ramr
Revista Americana de Medicina Respiratoria

RAMR 2016;1: 46-55
ISSN 1852 - 236X

Rehabilitación respiratoria y exacerbaciones de EPOC: ¿una utopía hecha realidad?

Autor: Martín Sívori

Unidad de Neumotisiología. Hospital Gral. de Agudos "Dr. J. M. Ramos Mejía". Buenos Aires. Argentina

Correspondencia:
Domicilio postal: Urquiza 609
CABA (CP 1405)
Tel.: 54-11-4127-0277/8
Fax: 54-11-4957-2988
E-mail: sivorimartin@yahoo.com

Recibido: 18.08.2015
Aceptado: 02.12.2015

Resumen

La exacerbación de EPOC está asociada a empeoramiento de la calidad de vida, de síntomas y actividad física, lo que provoca deterioro acelerado de la función pulmonar, incremento de la morbi-mortalidad. La reducción de la actividad física está asociada a disfunción muscular esquelética, especialmente de los miembros inferiores y ha sido asociada como factor independiente de riesgo de mortalidad y mayor deterioro acelerado de la función pulmonar. Por otra parte, el entrenamiento físico, parte medular de un programa de rehabilitación respiratoria (RR), es una intervención fundamental en el manejo del paciente con EPOC estable. Es objetivo de las guías GOLD la prevención de las exacerbaciones, su temprana detección y el tratamiento adecuado. Este artículo revisa la evidencia científica publicada de estudios de diseño adecuados en la prevención de las exacerbaciones en la EPOC por la RR, su beneficio como complemento del tratamiento agudo y el impacto si es aplicado inmediatamente post-exacerbación. La RR es una estrategia reconocida como prevención de las exacerbaciones de EPOC (Recomendación 1A). Existe fuerte evidencia que sostiene implementar el entrenamiento dentro del mes post-exacerbación de EPOC (Recomendación 1B) con mejoría de síntomas, de la tolerancia al ejercicio y calidad de vida. La aplicación de entrenamiento durante una exacerbación de EPOC (hospitalizada o no) debe seguir siendo estudiada ya que el nivel de evidencia es intermedio y su recomendación es por ahora débil (Recomendación 2C).

Palabras clave: exacerbación, EPOC, entrenamiento, rehabilitación respiratoria

Abstract

Respiratory Rehabilitation and COPD Exacerbations: Does a Utopia Come True?

Exacerbations of COPD are associated with worsening of quality of life, symptoms and physical activity, and therefore with accelerated deterioration of the lung function and increased morbidity and mortality. The reduced physical activity is associated with skeletal muscle dysfunction, especially in the lower limbs and has been associated as an independent risk factor for increased mortality and accelerated decline in lung function. Moreover, physical training, a core part of a respiratory rehabilitation program (RR) is a key intervention in the management of patients with stable COPD. Objectives of the GOLD guidelines are prevention, early detection and adequate treatment of exacerbations. This article reviews the published scientific evidence of appropriately designed studies on preventing COPD exacerbations through RR, its benefits as a complement of acute treatment and the impact if it is prescribed immediately after an exacerbation. RR is a recognized strategy for the prevention of COPD exacerbations (Recommendation 1A). There is strong evidence supporting the implementation of training within one month after a COPD exacerbation (Recommendation 1B) as measured through the improvement of symptoms, exercise tolerance and quality of life. Training during a COPD exacerbation (hospitalized or not) has to be further studied because the evidence shows an intermediate level and the current recommendation is weak (Recommendation 2C).

Key words: exacerbation, COPD, training, respiratory rehabilitation

Introducción

Las Iniciativas Globales para la Enfermedad Pulmonar (GOLD) definen una exacerbación de EPOC como "un evento agudo en el curso natural de la enfermedad EPOC caracterizado por un empeoramiento de los síntomas respiratorios (disnea, tos y/o expectoración) más allá de la variación diaria, y que lleva a un cambio en la medicación de base"[1]. Diferentes revisiones de la evidencia científica publicada han evaluado las medidas diagnósticas y de tratamiento de las exacerbaciones de EPOC[2, 3]. La mayoría de los pacientes tienen una exacerbación al año, pero algunos no tienen ninguna y otros hasta tres o más episodios por año[1]. Estudios recientes como el EXACTPRO o el PERCEIVE afirman la importancia de la determinación de los síntomas para documentar una exacerbación[4, 5].

