observed in healthy adults aged 60–89 yrs [33], where individuals who engaged in PA of moderate intensity for >1 h per week had better HRQoL in five areas of the SF-36, including the four physical areas. In our study, the evolution of PCSS scores over 5 yrs of follow-up showed declines in HRQoL at all levels of PA compared to both baseline and the general population. However, the decline in HRQoL was greater for patients who maintained low levels of PA or who decreased the amount of time engaged in PA.

Among patients with COPD, we are unaware of any study examining the impact of changes in PA on HRQoL measured

**TABLE 3** Baseline health-related quality of life across physical activity categories as measured by two disease-specific and one generic instrument

	Physical activity			p-value
	Low <sup>#</sup>	Moderate <sup>†</sup>	High <sup>‡</sup>	
<b>Subjects n</b>	41	207	143	
<b>SGRQ</b>				
Activity	64.1 ± 18.9 <sup>†,‡</sup>	52.2 ± 20.7 <sup>#,‡</sup>	43.5 ± 20.5 <sup>#,†</sup>	<0.0001
Impact	40.3 ± 21.1 <sup>†,‡</sup>	31.2 ± 19.0 <sup>#,‡</sup>	25.9 ± 17.6 <sup>#,†</sup>	<0.0001
Symptoms	45.5 ± 25.7 <sup>‡</sup>	42.4 ± 20.0 <sup>‡</sup>	35.8 ± 20.4 <sup>#,†</sup>	0.004
Total SGRQ	48.4 ± 19.3 <sup>†,‡</sup>	39.4 ± 17.7 <sup>#,‡</sup>	32.9 ± 16.8 <sup>#,†</sup>	<0.0001
<b>CRQ</b>				
Mastery	18.8 ± 6.8 <sup>‡</sup>	20.2 ± 5.6 <sup>‡</sup>	21.9 ± 5.6 <sup>#,†</sup>	0.002
Dyspnoea	22.1 ± 9.0 <sup>‡</sup>	25.2 ± 8.2	26.4 ± 7.9 <sup>#</sup>	0.01
Fatigue	15.9 ± 5.8 <sup>†,‡</sup>	18.7 ± 5.5 <sup>#</sup>	19.5 ± 5.4 <sup>#</sup>	0.001
Emotional function	33.6 ± 10.8	35.5 ± 9.9	36.9 ± 8.7	0.1
Total CRQ	90.3 ± 27.8 <sup>‡</sup>	99.5 ± 25.0	104.8 ± 23.3 <sup>#</sup>	0.003
<b>Medical outcomes study SF-36</b>				
Physical component summary score	40.6 ± 8.1 <sup>†,‡</sup>	45.7 ± 7.4 <sup>#</sup>	47.3 ± 7.8 <sup>#</sup>	<0.0001
Mental component summary score	46.5 ± 15.1 <sup>‡</sup>	49.6 ± 11.0	51.4 ± 9.3 <sup>#</sup>	0.03
Physical functioning	44.7 ± 23.4 <sup>†,‡</sup>	64.0 ± 20.2 <sup>#,‡</sup>	72.7 ± 18.9 <sup>#,†</sup>	<0.0001
Role physical	62.2 ± 41.9 <sup>†,‡</sup>	80.5 ± 33.8 <sup>#</sup>	81.8 ± 33.1 <sup>#</sup>	0.004
Bodily pain	62.1 ± 31.7	71.8 ± 27.4	73.4 ± 25.4	0.06
General health	42.0 ± 24.9 <sup>‡</sup>	47.0 ± 21.4	51.6 ± 22.0 <sup>#</sup>	0.02
Vitality	51.6 ± 24.9 <sup>†,‡</sup>	62.0 ± 22.4 <sup>#</sup>	67.8 ± 23.7 <sup>#</sup>	0.0003
Social functioning	76.8 ± 26.4 <sup>‡</sup>	83.4 ± 21.4	87.3 ± 20.3 <sup>#</sup>	0.01
Role emotional	65.0 ± 44.7 <sup>†,‡</sup>	83.1 ± 34.9 <sup>#</sup>	87.6 ± 30.0 <sup>#</sup>	0.001
Mental health	70.7 ± 26.6 <sup>‡</sup>	75.9 ± 21.9	80.1 ± 18.7 <sup>#</sup>	0.02

Data are presented as mean ± SD, unless otherwise stated. SGRQ: St George's Respiratory Questionnaire; CRQ: Chronic Respiratory Questionnaire; SF-36: short form-36. #: low physical activity; †: moderate physical activity; ‡: high physical activity, all using Scheffé test for multiple comparisons for continuous variables at p < 0.05.

with a generic questionnaire. In a study conducted among 3,891 healthy individuals followed for 3 yrs, higher PA during leisure time was associated with an improvement in HRQoL, especially in the mental components of SF-36, although the strength of the association was limited and the magnitude of the change would probably have no clinical significance [34]. In our study, patients with higher levels of PA had MCSS scores similar to those in the general population. Among patients with low and moderate PA who decreased the amount time engaged in PA over the 5-yr study period, MCSS scores declined from baseline, with an even more striking difference compared with the general population. In our study, the loss of HRQoL found in the PCSS probably reflects the natural decline in HRQoL with the passing of time. This tends to be especially pronounced among populations with a chronic disease, such as COPD, which has substantial respiratory and systemic consequences. This corresponds to the overall trend toward declining HRQoL over time as measured with a generic instrument, such as the SF-36. Such changes are more pronounced in older age groups and in the physical domains [35].

The strengths of our study include the large size of the cohort (611 patients), the fact that patients were recruited from general outpatient clinics, the long follow-up period (5 yrs) and the use of three different questionnaires; two of which are

designed specifically for patients with COPD. Another strength of our study is that the patients did not receive any special study-related treatments or interventions, such as a rehabilitation programme during the follow-up period. Instead, they continued to follow the controls and treatments prescribed by their healthcare providers, none of whom received any direction regarding treatment from the study authors. In addition to comparing levels of PA with HRQoL, we tracked changes in HRQoL over time and compared these to changes in a general population. We conducted statistical adjustments in an effort to prevent confounding factors from biasing the results.

Limitations of the study must also be noted. Since confounding and reverse causation are possible in this study, no causality or directionality of the findings can be inferred. We used a questionnaire to establish the level of PA rather than a direct measure, such as an accelerometer or pedometer. At the time this study was performed, the use of more objective measures of assessment of PA, such as triaxial accelerometers was not common; however, they are becoming the new standard for PA measurements in studies with larger samples [36]. Valid, questionnaires that measure PA may be useful as a group estimate, but their lack of accuracy and large individual variability indicate that relying on them on an individual basis is not recommended [37]. Self-reports by study subjects may



**TABLE 4** Relationship of changes in physical activity and health-related quality of life status (HRQoL) at 5 yrs and changes from baseline

Baseline level of PA	Total SGRQ			Total CRQ			SF-36 PCSS			SF-36-MCSCS		
	Score at 5 yrs	Difference versus baseline	Score at 5 yrs	Score at 5 yrs	Difference versus baseline	Score at 5 yrs	Difference versus baseline	At 5 yrs	Difference versus baseline	At 5 yrs	Difference versus baseline	
<b>Low</b>	57.8±22.6	-10.6±17.5 <sup>f</sup>	81.7±31.8	-11.5±19.8 <sup>f</sup>	31.1±5.2	-8.2±5.1 <sup>f,†</sup>	48.3±12.4	-2.4±8.6				
Low	Moderate/high: 26 <sup>†</sup>	8.1±17.1 <sup>#,†</sup>	89.3±31.4	0.6±13.9	37.8±7.6	-3.5±8.7	47.3±14.8	3.2±14.0				
<b>Moderate</b>	59.0±17.0	-12.4±10.0 <sup>f</sup>	81.9±25.4	-11.4±10.7 <sup>f,†</sup>	33.7±7.3	-10.2±5.3 <sup>f,†</sup>	44.8±13.7	-3.8±12.2				
Moderate	Low: 19 <sup>†</sup>	-1.8±16.2	99.5±26.6	-0.8±16.3	39±8.9	-6.4±8.7 <sup>†</sup>	50.4±11.7	0.5±10.8				
<b>Moderate</b>	40.9±19.2	7.8±14.8 <sup>#,†</sup>	106.3±30.5	6.6±16.6 <sup>#,†</sup>	44.3±7.7	-3.1±8.7 <sup>#,†</sup>	52.4±11.2	3.2±9.5				
Moderate	High: 36 <sup>f</sup>	-4.9±20.0 <sup>f</sup>	102.1±24.7	0.5±16.9	38.8±9.6	-7.0±9.8 <sup>†</sup>	52.9±10.4	0.2±11.4				
<b>High</b>	41.8±21.2	2.1±14.4	110.5±22.7	3.7±16.4 <sup>†</sup>	44±7.4	-4.3±8.1 <sup>#,†,###</sup>	53.2±9.9	2.5±13.4				
High	Moderate/low: 56 <sup>##</sup>											
High	High: 87 <sup>†</sup>											

Data are presented as n or mean ±sd. PA: physical activity; SGRQ: St George's Respiratory Questionnaire; CRQ: Chronic Respiratory Questionnaire; SF-36: short form-36; PCSS: physical component summary scale; MCSS: mental component summary scale. Positive values indicate an improvement in HRQoL, negative values indicate a decline in HRQoL. SGRQ score improvements have been changed to positive values and impairment has been changed to negative values. #: low physical activity; †: moderate physical activity; ††: high physical activity, all using Scheffé test for multiple comparisons for continuous variables at p<0.05. ‡: xxxxx; †: xxxxx; ##: xxxxx; ††: xxxxx; †††: xxxxx.

overestimate or underestimate PA. However, the scale we used, apart from having been previously validated and used in other studies of patients with COPD [13, 25], established differences between the three levels of PA in the physical functioning domain of the SF-36, which would support the discriminatory capacity of this instrument.

We also focused on walking as a measure of PA, and did not include other activities such as time spent doing domestic chores. While it is possible that other types of PA may influence HRQoL, in our environment walking is the most common form of leisure-time PA. Another limitation of our study is the small sample size in some of the categories of PA change during the follow-up period. Although we were able to detect statistical and clinically significant changes in some of these categories, due to the small sample size those results should be interpreted cautiously. As expected, patients who died during the follow-up period had poorer PA and HRQoL at baseline than those who survived. This biases the results which are based on survival, since we were not able to examine the changes in PA and HRQoL among those who died. Some non-studied factors may also play a role in the interaction between PA and quality of life in COPD.

The patient population was almost entirely comprised of males (97%). Similar sex distributions have been observed in other studies performed in Spain [38]. However, this sex distribution could be different as has been shown in a recent epidemiological study [39]. Generalising our results to the female population would not be appropriate.

In conclusion, we found that patients with COPD who maintained a low level of PA or who engaged in less PA over time were more likely to experience a significant impairment in HRQoL. Patients who increased their levels of PA or who maintained them at a higher level, in a low intensity activity such as walking for ≥2 h per week, improved or maintained their HRQoL levels, regardless of the baseline level of PA. This suggests that patients with COPD could significantly improve their HRQoL with only a minor increment in their leisure-time PA and without any special supervision. In addition to including patients with COPD in respiratory rehabilitation programmes, interventions that increase PA, such as daily walking, could yield important improvements in HRQoL among patients with COPD. Future studies should incorporate more objective measures of PA, such as data from multiaxial accelerometers and evaluation of exercise capacity, include larger sample sizes of different PA categories and provide longer follow-up.

## SUPPORT STATEMENT

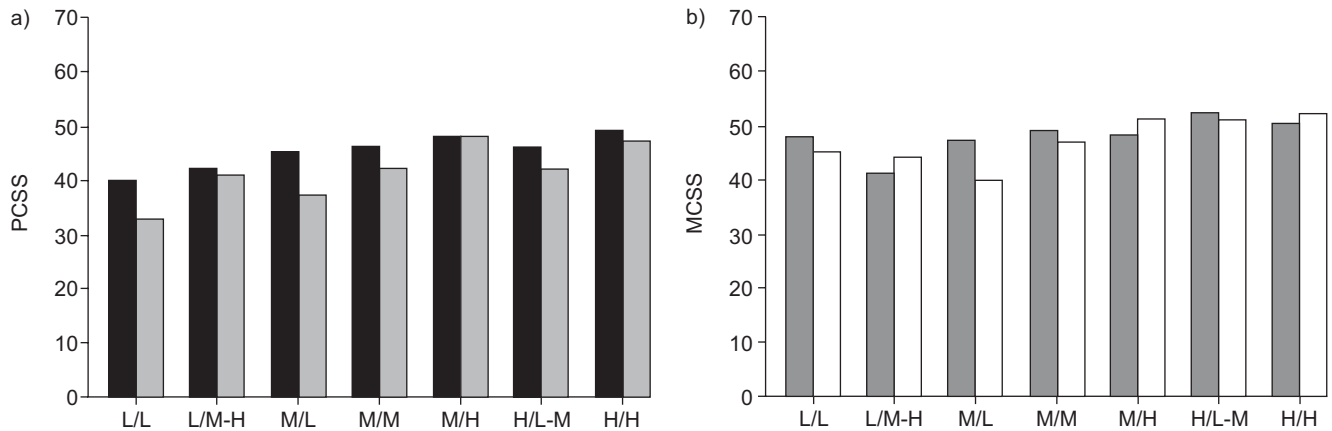
This study was partially supported by the Fondo de Investigación Sanitaria (Madrid, Spain) (grant no. 97/0326) and the Research Committee Hospital Galdakao-Usansolo (Galdakao, Spain).

## STATEMENT OF INTEREST

None declared.

## REFERENCES

- 1 Kesaniemi YK, Danforth E Jr, Jensen MD, *et al*. Dose-response issues concerning physical activity and health: an evidence-based symposium. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33: Suppl. 6, S351–S358.



**FIGURE 1.** a) Evolution of short form (SF)-36 physical component summary scale (PCSS) in relation to changes in physical activity. b) Evolution of short form (SF)-36 mental component summary scale (MCSS) in relation to changes in physical activity. L/L: from low to low physical activity; L/M-H: from low to moderate or high physical activity; M/L: from moderate to low physical activity; M/M: from moderate to moderate physical activity; M/H: from moderate to high physical activity; H/L-M: from high to low or moderate physical activity; H/H: from high to high physical activity. ■: PCSS at baseline; ■: PCSS at 5 yrs; ■: MCSS at baseline; □: MCSS at 5 yrs.

- Blair SN, Kohl HW, Paffenbarger RS, *et al.* Physical fitness and all cause mortality. A prospective study of healthy men and women. *JAMA* 1989; 273: 1093–1098.
- Siscovick DS, Fried L, Mittelmark M, *et al.* Exercise intensity and subclinical cardiovascular disease in the elderly. The Cardiovascular Health Study. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 977–986.
- Haskell WL, Lee IM, Pate RR, *et al.* Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc* 2007; 39: 1423–1434.
- Manson JE, Greenland P, LaCroix AZ, *et al.* Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women. *N Engl J Med* 2002; 347: 716–725.
- Celli BR, MacNee W, Agusti A, *et al.* Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23: 932–946.
- Gross NJ. Extrapulmonary effects of COPD. *Curr Opin Pulm Med* 2001; 7: 84–92.
- Ferrer M, Alonso J, Morera J, *et al.* Chronic obstructive pulmonary disease stage and health related quality of life. *Ann Intern Med* 1997; 127: 1072–1079.
- Fan SF, Curtis JR, Tu SP, *et al.* Using quality of life to predict hospitalizations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 2002; 122: 429–436.
- Osman LM, Godden DJ, Friend JAR, *et al.* Quality of life re-admission in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997; 52: 67–71.

**TABLE 5** Multivariate analysis of physical activity (PA) changes and health-related quality of life (HRQoL) changes from baseline to 5-yr follow-up adjusted by relevant variables

Level of PA baseline/5 yrs	Model 1: total SGRQ score		Model 2: total CRQ score	
	$\beta$ -estimate	p-value	$\beta$ -estimate	p-value
Low/low	Reference		Reference	
Low/moderate-high	15.9	0.0005	8.7	0.05
Moderate/low	-0.7	0.87	2.6	0.56
Moderate/moderate	10.2	0.007	10.3	0.005
Moderate/high	18.4	<0.0001	14.8	0.0004
High/moderate-low	8	0.05	10.7	0.005
High/high	16.9	<0.0001	13.6	0.0003

SGRQ: St George's Respiratory Questionnaire; CRQ: Chronic Respiratory Questionnaire. Positive values indicate an improvement in HRQoL, negative values indicate a decline in HRQoL. SGRQ score improvements have been changed to positive values and impairment has been changed to negative values. Multivariate models where the dependent variables were the change in the total SGRQ score (model 1) and the total CRQ score (model 2) from baseline to 5 yrs. The main independent variable in model 1 was the change in PA over the 5-yr period, adjusted by age, dyspnoea, forced expiratory volume in 1 s (% pred), hospital admissions for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbations in the 2 yrs prior to enrolment, comorbidities and mental health status (measured by the short form (SF)-36 Mental Component Summary Scale (MCSS1)) at baseline, as well as by baseline HRQoL measured by the total SGRQ score. The main independent variable in model 2 was the change in PA over the 5-yr study period adjusted by hospital admissions for COPD exacerbations in the 2 yrs prior to enrolment and baseline mental health status (measured by the SF-36 MCSS1), as well as by the baseline HRQoL levels at the beginning of the study measured by the total CRQ score. The reference group for comparison in both models were those who had a low level of PA at the beginning and also at 5 yrs of follow-up.

- 11 Domingo-Salvany A, Lamarca R, Ferrer M, *et al.* Health related quality of life and mortality in male patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 680–685.
- 12 Bize R, Johnson JA, Plotnikoff RC. Physical activity level and health related quality of life in the general adult population: a systematic review. *Prev Med* 2007; 45: 401–415.
- 13 Garcia-Aymerich J, Lange P, Benet M, *et al.* Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population based cohort study. *Thorax* 2006; 61: 772–778.
- 14 Garcia-Aymerich J, Lange P, Benet M, *et al.* Regular physical activity modifies smoking-related lung function decline and reduces risk of chronic obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 458–463.
- 15 Sanchis J. [Normativa para la espirometría forzada: Grupo de trabajo de la SEPAR para la práctica de la espirometría clínica.]. *Arch Bronconeumol* 1989; 25: 132–142.
- 16 Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, *et al.* Lung volumes and forced ventilatory flows. Report working party standardization of lung function test. European Community for Steel and Coal. Official statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993; 6: Suppl. 16, s5–s40.
- 17 McHorney CA, Ware JE, Jr, Raczek AE. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Med Care* 1993; 31: 247–263.
- 18 Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St George's Respiratory Questionnaire. *Respir Med* 1991; 85: Suppl. B, 25–31.
- 19 Guyatt GH, Berman LB, Townsend M, *et al.* A measure of quality of life for clinical trials in chronic lung disease. *Thorax* 1987; 42: 773–778.
- 20 Alonso J, Prieto L, Ferrer M, *et al.* Testing the measurement properties of the Spanish version of the SF-36 health survey among male patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 1087–1094.
- 21 Ferrer M, Alonso J, Prieto L, *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: 1160–1166.
- 22 Güell R, Casan P, Sengenís M, *et al.* Quality of life in patient with chronic respiratory disease: the Spanish version of the chronic respiratory questionnaire (CRQ). *Eur Respir J* 1998; 11: 55–60.
- 23 Alonso J, Regidor E, Barrio G, *et al.* [Population reference values of the Spanish version of the Health Questionnaire SF-36.]. *Med Clin (Barc)* 1998; 111: 410–416.
- 24 Esteban C, Quintana JM, Aburto M, *et al.* A simple score for assessing stable chronic obstructive pulmonary disease. *QJM* 2006; 99: 751–759.
- 25 Schnohr P, Scharling H, Jensen JS. Changes in leisure time physical activity and risk of death: an observational study of 7000 men and women. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 639–644.
- 26 Saltin B, Grimby G. Physiological analysis of middle-aged and old former athletes: comparison with still active athletes of the same ages. *Circulation* 1968; 38: 1104–1115.
- 27 Saltin B. Physiological effects of physical conditioning. In: Hansen AT, Schnohr P, Rose G, eds. *Ischaemic Heart Disease: the Strategy of Postponement*. Chicago, Year Book Medical Publishers, 1977; pp. 104–115.
- 28 Garcia-Aymerich J, Félez MA, Escarrabil J, *et al.* Physical activity and its determinants in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Sport Exerc* 2004; 36: 1667–1673.
- 29 Pitta F, Troosters T, Probst VS, *et al.* Physical activity and hospitalization for exacerbation of COPD. *Chest* 2006; 129: 536–544.
- 30 Griffiths TL, Burr ML, Campbell IA, *et al.* Results at 1 year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 355: 362–368.
- 31 Casaburi R. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease (review). *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33: Suppl. 7, S662–S670.
- 32 Miravittles M, Ferrer M, Pont A, *et al.* Effect of exacerbations on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a 2 year follow up study. *Thorax* 2004; 59: 387–395.
- 33 Acree LS, Longfors J, Fjeldstad AS, *et al.* Physical activity is related to quality of life in older adults. *Health Qual Life Outcomes* 2006; 4: 37.
- 34 Tessier S, Vuillemin A, Bertrais S, *et al.* Association between leisure-time physical activity and health-related quality of life changes over time. *Prev Med* 2007; 44: 202–208.
- 35 Hopman WM, Berger C, Joseph L, *et al.* The natural progression of health-related quality of life: results of a five-year prospective study of SF-36 scores in a normative population. *Qual Life Res* 2006; 15: 527–536.
- 36 Hagströmer M, Oja P, Sjöström M. Physical activity and inactivity in an adult population assessed by accelerometry. *Med Sci Sports Exerc* 2007; 39: 1502–1508.
- 37 Pitta F, Troosters T, Probst VS, *et al.* Quantifying physical activity in daily life with questionnaires and motion sensors in COPD. *Eur Respir J* 2006; 27: 1040–1055.
- 38 Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, *et al.* Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60: 925–931.
- 39 Miravittles M, Soriano JB, García-Río F, *et al.* Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax* 2009; 64: 863–868.





