

Prevención no farmacológica de las exacerbaciones en la EPOC: efecto antiinflamatorio de la actividad física

Laura Mendoza I.⁽¹⁾, Julia Guerrero P.⁽²⁾

⁽¹⁾Sección Neumología, Departamento de Medicina, HCUCH.

⁽²⁾Programa Fisiología, Instituto Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, U. de Chile.

SUMMARY

The chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is the chronic respiratory condition most prevalent in adults, caused mainly by smoking. Its burden is progressively increasing and, according to the World Health Organization, is one of the main causes of mortality and disability around the world. Patients with COPD present acute worsening of the disease, defined as acute exacerbations, which are the main cause of hospitalizations and deaths. Therefore, it is crucial to identify effective interventions focused in their prevention. Patients with COPD present dyspnoea and intolerance to exercise responsible for a progressive reduction in the level of physical activity, which is an independent risk factor for future exacerbations and mortality. On the other hand, it has been demonstrated that COPD patients with low level of physical activity present higher marker levels of systemic inflammation. Interventions able to increase the level of physical activity in COPD patients have demonstrated positive effects in quality of life and a few clinical trials suggest that improving physical activity is able to prevent exacerbations. We hypothesize that these effects could be explained by changes in systemic inflammation secondary to an increase of physical activity.

Fecha recepción: junio 2019 | Fecha aceptación: junio 2019

INTRODUCCIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es la enfermedad respiratoria crónica del adulto más frecuente y es una de las principales causas de mortalidad y discapacidad. Se define como una enfermedad prevenible y tratable caracterizada por el desarrollo progresivo de limitación

del flujo aéreo que no es completamente reversible. Es usualmente progresiva y se asocia a una respuesta inflamatoria anormal a la inhalación de partículas o gases nocivos, principalmente el humo de tabaco. Aunque se localiza en los pulmones tiene una afectación progresiva de la calidad de vida de los pacientes^(1,2).

PREVALENCIA

Se considera a la EPOC como la enfermedad respiratoria crónica del adulto más común. En un 90% de los casos es debida al tabaquismo. Las guías internacionales concuerdan en que se presenta cuando supera cierto nivel de tabaquismo estimado, mediante el índice paquetes-año (IPA) mayor o igual a 10. Afecta a los adultos desde los 40 años con prevalencia ascendente en la medida que aumenta la edad⁽²⁾.

Así como el asma es la enfermedad respiratoria crónica más prevalente en la infancia, la EPOC ocupa el primer lugar en prevalencia entre las principales enfermedades respiratorias crónicas del adulto. Se estima a nivel mundial que al menos alrededor de un 10% de la población adulta mayor de 40 años tiene EPOC⁽³⁾. En el año 2005 se publicaron los resultados del principal estudio epidemiológico -el estudio Platino- con el fin de determinar la prevalencia de la EPOC en Latinoamérica: la prevalencia encontrada fluctuaba entre 8% en Ciudad de México hasta 20% en Montevideo; en Santiago de Chile la prevalencia de la EPOC observada fue de 17%⁽⁴⁾.

La Organización Mundial de la Salud reporta que la EPOC ocupaba el 6º lugar entre las principales causas de mortalidad el año 1990; llegará al 4º lugar para el año 2030 y que como causa de discapacidad ascenderá del 12º lugar observado en el año 1990 al 7º lugar en el 2030⁽⁵⁾.

EXACERBACIONES AGUDAS DE LA EPOC: IMPACTO CLÍNICO

La historia natural de los síntomas en los pacientes con EPOC se ve interrumpida por la presencia de episodios agudos de agravamiento de síntomas que se denominan exacerbaciones agudas, las cuales se reconocen como determinantes mayores en el pronóstico de la EPOC. La definición actual,

operacional y consensuada para las exacerbaciones agudas en la EPOC es la siguiente: aumento de los síntomas más allá de la variabilidad habitual y que llevan a la necesidad de una atención médica de urgencia con indicación de tratamiento con antibióticos y/o corticoides sistémicos. Se describe que en pacientes con EPOC que se atienden en centros primarios de salud, la incidencia promedio de exacerbaciones agudas es de 2 por año y alrededor de un 40% de los pacientes que consultan por exacerbaciones de la EPOC requieren hospitalización, generando un alto costo para la salud pública, y, por otra parte, estas hospitalizaciones por exacerbaciones se asocian a peor pronóstico⁽²⁾.