Las exacerbaciones de EPOC están asociadas a empeoramiento de la calidad de vida, síntomas y actividad física, deterioro acelerado de la función pulmonar, incremento de la morbi-mortalidad, especialmente en aquellos que se hospitalizan, y son la causa más común de hospitalización y muerte en la EPOC[6-11]. Las exacerbaciones y hospitalizaciones derivadas representan un grave problema sanitario en los países industrializados y en vías de desarrollo[1, 2]. El 70% del costo directo total de la EPOC deriva de las exacerbaciones y su complicaciones[12].

Una vez recuperado un paciente de una exacerbación de EPOC, no siempre se vuelve a los niveles previos de función pulmonar y calidad de vida, y si sucede, puede llevar hasta varios meses hacerlo[6, 9, 11]. La mortalidad global al año del alta de una hospitalización es de 35% aproximadamente y la tasa de rehospitalización es de 60%[13].

La reducción de la actividad física está asociada a disfunción muscular esquelética, especialmente de los miembros inferiores, y ha sido asociada como factor independiente de riesgo de mortalidad y mayor deterioro acelerado de la función pulmonar[9, 14]. La inactividad física post-exacerbación ha sido asociada a re-hospitalización por exacerbación[15].

Por la tanto, es objetivo primordial según las guías GOLD, la prevención de las exacerbaciones, su temprana detección y el tratamiento adecuado[1].

Por otra parte, el entrenamiento físico, parte medular de un programa de rehabilitación respiratoria (RR), es una intervención fundamental en el manejo del paciente con EPOC estable[1].

Objetivo

El objetivo de este artículo es revisar la evidencia científica publicada del entrenamiento físico en la EPOC, de estudios prospectivos, controlados en la prevención de las exacerbaciones; su beneficio como complemento al tratamiento agudo farmacológico y no farmacológico de las mismas y; por último, el impacto de ella post-exacerbación inmediata.

Material y método

Se realizó una búsqueda en bases de datos como MEDLINE, EMBASE, Cochrane, SciELO y Lilacs hasta julio de 2015, usando como palabras buscadoras "exacerbación", "exacerbación de EPOC", "rehabilitación pulmonar" y "rehabilitación respiratoria".

Para la revisión de la literatura, se ha usado el sistema de graduación de nivel de evidencia de la American College of Chest Physicians (ACCP) y recomendación GRADE[16]. Los niveles de evidencia científica son caracterizados como A (evidencia sólida), B (moderada) y C (baja o muy baja). Las recomendaciones 1 son de nivel obligatorio y las recomendaciones 3 son de nivel muy dudoso. Así, por ejemplo, una recomendación 1A es una recomendación obligatoria de fuerte evidencia científica y una recomendación 2C es una recomendación débil y de baja evidencia científica[16].

Marco teórico y desarrollo

Exacerbaciones e impacto sistémico

La disfunción periférica muscular es una consecuencia sistémica de una exacerbación que trae como consecuencia mayor intolerancia al ejercicio[17]. La causa de la disfunción periférica muscular es multifactorial y varía probablemente de paciente a paciente[17]. Existe un delicado balance para mantener la masa muscular a través del catabolismo y del anabolismo. Una exacerbación puede disminuir el anabolismo (a través de la depleción nutricional, sedentarismo y tratamiento esteroideo) y aumentar el catabolismo (a través de la inflamación, estrés oxidativo y nitrosativo e inactividad física). Las exacerbaciones están asociadas a altos niveles de marcadores de inflamación sistémica (proteína C reactiva, interleukina IL-6, IL-8, factor de necrosis tumoral alfa, leptina, en-

dotelina-1 y fibrinógeno, entre otros)[18-20]. Spruit y col. han demostrado que altos niveles sistémicos de IL-8 se correlacionan inversamente con la fuerza isométrica en el cuádriceps (r^2= -0.53) durante una exacerbación[21]. Análisis de micro-matriz confirmaron que el comienzo de la disfunción muscular durante una exacerbación se asocia al aumento de la expresión del catabolismo dependiente de la vía de la ubiquitina y de la regulación en menos de la vía mitocondrial respiratoria en comparación a pacientes con EPOC estables[22]. El uso de corticoides sistémicos está recomendado por las guías GOLD en el manejo de una hospitalización por exacerbación[1]. Sin embargo, Decramer y col. han demostrado que el uso de corticoides sistémicos en los 6 meses previos a una exacerbación de EPOC está asociado a 51% de la varianza de la disfunción muscular[23]. Claramente la corticoideoterapia induce miopatía que produce debilidad muscular severa respiratoria y periférica[23]. Pero también otros factores asociados al fallo respiratorio promueven la disfunción muscular como la hipoxia que activa citoquinas pro-inflamatorias, aumento del estrés oxidativo y reducción del anabolismo celular[24]. Los radicales libres dañan las proteínas y lípidos, lo que altera la cadena respiratoria mitocondrial[25]. También la presencia de hipercapnia induce acidosis intracelular que altera el metabolismo celular y la contractilidad muscular[26].