**ARTÍCULO 2**

**Influence of changes in physical activity on frequency of hospitalization in chronic obstructive pulmonary disease.**

Esteban C, Aróstegui I, Aburto M, Moraza J, Quintana JM, Aizpiri S, Basualdo LV, Capelastegui A.

Respirology. 2014;19:330-338.

JCR Factor de Impacto: 4,407 ; 1er cuartil Respiratory System



## ORIGINAL ARTICLE

## Influence of changes in physical activity on frequency of hospitalization in chronic obstructive pulmonary disease

CRISTÓBAL ESTEBAN,<sup>1,4</sup> INMACULADA AROSTEGUI,<sup>2,3,4</sup> MYRIAM ABURTO,<sup>1</sup> JAVIER MORAZA,<sup>1</sup> JOSÉ M. QUINTANA,<sup>2,4</sup> SUSANA AIZPIRI,<sup>1</sup> LUIS V. BASUALDO<sup>1</sup> AND ALBERTO CAPELASTEGUI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Respiratory Service, <sup>2</sup>Research Unit—CIBER Epidemiology and Public Health (CIBERESP), <sup>3</sup>Department of Applied Mathematics and Statistics and Operational Research, <sup>4</sup>Network of Research on Health Services and Chronic Diseases (REDISSEC), Hospital Galdakao-Usansolo Galdakao, Bizkaia, Spain

### ABSTRACT

**Background and objective:** To evaluate whether changes in regular physical activity (PA) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) affect the rate of hospitalizations for COPD exacerbation (eCOPD).

**Methods:** Five hundred forty-three ambulatory clinic patients being treated for COPD were prospectively identified. PA was self-reported by patients, and the level was established by the distance they walked (km/day) at least 3 days per week. Hospitalizations were recorded from hospital databases. All patients with at least a 2-year follow-up after enrolment were included in the analysis. The response variable was the number of hospitalizations for eCOPD within the 3-year period from 2 to 5 years after study enrolment.

**Results:** Three hundred ninety-one survivors were studied. Mean forced expiratory volume in 1 s was 52% ( $\pm 14\%$ ) of the predicted value. Patients who maintained a lower level of PA had an increased rate of hospitalization (odds ratio 1.901; 95% confidence interval 1.090–3.317). After having had the highest level of PA, those patients who decreased their PA in the follow-up showed an increasing rate of hospitalizations (odds ratio 2.134; 95% confidence interval 1.146–3.977).

**Conclusions:** Patients with COPD with a low level of PA or who reduced their PA over time were more likely to experience a significant increase in the rate of hospitalization for eCOPD. Changes to a higher level of PA or maintaining a moderate or high level of PA over time, with a low intensity activity such as walking for at least 3–6 km/day, could reduce the rate of hospitalizations for eCOPD.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, hospitalization, physical activity.

### SUMMARY AT A GLANCE

This study investigated if a change in physical activity had any influence on hospitalizations for COPD exacerbation. We found an association between the change in physical activity and hospitalizations, patients who increased or maintained a moderate level of physical activity had fewer hospitalizations for COPD exacerbation.

**Abbreviations:** COPD, chronic obstructive pulmonary disease; eCOPD, COPD exacerbation; FEV<sub>1</sub>, forced expiratory volume in 1 s; PA, physical activity.

### INTRODUCTION

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterized by periodic exacerbations (eCOPD). The number of yearly exacerbations is closely associated with the severity of the disease,<sup>1,2</sup> but they are experienced by patients in all severity categories.<sup>3</sup> Exacerbation and its most severe form, hospitalization, exert a substantial impact on COPD, having been associated with decreased lung function,<sup>4</sup> increased cost of COPD treatment,<sup>5,6</sup> increased risk of mortality,<sup>7</sup> and short-term<sup>8</sup> and long-term<sup>9,10</sup> effects on health-related quality of life.

In the general population, regular physical activity (PA) has been shown to be beneficial for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease and several other conditions like diabetes or hypertension,<sup>11</sup> as well as being associated with reduced mortality.<sup>12</sup> In addition, PA has been associated with a decrease in the use of health resources.<sup>13,14</sup> Walking, an activity that most people can do, has been associated with all the benefits of regular PA.<sup>15</sup>

COPD patients are less likely to engage in regular PA than healthy individuals.<sup>16</sup> However, regular PA has been associated with reduced risk of hospitalization for eCOPD and mortality among patients with COPD.<sup>17</sup> Indeed, even a low level of PA such as walking

Correspondence: Cristóbal Esteban, Servicio de Neumología, Hospital de Galdakao-Usansolo, Barrio Labeaga s/n. 48960, Galdakao, Bizkaia, Spain. Email: cristobal.est@gmail.com

Conflict of interest: BJP has acted as a paid consultant to Faust Pharmaceuticals Inc. and has received funding for research carried out in this work.

Received 14 April 2013; invited to revise 2 June 2013; revised 31 July 2013; accepted 25 October 2013 (Associate Editor: Shu Hashimoto).

a minimum of 2 h/week has been associated with decreased risk of hospitalization for eCOPD.<sup>18</sup>

Guidelines for the diagnosis and management of COPD are beginning to recognize the importance of PA for COPD patients.<sup>19</sup> However, there are a limited number of studies evaluating the relationship between PA and eCOPD hospitalizations.

We designed this study to determine the impact of changes in walking during leisure time, a low-intensity PA, on frequency of hospitalizations for eCOPD over a 5-year period.

## METHODS

### Subjects

We recruited patients being treated for COPD at five outpatient respiratory clinics affiliated with the Hospital Galdakao-Usansolo between January 2003 and January 2004.

Patients were consecutively included in the study if they had been diagnosed with COPD for at least 6 months and had been receiving medical care at one of the hospital respiratory outpatient facilities for at least 6 months. Their COPD had to be stable for 6 weeks before enrolment. Other inclusion criteria were forced expiratory volume in 1 s (FEV<sub>1</sub>) <80% of the predicted value and a FEV<sub>1</sub>/forced vital capacity quotient <70%. Patients were not eligible for the study if they had been diagnosed with asthma, had extensive pulmonary tuberculosis or neoplastic processes, were suffering from psychiatric or neurological problems that might prevent effective collaboration, or had hearing or other problems that impeded accurate communication. Patients were also excluded if they had participated in a respiratory rehabilitation program the year before the beginning of the study.

Each patient was given detailed information about the study and had to provide informed consent to take part in it. The study protocol was approved by the research committee of the Hospital Galdakao-Usansolo (03/09062005).

### Study protocol

Spirometry was conducted following criteria from the Spanish Pneumology and Thoracic Surgery Society<sup>20</sup> with a Master-Lab Body (Erich Jaeger GmbH, Würzburg, Germany). Theoretical values were those established by the European Community for Steel and Coal.<sup>21</sup>

At the baseline personal interview, patients were asked about the kinds of PA they had engaged in during the previous year. Special emphasis was placed on walking (they had to leave home specifically for walking at least 3 days/week). Those patients who walked 2 or less days per week were classified as 'non-regular PA doers'. The regular walkers were classified based on the distance they covered each day into five categories: non-regular PA (nr-PA); walking as a specific activity: no more than 3 km/day (low PA); between 3 and 6 km/day (moderate PA); more than 6 km/day (high PA); and sport or non-sedentary works (very high PA). Change in PA during the study was determined by comparing PA at enrolment and 2 years after enrolment. Taking into account the number of individuals in each cell, there were 25 possible combinations. Seven categories of change in PA were considered from the five levels of PA reported by patients at the two points in time (Table 1).

Level of dyspnoea was established using a scale adapted from Fletcher *et al.*<sup>22</sup>

Health-related quality of life was assessed using the generic Short Form 36 Health Survey (SF-36)<sup>23</sup> and the

**Table 1** Observed frequencies (number of subjects in each cell) obtained from the cross-tabulation between both measurements of physical activity, at baseline and 2 years after enrolment

Physical activity at baseline	Physical activity 2 years after enrolment				
	nr-PA (n = 86)	Low: ≤3 km/day (n = 131)	Moderate: >3 and ≤6 km/day (n = 126)	High: >6 km/day (n = 55)	Working/sports (n = 30)
nr-PA (n = 90)	54	28	8	0	0
Low: ≤3 km/week (n = 109)	17	69	20	2	1
Moderate: >3 and ≤6 km/week (n = 108)	11	23	62	12	0
High: >6 km/week (n = 75)	2	3	29	39	2
	2	8	7	2	27

Change in physical activity has been defined in seven categories based on these frequencies, and it has been indicated by different shade in grey in the table.

Each category of change in physical activity is codified by an integer number, from 1 to 7, and it is represented by a different shade of grey:

1 = From nr-PA (non-regular walkers) to nr-PA/low (n = 82).

2 = From low to nr-PA or from moderate to nr-PA/low (n = 51).

3 = From low to low (n = 69).

4 = From nr-PA/low to moderate/high/working/sports or from moderate to high/working/sports (n = 43).

5 = From moderate to moderate (n = 62).

6 = From high/working/sports to nr-PA/low/moderate (n = 51).

7 = From high/working/sports to high/working/sports (n = 70).

nr-PA, non-regular physical activity; PA, physical activity.

Saint George's Respiratory Questionnaire that is specific for respiratory-related health-related quality of life.<sup>24</sup> The SF-36 includes eight categories and two summary scales. Each category receives a score between 0 and 100 (with 100 representing the best health condition). The Saint George's Respiratory Questionnaire includes three categories: symptoms, impact and activity, as well as a global score. Each area receives a score between 0 and 100, with 0 representing a complete lack of deterioration. We used versions that have been validated in Spanish populations.<sup>25,26</sup>

Comorbidities were determined by reviewing patients' medical records. From them, we calculated the Charlson Comorbidity Index.<sup>27</sup> Six-minute walking tests were performed according to American Thoracic Society guidelines.<sup>28</sup>

### Follow-up

Patients were followed for up to 5 years. Figure 1 shows the measurements at different time points of the study. No interventions were performed related to this study, and the research team did not take part in patients' routine treatment or the treatment of exacerbations. No patients took part in a rehabilitation program during the follow-up period.

Every year during the 5-year follow-up, survivors were interviewed and underwent the previously described measurements. As baseline, each patient was asked about the average distance they walked per day. Follow-up interviews were scheduled when patients were clinically stable. Patients who developed cancer, Alzheimer's disease or other condition that could interfere with the results were withdrawn from the study, along with those who could not be interviewed personally during the follow-up period.

All information of the follow-up was retrieved from the hospital database medical records. All reported deaths and dates of deaths were confirmed by

reviewing medical reports, examining the hospital database and public death registries.

### Statistical analysis

Univariate comparison of continuous variables by level of categorical variables was performed using analysis of variance for normally distributed variables and the Wilcoxon and Kruskal–Wallis tests for non-normally distributed variables, depending on the number of categories. Univariate analysis for categorical variables was performed with chi-square or the Fisher's exact test.

All patients with a 2-year follow-up after enrolment were included in the analysis. Univariate Poisson regression was used to check the influence of several covariates on the rate of COPD-related hospitalizations during a 3-year period. The response variable was the number of hospitalizations for eCOPD in the period from 2 to 5 years after enrolment in the study. The time period for recoding the number of hospitalizations was calculated as the period between the visits at the second and fifth year after the enrolment for patients with complete follow-up, and as the period between the visits at 2 years after enrolment and the date of death or date of withdrawal for deceased and withdrawn patients, respectively.

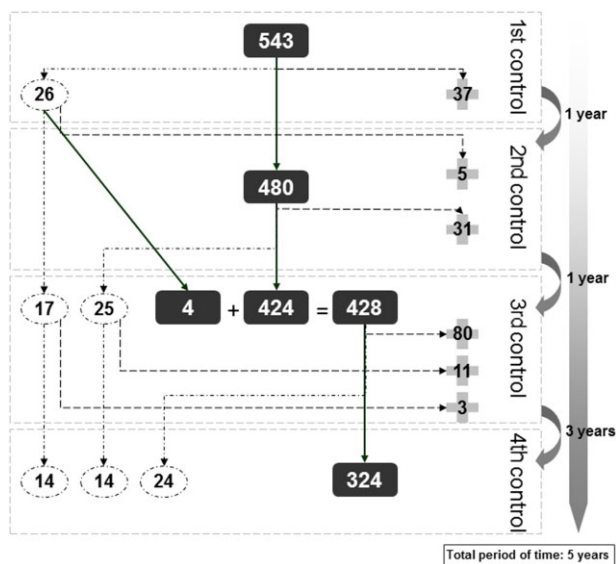
The following variables were considered as covariates of interest: age; gender; FEV<sub>1</sub>% predicted; smoking habit; dyspnoea; Charlson comorbidity index; previous hospitalizations for eCOPD in the 2 years prior to enrolment; hospitalizations for eCOPD in the first 2 years after enrolment, the 6-min walking test; and change in PA from baseline to 2 years after enrolment. All covariates that were statistically significant at the univariate level were included in a multivariate Poisson regression model with the same response variable. The final multivariate model included only those covariates with a statistically significant influence on the rate of hospitalization for COPD in the period from 2 to 5 years after enrolment in the study. Results for the final model were expressed in terms of odds ratios and their 95% confidence intervals, which were calculated by taking the exponential of the coefficients of the Poisson regression model and their 95% confidence interval.

Statistical significance was stated at  $\alpha = 0.05$  level. All statistical analyses were performed using SAS System, v. 9.2 (SAS institute, Inc, Carey, NC, USA).

## RESULTS

The general characteristics of this cohort of 543 patients are described in Table 2. Those in the highest level of PA were younger, had less dyspnoea, less airflow obstruction, higher walked distance in the 6-min walking test, fewer comorbidities, better health-related quality of life and fewer eCOPD admissions during the 2 years previous to enrolment.

Changes in PA from baseline to 2 years after enrolment, and the distribution of patients in the PA categories, are shown in Table 1. The majority of patients maintained the same level of PA over this period.



**Figure 1** Follow-up cohort flowchart. (○) withdrawn; (◻) deceased; (■) followed.

**Table 2** General characteristics of the cohort at baseline by level of physical activity

	Physical activity at baseline						P <sup>†</sup>	
	Total (n = 543)	nr-PA (n = 125)	Low: ≤3 km/day (n = 155)	Moderate: >3–≤6 km/day (n = 131)		High: >6 km/day (n = 83)		Working/sports (n = 49)
Gender (male)	522 (96.1)	118 (94.4)	149 (96.1)	125 (95.4)	83 (100.0)	47 (95.9)	NS	
Age (years)	<b>68.3 (8.3)</b>	<b>69.8 (7.7)</b>	<b>71.2 (7.0)</b>	<b>69.2 (6.8)</b>	<b>67.3 (6.5)</b>	<b>54.8 (7.1)</b>	<b>&lt;0.001</b>	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28.3 (4.4)	27.4 (4.3)	28.3 (4.7)	28.6 (4.2)	28.4 (3.7)	29.1 (5.1)	NS	
Dyspnoea							<0.001	
1	69 (12.7)	8 (6.4)	10 (6.5)	23 (17.6)	20 (24.1)	8 (16.3)		
2	264 (48.6)	53 (42.4)	62 (40.0)	66 (50.4)	52 (62.7)	31 (63.3)		
3	166 (30.6)	42 (33.6)	67 (43.2)	38 (29.0)	10 (12.1)	9 (18.4)		
4–5	44 (8.1)	22 (17.6)	16 (10.3)	4 (3.1)	1 (1.2)	1 (2.0)		
FEV <sub>1</sub> (mL)	1464 (441.3)	1383 (473)	1355 (412)	1416 (378)	1633 (322)	1863 (490)	<0.001	
FEV <sub>1</sub> % predicted	<b>55.0 (13.3)</b>	<b>52.1 (13.9)</b>	<b>53.5 (14.3)</b>	<b>55.0 (12.1)</b>	<b>60.9 (10.1)</b>	<b>57.1 (13.4)</b>	<b>&lt;0.001</b>	
FEV <sub>1</sub> /VC (%)	53.2 (9.6)	53.2 (9.6)	53.2 (9.2)	55.0 (9.4)	57.7 (8.4)	55.3 (9.2)	0.003	
FEV <sub>1</sub> /GOLD							<0.001	
<30%	18 (3.3)	9 (7.2)	5 (3.2)	3 (2.3)	0 (0.0)	1 (2.0)		
30–49%	167 (30.8)	44 (35.2)	57 (36.8)	44 (33.6)	9 (10.8)	13 (26.5)		
50–80%	358 (65.9)	72 (57.6)	93 (60.0)	84 (64.1)	74 (89.2)	35 (71.4)	NS	
Smoking status								
Current smoker	114 (21.0)	32 (25.6)	22 (14.2)	25 (19.1)	12 (14.5)	23 (46.9)		
Former smoker	414 (76.2)	91 (72.8)	128 (82.6)	100 (76.3)	69 (83.1)	26 (53.1)		
No smoker	15 (2.8)	2 (1.6)	5 (3.2)	6 (4.6)	2 (2.4)	0 (0.0)		
Packs/Year: $\bar{x}$ (SD)	46.8 (27.3)	49.2 (26.5)	50.0 (31.9)	44.4 (24.6)	41.9 (24.0)	46.0 (25.0)	<0.001	
6-min walking test: (m) $\bar{x}$ (SD) (m)	<b>408.9 (92.4)</b>	<b>362.4 (98.0)</b>	<b>378.0 (79.5)</b>	<b>417.3 (77.3)</b>	<b>475.8 (64.9)</b>	<b>489.2 (69.0)</b>	<b>&lt;0.001</b>	
Hospitalizations for COPD exacerbations in the 2 years prior to enrolment:							<b>&lt;0.001</b>	
0	<b>402 (74.0)</b>	<b>85 (68.0)</b>	<b>92 (59.4)</b>	<b>108 (82.4)</b>	<b>74 (89.2)</b>	<b>43 (87.8)</b>		
1	<b>87 (16.0)</b>	<b>22 (17.6)</b>	<b>40 (25.8)</b>	<b>13 (9.9)</b>	<b>6 (7.2)</b>	<b>6 (12.2)</b>		
≥2	<b>54 (10.0)</b>	<b>18 (14.4)</b>	<b>23 (14.8)</b>	<b>10 (7.6)</b>	<b>3 (3.6)</b>	<b>0 (0.0)</b>		
Charlson Index	2.4 (1.4)	2.5 (1.4)	2.7 (1.6)	2.4 (1.3)	2.0 (1.2)	1.9 (1.2)	<0.001	
SGRQ total	<b>39.2 (20.1)</b>	<b>44.7 (19.6)</b>	<b>44.3 (19.9)</b>	<b>36.3 (19.3)</b>	<b>29.4 (17.8)</b>	<b>33.2 (19.0)</b>	<b>&lt;0.001</b>	
SGRQ activity	<b>48.7 (24.9)</b>	<b>57.4 (23.8)</b>	<b>56.8 (23.3)</b>	<b>44.6 (23.3)</b>	<b>32.2 (22.6)</b>	<b>39.7 (21.5)</b>	<b>&lt;0.001</b>	
SF-36: physical activity	<b>57.8 (24.4)</b>	<b>47.9 (26.2)</b>	<b>50.1 (21.8)</b>	<b>62.1 (22.2)</b>	<b>73.8 (18.4)</b>	<b>68.4 (21.0)</b>	<b>&lt;0.001</b>	

<sup>†</sup> Kruskal–Wallis or analysis of variance for continuous variables and chi-square test for categorical variables except for FEV<sub>1</sub>, GOLD, where Fisher's exact test was used due to small frequencies.

BMI (body mass index), bodyweight in kilograms divided by square of height; Dyspnoea, scale adapted from Fletcher *et al.*<sup>22</sup>; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; FEV<sub>1</sub>, forced expiratory volume in 1 s; GOLD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; nr-PA, non-regular physical activity; PA, physical activity; Packs/year, number of cigarettes smoked per day × number of years smoked/20; SD, standard deviation; SF-36, Short Form 36 Health Survey; SGRQ, Saint George's Respiratory Questionnaire; VC, vital capacity.



Univariate analysis of the influence of changes in PA on the hospitalization rate showed that increasing or maintaining a higher level of PA diminished the odds of being hospitalized for eCOPD, while decreasing PA or maintaining a low

level of PA was associated with a statistically significant increase in the hospitalization rate (Table 3).