Se describen varias causas de las exacerbaciones en la EPOC, pero la principal es el aumento de la inflamación en las vías aéreas de origen infeccioso, ya sea viral o bacteriano que lleva a que los pacientes presenten aumento de la tos, expectoración y disnea. Las exacerbaciones agudas siempre afectan en forma significativa a los pacientes que las presentan, sobre todo en la calidad de vida, independiente de la gravedad que tengan. Además los episodios de exacerbaciones agudas de pacientes EPOC se caracterizan, hayan sido tratadas o no, por tener una recuperación clínica lenta, muy diferente a la recuperación rápida característica de las exacerbaciones agudas de pacientes asmáticos. Y con frecuencia los pacientes EPOC no logran recuperar por completo el nivel de calidad de vida que tenían previo al episodio de exacerbación. El tratamiento de las exacerbaciones incluye el uso de broncodilatadores de acción corta cada 4 a 6 horas, antibióticos y/o 5 a 7 días de corticoides sistémicos como la prednisona. En los casos de mayor gravedad el paciente debe ser hospitalizado, requiriendo además del tratamiento descrito, apoyo con oxigenoterapia y con cierta frecuencia, ingreso a unidades de paciente crítico para ser tratado con soporte ventilatorio mecánico no invasivo (BiPAP) o invasivo (ventilación mecánica invasiva, VMI)⁽²⁾.

El antecedente de haber presentado al menos 2 exacerbaciones agudas en un año o una exacerbación con necesidad de hospitalización es el principal factor de riesgo de nuevas exacerbaciones y mayor mortalidad en los pacientes con EPOC (etapas C y D de la nueva guía internacional EPOC GOLD vigente desde el año 2016). Por lo anteriormente expuesto, en las guías nacionales e internacionales la prevención de las exacerbaciones agudas es actualmente uno de los objetivos principales en el manejo de los pacientes con EPOC.

Dentro de las metas sanitarias 2011-2020 se incluye la disminución de la morbimortalidad de las enfermedades respiratorias crónicas, siendo la prevención de las exacerbaciones de la EPOC una importante estrategia para lograrlo dado el impacto que tienen éstas sobre la salud pública en nuestro país, a través de consultas no programadas en servicios de urgencia, hospitalizaciones y muertes.

ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN DE LAS EXACERBACIONES AGUDAS DE EPOC

Entre las alternativas recomendadas para prevenir las exacerbaciones se encuentran la cesación tabáquica y las vacunaciones antiinfluenza y antineumocócica.

Las terapias farmacológicas inhalatorias también han demostrado un efecto preventivo sobre las exacerbaciones. Los resultados provenientes de estudios multicéntricos han demostrado como efectivos en prevenir las exacerbaciones a los corticoides inhalatorios (CI) asociados a los agonistas B2 adrenérgicos de larga acción (LABA) y a los broncodilatadores antimuscarínicos de acción larga (LAMA). En los últimos años han surgido nuevos broncodilatadores de acción larga que asociados en doble (LABA + LAMA) o triple terapia (LABA + LAMA + CI) han demostrado en algunos ensayos clínicos multicéntricos un efecto preventivo supe-

rior de las exacerbaciones en comparación con los fármacos inhalatorios más antiguos, pero no hay evidencia sólida que respalde que sean claramente eficaces en la prevención de las exacerbaciones que requieren hospitalizaciones, que son las de mayor gravedad y costos para la salud pública. Por otra parte, es necesario considerar que las terapias farmacológicas inhalatorias tienen un costo económico significativo, sobre todo las nuevas asociaciones, y no están exentas de efectos colaterales y/o adversos. Entre éstos se debe mencionar un mayor riesgo de neumonía de la comunidad con el uso de corticoides inhalados en los pacientes con EPOC⁽⁶⁾. También se ha investigado diferentes alternativas orales de tratamiento para prevenir las exacerbaciones entre las cuales destacan los antibióticos profilácticos de uso prolongado; sin embargo, los antecedentes disponibles en la literatura muestran que tampoco hay consenso sobre la real eficacia en su rol preventivo de las exacerbaciones de la EPOC.