Multivariate analysis showed that change in PA was independently associated with the hospitalization

**Table 3** Univariate Poisson regression with frequency of hospitalizations for eCOPD from 2 to 5 years after study enrolment as the response variable and variables that could influence in the rate of hospitalizations

Covariate	Beta	SD	P	Exp(Beta) = OR	95% CI
Change in PA <sup>†</sup>					
1	1.197	0.324	0.0002	3.310	(1.753–6.248)
2	1.488	0.347	<0.0001	4.429	(2.246–8.735)
3	1.245	0.338	0.0002	3.471	(1.790–6.733)
4	0.915	0.372	0.014	2.496	(1.203–5.176)
5	0.218	0.380	0.566	1.214	(0.591–2.620)
6	0.771	0.375	0.040	2.162	(1.035–4.510)
7 <sup>†</sup>	—	—	—	—	—
Age (continuous)	0.042	0.011	<0.0001	1.043	(1.021–1.065)
Hospitalizations for COPD exacerbations in the 2 years prior to enrolment					
0 <sup>†</sup>	—	—	—	—	—
1	1.004	0.202	<0.0001	2.729	(1.840–4.051)
>1	1.420	0.188	<0.0001	4.063	(2.863–5.972)
Hospitalizations for COPD exacerbations in the first 2 years after enrolment					
0 <sup>†</sup>	—	—	—	—	—
1	1.036	0.242	<0.0001	2.818	(1.745–4.522)
>1	1.557	0.211	<0.0001	4.742	(3.138–7.168)
Hospitalizations for COPD exacerbations in the whole 4 year period <sup>‡</sup>					
0 <sup>†</sup>	—	—	—	—	—
1	1.029	0.215	<0.0001	2.798	(1.837–4.267)
>1	1.786	0.171	<0.0001	5.966	(4.267–8.331)
FEV <sub>1</sub> % (continuous)	-0.032	0.007	<0.0001	0.968	(0.956–0.982)
FEV <sub>1</sub> GOLD					
>30%	0.751	0.421	0.074	2.119	(0.929–4.840)
30–49	0.653	0.178	0.0002	1.921	(1.355–2.724)
50–80 <sup>†</sup>	—	—	—	—	—
Dyspnoea					
1	-1.539	0.387	<0.0001	0.215	(0.101–0.458)
2	-0.956	0.308	0.002	0.385	(0.210–0.703)
3	-0.583	0.310	0.059	0.558	(0.304–0.978)
4–5	—	—	—	—	—
6-min walking test (m)	-0.005	0.001	<0.0001	0.996	(0.994–0.997)

All patients with follow-up at 2 years after enrolment were included in the sample ( $n = 428$ ). The time period to estimate the number of hospitalizations was calculated as the period between the two visits for patients with complete follow-up (324 patients) and as the period between the visits at 2 years after enrolment and the date of death or the date of withdrawal for deceased and excluded patients (24 and 80 patients, respectively). Dyspnoea, scale adapted from Fletcher *et al.*<sup>22</sup>

<sup>†</sup> Reference category. Influence of smoking habit (as current smoker/former smoker/non-smoker and number of packs per year), gender and Charlson index (as 0–1/2–3/>3 and continuous) were not included in the table because they were not statistically significant.

<sup>‡</sup> Coding for change in physical activity is the following:

1 = nr-PA to nr-PA/low.

2 = Low to nr-PA or moderate to nr-PA/low.

3 = Low to low.

4 = nr-PA/low to moderate/high or moderate to high.

5 = Moderate to moderate.

6 = High to nr-PA/low/moderate.

7 = High to high (reference).

<sup>§</sup> It includes the 2 years prior to enrolment plus the first 2 years after enrolment.

—, 95% CI; CI, confidence interval; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; eCOPD, COPD exacerbation; FEV<sub>1</sub>, forced expiratory volume in 1 s; GOLD, stages of the disease by Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; nr-PA, non-regular physical activity; OR, odds ratio; PA, physical activity; SD, standard deviation.

rate for eCOPD after adjustment by variables such as age, FEV<sub>1</sub>% predicted and prior hospitalizations for eCOPD (Table 4).

Patients 'nr-PA' or 'low PA' had approximately double the expected rate of eCOPD-related hospitalizations compared with those who maintained the highest level of PA (odds ratio 1.901; 95% confidence interval 1.090–3.317). Among patients with the highest level of PA at baseline (walking >6 km/day, engaging in sports or working in a non-sedentary workplace), those who decreased their regular PA during the follow-up period were expected to have a higher rate of eCOPD-related hospitalizations (odds ratio 2.134; 95% confidence interval 1.146–3.977). Among patients who increased their level of regular PA from lower or moderate level to moderate or higher level, we observed no statistically significant difference in the rate of eCOPD-hospitalizations compared with more active patients (odds ratio 1.509; 95% confidence interval 0.817–2.786) (Table 5).

## DISCUSSION

No previous studies have focused on change in PA in COPD patients. In this study, we demonstrate that among patients with COPD, changes in the level of PA (primarily walking) over 2 years of follow-up were associated with the rate of hospitalizations for eCOPD in the next 3 years of follow-up. Patients with no regular PA or those who maintained a lower level of PA or those who decreased their level of PA had significantly higher odds of increasing their rate of hospitalizations for eCOPD than those with higher levels of PA.

The quality of information about the impact of PA on patients with COPD has been growing. Pitta *et al.*<sup>16</sup> showed that COPD patients spent 64% of the time sitting or lying down, and only 6% walking, while healthy individuals spent 46% of their time sitting or lying down, and 11% walking. Tools such as questionnaires,<sup>29</sup> pedometers<sup>30</sup> and accelerometers<sup>16,31,32</sup> have demonstrated that COPD patients

**Table 4** Multivariate Poisson regression with frequency of hospitalizations for COPD from 2 to 5 years after study enrolment as the response variable and covariates that could influence in the rate of hospitalizations

Covariate	Beta	SD	P	Exp (Beta) = OR	95% CI
Change in PA <sup>†</sup> :					
1	0.643	0.284	0.024	1.901	(1.090–3.317)
2	0.911	0.313	0.004	2.488	(1.346–4.597)
3	0.631	0.295	0.039	1.879	(1.053–3.353)
4	0.411	0.313	0.188	1.509	(0.817–2.786)
5	0.167	0.362	0.645	1.181	(0.581–2.401)
6	0.758	0.318	0.017	2.134	(1.146–3.977)
7 <sup>†</sup>	—	—	—	—	—
Hospitalizations for COPD exacerbations in the 2 years prior to enrolment					
0 <sup>†</sup>	—	—	—	—	—
1	0.602	0.210	0.004	1.825	(1.210–2.752)
>1	0.803	0.267	0.003	2.231	(1.322–3.765)
Hospitalizations for COPD exacerbations in the first 2 years after enrolment					
0 <sup>†</sup>	—	—	—	—	—
1	0.677	0.278	0.015	1.967	(1.142–3.391)
>1	0.849	0.268	0.002	2.337	(1.381–3.954)
Age	0.026	0.011	0.017	1.026	(1.005–1.048)
FEV <sub>1</sub> %	–0.015	0.007	0.028	0.985	(0.972–0.998)

All patients with follow-up at 2 years after enrolment were included in the sample ( $n = 428$ ). The time period to estimate the number of hospitalizations was calculated as the period between the two visits for patients with complete follow-up (324 patients) and as the period between the visits at 2 years after enrolment and the date of death or the date of withdrawal for deceased and excluded (24 and 80 patients respectively).

<sup>†</sup> Reference category.

<sup>‡</sup> Coding for change in physical activity is the following:

1 = nr-PA (non regular walkers) to nr-PA/low.

2 = Low to nr-PA or moderate to nr-PA/low.

3 = Low to low.

4 = nr-PA/low to moderate/high or moderate to high.

5 = Moderate to moderate.

6 = High to nr-PA/low/moderate.

7 = High to high (reference).

—, 95% CI; CI, confidence interval; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; eCOPD, COPD exacerbation; FEV<sub>1</sub>, forced expiratory volume in 1 s; nr-PA, non-regular physical activity; OR, odds ratio; PA, physical activity; SD, standard deviation.



**Table 5** Estimated odds ratio for the rate of hospitalizations depending on the change in physical activity, adjusted by FEV<sub>1</sub>% predicted, age, and hospitalizations for COPD exacerbations in the 2 years prior to enrolment and the first 2 years after enrolment

Physical activity at baseline	Physical activity 2 years after enrolment				
	nr-PA	Low: ≤3 km/day	Moderate: >3 and ≤6 km/day	High: >6 km/day	Working/sports
nr-PA		1.9 (1.1–3.3)			
Low: ≤3 km/week		1.9 (1.1–3.4)		1.5 (0.8–2.8)	
Moderate: >3 and ≤6 km/week		2.5 (1.3–4.6)	1.2 (0.6–2.4)		
High: >6 km/week		2.1 (1.1–4.0)			1
Working/sports					

For each cell, number of patients, estimated odds ratio (highlighted) and 95% confidence intervals are shown. Patients maintaining the highest level of physical activity during the 3-year period were considered as a reference. Cells in white show no statistical significant difference and cells in grey show statistical significant difference with the reference category. Three shades of grey were used for statistical significance: light ( $0.01 \leq P < 0.05$ ), medium ( $0.001 \leq P < 0.01$ ) and dark ( $P < 0.001$ ).

COPD, chronic obstructive pulmonary disease; FEV<sub>1</sub>, forced expiratory volume in 1 s; nr-PA, non-regular physical activity.

engage in less PA than healthy people of the same age.

The level of PA appears to have a direct impact on COPD outcomes such as hospitalizations and mortality.<sup>33,34</sup> In a cross-sectional, 1-year study of 340 patients, Garcia-Aymerich *et al.*<sup>18</sup> demonstrated that engaging in a high level of PA (232 kcal/day, the equivalent of walking for 60 min) was associated with fewer eCOPD-related hospitalizations compared with patients who expended less than 79 kcal/day in walking. Unlike our study, which only considered hospitalizations for eCOPD, Garcia-Aymerich included other diseases like pneumonia as causes of hospitalizations. In a population-based cohort study, the same group showed that patients with even relatively low levels of PA (e.g. walking or pedalling for 2 h/week) had a 28% lower risk of eCOPD hospitalization than those with little or no PA.<sup>17</sup> They did not, however, observe a dose-related response between the level of PA and hospitalizations or respiratory mortality.

In a cohort from the National Emphysema Treatment Trial, PA was an independently related prediction factors for hospitalization; engaging in  $\geq 2$  h/week of PA, as self-reported by patients, was associated with a reduction in hospitalizations.<sup>35</sup> When we used the classification of PA from that study in our cohort, we found that the great majority of the cohort was placed in the highest level of PA ( $>4$  h/week), making any kind of analysis difficult. That was probably related to the greater severity of the National Emphysema Treatment Trial study cohort (mean FEV<sub>1</sub> of 27%). In other words, our patients were more physically active, and the protective effect of PA against eCOPD hospitalization in our cohort could be found in all severity levels of COPD, not only in the most severe patients. By using accelerometers, Garcia-Rio *et al.* have shown that PA was an independent prognostic factor for hospitalizations due to severe eCOPD with a linear dose-response relationship. In addition, in that study, the time to the first hospitalization due to eCOPD was shorter for the patients with lower levels of PA.<sup>36</sup>

The mechanism by which PA may prevent or reduce hospitalizations during eCOPD could be related to the capacity of PA to decrease systemic inflammation, as expressed by markers like C-reactive protein and tumour necrosis factor. Besides, PA may also have a local effect on pulmonary physiology, leading to better diffusing capacity of the lung carbon monoxide, reflecting more efficient pulmonary gas exchange and an improvement of maximal expiratory pressure as a marker of respiratory muscle strength.<sup>37</sup> Respiratory muscle strength had a positive correlation with maximal voluntary ventilation.<sup>38</sup> Maximal voluntary ventilation reflects the amount of available ventilatory reserve, which is used to supply increased demand during PA and possibly during eCOPD as well. In fact, maximal voluntary ventilation more strongly correlates with PA than do other functional variables such as FEV<sub>1</sub> or inspiratory capacity. In contrast, dynamic hyperinflation, which has been associated with limitations in PA,<sup>39</sup> contributes to respiratory muscle fatigue.<sup>40</sup> How regular PA is related to diffusing capacity of the lung carbon monoxide and improves maximal expiratory pressure and if it has any role in improving maximal voluntary ventilation is, however, currently speculative.

The strengths of our study include the large size of the cohort from general outpatient clinics, and a 5-year follow-up. We also conducted statistical adjustments with the intention to prevent confounding factors from biasing the outcomes of the study.

Our study has some limitations. We used a questionnaire to establish the level of PA instead of a direct measure like an accelerometer or pedometer. These self-reports of PA could lead to an overestimation or underestimation of the level of PA. Walking was used as the main measure of PA, and the time spent doing other activities, like housework, was not included. It is possible that other types of PA may influence eCOPD, but walking is by far the most usual form of PA during spare time in our environment. Analysis includes all the patients that survived in the first 2 years period of follow-up, even though some may have died during

the next 3 years of follow-up, including for them the period time until death and the hospitalizations in that period of time. Patients who died during the first 2 years of follow-up period had been hospitalized more often for eCOPD and had a baseline PA lower than those who survived. This biases the results, which are based on survivors, as obviously, we were not able to examine the changes in PA for the patients that had not survived the selected period of time to measure it. As reverse causation and confounding are possible in this study, no causality or directionality of the findings can be inferred. Our patient cohort was almost exclusively composed of men (97%), reflecting the distribution of COPD in Spain.

In conclusion, we showed that patients who maintained a low level of PA or who decreased their PA level over time were more prone to have a significant increase in the rate of hospitalization for eCOPD. Increasing the level of PA or maintaining a moderate or high level of PA over time in a low-intensity activity, such as walking for at least 3–6 km/day, can reduce the number of eCOPD hospitalizations, regardless of the baseline level of PA. This suggests that small changes in PA habits could significantly improve an important outcome as hospitalization during eCOPD in those patients.

### Acknowledgements

This study was partially supported by grants PI020510 from the Fondo de Investigación Sanitaria and Departamento de Salud del Gobierno Vasco 200111002/2005111008/2012111008 and the Research Committee Hospital Galdakao-Usansolo. Universidad del País Vasco UPV/EHU (UFI11/52), Departamento de Educación, Política Lingüística y Cultura del Gobierno Vasco (IT620-13).

### REFERENCES

- Miravittles M, Mayordomo C, Artés M, Sánchez-Agudo L, Nicolau F, Segú JL, on the behalf of the EOLO Study Group. Factors associated with increased risk of exacerbation and hospital admission in a cohort of ambulatory COPD patients: a multiple logistic regression analysis. *Respiration* 2000; **67**: 495–501.
- Donalson GC, Seemungal TAR, Patel IS, Lloyd-Owen SJ, Wilkinson TMA, Wedzicha JA. Longitudinal changes in the nature, severity and frequency of COPD exacerbations. *Eur. Respir. J.* 2003; **22**: 931–6.
- Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, Miller B, Lomas DA, Agusti A, Macnee W *et al.*; Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2010; **363**: 1128–38.
- Donaldson GC, Seemungal TAR, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; **57**: 847–52.
- Miravittles M, Murio C, Guerrero T, Gisbert R. Costs of chronic bronchitis and COPD: a 1-year follow-up study. *Chest* 2003; **123**: 784–91.
- Miller JD, Foster T, Boulanger L, Chace M, Russell MW, Marton JP, Menzin J. Direct costs of COPD in the U.S.: an analysis of Medical Expenditure Panel Survey (MEPS) data. *COPD* 2005; **2**: 311–8.
- Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; **60**: 925–31.
- Aaron SD, Vandemheen KL, Clinch JJ, Ahuja J, Brison RJ, Dickinson G, Hébert PC. Measurement of short-term changes in dyspnea and disease-specific quality of life following an acute COPD exacerbation. *Chest* 2002; **121**: 688–96.
- Miravittles M, Ferrer M, Pont A, Zalacaín R, Alvarez-Sala JL, Masa F, Vereá H, Murio C, Ros F, Vidal R. Effect of exacerbations on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a 2 year follow up study. *Thorax* 2004; **59**: 387–95.
- Esteban C, Quintana JM, Moraza J, Aburto M, Egurrola M, España PP, Pérez-Izquierdo J, Aguirre U, Aizpiri S, Capelastegui A. Impact of hospitalisations for exacerbations of COPD on health-related quality of life. *Respir. Med.* 2009; **103**: 1201–8.
- Kesaniemi YK, Danforth E Jr, Jensen MD, Kopelman PG, Lefèbvre P, Reeder BA. Dose-response issues concerning physical activity and health: an evidence-based symposium. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2001; **33**(6 Suppl.): S351–8.
- Blair SN, Kohl HW, Paffenbarger RS, Clark DG, Cooper KH, Gibbons LW. Physical fitness and all cause mortality. A prospective study of healthy men and women. *JAMA* 1989; **273**: 1093–8.
- Sari N. Physical inactivity and its impact on healthcare utilization. *Health Econ.* 2009; **18**: 885–901.
- Sari N. A short walk a day shortens the hospital stay: physical activity and the demand for hospital services for older adults. *Can. J. Public Health* 2010; **101**: 385–9.
- Manson JE, Greenland P, LaCroix AZ, Stefanick ML, Mouton CP, Oberman A, Perri MG, Sheps DS, Pettinger MB, Siscovick DS. Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women. *N. Engl. J. Med.* 2002; **347**: 716–25.
- Pitta F, Troosters T, Spruit MA, Probst VS, Decramer M, Gosselink R. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; **171**: 972–7.
- García-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Antó JM. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population based cohort study. *Thorax* 2006; **61**: 772–8.
- García-Aymerich J, Farrero E, Fèlez MA, Izquierdo J, Marrades RM, Antó JM. Risk factors of readmission to hospital for a COPD exacerbation: a prospective study. *Thorax* 2003; **58**: 100–5.
- From the global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD; Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2011. [Accessed 22 January 2014.] Available from URL: <http://www.goldcopd.org/>
- Sanchis J. Normativa para la espirometría forzada: Grupo de trabajo de la SEPAR para la práctica de la espirometría clínica. *Arch. Bronconeumol.* 1989; **25**: 132–42.
- Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report working party standardization of lung function test, European Community for Steel and Coal. Official statement of the European Respiratory Society. *Eur. Respir. J.* 1993; **16**: 5–40.
- Fletcher CM, Elmes PC, Wood CH. The significance of respiratory symptoms and the diagnosis of chronic bronchitis in a working population. *BMJ* 1959; **2**: 257–66.
- Ware JE, Snow KK, Kosinsky M, Gandek B. *SF-36 Health Survey: Manual and Interpretation Guide*. The Health Institute, Boston, 1993.
- Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St George's Respiratory Questionnaire. *Respir. Med.* 1991; **85**(Suppl. B): 25–31.
- Alonso J, Prieto L, Ferrer M, Vilagut G, Broquetas JM, Roca J, Battle JS, Antó JM. Testing the measurement properties of the Spanish version of the SF-36 health survey among male patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Clin. Epidemiol.* 1998; **51**: 1087–94.
- Ferrer M, Alonso J, Prieto L, Plaza V, Monsó E, Marrades R, Aguar MC, Khalaf A, Antó JM. 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**: 1160–6.
- 27 Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J. Chronic Dis.* 1987; **40**: 373–83.
  - 28 ATS statement. Guidelines for the six-minute walk test. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; **167**: 211–77.
  - 29 Garcia-Aymerich J, Félez MA, Escarrabill J, Marrades RM, Morera J, Elosua R, Antó JM. Physical activity and its determinants in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2004; **36**: 1667–73.
  - 30 Schönhofer B, Ardes P, Geibel M, Köhler D, Jones PW. Evaluation of a movement detector to measure daily activity in patients with chronic lung disease. *Eur. Respir. J.* 1997; **10**: 2814–9.
  - 31 Watz H, Waschki B, Meyer T, Magnussen H. Physical activity in patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2009; **33**: 262–72.
  - 32 Watz H, Waschki B, Boehme C, Claussen M, Meyer T, Magnussen H. Extrapulmonary effects of chronic obstructive pulmonary disease on physical activity: a cross-sectional study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; **177**: 743–51.
  - 33 Garcia-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Antó JM. Regular physical activity modifies smoking-related lung function decline and reduces risk of chronic obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; **175**: 458–63.
  - 34 Waschki B, Kirsten A, Holz O, Müller KC, Meyer T, Watz H, Magnussen H. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. *Chest* 2011; **140**: 331–42.
  - 35 Benzo RP, Chang CC, Farrell MH, Kaplan R, Ries A, Martinez FJ, Wise R, Make B, Sciruba F, National Emphysema Treatment Trial Research Group. Physical activity, health status and risk of hospitalization in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2010; **80**: 10–8.
  - 36 Garcia-Río F, Rojo B, Casitas R, Lores V, Madero R, Romero D, Galera R, Villasante C. Prognostic value of the objective measurement of daily physical activity in COPD patients. *Chest* 2012; **142**: 338–46.
  - 37 Garcia-Aymerich J, Serra I, Gómez FP, Farrero E, Balcels E, Rodríguez DA, de Batlle J, Gimeno E, Donaire-Gonzalez D, Orozco-Levi M *et al.* Phenotype and Course of COPD Study Group. Physical activity and clinical and functional status in COPD. *Chest* 2009; **136**: 62–70.
  - 38 Pitta F, Takaki MY, Oliveira NH, Santanna TJ, Fontana AD, Kovelis D, Camillo CA, Probst VS, Brunetto AF. Relationship between pulmonary function and physical activity in daily life in patients with COPD. *Respir. Med.* 2008; **102**: 1203–7.
  - 39 Garcia-Río F, Lores V, Mediano O, Rojo B, Hernanz A, López-Collazo E, Alvarez-Sala R. Daily physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease is mainly associated with dynamic hyperinflation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; **180**: 506–12.
  - 40 O'Donnell DE. Hyperinflation, dyspnea, and exercise intolerant in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2006; **3**: 180–4.



**ARTÍCULO 3**

**One-year Mortality in COPD After an Exacerbation: The Effect of Physical Activity Changes During the Event.**

Esteban C, García-Gutiérrez S, Legarreta MJ, Antón-Ladislao A, González N, Lafuente I, Fernández de Larrea N, Vidal S, Bare M, Quintana JM.

COPD 2016; 13:718-725.

JCR Factor de Impacto: 2,604 ; 3er cuartil Respiratory System






## One-year Mortality in COPD After an Exacerbation: The Effect of Physical Activity Changes During the Event

Cristóbal Esteban, Susana Garcia-Gutierrez, Maria J Legarreta, Ane Anton-Ladislao, Nerea Gonzalez, Iratxe Lafuente, Nerea Fernandez de Larrea, Silvia Vidal, Marisa Bare, José M. Quintana & IRYSS -COPD group

To cite this article: Cristóbal Esteban, Susana Garcia-Gutierrez, Maria J Legarreta, Ane Anton-Ladislao, Nerea Gonzalez, Iratxe Lafuente, Nerea Fernandez de Larrea, Silvia Vidal, Marisa Bare, José M. Quintana & IRYSS -COPD group (2016): One-year Mortality in COPD After an Exacerbation: The Effect of Physical Activity Changes During the Event, COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, DOI: [10.1080/15412555.2016.1188903](https://doi.org/10.1080/15412555.2016.1188903)

To link to this article: <http://dx.doi.org/10.1080/15412555.2016.1188903>

 View supplementary material 

 Published online: 10 Jun 2016.

 Submit your article to this journal 

 Article views: 1

 View related articles 

 View Crossmark data 

## One-year Mortality in COPD After an Exacerbation: The Effect of Physical Activity Changes During the Event

Cristóbal Esteban<sup>a,f</sup>, Susana Garcia-Gutierrez<sup>b,f</sup>, Maria J Legarreta<sup>b,f</sup>, Ane Anton-Ladislao<sup>b,f</sup>, Nerea Gonzalez<sup>b,f</sup>, Iratxe Lafuente<sup>b</sup>, Nerea Fernandez de Larrea<sup>c,f</sup>, Silvia Vidal<sup>d</sup>, Marisa Bare<sup>e,f</sup>, and José M. Quintana<sup>b,f</sup>, IRYSS-COPD group

<sup>a</sup>Servicio de Neumología, Hospital Galdakao-Usansolo, Galdakao, Spain; <sup>b</sup>Unidad de Investigación, Hospital Galdakao-Usansolo, Galdakao, Spain; <sup>c</sup>Subdirección General de Tecnología e Innovación Sanitarias. Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid, Madrid, Spain; <sup>d</sup>Unidad de Calidad, Hospital Valme, Sevilla, Spain; <sup>e</sup>Unidad de Epidemiología Clínica, Corporacio Parc Tauli, Barcelona, Spain; <sup>f</sup>Red de Investigación en Servicios Sanitarios y Enfermedades Crónicas (REDISSEC), Galdakao, Spain

### ABSTRACT

Mortality is one of the most important outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Different predictors have been associated with mortality, including the patient's level of physical activity (PA). The objective of this work was to establish the relationship between changes in PA during a moderate-to-severe COPD exacerbation (eCOPD) and 1-year mortality after the index event. This was a prospective observational cohort study with recruitment of 2,484 patients with an eCOPD attending the emergency department (ED) of 16 participating hospitals. Variables recorded included clinical and sociodemographic data from medical records, dyspnea, health-related quality of life, and PA before the index eCOPD and 2 months after the hospital or ED discharge, as reported by the patient. In the multivariate analysis worsening changes in PA from baseline to 2 months after the ED index visit [odds ratio (ORs) from 2.78 to 6.31] was related to 1-year mortality, using the age-adjusted Charlson comorbidity index (OR: 1.22), and previous use of long-term domiciliary oxygen therapy or non-invasive mechanical ventilation at home (OR: 1.68). The same variables were also predictive in the validation sample. Areas under the receiver operating characteristic curve in the derivation and validation sample were 0.79 and 0.78, respectively. In conclusion, PA is the strongest predictor of dying in the following year, i.e., those with worsened PA from baseline to 2 months after an eCOPD or with very low PA levels have a higher risk.

### KEYWORDS

Chronic obstructive; cohort studies; mortality; physical activity; pulmonary disease

### Introduction

Mortality and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbation (eCOPD) are two of the main outcomes in COPD. Different predictors have been associated with mortality depending on whether the endpoint is short or long term (1). Exacerbation is not only an established predictor of mortality in COPD (2) but is also considered an outcome (3) with its predictors (3) and consequences related to suffering exacerbations with different rate and severity, like decrement of pulmonary function (4) and health-related quality of life (HRQoL) (5,6).

Physical activity (PA) is a key issue in patients with COPD. Patients with COPD engage in less PA than healthy controls (7), and PA is diminished in patients with COPD beginning with the mildest disease stages (8). In patients whose clinical status is stable, physical inactivity has been shown to be detrimental to their prognosis (mortality and hospitalizations) (9,10). In other words, PA is an instrument that can improve the quality and quantity of life by ameliorating different physiologic parameters.

An alternative approach to addressing the role of PA in patients with COPD is to evaluate the influence of PA on outcomes from a dynamic perspective, e.g., change in PA over time rather than from a static viewpoint. Studies that have taken this

approach have demonstrated that changes in PA are related to changes in HRQoL (11), hospitalizations (12), and mortality (13).

Information regarding the relationship between eCOPD and PA is available but scarce, and several questions remain to be answered. Moreover, more focus should be placed on evaluating how the change in PA during an eCOPD is related to several clinical outcomes. Thus, this study sought to determine the impact of mortality of failing on the ability to recover baseline PA levels after an eCOPD.

### Methods

This was a prospective cohort study that included 16 hospitals belonging to the Spanish National Health Service. Patients with an eCOPD attending the EDs of the participant hospitals were informed of the goals of the study and invited to voluntarily participate and sign an informed consent. All information was kept confidential. The Institutional Review Boards of the participating hospitals and Galdakao-Usansolo Hospital Ethics Committee approved this project. Recruitment started in June 2008 and ended in September 2010. A description of the study protocol was published previously (14).



Patients were eligible for the study if they presented to one of the participating EDs with symptoms consistent of an eCOPD. COPD was confirmed if the patient had a forced expiratory volume in 1 second/forced vital capacity (FEV<sub>1</sub>/FVC) quotient <70%. Exacerbation was defined as an event in the natural course of the disease characterized by a change in the patient's baseline dyspnea, cough, and/or sputum that was beyond normal day-to-day variations and may have warranted a change in regular medication (15). For patients whose COPD was newly diagnosed in the ED to be included in the study, the diagnosis had to be confirmed by spirometry within 60 days of the index episode at a time when the patient was stable (16). Patients were excluded from the study if, at the time they were observed in the ED, they had an eCOPD complicated by a comorbidity such as pneumonia, pneumothorax, pulmonary embolism, lung cancer, or left cardiac insufficiency. Other exclusion criteria included a diagnosis of asthma, extensive bronchiectasis, sequelae of tuberculosis, pleural thickening, or restrictive diseases. After patients were informed of the study protocol, those who did not wish to participate were also excluded.

### Data collection

Data collected upon arrival in the ED included socioeconomic data, information about respiratory function (arterial blood gases, respiratory rate, and dyspnea), consciousness level measured by the Glasgow Coma scale (altered if <15) (17), and presence of other pathologies recorded in the Charlson Comorbidity Index (18). Additional data collected in the ED at the time a decision was made to admit or discharge the patient included the patient's symptoms, signs, and respiratory status at that moment.

For patients with known COPD, additional variables collected from medical records included baseline severity of COPD as measured by FEV<sub>1</sub>; hospital admissions during the previous 12 months for eCOPD; baseline therapy; and the presence of comorbidities such as diabetes, hypertension, ischemic heart disease and/or valve disease, cor pulmonale, hepatic disease, peptic ulcer disease, psychiatric disorders, rheumatic disease, history of stroke or deep-vein thrombosis, and other conditions needed to determine the Charlson Comorbidity Index. To estimate the age-adjusted Charlson comorbidity index for each decade after 40 years, one point is added up to 4 points (1 point for age group 41–50, 2 points for age group 51–60, 3 points for 61–70, and 4 points for 71 or older).

### Patient-reported outcomes

Patients were asked questions about their PA, their general health, and their level of dyspnea before the index eCOPD and 2 months after the ED discharge. Patients discharged from the ED to home were also asked questions related to these variables (their PA, their general health, and their level of dyspnea), with reference to the index eCOPD before and 2 months after the index ED visit.

With regard to the PA level, we focused on walking. Participants were given six response options about their daily activity (walking) asking them to report their PA level just before the current exacerbation in a stable clinical condition: A.1: Could not leave the house; A.2: bedridden or in a chair; B: Could not

leave the house, but could walk at home; C: Left the house, but could not walk more than 100 m; D: Could run errands and walk a few hundred meters, but not walking regularly, or work in the garden; and E: Walked regularly or could play sports. This PA scale was based on the health, activity, dyspnea, obstruction (HADO) score (19) that has already been validated and used in previous studies. This scale showed a good correlation with the St. George's Respiratory Questionnaire activity sub-scale and with the EQ-5D (20). For the purpose of our analysis, categories A1 and A2 were placed in the same category.

General health status was measured using the European Quality of Life-5-Dimensions (EuroQol-5D) questionnaire (21,22). To measure the level of dyspnea at baseline and after 2 months, we used the Medical Research Council (MRC) breathlessness scale, which uses a 5-category scale that ranges from none (Grade 1) to almost complete incapacity (Grade 5) (23). For the purpose of this study, the following three dyspnea categories were used: grade 1 and 2 (A), 3 (B), and 4 and 5 (C).

A manual was developed to guide data collection, and reviewers were trained to use it.

### Definition of outcome measure

The main outcome variable was death at 1 year after the hospital admission or within 2 months after discharge to home from the ED and within 1 year of the index ED visit. Vital status was established by reviewing medical records and examining the hospital database and public death registries. Deaths were considered confirmed if the name, sex, and date of birth on the record matched those of the participant.

The secondary outcome was changes in the level of PA from baseline to 2 months after the ED visit.

### Statistical analysis

The unit of analysis was a patient with eCOPD excluding those who died before 2 months in the participant's hospitals. The total sample was randomly divided in half into a derivation sample and a validation sample.

Descriptive analyses for both samples included the frequency and percentages for categorical variables and the mean and standard deviations for continuous variables. Chi square and Fisher's exact tests were used to test for statistical significance among proportions. For continuous variables, the Wilcoxon U-test was performed.

To identify risk factors associated with mortality at 1 year in patients with an exacerbation of COPD, we performed univariate analyses in the derivation sample using a univariate logistic regression. Variables that were statistically significant at the 0.20 level were entered in a multivariate logistic regression model.

We performed logistic regression models in the derivation sample to separately select the variables for prediction of death. Final predictive factors in the multivariate analysis were those with a significance level <0.05. Beta estimates, odds ratios (OR), and 95% confidence intervals (95% CI) were provided for the multivariate analysis. Final models were also adjusted by the variable hospital to see if the model changed. The predictive accuracy of the model was determined by calculating the area under the receiver operating characteristic curve (AUC). We

validated the model in the validation sample by comparing AUC of both samples.

Although the final model considered predictors such as general health, level of dyspnea, or PA at baseline previous to the ED and after 2 months, we also built in the derivation sample an additional multivariate logistic regression model to just identify clinical predictors that were validated in the validation sample. Finally, to identify predictors of changes in PA from baseline to 2 months after the ED visit, general linear models were used.

All effects were considered significant at  $p < 0.05$ . All statistical analyses were performed using SAS for Windows statistical software, version 9.4 (SAS Institute, Inc., Carey, NC).

## Results

From a total of 3,276 episodes of eCOPD, 198 (6%) were excluded because COPD was complicated by other major pathologies at the time of ED admission [cardiovascular conditions, 59 (29.8%); pneumonia, 55 (27.8%); cancer, 21 (10.6%); other respiratory problems, 13 (6.6%); or other conditions, 50 (25.2%)]. Fifty-six episodes of new-onset COPD were excluded when the COPD diagnosis was not confirmed by spirometry within 60 days of the index episode. Another 145 episodes were lost due to incomplete data without the possibility of retrieving the information needed for the study, and 390 episodes were excluded because the patient had more than one ED visit. Thus, the final baseline population included 2,487 patients. Of these, 1,537 (61.8%) were admitted to the hospital and 950 (38.2%) were discharged to home. Of those admitted, 192 patients were excluded because they died within 3 months from the ED index visit. Thus, a total of 2,295 patients were available at 1 year for the analyses (Figure 1). Of them, 1,893 (82.5%) had full data on

PA at follow-up. A comparison between responders and non-responders at 2 months showed that there were no differences in main clinical and sociodemographic variables among both groups except for the hospitalization rate up to 2 months of the ED index visit and the EuroQol score (Table E2) being worse those non-responders.

The total sample was randomly divided into a derivation and a validation cohort. No differences were found between both samples (Table 1). Variables that were related to mortality at 1 year in the univariate analysis are displayed in Table 2.

We attempted to determine which of the changes from baseline to 2 months in any of three parameters reported by the patient (general health, level of dyspnea, or PA) had more influence on mortality at 1 year. Of the three parameters, PA changes from baseline to 2 months were the best predictors of 1-year mortality. Table 3 shows the relationship with mortality of the changes in PA from the ED arrival to 2 months after the ED index visit. Patients with lower levels of PA or who moved to the lowest levels at 2 months had the highest mortality rates. Conversely, patients at a higher level of PA or especially those who moved to the higher levels at 2 months had the lowest mortality rates at 1 year after the ED index visit. The same information is displayed by means of Kaplan-Meier curves (Figure E1).

The variables related to mortality at 1 year at  $p < 0.20$  are presented in Table 2. Predictors of 1-year mortality in the multivariate analysis are displayed in Table 4. The only clinical predictors were age-adjusted Charlson comorbidity index and previous use of Long-Term Domiciliary Oxygen Therapy or Non-Invasive Mechanical Ventilation (LT-DOT or NIMV) at home. Importantly, changes in PA from baseline to 2 months were also related to 1-year mortality. More specifically, those patients who, at 2 months after the ED index visit and after adjusting by their baseline PA level and other significant

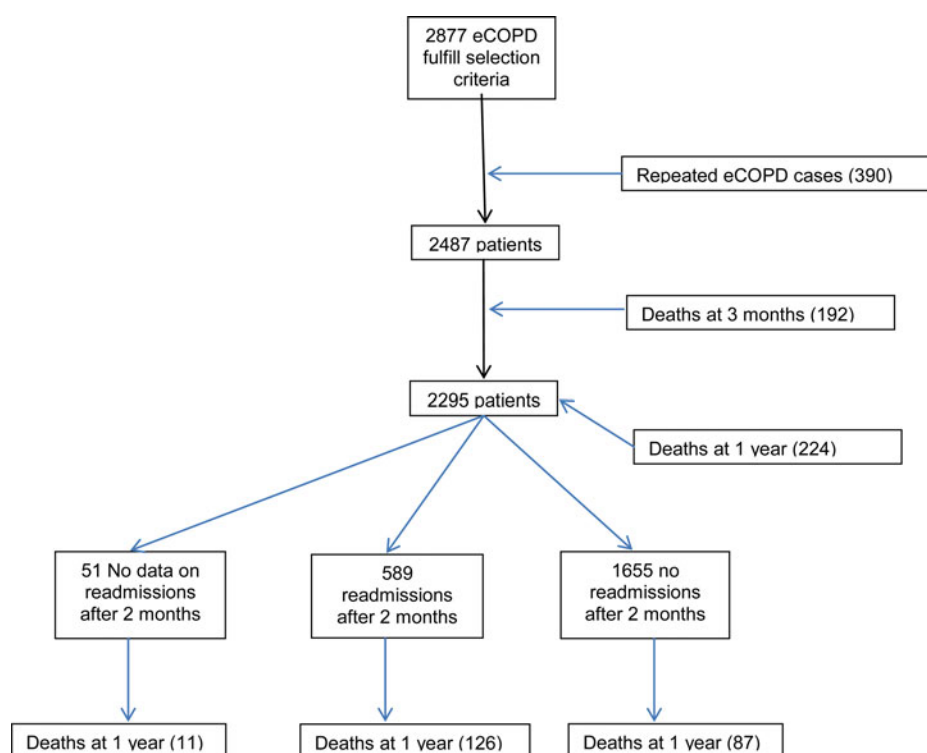


Figure 1. Flowchart of patients' recruitment and mortality during 1-year follow-up. eCOPD, chronic obstructive pulmonary disease exacerbation.

**Table 1.** Descriptive statistics stratified by sample, derivation versus validation.

	Derivation <i>n</i> = 1,147	Validation <i>N</i> = 1,148
Charlson and age*	5.010(1.834)	4.984(1.963)
Basal FEV <sub>1</sub>		
> = 50	350(30.51)	332(28.92)
30 < = & < 50	434(37.84)	441(38.41)
< 30	125(10.90)	131(11.41)
Intermediate respiratory care unit (IRCU)	97(8.46)	103(8.97)
Previous hospitalization		
> = 3	106(9.24)	125(10.89)
< 3	1026(89.45)	1006(87.63)
Hospitalization after 2 months	281(24.50)	308(26.83)
Previous LT-DOT or NIMV at home	351(30.60)	375(32.67)
Heart disease—Yes	910(79.34)	898(78.22)
Diabetes—Yes	903(78.73)	897(78.14)
Use of inspiratory accessory muscle or paradoxical breathing	227(19.79)	237(20.64)
Edema—Yes	197(17.18)	189(16.46)
PH at arrival		
> = 7.35	923(80.47)	931(81.10)
7.26 < & < 7.35	115(10.03)	109(9.49)
< 7.26	17(1.48)	23(2.00)
PCO <sub>2</sub> at arrival		
< = 45	562(49.00)	601(52.35)
> 45 & < 55	234(20.40)	211(18.38)
> 55 & < 65	108(9.42)	106(9.23)
> 65	81(7.06)	80(6.97)
Glasgow		
< 15	26(2.27)	25(2.18)
= 15	1121(97.73)	1122(97.74)
Physical activity at arrival		
A	50(4.36)	60(5.23)
B	61(5.32)	61(5.31)
C	239(20.84)	248(21.60)
D	339(29.56)	344(29.97)
E	346(30.17)	336(29.27)
Basal dyspnea		
A	389(33.91)	385(33.54)
B	222(19.35)	243(21.17)
C	417(36.36)	420(36.59)
EuroQol score at arrival*	0.641(0.268)	0.626(0.276)
1-year mortality	123(10.72)	101(8.80)

\*Represented as mean (std).

Long-term domiciliary oxygen therapy; NIMV, non-invasive mechanical ventilation.

Physical activity levels:

- A: Could not leave the house; bedridden or in a chair.  
 B: Could not leave the house, but could walk at home.  
 C: Left the house, but could not walk more than 100 m.  
 D: Could run errands and walk a few hundred meters, but not walking regularly; or work in the garden.  
 E: Walked regularly or could play sports.  
 Dyspnea levels:  
 A: Absence of fatigue except when performing intense exercise; or fatigue when walking fast or climbing a gentle slope.  
 B: Inability to keep pace with others of the same age, walking on level due to respiratory distress; or having to stop to rest in plain itself.  
 C: Need to stop to rest by walking about 100 m or within a few minutes walking on flat; or fatigue prevents the patient from leaving home or performing activities such as dressing.

variables described previously, “Could not leave the house or were bedridden or in a chair” had, in the derivation sample, an OR of 6.31 of dying at 1 year compared with those who “walked regularly or could play sports.” Participants who “could not leave the house, but could walk at home” had an OR of 6 and those who “left the house, but could not walk more than 100 m” had an OR of 2.78, all statistically significant. ORs in the validation sample for the same categories were 8.27, 4.24, and 3.13, respectively. AUC of this model in the derivation sample was 0.79 and 0.78 in the validation sample.