La rehabilitación pulmonar formal se recomienda en todos los pacientes con EPOC que persisten sintomáticos pese a tratamiento farmacológico, logrando efectos positivos sobre la disnea, la capacidad de ejercicio y sobre la calidad de vida⁽⁷⁾. También se ha demostrado que la rehabilitación pulmonar puede tener un efecto preventivo de las exacerbaciones cuando es iniciada en forma precoz posterior al alta después de una hospitalización por exacerbación de EPOC. Sin embargo, los programas de rehabilitación pulmonar son difíciles de implementar porque requieren de un equipo profesional interdisciplinario e infraestructura apropiada en los centros de salud por lo que su costo se estima en 1.000 USD por cada paciente que complete un programa de rehabilitación pulmonar⁽⁸⁾. Además, requieren que los pacientes se trasladen 2 ó 3 veces por semana por 2 a 3 meses a los centros de salud para realizar las sesiones de entrenamiento, situación que es de sumo relevante para países con una

geografía y distribución de la población como la chilena. Todos estos factores explican el por qué su implementación es difícil, y en nuestro país, pese a que la rehabilitación pulmonar está recomendada en las guías MINSAL vigentes para el manejo de la EPOC y es parte de la canasta AUGÉ de la EPOC, su cumplimiento es bajo. Por tanto, se hace necesario contar con nuevas estrategias efectivas para prevenir episodios de exacerbación aguda de la EPOC, especialmente estrategias de fácil implementación y de bajo costo para los sistemas de salud, así como de fácil acceso para los pacientes.

INACTIVIDAD FÍSICA Y EPOC

Acompañando a los síntomas principales como la disnea y la disminución de la capacidad de ejercicio, en los pacientes con EPOC se produce un sedentarismo progresivo, demostrándose una reducción de la actividad física (AF) desde las etapas iniciales de la enfermedad^(9,10). La actividad física se define como cualquier movimiento corporal producido por los músculos esqueléticos que implique un gasto energético superior al de reposo. No debe confundirse con la rehabilitación pulmonar ya que ésta implica AF, pero se puede realizar AF de diversas formas, siendo la más común el caminar⁽¹⁰⁾.

La reducción de la AF es un factor pronóstico independiente de la función pulmonar que se asocia a mayor riesgo de hospitalizaciones por exacerbaciones y mortalidad en la EPOC⁽¹¹⁾. Las guías internacionales y nacionales recomiendan incentivar a todos los pacientes con EPOC a caminar más; sin embargo, se sabe que la recomendación por sí sola no logra revertir en forma efectiva el comportamiento sedentario de los pacientes con EPOC⁽¹²⁾. Nuestro grupo investigador en proyecto FONIS previo, adjudicado en el año 2010 (SA10I20022), realizó un ensayo clínico randomizado en un hospital universitario con el propósito de determinar los efectos de un programa de incentivo de la AF

apoyado con contadores de pasos de carácter ambulatorio y de 3 meses de duración para los pacientes con EPOC de origen tabáquico, demostrando un incremento significativo de la AF y mejoría de la calidad de vida⁽¹³⁾. Dado la experiencia acumulada con aquella investigación clínica, se estima que este programa es de fácil implementación porque puede ser realizado por profesionales kinesiólogos de los centros de salud y, por otra parte, los contadores de pasos son de bajo costo. Aunque no fue un propósito del diseño de dicho estudio, nos llamó la atención en el análisis de los resultados, el hallazgo de una menor proporción de pacientes con exacerbaciones agudas en el grupo experimental que en el grupo control (19,2% versus 38%, $p = 0,03$). Este resultado debe ser valorado con cautela dado que el período de intervención del estudio fue de solo 3 meses y desde un punto de vista clínico, este tiempo no se considera suficiente para confirmar que el efecto observado sobre las exacerbaciones sea realmente efectivo. Además, en dicho estudio no se estableció en su diseño original el investigar el impacto en la prevención de las exacerbaciones agudas y, por otro lado, la mayoría de los pacientes incluidos en dicho ensayo clínico tenían EPOC leve (VEF1 promedio de del valor predicho = 69%), los cuales tienen menor riesgo de exacerbaciones y menos morbimortalidad por éstas.