**Table 2.** Univariate analysis of predictors of 1-year mortality.

	Mortality		<i>p</i> -value
	No	Yes	
Charlson and age*	4.910(1.755)	5.837(2.237)	<0.0001
Basal FEV <sub>1</sub>			
> = 50	326(31.84)	24(19.51)	
30 < = & < 50	379(37.01)	55(44.72)	0.0080
< 30	106(10.35)	19(15.45)	0.0065
Intermediate respiratory care unit (IRCU)	91(8.89)	6(4.88)	0.1374
Previous hospitalization			
> = 3	88(8.59)	18(14.63)	
< 3	923(90.14)	103(83.74)	0.0297
Hospitalization after 2 months	237(23.14)	44(35.77)	0.0009
Previous LT-DOT or NIMV at home	289(28.22)	62(50.41)	<0.0001
Heart disease—Yes	818(79.88)	92(74.80)	0.2360
Diabetes—Yes	805(78.61)	98(79.67)	0.7476
Use of inspiratory accessory muscle or paradoxical breathing	194(18.95)	33(26.83)	0.0394
Edema—Yes	166(16.21)	31(25.20)	0.0166
Physical activity at baseline			
A	38(3.71)	12(9.76)	
B	43(4.20)	18(14.63)	0.5162
C	209(20.41)	30(24.39)	0.0403
D	309(30.18)	30(24.39)	0.0020
E	326(31.84)	20(16.26)	<0.0001
Basal dyspnea			
A	373(36.43)	16(13.01)	
B	196(19.14)	26(21.14)	0.0006
C	350(34.18)	67(54.47)	<0.0001
EuroQol score at arrival*	0.659(0.260)	0.486(0.284)	<0.0001

Derivation sample (*n* = 1,147).

\*Represented as mean (std).

Long-term domiciliary oxygen therapy; NIMV, non-invasive mechanical ventilation.

Physical activity levels:

- A: Could not leave the house; bedridden or in a chair.  
 B: Could not leave the house, but could walk at home.  
 C: Left the house, but could not walk more than 100 m.  
 D: Could run errands and walk a few hundred meters, but not walking regularly; or work in the garden.  
 E: Walked regularly or could play sports.  
 Dyspnea levels:  
 A: Absence of fatigue except when performing intense exercise; Fatigue when walking fast or climbing a gentle slope.  
 B: Inability to keep pace with others of the same age, walking on level due to respiratory distress; or having to stop to rest in plain itself.  
 C: Need to stop to rest by walking about 100 m or within a few minutes walking on flat; Fatigue prevents the patient from leaving home or performing activities such as dressing.

If we simply take into account the clinical parameters in the analysis, excluding patient-reported parameters, only the age-adjusted Charlson comorbidity index and previous use of LT-DOT or NIMV at home remain predictive of 1-year mortality and readmissions within the next 2 months after the ED index visit (Table 5). AUC for this model in the derivation and validation sample was 0.71.

Significant predictors of changes in PA from baseline to 2 months after the ED visit were a lower basal FEV<sub>1%</sub>, previous use of LT-DOT or NIMV at home, the worse MRC basal dyspnea status prior to the exacerbation, and worse score in the age-adjusted Charlson Comorbidity Index (model 1). As an alternative to the last two variables, a worse general health status at baseline, as measured by the EuroQol-5D (model 2) and

**Table 3.** Mortality rates in 1 year on relation to physical activity at baseline and physical activity after 2 months.

Physical activity at arrival	Physical activity after 2 months					
	A	B	C	D	E	Total
A	16/52 30.77%	7/30 13.33%	1/11 9.09%	0/3 0%	0/4 0%	24/100 24%
B	13/36 36.11%	16/44 36.36%	3/19 15.79%	1/12 8.33%	1/4 25%	34/115 29.57%
C	11/43 25.58%	6/67 8.96%	17/157 10.83%	5/98 5.1%	0/70 0%	39/435 8.97%
D	4/27 14.81%	6/41 14.63%	14/125 11.2%	14/236 5.93%	7/198 3.54%	45/627 7.18%
E	4/23 17.39%	8/35 22.86%	4/69 5.8%	6/123 4.88%	11/366 3.01%	33/616 5.36%
Total	48/181 26.52%	43/217 19.82%	39/381 10.24%	26/472 5.51%	19/642 2.96%	175/1893 9.76%

Numbers in cells indicated: number of deaths in each cell from the total of patients in the cell, and below it in percentages.

Physical activity levels:

A: Could not leave the house; bedridden or in a chair.

B: Could not leave the house, but could walk at home.

C: Left the house, but could not walk more than 100 m.

D: Could run errands and walk a few hundred meters, but not walking regularly; or work in the garden.

E: Walked regularly or could play sports.

all adjusted by PA level at baseline, also predicted changes in PA (Table E2). Conversely, patients who had a readmission from the ED index visit within 2 months had a worsening in their PA level at 2 months ( $\beta$  estimate:  $-0.63$ ;  $p$ -value:  $<0.0001$ ).

## Discussion

After a moderate-to-severe eCOPD, the change in the level of PA (baseline to 2 months after the ED attendance) had a meaningful impact in mortality at the 1-year follow-up. This impact was even greater than that of having a short-term readmission or a change in HRQoL within the same period of time after the index event.

The correlation between PA and mortality has been previously established. In a population study during a 20-year follow-up, Garcia-Aymerich and coworkers used self-reported PA levels to demonstrate that walking or biking less than 2 hours/week was associated with higher rates of all-cause and respiratory mortality (10). Similarly, using accelerometers, García-Río and collaborators established a linear relationship between PA and mortality (24). Moreover, Waschki and coworkers concluded that PA was the strongest predictor of mortality ahead of pulmonary function, body composition, exercise capacity, and HRQoL (25).

The relationship between PA and mortality was further refined in a population study by Vaes et al. who showed that mortality was increased in patients with COPD who declined in their level of PA or changed to a low PA level from a baseline level that was moderately high (13).

All these studies were carried out in stable patients. Our study adds to the literature by evaluating the association between a change in PA and 1-year mortality. In other words, we investigated how failure to recover the baseline level of PA after a moderate-to-severe eCOPD requiring evaluation at the ED or a hospital admission influences mortality in the following year.

**Table 4.** Predictive factors of mortality in 1 year. Multivariate Analysis.

	$\beta$ estimate	OR (CI 95%)	$p$ -value	AUC
<i>Derivation cohort</i>				
Intercept	-2.5596		0.0003	0.7879
Charlson and age	0.2004	1.222(1.094–1.364)	0.0004	
Previous LT-DOT or NIMV at home				
No	Ref	Ref	Ref	
Yes	0.5210	1.684 (1.051–2.696)	0.0302	
Physical activity at arrival				
A	Ref	Ref	Ref	
B	0.6509	1.917(0.753–4.880)	0.1718	
C	-0.0640	0.938(0.389–2.263)	0.8866	
D	0.1258	1.134(0.457–2.816)	0.7862	
E	-0.1497	0.861(0.338–2.190)	0.7531	
Physical activity after 2 months				
A	Ref	Ref	Ref	
B	-0.0526	0.949(0.482–1.869)	0.8790	
C	-0.8181	0.441(0.218–0.894)	0.0232	
D	-1.6113	0.200(0.088–0.455)	0.0001	
E	-1.8420	0.159(0.069–0.366)	$<0.0001$	
<i>Validation cohort</i>				
Intercept	-2.3062		0.0009	0.7844
Charlson and age	0.1274	1.136(1.007–1.282)	0.0387	
Previous LT-DOT or NIMV at home				
No	Ref	Ref	Ref	
Yes	0.9569	2.604(1.506–4.502)	0.0006	
Physical activity at arrival				
A	Ref	Ref	Ref	
B	0.3997	1.491(0.607–3.664)	0.3832	
C	-0.7358	0.479(0.193–1.190)	0.1129	
D	-0.2522	0.777(0.306–1.970)	0.5949	
E	-0.2090	0.811(0.296–2.227)	0.6846	
Physical activity after 2 months				
A	Ref	Ref	Ref	
B	-0.6686	0.512(0.241–1.091)	0.0827	
C	-0.9702	0.379(0.172–0.835)	0.0161	
D	-1.2089	0.299(0.128–0.694)	0.0050	
E	-2.1125	0.121(0.043–0.337)	$<0.0001$	

Charlson and age: age-adjusted Charlson comorbidity index

Long-term domiciliary oxygen Therapy; NIMV, non-invasive mechanical ventilation.

Physical activity levels:

A: Could not leave the house; bedridden or in a chair.

B: Could not leave the house, but could walk at home.

C: Left the house, but could not walk more than 100 m.

D: Could run errands and walk a few hundred meters, but not walking regularly; or work in the garden.

E: Walked regularly or could play sports.

On the other hand, eCOPD has been shown to impact on several outcomes but has also been linked to a decrease in the level of PA (26). Our knowledge is very limited regarding the level of PA in patients with COPD during an admission resulting from an eCOPD (26). One study reported that among patients evaluated in an ED for an eCOPD, the level of PA during the admission or 7 days after discharge from the ED in those patients who were not admitted was quite variable and increased after the discharge from the hospital or ED (20).

The factors that influenced changes in the level of PA were related to the eCOPD itself (dyspnea at rest upon arrival to the ED, length of hospital stay, and use of anticholinergic or systemic corticosteroids to treat the eCOPD) and factors reflecting the patient's general clinical condition (age, HRQoL, living alone, and baseline FEV<sub>1%</sub>) (20).



**Table 5.** Clinical predictive factors of mortality in 1 year. Multivariate Analysis.

	$\beta$ estimate	OR (CI 95%)	p-value	AUC
<i>Derivation cohort</i>				
Intercept	-3.7953		<0.0001	0.7093
Charlson and age	0.2095	1.233(1.119–1.359)	<0.0001	
Previous LT-DOT or NIMV at home				
No	Ref	Ref	Ref	
Yes	0.9041	2.470(1.657–3.680)	<0.0001	
Hospitalization after 2 months				
No	Ref	Ref	Ref	
Yes	0.4837	1.622(1.069–2.462)	0.0231	
<i>Validation cohort</i>				
Intercept	-3.7956		<0.0001	0.7093
Charlson and age	0.1216	1.129(1.020–1.250)	0.0187	
Previous LT-DOT or NIMV at home				
No	Ref	Ref	Ref	
Yes	1.2395	3.454(2.233–5.342)	<0.0001	
Hospitalization after 2 months				
No	Ref	Ref	Ref	
Yes	0.6588	1.932(1.248–2.993)	0.0032	

Charlson and age: age-adjusted Charlson comorbidity index.  
Long-term domiciliary oxygen therapy; NIMV, non-invasive mechanical ventilation.

What these studies all confirmed is that the level of PA deteriorates during a moderate-to-severe eCOPD; however, little is known about the recovery period from the baseline level of PA after one eCOPD-related hospital admission or ED visit.

The median number of days that patients with COPD stayed at home during an exacerbation was 2.7 days/week in the post-eCOPD period (from day 1 to 35 after the beginning of the exacerbation), whereas during the baseline period, the median number of days was 2.1 days/week (27). Therefore, it seems that after one COPD exacerbation, the PA recovery may be rapid. However, this article is focused on exacerbation in general with only 6.2% of the eCOPD resulting in hospitalization.

It seems that PA might increase during the 6 days following the discharge after one hospitalization and might change minimally or not at all for the following 6 weeks (28,29). So again, there would be a relative quick recovery of PA at the beginning of the event; after that improvement, it would slow down. However, 1 month after one admission due to an exacerbation, patients with severe COPD had levels of PA lower than stable patients with COPD of similar characteristics (26).

In our study, 2 months after the index episode, a significant number of patients (31%) had not reached their PA baseline level. It is even possible that patients with COPD with more frequent moderate-to-severe exacerbations were never able to recover their initial PA level. Little is known about the profile of patients or the type of eCOPD that may be prone to a slower recovery or an inability to recover.

Nevertheless, we demonstrated a relationship between a low level of recovery of the baseline PA level and a higher mortality rate during the following year.

From the point of view of mortality and hospitalizations for eCOPD, several factors have been noted as predictors of mortality in the long term after one hospitalization (age, FEV<sub>1</sub>, diabetes, ischemic heart disease, low body mass index, long-term oxygen therapy, and PaCO<sub>2</sub> on admission) (1). Our study adds

one more predictor: failure to recover the baseline level of PA 2 months after the index event.

Several factors have been associated with the loss of PA during eCOPD, such as immobility, effects of the exacerbation itself, hypoxemia, increased CO<sub>2</sub>, and systemic inflammation. Furthermore, systemic corticosteroids used during the acute treatment lead to muscle weakness and further diminish the already reduced level of PA in patients with COPD.

Therefore, implementation strategies to bolster a quick recovery of the baseline PA level appear to be crucial. As has been pointed out in a recent official statement of the European Respiratory Society, several strategies, from behavioral changes to pharmacological therapy, could be potentially useful to improve PA but we need strategies focused in not losing PA too (30). For example, pulmonary rehabilitation would likely be an effective therapy. In fact, early pulmonary rehabilitation has been included as a potential recommendation in the pulmonary rehabilitation guidelines (31), based on studies that have reported a reduction in the readmission rate (32).

However, some studies identified certain limitations in pulmonary rehabilitation as an intervention designed to provide a quick recovery after eCOPD, such as a low rate of uptake (33) and a low, 9%, rate of compliance with the program (34). In another study, early pulmonary rehabilitation intervention did not reduce the rate of readmission or improve the physical functioning recovery compared with a control group (35,36).

The strengths of our study include the large size of the cohort from general outpatient clinics and the 1-year follow-up. We conducted statistical adjustments in an effort to prevent confounding factors from biasing the results.

Limitations of the study must also be noted. We used a questionnaire to establish the level of PA rather than using a direct measure such as an accelerometer or pedometer. Self-reports by study subjects may overestimate or underestimate PA.

Moreover, since baseline PA was reported retrospectively, a recall bias cannot be excluded. Directly assessing exercise capacity would have provided additional relevant data; however, we were not able to complete this type of assessment. We focused on walking as a measure of PA and did not include other activities. Further, as in any prospective study, 17.5% of patients lacked PA information at 2 months after the event. This could have biased the results because those patients were slightly more severely affected at baseline and in the follow-up. Although our patient population almost entirely comprised men (97%), it reflects the current distribution of COPD in Spain and does not imply any sampling bias.

In conclusion, we demonstrated that some patients failed to recover their baseline level of PA 2 months after an eCOPD. Furthermore, this lack of recovery is associated with an increased risk of any-cause mortality in the following year. Therefore, in patients with COPD following an eCOPD, interventions to revert PA levels to their previous baseline are mandatory.

## Acknowledgment

The authors are grateful for the support of the 16 participating hospitals, as well as the ED physicians, other clinicians, and staff members of the various

clinical, research, quality, and medical records units of these hospitals. They also gratefully acknowledge the patients who participated in the study.

## Declaration of interest statement

We disclose any financial, consulting, and personal relationships with other people or organizations that could influence (bias) the author's work.

## Funding

This work was supported in part by grants from the Fondo de Investigación Sanitaria (PI 06/1010, PI06/1017, PI06/714, PI06/0326, PI06/0664); Department of Health of the Basque Government (2012111008), Department of Education, Language Policy and Culture of the Basque Government (IT620-13); and the thematic networks - REDISSEC (Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas) - of the Instituto de Salud Carlos III.

The IRYSS-COPD group included the following co-investigators: Dr. Jesús Martínez-Tapias (Hospital Virgen de las Nieves, Granada); Alba Ruiz (Hospital de Motril, Granada); Dr. Eduardo Briones (Unidad de Epidemiología. Distrito Sanitario Sevilla); Dr. Silvia Vidal (Unidad de Investigación, Hospital Costa del Sol, Marbella); Dr. Emilio Perea-Milla, Francisco Rivas (Servicio de Epidemiología, Hospital Costa del Sol, Málaga - REDISSEC); Dr. Maximino Redondo (Servicio de Laboratorio, Hospital Costa del Sol, Málaga-REDISSEC); Javier Rodríguez Ruiz (Responsable de Enfermería del Área de Urgencias, Hospital Costa del Sol, Málaga); Dra. Marisa Baré (Epidemiología y Evaluación, Corporació Sanitaria Parc Taulí-CSPT, Sabadell REDISSEC); Dr. Manel Lujan, Dra. Concepción Montón (Servicio de Neumología, CSPT/REDISSEC); Dra. Amalia Moreno, Dra. Josune Ormazza, Dr. Javier Pomares (Servicio de Neumología, CSPT); Dr. Juli Font (Medicina, Servicio de Urgencias; CSPT), Dra. Cristina Estirado, Dr. Joaquín Gea (Servicio de Neumología, Hospital del Mar, Barcelona); Dra. Elena Andradás (subdirectora de Promoción de la Salud y Epidemiología del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad); Dr. Juan Antonio Blasco (Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Agencia Laín Entralgo, Madrid); Dra. Nerea Fernández de Larrea (Subdirección General de Tecnología e Innovación Sanitarias. Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid/REDISSEC); María del Puerto Cano Aguirre (Hospital de Torrejón, Madrid); Dra. Esther Pulido (Servicio de Urgencias, Hospital Galdakao-Usansolo, Bizkaia); Dr. Jose Luis Lobo (Servicio de Neumología, Hospital Txagorritxu, Araba); Dr. Mikel Sánchez (Servicio de Urgencias, Hospital Galdakao-Usansolo); Dr. Luis Alberto Ruiz (Servicio de Respiratorio, Hospital de Cruces, Bizkaia); Dra. Ane Miren Gastaminza (Hospital San Eloy, Bizkaia); Dr. Ramon Agüero (Servicio de Neumología, Hospital Marques de Valdecilla, Santander); Dr. Eva Tabertero and Carmen M. Haro (Hospital de Santa Marina); Dr. Gabriel Gutiérrez (Servicio de Urgencias, Hospital Cruces, Bizkaia); Dra. Belén Elizalde (Dirección Territorial de Gipuzkoa); Dr. Felipe Aizpuru (Unidad de Investigación, Hospital Txagorritxu, Álava/REDISSEC); Dra. Inmaculada Arostegui, Irantzu Barrio (Departamento de Matemática Aplicada, Estadística e Investigación Operativa, UPV/EHU-REDISSEC; Amaia Bilbao (Hospital Universitario Basurto/REDISSEC); Dr. Cristóbal Esteban (Servicio de Neumología, Hospital Galdakao-Usansolo, Bizkaia/REDISSEC); Dra. Nerea González, Susana Garcia, Iratxe Lafuente, Urko Aguirre; and Miren Orive, Edurne Arteta, and Dr. Jose M. Quintana (Unidad de Investigación, Hospital Galdakao-Usansolo, Bizkaia/REDISSEC).

## References

- Singanayagam A, Schembri S, Chalmers JD. Predictors of mortality in hospitalized adults with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thoracic Soc* 2013; 10:81–89.
- Soler-Cataluna JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60:925–931.
- Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010; 363:1128–1138.
- Donaldson GC, Seemungal TAR, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57:847–852.
- Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1418–1422.
- Esteban C, Quintana JM, Moraza J, Aburto M, Egurrola M, España PP, et al. Impact of hospitalisations for exacerbations of COPD on health-related quality of life. *Respir Med* 2009; 103:1201–1208.
- Pitta F, Troosters T, Spruit MA, Probst VS, Decramer M, Gosselink R. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:972–977.
- Watz H, Waschki B, Meyer T, Magnussen H. Physical activity in patients with COPD. *Eur Respir J* 2009; 33:262–272.
- García-Aymerich J, Farrero E, Félez MA, Izquierdo J, Marrades RM, Antó JM. Risk factors of readmission to hospital for a COPD exacerbation: a prospective study. *Thorax* 2003; 58:100–105.
- García-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Antó JM. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population based cohort study. *Thorax* 2006; 61:772–778.
- Esteban C, Quintana JM, Aburto M, Moraza J, Egurrola M, Perez-Izquierdo J, et al. Impact of changes in physical activity on health-related quality of life among patients with COPD. *Eur Respir J* 2010; 36:292–300.
- Esteban C, Arostegui I, Aburto M, Moraza J, Quintana JM, Aizpiri S, et al. Influence of changes in physical activity on frequency of hospitalization in chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2014; 19:330–338.
- Vaes AW, García-Aymerich J, Marott JL, Benet M, Groenen MT, Schnohr P, et al. Changes in physical activity and all-cause mortality in COPD. *Eur Respir J* 2014; 44:1199–1209.
- Quintana JM, Esteban C, Barrio I, García-Gutierrez S, Gonzalez N, Arostegui I, et al. The IRYSS-COPD appropriateness study: objectives, methodology, and description of the prospective cohort. *BMC Health Serv Res* 2011; 11:322.
- Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:532–555.
- Gold PM. The 2007 GOLD Guidelines: a comprehensive care framework. *Respir Care* 2009; 54:1040–1049.
- Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974; 2:81–84.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40:373–383.
- Esteban C, Quintana JM, Aburto M, Moraza J, Capelastegui A. A simple score for assessing stable chronic obstructive pulmonary disease. *QJM* 2006; 99:751–759.
- Esteban C, Quintana JM, Garcia S, Anton A, Gonzalez, Bare M, et al. Determinants of change in physical activity during moderate-to-severe COPD exacerbation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; 11:251–261.
- Brooks R. EuroQol: the current state of play. *Health Policy* 1996; 37:53–72.
- Badia X, Roset M, Montserrat S, Herdman M, Segura A. The Spanish version of EuroQol: a description and its applications. *European Quality of Life scale. Med Clin (Barc)* 1999; 112(Suppl 1):79–85.
- Fletcher CM, Elmes PC, Fairbairn AS, Wood CH. The significance of respiratory symptoms and the diagnosis of chronic bronchitis in a working population. *Br Med J* 1959; 2:257–266.

24. Garcia-Rio F, Rojo B, Casitas R, Lores V, Madero R, Romero D, et al. Prognostic value of the objective measurement of daily physical activity in patients with COPD. *Chest* 2012; 142:338–346.
25. Waschki B, Kirsten A, Holz O, Müller KC, Meyer T, Watz H, et al. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. *Chest* 2011; 140:331–342.
26. Pitta F, Troosters T, Probst VS, Spruit MA, Decramer M, Gosselink R. Physical activity and hospitalization for exacerbation of COPD. *Chest* 2006; 129:536–544.
27. Donaldson GC, Wilkinson TM, Hurst JR, Perera WR, Wedzicha JA. Exacerbations and time spent outdoors in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:446–452.
28. Tsai LL, Alison JA, McKenzie DK, McKeough ZJ. Physical activity levels improve following discharge in people admitted to hospital with an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Chron Respir Dis* 2016; 13:23–32.
29. Hornikx M, Demeyer H, Camillo CA, Janssens W, Troosters T. The effects of a physical activity counseling program after an exacerbation in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a randomized controlled pilot study. *BMC Pulm Med* 2015 Nov 4; 15:136.
30. Watz H, Pitta F, Rochester CL, Garcia-Aymerich J, ZuWallack R, Troosters T, et al. An official European Respiratory Society statement on physical activity in COPD. *Eur Respir J* 2014; 44:1521–1537.
31. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, ZuWallack Richard, Nici Linda, Carolyn Rochester, et al. on behalf of the ATS/ERS Task Force on Pulmonary Rehabilitation. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188(8):e13–e64.
32. Seymour JM, Moore L, Jolley CJ, Ward K, Creasey J, Steier JS, et al. Outpatient pulmonary rehabilitation following acute exacerbations of COPD. *Thorax* 2010; 65:423–428.
33. Jones SE, Green SA, Clark AL, Dickson MJ, Nolan AM, Moloney C, et al. Pulmonary rehabilitation following hospitalisation for acute exacerbation of COPD: referrals, uptake and adherence. *Thorax* 2014; 69:181–182.
34. Harrison SL, Robertson N, Graham CD, Williams J, Steiner MC, Morgan MD, et al. Can we identify patients with different illness schema following an acute exacerbation of COPD: a cluster analysis. *Respir Med* 2014; 108:319–328.
35. Greening NJ, Williams JEA, Hussain SF, et al. An early rehabilitation intervention to enhance recovery during hospital admission for an exacerbation of chronic respiratory disease: randomised controlled trial. *BMJ* 2014; 349:g4315.
36. Ko FW, Dai DL, Ngai J, Tung A, Ng S, Lai K, et al. Effect of early pulmonary rehabilitation on health care utilization and health status in patients hospitalized with acute exacerbations of COPD. *Respirology* 2011; 16:617–624.





## **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

De forma global, estos trabajos anteriormente expuestos demuestran que los cambios en el nivel de AF, tanto en pacientes EPOC estables como en los pacientes en el curso de una exacerbación de la EPOC, se asociaron con cambios en resultados de salud importantes en la EPOC. Estos cambios se produjeron en las hospitalizaciones (relación inversa entre la tasa de hospitalizaciones asociada al cambio en el nivel de AF); en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) (relación directa entre el cambio en el nivel de calidad de vida relacionada con la salud y el cambio en el nivel de AF) y en la mortalidad a corto plazo, en el primer año tras un episodio de hospitalización (relación inversa entre el cambio en el nivel de AF durante el episodio de exacerbación moderada-severa y la mortalidad).

### **¿Por qué es importante analizar el cambio en la actividad física en la EPOC?**

Como se ha mencionado previamente, la mayor parte de los estudios llevados a cabo en los pacientes con EPOC son estudios transversales y, por tanto, la relación de la AF con los resultados evaluados queda a un nivel de asociación. Mucho más interesante clínica y estadísticamente es establecer cómo los cambios en la AF impactan en los resultados planteados.

Con este enfoque está realizado uno de los estudios clave sobre la importancia de la AF en la EPOC. En este estudio de García-Aymerich y cols con la cohorte del City Heart Study de Copenhagen que incluía 6.790 participantes de la población general, seguidos durante una media de 11 años (93) y los cuales

cumplimentaron un cuestionario de AF con el cual se clasificó a los pacientes en 3 niveles de AF (bajo, moderado y alto) (117). El 11'5% de esta población eran EPOC en el momento de la inclusión en el estudio. En el análisis bivariante, la pérdida media de función pulmonar (FEV1) fue de 18 ml/año (SD: 41.6). Los factores asociados con una pérdida de función pulmonar más alta fueron: ser hombre, personas mayores, bajos ingresos económicos y nivel de educación, alto índice de masa corporal, la existencia de comorbilidad cardiaca, la presencia de síntomas respiratorios (disnea y expectoración), ser exfumador o fumador activo, niveles más bajos de función pulmonar al inicio (FEV1) y niveles más bajos de AF. En el modelo multivariante llamativamente, la tasa de caída del FEV1 fue menor para aquellos que aun siendo fumadores activos realizaban una AF en grado moderado-alto, mostrando una relación dosis respuesta.

Por otro lado, 928 participantes desarrollaron EPOC durante el seguimiento (15 casos nuevos por cada 100 sujetos durante 11 años), lo llamativo fue que, si bien como era de esperar, en el análisis multivariante, eran los fumadores activos los que tenían un riesgo más alto de desarrollar EPOC, los que realizaban AF en un nivel moderado-alto presentaban un riesgo reducido comparado con los que realizaban AF a nivel bajo, OR 0.80; 95% IC 0.65-0.98. Por tanto, la conclusión es que en fumadores activos, el realizar AF en un nivel moderado-alto disminuiría la pérdida de función pulmonar y el riesgo de desarrollar EPOC después de ajustar por variables de confusión.

Los cambios de la AF en el seguimiento también se asociaron a cambios en la pérdida de función pulmonar. De tal forma que después de ajustar por la función pulmonar de base y por otras variables de confusión, los participantes que disminuyeron su nivel de AF tuvieron una pérdida mayor de FEV1 (-7: 95%CI, -9 hasta -4 ml/año) y un mayor riesgo de desarrollar EPOC (OR 1.20, 95% IC 0.98-1.46), mientras que los que aumentaron su nivel de AF mostraron una menor caída de la función pulmonar (+2, 95% -1 hasta +4 ml/año) y un

menor riesgo en padecer EPOC (OR, 0.81, 95% IC 0.665-1.02), comparado con los participantes que no cambiaron su nivel de AF.

Los mecanismos implicados en estos hallazgos no están suficientemente explicados en la actualidad, pero es posible que estén relacionados con el efecto antiinflamatorio y antioxidante de la AF ya explicado con anterioridad en esta tesis.

Las perspectivas que abrió este trabajo son muy importantes puesto que la AF sería un factor crucial a la hora de limitar la pérdida de función pulmonar, incrementando la importancia de los hábitos de vida saludables, añadido a la supresión del hábito tabáquico, para el control de la EPOC.

### **Cambios en la actividad física y calidad de vida relacionada con la salud**

Nuestros artículos referidos a la EPOC en fase estable incluyeron dos cohortes de pacientes diferentes. En el estudio referido a la CVRS (114) fueron estudiados 611 pacientes con EPOC evaluando la influencia de los cambios en la AF, en un seguimiento de 5 años.

El nivel de AF se estableció a partir del tiempo empleado en caminar siendo clasificado acorde a estudios previos (96, 117) en: nivel bajo (caminar menos de 2 horas/semana), nivel medio (caminar entre 2 y 4 horas/semana) y nivel alto (caminar más de 4 horas/semana).

Este artículo fue el primer artículo en la literatura de la EPOC, que relacionó los cambios de la AF con los cambios en la CVRS. Este hallazgo de la relación AF vs CVRS se ha descrito también en adultos entre 60-89 años sanos, si bien en este caso se utilizó un cuestionario de CVRS genérico (118).

Los hallazgos fundamentales de nuestro estudio fueron que aquellos pacientes que al cabo de 5 años mostraron caída del nivel de AF o se mantuvieron con niveles bajos de AF asociaron una caída estadísticamente y clínicamente significativa de la CVRS, medida mediante dos cuestionarios de calidad de vida específicos para la EPOC como es el Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) y el Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ). Por el contrario, aquellos pacientes que aumentaron su nivel de AF o mantuvieron un nivel alto de AF presentaron mejoría de su CVRS, especialmente en el SGRQ. En los modelos multivariantes se demostró una asociación independiente entre el cambio en la CVRS y los niveles de AF. A modo de ejemplo y tomando como referencia aquellos pacientes que mantuvieron durante todo el estudio un nivel de AF alto, los pacientes que mantuvieron durante el mismo periodo un nivel de AF bajo incrementaron la puntuación del cuestionario de SGRQ en 16.9 puntos (deterioro de la CVRS, considerándose clínicamente significativo un cambio de 4 unidades).

Otra de las fortalezas de nuestro estudio fue que utilizamos 3 cuestionarios de CVRS, además de los 2 específicos ya reseñados utilizamos un cuestionario genérico, el SF-36. Los cambios en las 2 dimensiones, la funcional y la mental fueron ligeramente diferentes. En el área funcional comprobamos una caída de la CVRS en todas las categorías de AF, sin embargo, de nuevo, aquellos que perdieron nivel de AF o se mantuvieron en los niveles más bajos de AF presentaron mayor caída de la CVRS, mientras que los que se mantuvieron en niveles más altos de AF o incrementaron esta presentaron puntuaciones en el SF-36 mayores y la caída, respecto al inicio del estudio, fue menor. Esto está en concordancia con estudios previos realizados en población general en los cuales se comprueba una caída de la CVRS probablemente en relación con el paso del tiempo (119).

Hay otros datos que merecen la atención en el estudio como son los factores relacionados con los niveles más bajos de AF, que resultaron ser: mayor

disnea de base, más número de comorbilidades, más ingresos hospitalarios en los 2 años previos, menor FEV1% y peor CVRS al inicio del estudio. Estos datos están en concordancia con hallazgos de estudios previos (102), lo cual refrenda de alguna manera nuestros hallazgos.

Recientemente se ha publicado un artículo relacionado con nuestros hallazgos. Watchki y colaboradores (120), en el estudio de una cohorte alemana de 163 pacientes, 137 con EPOC (FEV1% 64%) y 26 con bronquitis crónica, en la cual se utilizó para la medición de la AF acelerómetros y que fueron seguidos hasta 3 años, se comprobó que la AF decrece significativamente en los pacientes con EPOC a lo largo del tiempo (en este estudio en un seguimiento a 3 años, con una mediana de 2 años). La tasa anual de decremento en el nivel de gasto energético diario total, gasto energético por actividad, nivel de AF (PAL), minutos de AF moderada y pasos/día fue de 76 kcal, 59 kcal, 0.04, 10 minutos y 393 pasos respectivamente. Señalar que estos cambios en el gasto energético total, PAL, y pasos/día, no se vieron influidos (medidos en valores absolutos), por la severidad de la enfermedad de base (medida por los estadios GOLD de la EPOC). Estos cambios implican que se multiplicaría por entre 2 y 4 la caída anual que en el nivel de AF presentan los sujetos mayores sanos (121).

Se encontró significación estadística, después de ajustar por factores de confusión (edad, género, tabaquismo, exacerbaciones, tiempo de seguimiento, FEV1 basal y horas de luz), entre una caída anual mayor del FEV1 (> 100/ml) y de la CVRS medida por el cuestionario de SGRQ (> 10 U) y el decremento en el nivel de AF (PAL). No se encontró asociación entre el cambio en otras variables como el test de marcha de 6 minutos, la masa magra y los marcadores de inflamación con el nivel de AF (PAL). Sí que se encontró asociación entre los pasos/día y la CVRS, pero no de estos con la caída de la función pulmonar.

Otros hallazgos de interés de este importante estudio fueron que durante el seguimiento de 3 años el mantener bajos niveles de AF (PAL <1.4 en las 2 mediciones vs presentar un PAL >1.4 en cualquiera de las 2 mediciones realizadas) se asoció con caídas significativas en el test de marcha (tasa anual de caída 35 metros) y la masa magra (tasa anual de caída 1.2 kg). Sin embargo, este nivel mantenido de AF baja no se asoció con una caída del FEV1, lo cual los autores interpretan como una coexistencia entre la caída de la función pulmonar y de la AF durante el curso de la enfermedad.

Este estudio corrobora nuestros hallazgos de la asociación entre cambios en la calidad de vida y AF, en el sentido de que aumentos y decrementos de la AF se asociaron a mejora o deterioro de la CVRS medida en ambos estudios por el SGRQ. La única diferencia es que en el estudio de Waschki y cols aquellos que se mantuvieron con bajos niveles de AF no empeoraron su calidad de vida, cuestión que sí sucedió en el nuestro. Waschki y cols lo achacan al uso de cuestionarios en la medición de la AF, en lugar de a las denominadas medidas objetivas (acelerómetros). Sin embargo, el seguimiento de nuestra cohorte, más numerosa en pacientes (543 pacientes), fue más prolongado (5 años vs 2 años), lo cual también puede haber contribuido al resultado diferente en los pacientes que se mantuvieron de forma constante en un nivel de AF bajo.

Sin embargo, este estudio presenta a nuestro modo de ver diferentes limitaciones como son un número de pacientes con EPOC escaso, se establecen puntos de corte no claramente explicados en distintas variables (por ejemplo 10 puntos para el SGRQ para definir caída importante de la calidad de vida, 10 metros de caída en el test de marcha y puntos de corte del PAL no claramente establecidos). Por otra parte, no está completamente claro que sea correcto definir la categoría que se compara con respecto a baja AF (PAL <1.4 en las 2 mediciones), como aquella que presenta un nivel de AF (PAL) >1.4 en cualquiera de las 2 mediciones realizadas (al comienzo y en el seguimiento). Es posible que presentar únicamente en el seguimiento PAL >1.4 no sea lo

mismo que hacerlo en el momento de la inclusión en el estudio o presentar ese nivel de AF en ambos puntos de medida.

De cualquier forma, interpretamos los resultados del estudio de Waschki y cols como de soporte y complementarios a nuestros hallazgos. De tal forma que quedaría establecida la relación entre la AF y la CVRS en los pacientes con EPOC estable.

### **Cambios en la actividad física y hospitalizaciones**

En nuestro estudio, que relacionó la AF con las hospitalizaciones, utilizamos la distancia caminada al día para establecer las categorías de AF, oscilando entre no caminar y caminar más de 6 km/día o la realización de algún deporte. El número de pacientes estudiados fue de 543 y el seguimiento fue de 5 años. El diseño de este estudio fue diferente al comentado anteriormente. En este estudio evaluamos los cambios en la AF que se produjeron en los 2 primeros años de seguimiento una vez incluidos los pacientes en el estudio, y evaluamos su influencia en las hospitalizaciones durante los otros 3 años de seguimiento.

En este segundo trabajo en el análisis univariado, los factores relacionados con una menor AF además de coincidir con los señalados en nuestro primer trabajo, incluyó el caminar menos en el test de marcha de 6 minutos, a señalar que esta medición no fue realizada en nuestra primera cohorte. En el análisis multivariado se demostró que el cambio en el nivel de AF se asoció independientemente con la tasa de hospitalizaciones. Los pacientes que no realizaban AF o tenían un nivel muy bajo presentaron el doble de probabilidades de padecer una hospitalización por exacerbación OR, 1.901; (95% CI, 1.090-3.317), idéntico comportamiento tuvieron aquellos que inicialmente presentaron los niveles de AF más altos y en el seguimiento

disminuyeron su nivel de AF, OR 2.134 (95% CI 1.146-3.977). Los pacientes que incrementaron su nivel de AF no tuvieron diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de padecer una hospitalización que los pacientes que se mantuvieron en los niveles más altos de AF.

García-Aymerich y cols en un trabajo derivado del Copenhagen City Heart Study (96) que incluía 2.386 pacientes con un seguimiento medio de 12 (5.9) años clasificó la AF en 4 niveles (102): bajo, que incluía AF ligera como caminar o andar en bicicleta menos de 2 horas/semana; moderado que incluía las mismas actividades entre 2-4 horas/semana; y alto: cuando o la AF era más vigorosa o se realizaban las actividades previamente indicadas pero más de 4 horas/día. El nivel muy bajo de AF correspondía a aquellos que no realizaban AF alguna y que desarrollaban su actividad laboral sentados. En los resultados encontraron que tomando como referencia los sujetos con muy baja AF, aquellos que realizaban algún grado de AF tenían un menor riesgo de tener un ingreso por exacerbación de la EPOC, incidente rate ratio (IRR) 0.72, (95% CI 0.53-0.97),  $p=0.033$ , después de ajustar por factores relevantes.

En un estudio de 169 pacientes con EPOC a los cuales se les siguió durante 16 meses y se midió su AF mediante un podómetro, se demostró una asociación entre un menor número de pasos/día y una mayor tasa de exacerbaciones y de hospitalizaciones por exacerbación de la EPOC, todo ello con independencia de 2 factores como son el FEV1 (función pulmonar) y las exacerbaciones previas (factores ambos relacionados con el riesgo de sufrir nuevas exacerbaciones). De tal forma que por cada 1.000 pasos menos caminados al día, se incrementaba un 7% la tasa de exacerbaciones y un 24% la de hospitalizaciones (a reseñar que en el estudio se incluyen como hospitalizaciones por EPOC aquellas debidas a neumonía) (103).

García-Río y cols, utilizando una medición de la AF mediante un acelerómetro triaxial en 173 pacientes con EPOC (edad media 64 años, FEV1% 49%, BODE



6.1, SGRQ 39.6, test de marcha de 6 minutos 314 metros) con un periodo de seguimiento de 65 (DS 26) meses. El tiempo hasta el primer ingreso fue menor en aquellos pacientes que realizaban menor AF y en el modelo multivariante únicamente la AF se mostró como un predictor independiente de hospitalización HR 0.989; (95% CI 0.983-0.995);  $p=0.001$ . De tal forma que por cada 10 unidades de incremento diario del vector de unidad del movimiento el riesgo de sufrir una primera hospitalización decreció un 11%. Señalar que otras variables importantes como BODE, FEV1%, test de marcha de 6 minutos, VO2 pico y tiempo de resistencia no lograron demostrarse como predictoras independientes de primera hospitalización (104).

En el modelo multivariante de regresión de Poisson, tomando el número de hospitalizaciones durante el seguimiento y dividiendo en cuartiles los niveles de AF, los pacientes con niveles más altos de AF (4º cuartil) presentaron un menor riesgo de hospitalizaciones que aquellos con menor nivel de AF (1er cuartil) IRR 0.099; (95% CI 0.033-0.293);  $p=0.0001$ . Los pacientes del tercer cuartil también presentaron diferencias con los del primer cuartil IRR 0.529; (95% CI 0.291-0.962);  $p=0.036$ . Esto indicaría que existiría una relación lineal entre el nivel de AF y las hospitalizaciones.

Benzo y cols utilizando 597 pacientes con grado de obstrucción muy severa, pertenecientes al estudio NETT (Nacional Emphysema Treatment Trial) demostraron que los factores asociados independientemente con el riesgo de hospitalizaciones fueron el caminar más de 2 horas por semana OR 0.60; (95% CI 0.41-0.88), junto con la calidad de vida, la ansiedad y capacidad pulmonar total (105).

Un aspecto de gran interés en la EPOC son los reingresos por exacerbación. Esto es debido a la alta tasa de reingresos en esta enfermedad, entre el 15 y el 20% a los 3 meses tras un episodio índice, con el consiguiente consumo de recursos, y por otro lado al hecho de que uno de los determinantes de un

ingreso es haber tenido otro en el año previo aproximadamente. El grado de AF también está implicado en estos reingresos. García-Aymerich y cols demostraron en una cohorte de 340 pacientes captados después de un ingreso hospitalario, FEV1% 36% (16%), y con un seguimiento medio de 1'1 años, aquellos que realizaban un grado mayor de AF (tercer tercil; >232 kcal/day) tenían una reducción del 46% en el riesgo de reingreso HR 0.54; (95% CI 0.34-0.86, p=0.010) (106).

No existen a día de hoy, y hasta donde sabemos, otros estudios que hayan valuado el cambio en los niveles de AF en relación con las hospitalizaciones o las exacerbaciones que ratifiquen nuestros resultados. Sin embargo, como ha quedado explicado, es un tema de gran relevancia tanto clínica como económica, puesto que las estimaciones del gasto en EPOC achacan a las hospitalizaciones un 50-60% del gasto total de la enfermedad.