INFLAMACIÓN EN EPOC

Desde el punto de vista fisiopatológico, la EPOC es una enfermedad inflamatoria tanto en sus inicios como en su progresión⁽¹⁴⁾. La exposición aguda al humo del cigarrillo, principal agente causal de EPOC, se asocia con una rápida regulación de la inmunidad con afluencia de células inmunes a las vías respiratorias y liberación de enzimas proteolíticas que pueden lesionar el tejido pulmonar⁽¹⁴⁾. Por otra parte, estudios previos han demostrado que el humo del cigarrillo induce la enzima óxido nítrico sintasa inducible en células del epitelio pulmonar,

en células inmunes tales como los eosinófilos y en células endoteliales, y que este óxido nítrico mediaría la generación de daño oxidativo en el tejido pulmonar, favoreciendo también la patogenia de la EPOC. Autores como Karadag *et al* han demostrado que el daño oxidativo es parte de la respuesta inflamatoria que caracteriza a los eventos de exacerbaciones agudas⁽¹⁵⁾. Estos autores, estudiando los niveles plasmáticos de productos oxidados de degradación óxido nítrico (nitrito y nitrato), reportaron que los niveles plasmáticos de óxido nítrico estaban elevados en pacientes EPOC que cursaban con un episodio de exacerbación aguda, pero en estado estable sus valores eran similares a lo observados en el grupo control, haciendo evidente el impacto sistémico del evento inflamatorio pulmonar.

Se sabe que la EPOC es una enfermedad inflamatoria con compromiso sistémico donde la actividad inflamatoria del ambiente pulmonar además de generar daño tisular y celular local, induce la expresión de citoquinas proinflamatorias con impacto sistémico. Interesantemente, se ha demostrado elevada actividad inmunoinflamatoria sistémica (valorada como incremento de los valores plasmáticos de proteína C reactiva, recuento de leucocitos y citoquinas inflamatorias como factor de necrosis tumoral alfa) en pacientes con EPOC avanzada y en episodios de exacerbaciones agudas. Hasta la fecha, no está claro si esta inflamación sistémica representa un “derrame” de mediadores generados en el pulmón o se trata de un componente sistémico independiente de la enfermedad pulmonar propiamente tal^(16,17).

En general, la inflamación de la vía aérea, ya sea en estado estable o durante un episodio de exacerbación, puede ser valorada con diferentes estrategias de laboratorio que en general pueden ser agrupadas como métodos **invasivos**: análisis de fluido broncoalveolar obtenido por lavado broncoalveolar y biopsia pulmonar; **semiinvasivos**: análisis

de muestras obtenidas por esputo inducido, lavado nasal y secreciones de la vía aérea superior y también métodos **no invasivos**: aire exhalado, condesado de aire exhalado y esputo espontáneo, demostrando la presencia de células inflamatorias y moléculas biomarcadoras útiles para comprender de mejor manera los mecanismos fisiopatológicos que determinan el desarrollo y progresión de la EPOC, correlación con variables clínicas de utilidad para predecir resultados clínicos y también valoración de la respuesta al tratamiento⁽¹⁸⁾.

El análisis del aire respirado se considera una valiosa técnica no invasiva para el muestreo de biomarcadores volátiles. A la fecha, se ha reportado un único estudio en cual se analizaron cuatro biomarcadores volátiles (óxido nítrico, monóxido de carbono, dióxido de carbono y óxido nitroso) en 173 pacientes adultos y niños con diagnóstico de asma y EPOC⁽¹⁹⁾. Interesantemente, el análisis del óxido nítrico (NO), uno de estos biomarcadores volátiles descritos que se ha asociado con asma y sensibilización a los alérgenos perennes, ha encontrado su mayor desarrollo. Interesantemente se ha demostrado que correlaciona directamente con la extensión del asma no tratada y la investigación ha demostrado que disminuye con el tratamiento con corticosteroides. En el contexto de pacientes EPOC, la valoración del óxido nítrico fraccional (FeNO) en el aire exhalado ha venido ganado terreno⁽²⁰⁻²²⁾ e incluso se ha demostrado que los niveles de FENO determinados al ingreso en el hospital pueden predecir la respuesta general al tratamiento en pacientes con EPOC con exacerbaciones agudas⁽²³⁾.

IMPACTO DE LA ACTIVIDAD FÍSICA EN EL EPOC

En el seguimiento de pacientes con EPOC se ha observado que en relación con individuos EPOC más sedentarios, aquellos con mayor nivel de actividad física presentan menos hospitalizaciones y