A día de hoy conocemos la asociación entre AF y exacerbaciones/hospitalizaciones y nuestro trabajo plantea el impacto del cambio en los niveles de AF en la tasa de hospitalizaciones, lo cual conferiría a la AF un efecto terapéutico preeminente. Además, deja abiertas cuestiones a responder en esta área como, por ejemplo, la importancia de la AF como coadyuvante a los fármacos inhalados en la prevención de las hospitalizaciones.

### **Cambio en el nivel de actividad física y mortalidad después de una exacerbación (moderada-severa)**

El tercer trabajo incluido en esta tesis hace referencia, siguiendo la línea de los 2 anteriores, a la influencia de los cambios en la AF, en este caso, en la mortalidad. Pero en esta ocasión se trata de una cohorte de pacientes reclutados durante un ingreso hospitalario (116). Se trata de un estudio

prospectivo, observacional, multicéntrico, realizado en 16 hospitales españoles, en el cual fueron incluidos pacientes que presentaron una exacerbación moderada o severa de la EPOC (eCOPD). Se define como eCOPD moderada aquella en la cual los pacientes fueron evaluados en la urgencia hospitalaria y dados de alta con un tratamiento con antibióticos o esteroides orales o ambos; eCOPD severa se refiere a pacientes que requirieron ingreso hospitalario por dicha exacerbación.

La AF basal, previa al evento de la exacerbación, se evaluó mediante un cuestionario con 5 niveles de AF que iban desde no salir de casa (permaneciendo encamado o en sillón), hasta caminar regularmente (no menos de 3 días/semana). El seguimiento de los pacientes fue de 1 año, con un control a los 2 meses después del alta hospitalaria o su visita a urgencias. Se estudiaron 2.295 pacientes, se estableció una cohorte de derivación (1.147 pacientes) y otra de validación (1.148 pacientes). Estudiamos los factores relacionados con la mortalidad en el primer año tras el evento índice (eCOPD), enfocándonos en la AF. Los 3 factores que mostraron asociación con la mortalidad al año fueron el índice de Charlson ajustado por la edad, el uso de oxígeno domiciliario o ventilación no invasiva y los cambios en el nivel de AF, es decir, entre el nivel de AF basal (previa al ingreso) y el nivel de AF al cabo de 2 meses tras el alta. De tal forma que a aquellos pacientes que permanecieron con los niveles más bajos de AF y aquellos que pasaron a tener los niveles más bajos de AF a los 2 meses del evento presentaron una mayor probabilidad de fallecimiento durante el seguimiento de 1 año. De hecho, aquellos que no modificaron su nivel de AF respecto a la basal previamente al ingreso al cabo de 2 meses y que se encontraban en el nivel más bajo de AF (encamados o no salían del domicilio) y aquellos que salían de casa pero caminaban menos de 100 metros/día los odds ratio de fallecer al cabo de 1 año del episodio era de 6.31 y 2.78 comparado con el nivel más alto de AF de la cohorte y en la cohorte de derivación. En la cohorte de validación los odds ratio fueron de 8.27 y 3.13 respectivamente. En las curvas ROC los AUC para la

cohorte de derivación y validación fueron 0.79 y 0.78 respectivamente, en un modelo que incluía además de la AF, el índice de Charlson ajustado por la edad y el uso de oxigenoterapia domiciliaria y/o ventilación no invasiva.

Otros datos de interés del estudio es que las otras variables que entraron en el modelo como predictores de mortalidad fueron: la comorbilidad medida por el índice de Charlson ajustado por la edad y el uso de oxigenoterapia crónica domiciliaria o ventilación no invasiva. El AUC obtenido para la muestra de derivación y validación fueron 0.79 y 0.78 respectivamente. No existen estudios previos similares al llevado a cabo por nuestro grupo en pacientes en fase de exacerbación de la enfermedad, salvo aproximaciones que han quedado reflejados en los apartados previos de este documento. Sí que existen varios trabajos enfocados a la relación entre la AF y la mortalidad en pacientes EPOC captados en fase de estabilidad clínica.

En un estudio epidemiológico poblacional (96) después de ajustar por factores de confusión el realizar al menos 2 horas de AF de baja intensidad como caminar o andar en bicicleta se asoció a un menor riesgo de mortalidad por cualquier causa, HR 0.76; (95% CI 0.65-0.90),  $p=0.001$ .

En otro estudio previamente mencionado (104), después de ajustar por factores de confusión relevantes, por cada 10 unidades de incremento diario del vector de unidad del movimiento, la mortalidad decreció un 14%, HR 0.986; (95% CI 0.981-0.992). En el modelo multivariante de Cox los determinantes de la mortalidad fueron la AF, las comorbilidades y el tiempo de resistencia al 75% de la carga máxima alcanzada en una prueba de esfuerzo. Este estudio demuestra una relación lineal entre AF y mortalidad.

En la cohorte de Wachky de 170 pacientes la mortalidad a 4 años, según los niveles de AF, fue: <1.40: 31%; 1.40-1.69: 9%; >1.70: 0% (41). Este estudio demostró en el modelo multivariante que los predictores de mortalidad eran la

AF, la adiponectina y el índice tobillo-braquial  $<1$ , siendo la AF (pasos/día y nivel de AF medido por el PAL) los mejores predictores de mortalidad (112).

En este mismo sentido, pero incluyendo en el estudio el aspecto fundamental de nuestro trabajo, el cambio en el nivel de AF, Vaes y cols dentro del Copenhagen City Heart Study clasificaron una cohorte de 1.270 pacientes con EPOC (FEV1 67%) y 8.734 pacientes sin EPOC en tres niveles de AF: bajo, moderado y alto mediante un cuestionario validado (117, 122, 123).

En los pacientes con EPOC y bajos niveles de AF basalmente, se comprobó que la proporción de sujetos que mantenían en el seguimiento bajos niveles de AF fue significativamente superior que en los sujetos no EPOC (42.6% vs 31.9%,  $p>0.0001$ ). Los pacientes EPOC que tenían niveles moderados de AF mostraron un patrón de cambio diferente que los no EPOC, con una mayor proporción en los EPOC que disminuyeron su nivel de AF (14.9% vs 11.4%,  $p=0.003$ ) y una menor proporción que la aumentaron, respecto a los no EPOC (26.4% vs 27.8%,  $p=0.045$ ). La tasa de pacientes EPOC con niveles altos de AF que mostraron caída del nivel de AF fue significativamente más alto que en los no EPOC (52.6% vs 46.7%,  $p=0.010$ ). Durante el seguimiento de 17.1 (9.3-24.2) años, fallecieron 5.392 individuos. Los pacientes EPOC con moderada y alta AF al inicio que disminuyeron su nivel de AF durante el seguimiento hasta un nivel bajo de AF, tuvieron los HR ajustados de mortalidad más altos (1.73 y 2.35 respectivamente,  $p<0.001$  para ambos). Llamativamente, los pacientes EPOC con niveles de AF, al comienzo del estudio, bajos, y que aumentaron su nivel de AF no presentaron diferencias estadísticamente significativas en mortalidad con respecto a los que se mantuvieron con niveles de AF bajos durante el periodo de seguimiento.

En este estudio los determinantes del cambio en la AF fueron el FEV1 (los pacientes EPOC con niveles basales de AF moderados y altos que tenían FEV1 más altos tenían menor riesgo de disminuir su nivel de AF; OR 0.507 y

0.553 respectivamente; ( $p < 0.001$ ) para ambos, la edad (relación inversa) y ser hombre. No ser fumador activo y vivir con alguien fueron asociados con un incremento en la AF. El tabaquismo se asoció con un decremento de la AF en los pacientes EPOC con niveles altos de AF. A mencionar que los determinantes asociados al cambio, en este caso disminución, de los niveles de AF en los no EPOC fueron edad, comorbilidades y obesidad como más destacables. Esto estaría reflejando que los cambios en el nivel de AF en los pacientes con EPOC vendría condicionado fundamentalmente por la propia enfermedad (función pulmonar -FEV1-) (124).

Estos artículos hacen referencia, como hemos explicado previamente, a pacientes con EPOC en fase de estabilidad clínica. No existen trabajos con una muestra tan amplia que analicen el impacto del cambio en la AF en pacientes EPOC después de una exacerbación moderada-grave.

Mencionar que nuestros 3 estudios están realizados sin ningún tipo de intervención. Es decir, los pacientes tanto estables como los exacerbados fueron tratados según el criterio de los médicos responsables.

### **Limitaciones**

Las limitaciones que pueden achacarse a nuestros estudios radican, fundamentalmente, en la utilización de cuestionarios de AF para establecer los niveles de AF, en lugar de las llamadas mediciones más objetivas como los acelerómetros o los podómetros, lo que podría causar infra o sobreestimación de la AF real que realizaron los pacientes. Sin embargo, tampoco las denominadas medidas objetivas están exentas de limitaciones que irían desde la capacidad de los propios dispositivos para medir AF muy bajas, hasta el hecho de tratarse de una medición puntual que aun abarcando 6 días completos, según se deduce de estudios anteriores, puede verse limitada por la

estacionalidad, condiciones climatológicas u otros factores que condicionen la AF de los pacientes los días en los cuales se realiza la medición.

Por otro lado, dentro la actividad física hemos evaluado el tiempo que los pacientes dedicaban a caminar, por ser la actividad que en nuestro medio y este tipo de pacientes realiza con mayor asiduidad. Por tanto, otras actividades, que supondrían también un gasto energético, no han sido tenidas en cuenta.

Otra posibilidad inherente al diseño de los estudios es la de la causalidad inversa que no puede ser descartada.

Las limitaciones propias de cada estudio se mencionan en el apartado correspondiente de cada estudio.

### **Aplicabilidad**

Estos estudios plantean la conveniencia de crear y establecer estrategias en la atención de los pacientes con EPOC, tanto en los estables como durante las hospitalizaciones, más allá del tratamiento farmacológico. De tal forma que estimular la realización de la actividad física desde el consejo mínimo hasta intervenciones complejas mejorarían importantes resultados de salud. En este sentido, durante una hospitalización sería una prioridad la recuperación del nivel de actividad física basal puesto que esto supone significativos cambios en el pronóstico. En este sentido se trataría no sólo estimular a los pacientes a la movilización lo más precoz posible, sino de la aplicación de programas de rehabilitación precoces en el curso de una exacerbación (150, 151).

### **Líneas de trabajo futuras**

Actualmente, esta línea de trabajo continúa su desarrollo con nuevos proyectos en los cuales estamos incorporando dispositivos para medir la actividad física

(acelerómetros) para, por un lado, desarrollar “scores” pronósticos con dichos instrumentos que validen los que hemos desarrollado con cuestionarios. Por otro lado, dentro de nuestra línea de establecer “clusters”, dentro de los pacientes con EPOC estamos determinando la existencia de potenciales clusters basados en la actividad física o subtipos de pacientes dentro de los clusters que vendrían definidos por el nivel de AF.



## **CONCLUSIONES**

Aunque con posterioridad a nuestros trabajos, otros grupos han puesto el foco en esta variable “cambio”, podríamos decir que el nuestro ha sido, en cierta medida, pionero en el análisis de los cambios en la AF en los pacientes con EPOC y en diversos aspectos.

Los aspectos fundamentales que subrayan nuestra línea de investigación en AF y EPOC son:

1. Se analizan los cambios en la AF como variable fundamental relacionada con resultados importantes en los pacientes con EPOC, como son la calidad de vida relacionada con la salud, las hospitalizaciones relacionadas con una exacerbación de la EPOC y la mortalidad tras un evento de exacerbación.
2. Los cambios del nivel de AF tienen impacto tanto en fase de estabilidad de la EPOC como durante una exacerbación moderada-severa.
3. Los cambios en la AF se asociaron con cambios en la calidad de vida relacionada con la salud de una cohorte de pacientes con EPOC en fase de estabilidad clínica. Aumentar el nivel de AF se asoció a una mejoría de la calidad de vida, mientras permanecer en niveles bajos de AF o empeorar esta se asoció a deterioro de la calidad de vida, después de ajustar por variables de confusión relevantes. Los pacientes con EPOC que realizaban bajo nivel de AF al inicio del estudio y que incrementaron su nivel de AF durante los 5 años de seguimiento, aumentaron (mejoraron) la puntuación de los cuestionarios Saint George's Respiratory Questionnaire y Chronic Respiratory Questionnaire en 15.9 y 8.7 unidades respectivamente. Los

pacientes que pasaron de un nivel moderado a alto de AF mejoran la puntuación para los mismos cuestionarios en 18.4 y 14.8 unidades respectivamente. Los pacientes que se mantuvieron en niveles bajos de AF o empeoraron dicho nivel de AF durante el seguimiento presentaron caídas de entre 10 y 12 unidades en los cuestionarios mencionados.

4. Los cambios en el nivel de actividad física se asociaron con cambios en la tasa de exacerbaciones en una cohorte de pacientes con EPOC en fase de estabilidad clínica. Los pacientes que mantuvieron durante el seguimiento niveles bajos de AF o que empeoraron su nivel de AF prácticamente duplicaron la probabilidad de tener un ingreso hospitalario, odds ratio 1.9; 95% confidence interval (1.1-3.3) y odds ratio 2.1; 95% confidence interval (1.1-4.0), respectivamente para ambos grupos. Por el contrario, aquellos que se mantuvieron en niveles moderados/altos o que aumentaron su nivel de AF no presentaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la categoría tomada como referencia (AF más alta), odds ratio 1.2; 95% confidence interval (0.6-2.4) y odds ratio 1.5; 95% confidence interval (0.8-2.8).
5. Los cambios en el nivel de AF durante una exacerbación moderada-severa en una cohorte de EPOC se asocia a cambios en la mortalidad en el seguimiento durante 1 año. De hecho, aquellos que no modificaron su nivel de AF respecto a la basal previamente al ingreso al cabo de 2 meses, y que se encontraban en el nivel más bajo de AF (encamados o no salían del domicilio) y aquellos que salían de casa, pero que caminaban menos de 100 metros/día los odds ratio de fallecer al cabo de 1 año del episodio eran de 6.31 y 2.78 respectivamente, comparado con el nivel más alto de AF de la cohorte. Siendo el cambio en la AF el factor predictor más importante de mortalidad en el modelo multivariante que incluyó, además, el índice de Charlson ajustado por la edad y el uso de oxigenoterapia o ventilación no invasiva crónicamente. El área bajo la curva de este modelo en la cohorte de derivación y validación fue respectivamente de 0.79 y 0.78.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Berryman JW. *2010 Exercise is medicine: a historical perspective*. Curr Sports Med Rep. 2010;9:195-201.
2. Blair SN, Davey Smith G, Lee IM, Fox K, Hillsdon M, McKeown RE, Haskell WL, Marmot M. *A tribute to Professor Jeremiah Morris: the man who invented the field of physical activity epidemiology*. Ann Epidemiol. 2011;20:651-660.
3. Morris JN, Heady JA, Raffle PA, Roberts CG, Parks JW. *Coronary heartdisease and physical activity of work*. Lancet. 1953;265:1053-1057.
4. Morris JN, Crawford MD. *Coronary heart disease and physical activity of work; evidence of a national necropsy survey*. Br Med J. 1958;2:1485-1496.
5. Kelley DE, Mandarino LJ. *Fuel selection in human skeletal muscle in insulin resistance: a reexamination*. Diabetes. 2000;49:677-683.
6. Freese J, Klement RJ, Ruiz-Núñez B, Schwarz S, Lötzerich H. *The sedentary (r)evolution: Have we lost our metabolic flexibility?* Version 2. F1000Res. 2017 Oct 2 [revised 2018 Jan 1];6:1787.
7. Johnson RJ, Andrews P. *Fructose, uricase, and the back-to-Africa hypothesis*. Evol Anthropol. 2010;19:250-257.
8. WHO, *Global Health Risks: Mortality and Burden of Disease Attributable to Selected Major Risks*, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2009.
9. Caspersen CJ, Pereira MA, Curran KM. *Changes in physical activity patterns in the United States, by sex and cross-sectional age*. Med Sci Sports Exerc. 2000;32:1601-1609.
10. Healy GN, Dunstan DW, Salmon J, Cerin E, Shaw JE, Zimmet PZ, Owen N. *Objectively measured light-intensity physical activity is independently associated with 2-h plasma glucose*. Diabetes Care. 2007;30:1384-1389.
11. Colley RC, Garriguet D, Janssen I, Craig CL, Clarke J, Tremblay MS. *Physical activity of Canadian adults: Accelerometer results from the 2007 to 2009 Canadian Health Measures Survey*. Health Rep. 2011;22:7-14.
12. Aresu M, Bécares L, Brage S, Chaudhury M, Doyle-Francis M et al. (2009) *Health Survey for England 2008 Volume 1. Physical activity and fitness*. UK: The NHS Information Centre for Health and Social Care.
13. Healy GN, Matthews CE, Dunstan DW, Winkler EA, Owen N. *Sedentary time and cardio-metabolic biomarkers in US adults: NHANES 2003-06*. Eur Heart J. 2011;32:590-597.
14. Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, Puska P, Blair SN, Katzmarzyk PT. *Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy*. Lancet. 2012;380:219-229.

15. World Health Organization. *Global Health Observatory Data Repository*. 2011. [cited 4 October 2011]; Available from: <http://apps.who.int/ghodata/>
16. Chau JY, Grunseit AC, Chey T, Stamatakis E, Brown WJ, Matthews CE, Bauman AE, van der Ploeg HP. *Daily sitting time and all-cause mortality: a meta-analysis*. PLoS ONE. 2013;8:e80000.
17. Grøntved A, Hu FB. *Television viewing and risk of type 2 diabetes, cardiovascular disease, and all-cause mortality*. JAMA. 2011;305:2448-2455.
18. Biswas A, Oh PI, Faulkner GE, Bajaj RR, Silver MA, Mitchell MS, Alter DA. *Sedentary time and its association with risk for disease incidence, mortality, and hospitalization in adults: a systematic review and meta-analysis*. Ann Intern Med. 2015;162:123-132.
19. Schmid D, Ricci C, Leitzmann MF. *Associations of objectively assessed physical activity and sedentary time with all-cause mortality in US adults: the NHANES study*. PLoS One. 2015 Mar 13;10(3):e0119591.
20. Patel AV, Bernstein L, Deka A, Feigelson HS, Campbell PT, Gapstur SM, Colditz GA, Thun MJ. *Leisure time spent sitting in relation to total mortality in a prospective cohort of US adults*. Am J Epidemiol. 2010;172:419-429.
21. Ekelund U, Steene-Johannessen J, Brown WJ, Fagerland MW, Owen N, Powell KE, Bauman A, Lee IM; Lancet Physical Activity Series 2 Executive Committee; Lancet Sedentary Behaviour Working Group. *Does physical activity attenuate, or even eliminate, the detrimental association of sitting time with mortality? A harmonised meta-analysis of data from more than 1 million men and women*. Lancet 2016;388:1302-1310.
22. Schmid D, Ricci C, Baumeister SE, Leitzmann MF. *Replacing Sedentary Time with Physical Activity in Relation to Mortality*. Med Sci Sports Exerc. 2016;48:1312-1319.
23. Barisic A, Leatherdale ST, Kreiger N. *Importance of frequency, intensity, time and type (FITT) in physical activity assessment for epidemiological research*. Can J Public Health. 2011;102:174-175.
24. Nelson ME, Rejeski WJ, Blair SN, Duncan PW, Judge JO, King AC, Macera CA, Castaneda-Sceppa C. *Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association*. Med Sci Sports Exerc. 2007;39:1435-1445.
25. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM, Nieman DC, Swain DP; American College of Sports Medicine. *American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise*. Med Sci Sports Exerc. 2011;43:1334-1359.
26. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, Macera CA, Heath GW, Thompson PD, Bauman A. *Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association*. Med Sci Sports Exerc 2007;39:1423-1434.

27. Physical Activity Guidelines Committee. *Physical Activity Guidelines Advisory Committee Report*. Washington, DC: Dept of Health and Human Services; 2008.
28. Kelley GA, Kelley KA, Tran ZV. *Aerobic exercise and resting blood pressure: a meta-analytic review of randomized, controlled trials*. *Prev Cardiol*. 2001;4:73-80.
29. Varghese T, Schultz WM, McCue AA, Lambert CT, Sandesara PB, Eapen DJ, Gordon NF, Franklin BA, Sperling LS. *Physical activity in the prevention of coronary heart disease: implications for the clinician*. *Heart*. 2016;102:904-909.
30. Wasfy MM, Baggish AL. *Exercise Dose in Clinical Practice*. *Circulation*. 2016;133:2297-2313.
31. Slentz CA, Aiken LB, Houmard JA, Bales CW, Johnson JL, Tanner CJ, Duscha BD, Kraus WE. *Inactivity, exercise, and visceral fat: STRRIDE: a randomized, controlled study of exercise intensity and amount*. *J Appl Physiol*. 2005;99:1613–1618.
32. Stonerock GL, Hoffman BM, Smith PJ, Blumenthal JA. *Exercise as treatment for anxiety. Systematic review and análisis*. *Ann Behav Med*. 2015;49:542-556.
33. Bartholomew JB, Morrison D, Ciccolo JT. *Effects of acute exercise on mood and well-being in patients with major depressive disorder*. *Med Sci Sports Exerc*. 2005;37:2032-2037.
34. Dunn AL, Trivedi MH, Kampert JB, Clark CG, Chambliss HO. *Exercise treatment for depression: efficacy and dose response*. *Am J Prev Med*. 2005;28:1-8.
35. Smith PJ, Blumenthal JA, Hoffman BM, Cooper H, Strauman TA, Welsh-Bohmer K, Browndyke JN, Sherwood A. *Aerobic exercise and neurocognitive performance: a meta-analytic review of randomized controlled trials*. *Psychosom Med*. 2010;72:239-252.
36. Kramer AF, Erickson KI. *Capitalizing on cortical plasticity: influence of physical activity on cognition and brain function*. *Trends Cogn Sci*. 2007;11:342-348.
37. [www.http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Healthy\\_life\\_years\\_statistics](http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Healthy_life_years_statistics)
38. Chakravarty EF, Hubert HB, Lingala VB, Fries JF. *Reduced disability and mortality among aging runners: a 21-year longitudinal study*. *Arch Intern Med*. 2008;168:1638-1646.
39. Lee IM, Hsieh CC, Paffenbarger RS Jr. *Exercise intensity and longevity in men. The Harvard Alumni Health Study*. *JAMA*. 1995;273:1179-1184.
40. Samitz G, Egger M, Zwahlen M. *Domains of physical activity and all-cause mortality: systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies*. *Int J Epidemiol*. 2011;40:1382-1400.
41. Schnohr P, O'Keefe JH, Marott JL, Lange P, Jensen GB. *Dose of jogging and long-term mortality: the Copenhagen City Heart Study*. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:411-419.
42. Pittas AG, Joseph NA, Greenberg AS. *Adipocytokines and insulin resistance*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:447-452.