más baja mortalidad en forma independiente de otras variables como la función pulmonar, sexo y comorbilidades⁽¹¹⁾. Por otra parte, se ha observado que los pacientes con EPOC más activos presentan menos episodios de exacerbaciones agudas⁽²⁴⁾ y que los niveles sanguíneos de marcadores inflamatorios se encuentran más elevados en los pacientes que caminan menos en comparación con los más activos⁽²⁵⁾. Estudios previos han reportado el efecto benéfico de la actividad física sobre la disminución de la frecuencia de las exacerbaciones agudas en pacientes EPOC. En general, se ha postulado que los efectos benéficos de los programas de rehabilitación pulmonar son el entrenamiento físico y la educación, los cuales están orientados a generar cambios en el comportamiento de los pacientes en términos de promover la autoeficacia⁽²⁶⁾; sin embargo, la actividad física definida como cualquier movimiento corporal producido por los músculos esqueléticos y que genera un gasto de energía más allá del gasto de energía en reposo, ha venido ganando terreno en investigación clínica de pacientes EPOC como una intervención terapéutica no farmacológica y de bajo costo que mejora la calidad de vida y podría incluso disminuir la frecuencia de los episodios de exacerbaciones⁽²⁷⁾. Recientemente, un grupo suizo demostró en una pequeña cohorte de 21 pacientes una asociación entre síntomas de exacerbaciones agudas y reducción de la actividad física diaria⁽²⁸⁾. En general, la actividad física puede ser cuantificada, entre otros, por los cuestionarios, los cuales están sujetos a sesgo de memoria, y sensores de movimiento, como podómetros o acelerómetros, instrumentos que generan datos objetivos en términos de cuantificación de

pasos o movimientos corporales realizados durante un período de tiempo. Se sabe que la actividad física tiene efectos antiinflamatorios sistémicos bien conocidos con evidente impacto benéfico en la salud cardiovascular⁽²⁹⁾. Sin embargo, estudios en patología respiratoria, han demostrado que el ejercicio físico junto a la terapia farmacológica reduce el estrés oxidativo y la inflamación de las vías respiratorias y a la vez que aumenta la actividad de las enzimas antioxidantes en niños asmáticos y en pacientes con EPOC, se demostró un aumento del estrés oxidativo sin un aumento en los marcadores inflamatorios después del ejercicio agudo en este último grupo de pacientes; también un efecto sistémico valorado por una disminución de los niveles séricos de proteína C reactiva⁽³⁰⁾. Finalmente, un estudio de cohorte prospectivo demostró que la actividad física es el predictor más fuerte de mortalidad por todas las causas en pacientes con EPOC⁽³¹⁾. Por tanto, los efectos benéficos de la actividad física en pacientes EPOC están relacionados con un efecto antiinflamatorio local y sistémico^(9,28,32,33) así como en el efecto protector del mismo sobre las comorbilidades.

En conclusión, en pacientes EPOC la implementación de un programa de incentivo de la actividad física constituye una herramienta de tratamiento no farmacológico de bajo costo útil para la prevención de las exacerbaciones agudas. Los efectos benéficos de esta estrategia están fundados en los efectos antiinflamatorios locales y sistémicos así inducidos, además del conocido efecto protector sobre comorbilidades prevalentes tales como patología cardiovascular y síndrome metabólico.

REFERENCIAS

1. Sepúlveda R, Rivera M, Navarro S, Vásquez P, Tohá D. Guía Clínica AUGÉ: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, MINSAL, 2013.
2. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martínez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J *et al.* Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 Report: GOLD Executive Summary. Arch Bronconeumol [Internet] 2017;53:128–49.
3. López-Campos JL, Tan W, Soriano JB. Global burden of COPD. Respirology 2016;21:14–23.
4. Menezes AMB, Perez-Padilla R, Jardim JRB, Muiño A, Lopez MV, Valdivia G *et al.* Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): A prevalence study. Lancet 2005;366:1875–81.
5. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Med [Internet] 2006;3:e442.
6. Calverley PMA, Anderson JA, Celli BR, Ferguson G, Jenkins CR, Jones PW *et al.* Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2007;356:775–89.
7. Spruit MA. Pulmonary rehabilitation. Eur Respir Rev 2014;23:55–63.
8. Casaburi R, ZuWallack R. Pulmonary rehabilitation for management of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med [Internet] 2009;360:1329–35.
9. Hopkinson NS, Polkey MI. Does physical inactivity cause chronic obstructive pulmonary disease? Clin Sci [Internet] 2010;118:565–72.
10. Parada A, Klaassen J, Lisboa C, Saldías F, Mendoza L, Díaz O. Reducción de la actividad física en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Rev Med Chile 2011;139:1562–72.
11. García-Aymerich J, Disease P, Bennett 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;i:772–8.
12. Bravata DM, Smith-Spangler C, Sundaram V, Gienger AL, Lin N, Lewis R *et al.* using pedometers to increase physical activity and improve health a systematic review. JAMA [Internet]. 2007;298:2296–304.
13. Mendoza I L, Espinoza R J, Aguilera R M, Balmaceda P N, Horta M P, Ruiz C M *et al.* A program of physical activity enhancement using pedometers in chronic obstructive pulmonary disease. Rev Chil Enfermedades Respir 2013;29:135-40.
14. Oh JY, Sin DD. Lung inflammation in COPD : why does it matter ? F1000, Med Rep 2012;4:23.
15. Karadag F, Karul AB, Cildag O, Yilmaz M, Ozcan H. Biomarkers of systemic inflammation in stable and exacerbation phases of COPD. Lung 2008;186:403–9.
16. King PT. Inflammation in chronic obstructive pulmonary disease and its role in cardiovascular disease and lung cancer. Clin Transl Med 2015;4:68.