43. Trayhurn P, Wood IS. *Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue*. British Journal of Nutrition. 2004;92:347-355.
44. Pedersen M, Bruunsgaard H, Weis N, Hendel HW, Andreassen BU, Eldrup E, Dela F, Pedersen BK. *Circulating levels of TNF-alpha and IL-6-relation to truncal fat mass and muscle mass in healthy elderly individuals and in patients with type-2 diabetes*. Mech Ageing Dev. 2003;124:495-502.
45. Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, Lindley MR, Mastana SS, Nimmo MA. *The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease*. Nat Rev Immunol. 2011;11:607-615.
46. You T, Nicklas BJ. *Chronic inflammation: role of adipose tissue and modulation by weight loss*. Current Diabetes Reviews. 2006;2:29-37.
47. Fischer CP, Berntsen A, Perstrup LB, Eskildsen P, Pedersen BK. *Plasma levels of interleukin-6 and C-reactive protein are associated with physical inactivity independent of obesity*. Scand J Med Sci Sports. 2007;17:580-587.
48. Kawanishi N, Yano H, Yokogawa Y, and Suzuki K. *Exercise training inhibits inflammation in adipose tissue via both suppression of macrophage infiltration and acceleration of phenotypic switching from M1 to M2 macrophages in high-fat diet-induced obese mice*. Exerc Immunol Rev. 2010;16:105-118.
49. Hui X, Lam KS, Vanhoutte PM, Xu A. *Adiponectin and cardiovascular health: an update*. Br J Pharmacol. 2010;165:574-590.
50. Pedersen BK, Steensberg A, Fischer C, Keller C, Keller P, Plomgaard P, Febbraio M, Saltin B. *Searching for the exercise factor: is IL-6 a candidate?* J Muscle Res Cell Motil. 2003;24:113-119.
51. Pedersen BK. *The diseasome of physical inactivity-and the role of myokines in muscle-fat cross talk*. J Physiol. 2009;587:5559-5568.
52. Nielsen AR, Mounier R, Plomgaard P, Mortensen OH, Penkowa M, Speersneider T, Pilegaard H, Pedersen BK. *Expression of interleukin-15 in human skeletal muscle effect of exercise and muscle fibre type composition*. J Physiol. 2007;584:305-312.
53. Hamer M, Sabia S, Batty GD, Shipley MJ, Tabak AG, Singh-Manoux A, Kivikami M. *Physical activity and inflammatory markers over 10 years: follow-up in men and women from the Whitehall II Cohort Study*. Circulation. 2012;126:928-933.
54. Jankord R, Jemiolo B. *Influence of physical activity on serum IL-6 and IL-10 levels in healthy older men*. Med Sci Sports Exerc. 2004;36:960-964.
55. Funk JA, Gohlke J, Kraft AD, McPherson CA, Collins JB, Jean Harry G. *Voluntary exercise protects hippocampal neurons from trimethyltin injury: possible role of interleukin-6 to modulate tumor necrosis factor receptor-mediated neurotoxicity*. Brain Behav Immun. 2011;25:1063-1077.
56. Silverman MN, Sternberg EM. *Glucocorticoid regulation of inflammation and its functional correlates: from HPA axis to glucocorticoid receptor dysfunction*. Ann NY Acad Sci. 2012;1261:55-63.
57. Sapolsky RM. *2000 Stress hormones: good and bad*. Neurobiol Dis. 2000;7:540-542.

58. Fragala MS, Kraemer WJ, Denegar CR, Maresh CM, Mastro AM, Volek JS. *Neuroendocrine-immune interactions and responses to exercise*. Sports Med. 2011;41:621-639.
59. Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU. *How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions*. Endocr Rev. 2000;21:55-89.
60. Dhabhar FS. *2009 Enhancing versus suppressive effects of stress on immune function: implications for immunoprotection and immunopathology*. Neuroimmunomodulation. 2009;16:300-317.
61. Straub RH, Cutolo M, Buttgereit F, Pongratz G. *Energy regulation and neuroendocrine-immune control in chronic inflammatory diseases*. J Intern Med. 2010;267:543-560.
62. Luger A, Deuster PA, Kyle SB, Gallucci WT, Montgomery LC, Gold PW, Loriaux DL, Chrousos GP. *1987 Acute hypothalamic-pituitary-adrenal responses to the stress of treadmill exercise. Physiologic adaptations to physical training*. N Engl J Med. 1987;316:1309-1315.
63. Timmerman KL, Flynn MG, Coen PM, Markofski MM, Pence BD. *Exercise training-induced lowering of inflammatory (CD14+CD16+) monocytes: a role in the antiinflammatory influence of exercise?* J Leukoc Biol. 2008;84:1271-1278.
64. Yeh SH, Chuang H, Lin LW, Hsiao CY, Eng HL. *Regular tai chi chuan exercise enhances functional mobility and CD4CD25 regulatory T cells*. Br J Sports Med. 2006;40:239-243.
65. Lancaster GI, Halson SL, Khan Q, Drysdale P, Wallace F, Jeukendrup AE, Drayson MT, Gleeson M. *Effects of acute exhaustive exercise and chronic exercise training on type 1 and type 2 T lymphocytes*. Exerc Immunol Rev. 2004;10:91-106.
66. Yakeu G, Butcher L, Isa S, Webb R, Roberts AW, Thomas AW, Backx K, James PE, Morris K. *Low-intensity exercise enhances expression of markers of alternative activation in circulating leukocytes: roles of PPAR $\gamma$  and Th2 cytokines*. Atherosclerosis. 2010;212:668-673.
67. Trøseid M, Lappégard KT, Claudi T, Damás Jk, Morkrid L, Brendberg R, Mollnes TE. *Exercise reduces plasma levels of the chemokines MCP-1 and IL-8 in subjects with the metabolic syndrome*. Eur Heart J. 2004;25:349-355.
68. McFarlin BK, Flynn MG, Campbell WW, Craig BA, Robinson JP, Stewart LK, Timmerman KL, Coen PM. *Physical activity status, but not age, influences inflammatory biomarkers and toll-like receptor 4*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2006;61:388-393.
69. Fehrenbach E, Passek F, Niess AM, Pohla H, Weinstock C, Dickhuth HH, Nothoff H. *HSP expresión in human leukocytes is modulated by endurance exercise*. Med Sci Sports Exerc. 2000;32:592-600.
70. Lehoux S, Castier Y, Tedgui A. *Molecular mechanisms of the vascular responses to haemodynamic forces*. J Intern Med. 2006;259:381-392. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, Menezes AM, Sullivan SD, Lee TA, Weiss KB, Jensen RL, Marks GB, Gulsvik A, Nizankowska-Mogilnicka E; BOLD Collaborative Research Group. *International*



- variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study.* Lancet. 2007;370:741-750.
71. Soriano JB, Ancochea J, Miravittles M, García-Río F, Duran-Tauleria E, Muñoz L, Jiménez-Ruiz CA, Masa JF, Viejo JL, Villasante C, Fernández-Fau L, Sánchez G, Sobradillo-Peña V. *Recent trends in COPD prevalence in Spain: a repeated cross-sectional survey 1997-2007.* Eur Respir J. 2010;36:758-765.
  72. Murray CJ, Lopez AD. *Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study.* Lancet. 1997;349:1498-1504.
  73. Dornhorst AC. *Respiratory insufficiency (Frederick Price Memorial Lecture).* Lancet. 1955;1:1185-1187.
  74. Agusti A, Calverley PM, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas DA, MacNee W, Miller BE, Rennard S, Silverman EK, Tal-Singer R, Wouters E, Yates JC, Vestbo J; Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) investigators. *Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort.* Respir Res. 2010;11:122.
  75. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones P, Vogelmeier C, Anzueto A, Barnes PJ, Fabbri LM, Martinez FJ, Nishimura M, Stockley RA, Sin DD, Rodríguez-Roisin R. *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary.* Am J Respir Crit Care Med. 2013;187:347-365.
  76. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Soriano JB. *Treatment of COPD by clinical phenotypes: putting old evidence into clinical practice.* Eur Respir J. 2013;41:1252-1256.
  77. Celli BC, Cote CG, Marín JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, Pinto Plata V, Cabral HJ. *The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease.* N Engl J Med. 2004;350:1005-1012.
  78. Garcia-Aymerich J, Gómez FP, Benet M, Farrero E, Basagaña X, Gayete À, Paré C, Freixa X, Ferrer J, Ferrer A, Roca J, Gáldiz JB, Sauleda J, Monsó E, Gea J, Barberà JA, Agustí À, Antó JM; PAC-COPD Study Group. *Identification and prospective validation of clinically relevant chronic obstructive pulmonary disease (COPD) subtypes.* Thorax. 2011;66:430-437.
  79. Esteban C, Arostegui I, Aburto M, Moraza J, Quintana JM, García-Loizaga A, Basualdo LV, Aramburu A, Aizpiri S, Uranga A, Capelastegui A. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease Subtypes. Transitions over Time.* PLoS One. 2016;11(9):e0161710. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161710>
  80. Esteban C, Quintana JM, Aburto M, Moraza J, Capelastegui A. *A simple score for assessing stable chronic obstructive pulmonary disease.* QJM 2006;99:751-759.
  81. Esteban C, Quintana JM, Aburto M, Moraza J, Arostegui I, España PP, Aizpiri S, Capelastegui A. *The health, activity, dyspnea, obstruction, age, and hospitalization: prognostic score for stable COPD patients.* Respir Med. 2011;105:1662-1670.



82. Pitta F, Troosters T, Spruit MA, Probst VS, Decramer M, Gosselink R. *Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171:972-977.
83. Hunter GR, Larson-Meyer DE, Sirikul B, Newcomer BR. *Muscle metabolic function and free-living physical activity*. J Appl Physiol. 2006;101:1356-1361.
84. Watz H, Waschki B, Meyer T, Magnussen H. *Physical activity in patients with COPD*. Eur Respir J. 2009;33:262-272.
85. Troosters T, Sciruba F, Battaglia S, Langer D, Valluri SR, Martino L, Benzo R, Andre D, Weisman I, Decramer M. *Physical inactivity in patients with COPD, a controlled multi-center pilot-study*. Respir Med. 2010;104:1005-1011.
86. Van Remoortel H, Hornikx M, Demeyer H, Langer D, Burtin C, Decramer M, Gosselink R, Janssens W, Troosters T. *Daily physical activity in subjects with newly diagnosed COPD*. Thorax. 2013;68:962-963.
87. Van Remoortel H, Hornikx M, Langer D, Burtin C, Everaerts S, Verhamme P, Boonen S, Gosselink R, Decramer M, Troosters T, Janssens W. *Risk factors and comorbidities in the preclinical stages of chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med. 2014;189:30-38.
88. Vorrink SN, Kort HS, Troosters T, Lammers JW. *Level of daily physical activity in individuals with COPD compared with healthy controls*. Respir Res. 2011;12:33.
89. Donaire-González D, Balcells E, Rodríguez DA, Farrero E, de Batlle J, Benet M, Ferrer A, Barberà JA, Gea J, Rodríguez-Roisin R, Antó JM, García-Aymerich J. *Physical activity in COPD patients: patterns and bouts*. Eur Respir J. 2013;42:993-1002.
90. Vitorasso R, Camillo CA, Cavalheri V, Aparecida Hernandez N, Cortez Verceze A, Sant'Anna T, Ferreira Monteiro F, Ramos EM, Pitta F. *Is walking in daily life a moderate intensity activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease?* Eur J Phys Rehabil Med. 2012;48:587-592.
91. Gimeno-Santos E, Frei A, Steurer-Stey C, de Batlle J, Rabinovich RA, Raste Y, Hopkinson NS, Polkey MI, van Remoortel H, Troosters T, Kulich K, Karlsson N, Puhan MA, García-Aymerich J; PROactive consortium. *Determinants and outcomes of physical activity in patients with COPD: a systematic review*. Thorax. 2014;69:731-739.
92. García-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Antó JM. *Regular physical activity modifies smoking-related lung function decline and reduces risk of chronic obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study*. Am J Respir Crit Care Med. 2007;175:458-463.
93. Shrikrishna D, Patel M, Tanner RJ, Seymour JM, Connolly BA, Puthuchery ZA, Walsh SL, Bloch SA, Sidhu PS, Hart N, Kemp PR, Moxham J, Polkey MI, Hopkinson NS. *Quadriceps wasting and physical inactivity in patients with COPD*. Eur Respir J. 2012;40:1115-1122.
94. Waschki B, Spruit MA, Watz H, Albert PS, Shrikrishna D, Groenen M, Smith C, Man WD, Tal-Singer R, Edwards LD, Calverley PM, Magnussen H, Polkey MI, Wouters EF. *Physical activity monitoring in COPD: compliance and*

- associations with clinical characteristics in a multicenter study.* Respir Med. 2012;106:522-530.
95. García-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Antó JM. *Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population based cohort study.* Thorax. 2006;61:772-778.
  96. Schönhofer B, Ardes P, Geibel M, Köhler D, Jones PW. *Evaluation of a movement detector to measure daily activity in patients with chronic lung disease.* Eur Respir J. 1997;10:2814-2819.
  97. Belza B, Steele BG, Hunziker J, Lakshminaryan S, Holt L, Buchner DM. *Correlates of physical activity in chronic obstructive pulmonary disease.* Nurs Res. 2001;50:195-202.
  98. Pitta F, Takaki MY, Oliveira NH, Sant'anna TJ, Fontana AD, Kovelis D, Camillo CA, Probst VS, Brunetto AF.. *Relationship between pulmonary function and physical activity in daily life in patients with COPD.* Respir Med. 2008;102:1203-1207.
  99. Waschki B, Spruit MA, Watz H, Albert PS, Shrikrishna D, Groenen M, Smith C, Man WD, Tal-Singer R, Edwards LD, Calverley PM, Magnussen H, Polkey MI, Wouters EF. *Physical activity monitoring in COPD: compliance and associations with clinical characteristics in a multicenter study.* Respir Med. 2012;106:522-530.
  100. Demeyer H, Gimeno-Santos E, Rabinovich RA, Hornikx M, Louvaris Z, de Boer WI, Karlsson N, de Jong C, Van der Molen T, Vogiatzis I, Janssens W, Garcia-Aymerich J, Troosters T, Polkey MI; PROactive consortium. *Physical Activity Characteristics across GOLD Quadrants Depend on the Questionnaire Used.* PLoS One. 2016 Mar 14;11(3):e0151255.
  101. Pitta F, Troosters T, Probst VS, Spruit MA, Decramer M, Gosselink R. *Physical activity and hospitalization for exacerbation of COPD.* Chest. 2006;129:536-544.
  102. Moy ML, Teylan M, Weston NA, Gagnon DR, Garshick E. *Daily step count predicts acute exacerbations in a US cohort with COPD.* PLoS One. 2013 Apr 4;8(4):e60400.
  103. García-Río F, Rojo B, Casitas R, Lores V, Madero R, Romero D, Galera R, Villasante C. *Prognostic value of the objective measurement of daily physical activity in patients with COPD.* Chest. 2012;142:338-346.
  104. Benzo RP, Chang CC, Farrell MH, Kaplan R, Ries A, Martinez FJ, Wise R, Make B, Scirba F; NETT Research Group. *Physical activity, health status and risk of hospitalization in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease.* Respiration. 2010;80:10-18.
  105. García-Aymerich J, Farrero E, Félez MA, Izquierdo J, Marrades RM, Antó JM. *Risk factors of readmission to hospital for a COPD exacerbation: a prospective study.* Thorax. 2003;58:100-105.
  106. Moy ML, Teylan M, Weston NA, Gagnon DR, Danilack VA, Garshick E. *Daily step count is associated with plasma C-reactive protein and IL-6 in a US cohort with COPD.* Chest. 2014;145:542-550.

107. Watz H, Waschki B, Boehme C, Claussen M, Meyer T, Magnussen H. *Extrapulmonary effects of chronic obstructive pulmonary disease on physical activity: a cross-sectional study*. Am J Respir Crit Care Med. 2008;177:743-751.
108. Shrikrishna D, Patel M, Tanner RJ, Seymour JM, Connolly BA, Puthuchearu ZA, Walsh SL, Bloch SA, Sidhu PS, Hart N, Kemp PR, Moxham J, Polkey MI, Hopkinson NS. *Quadriceps wasting and physical inactivity in patients with COPD*. Eur Respir J. 2012;40:1115-1122.
109. McGlone S, Venn A, Walters EH, Wood-Baker R. *Physical activity, spirometry and quality-of-life in chronic obstructive pulmonary disease*. COPD. 2006;3:83-88.
110. Jehn M, Schindler C, Meyer A, Tamm M, Schmidt-Trucksäss A, Stolz D. *Daily walking intensity as a predictor of quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Med Sci Sports Exerc. 2012;44:1212-1218.
111. Waschki B, Kirsten A, Holz O, Müller KC, Meyer T, Watz H, Magnussen H. *Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study*. Chest. 2011;140:331-342.
112. Wannamethee SG, Shaper AG, Walker M. *Physical activity and mortality in older men with diagnosed coronary heart disease*. Circulation. 2000;102:1358-1363.
113. Esteban C, Quintana JM, Aburto M, Moraza J, Egurrola M, Pérez-Izquierdo J, Aizpiri S, Aguirre U, Capelastegui A. *Impact of changes in physical activity on health-related quality of life among patients with COPD*. Eur Respir J. 2010;36:292-300.
114. Esteban C, Arostegui I, Aburto M, Moraza J, Quintana JM, Aizpiri S, Basualdo LV, Capelastegui A. *Influence of changes in physical activity on frequency of hospitalization in chronic obstructive pulmonary disease*. Respirology. 2014;19:330-338.
115. Esteban C, García-Gutiérrez S, Legarreta MJ, Antón-Ladislao A, González N, Lafuente I, Fernández de Larrea N, Vidal S, Bare M, Quintana JM. *One-year Mortality in COPD After an Exacerbation: The Effect of Physical Activity Changes During the Event*. COPD. 2016;13:718-725.
116. Schnohr P, Scharling H, Jensen JS. *Changes in leisure-time physical activity and risk of death: an observational study of 7,000 men and women*. Am J Epidemiol. 2003;158:639-644.
117. Acree LS, Longfors J, Fjeldstad AS, Fjeldstad C, Schank B, Nickel KJ, Montgomery PS, Gardner AW. *Physical activity is related to quality of life in older adults*. Health Qual Life Outcomes. 2006;4:37.
118. Tessier S, Vuillemin A, Bertrais S, Boini S, Le Bihan E, Oppert JM, Hercberg S, Guillemin F, Briançon S. *Association between leisure-time physical activity and health-related quality of life changes over time*. Prev Med. 2007;44:202-208.
119. Waschki B, Kirsten AM, Holz O, Mueller KC, Schaper M, Sack AL, Meyer T, Rabe KF, Magnussen H, Watz H. *Disease progression and changes in physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med. 2015;192:295-306.

120. Rothenberg EM, Bosaeus IG, Steen BC. *Energy expenditure at age 73 and 78- a five year follow-up*. Acta Diabetol. 2003;40:S134-S138.
121. Saltin B, Grimby G. *Physiological analysis of middle-aged and old former athletes. Comparison with still active athletes of the same ages*. Circulation. 1968;38:1104-1115.
122. Schnohr P. *Physical activity in leisure time: impact on mortality. Risks and benefits*. Dan Med Bull. 2009;56:40-71.
123. Vaes AW, García-Aymerich J, Marott JL, Benet M, Groenen MT, Schnohr P, Franssen FM, Vestbo J, Wouters EF, Lange P, Spruit MA. *Changes in physical activity and all-cause mortality in COPD*. Eur Respir J. 2014;44:1199-1209.