17. Sevenoaks MJ, Stockley RA. Chronic obstructive pulmonary disease, inflammation and co-morbidity. A common inflammatory phenotype? *Respir Res* 2006;7:1–9.
18. Angela Koutsokera, Konstantinos Kostikas, Laurent P Nicod, Jean-William Fitting. Pulmonary biomarkers in COPD exacerbations: A systematic review. *Respir Res* [Internet] 2013;14:1–12.
19. Shorter JH, Nelson DD, McManus JB, Zahniser MS, Sama SR, Milton DK. Clinical study of multiple breath biomarkers of asthma and COPD (NO, CO₂, CO and N₂O) by infrared laser spectroscopy. *J Breath Res* [Internet] 2011;5:037108.
20. Maziak W, Loukides S, Culpitt S, Sullivan P, Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled nitric oxide in chronic obstructive. *Crit Care Med* 1998;157:998–1002.
21. Brindicci C, Ito K, Resta O, Pride NB, Barnes PJ, Kharitonov SA. Exhaled nitric oxide from lung periphery is increased in COPD. *Eur Respir J* 2005;26:52–9.
22. Papi A, Romagnoli M, Baraldo S, Braccioni F, Guzzinati I, Saetta M *et al.* Partial reversibility of airflow limitation and increased exhaled no and sputum eosinophilia. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1773–7.
23. Antus B, Barta I, Horvath I, Csiszer E. Relationship between exhaled nitric oxide and treatment response in COPD patients with exacerbations. *Respirology* 2010;15:472–7.
24. 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;8:19–23.
25. Moy ML, Teylan M, Danilack VA, Gagnon DR, Garshick E. An index of daily step count and systemic inflammation predicts clinical outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc* 2014;11:149–57.
26. Spruit M, Pitta F, McAuley E, Disease OP. Pulmonary rehabilitation and physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:924–33.
27. Mendoza L, Horta P, Espinoza J, Aguilera M, Balmaceda N, Castro A *et al.* Pedometers to enhance physical activity in COPD: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* [Internet] 2015;45:347–54.
28. Crook S, Büsching G, Keusch S, Wieser S, Turk A, Frey M *et al.* The association between daily exacerbation symptoms and physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:2199–206.
29. Ertek S, Cicero A. State of the art paper Impact of physical activity on inflammation : effects on cardiovascular disease risk and other inflammatory conditions. *Arch Med Sci* 2012;8:794–804.
30. Watz H, Waschki B, Kirsten A, Müller KC, Kretschmar G, Meyer T *et al.* The metabolic syndrome in patients with chronic bronchitis and COPD: Frequency and associated consequences for systemic inflammation and physical inactivity. *Chest* 2009;136:1039–46.
31. Waschki B, Kirsten A, Holz O, Müller K-C, 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* [Internet] 2011;140:331–42.

32. Gimeno-santos E, Frei A, Steurer-stey C, Batlle J De, Rabinovich RA, Raste Y *et al.* Determinants and outcomes of physical activity in patients with COPD : a systematic review. *Thorax* 2014;731–9.
33. Wan ES, Kantorowski A, Homsy D, Teylan M, Kadri R, Richardson CR *et al.* US Department of Veterans Affairs 2018;102–10.

CORRESPONDENCIA

Dra. Laura Mendoza Inzunza
Sección Neumología
Departamento de Medicina
Hospital Clínico Universidad de Chile
Santos Dumont 999, Independencia, Santiago
Fono: 562 2978 8409
E-mail: lmendoza@hcuch.cl