Impacto muscular y en la actividad física de las exacerbaciones

Existen múltiples experiencias que asocian el reposo a la disminución de la masa y fuerza muscular[27-28]. Kortebein y col. reportaron que diez días de reposo disminuyen 6% la masa muscular de miembros inferiores y 15% la fuerza isoquinética del cuádriceps en sujetos normales añosos[27]. Krogh Madsen y col., mimetizando una exacerbación en sujetos normales jóvenes, redujeron la actividad física evaluada por pedómetros de 10.000 a 1.000 pasos por día por dos semanas[28]. Observaron una reducción del 3% de la masa muscular de los miembros inferiores y 7% en el consumo de oxígeno máximo[28]. Spruit y col. han demostrado que en contexto de una hospitalización por exacerbación de EPOC, se reduce la fuerza del cuádriceps 1% por día[21]. Por otra parte, también a la exacerbación se la ha relacionado a disminución de la distancia caminada[10]. Cote y col. demostraron que una sola exacerbación severa reduce la distancia caminada de una prueba de 6 minutos en 72 metros (-20%), y que no se recupera a pesar de una clara mejoría de los síntomas y función pulmonar[10].

Se han relacionado las exacerbaciones al mayor sedentarismo. En el estudio PERCEIVE, 45% de los pacientes reportaron permanecer en un sofá durante toda la exacerbación[5]. Pitta y col. demostraron que luego de un mes del alta de una hospitalización por exacerbación, la actividad física estaba 44% por debajo de los valores de pacientes estables con similar grado de severidad de la enfermedad y 64% menos que controles sanos[29]. Se demostró similar impacto en el tiempo diario de caminata[29]. En otras experiencias, los pacientes que reportaron una hospitalización en el año previo presentaban menor recuperación de la actividad física al mes posterior a una exacerbación[9, 29]. Donaldson y col. demostraron que los pacientes exacerbadores frecuentes tenían 70% menor tiempo pasado fuera de su casa en un período de ocho años de seguimiento[11]. Es conocida la relación documentada en cohortes prospectivas de menor actividad física y mayor riesgo de hospitalización y mortalidad[30, 31].

A partir de las guías GOLD 2011, se ha modificado la clasificación de la EPOC, incorporando entre otras variables el reporte de exacerbación en el último año (grupos C/D)[1]. En la modificación del 2013, se adicionó la hospitalización en el año previo para los mismos grupos[32]. Relacionado a ello, también las guías GOLD del año 2013 incorporan la sugerencia de actividad física para cualquiera de los estadíos GOLD[32].

Impacto de la rehabilitación respiratoria sobre la prevención de las exacerbaciones y hospitalizaciones por EPOC

En pacientes con EPOC, se ha observado una reducción en el número de exacerbaciones y hospitalizaciones con la RR, basada en una serie de estudios observacionales y no aleatorizados, no controlados[33, 34]. En 2004, se realizó en California un estudio colaborativo, observacional sobre 18 meses de seguimiento a 522 pacientes que realizaban RR, lo que demostró una reducción del 60% en los días de hospitalización, 40% en las visitas a guardia, 25% en las visitas ambulatorias y 30% en los llamados telefónicos[35].

Recientes estudios controlados, prospectivos y aleatorizados señalan similares hallazgos[10,36-38].

Las guías GOLD atribuyen, a la reducción en el número de hospitalizaciones y días de internación, una evidencia A[32]. Para la ACCP/AACVPR en el 2007, la evidencia era 2B[39]. Güell y col. siguieron a 60 pacientes con EPOC moderada a severa por dos años, la mitad entrenándolos y la otra mitad con cuidados usuales[36]. Se determinó una significativa reducción de las exacerbaciones leves y moderadas, pero no en las hospitalizaciones en el grupo entrenamiento ($p<0.0001$), y menor número de pacientes requirieron oxigenoterapia domiciliaria (7% vs.33%, $p=0.03$)[36]. Foglio y col. determinaron en 60 pacientes que la realización de un programa de RR o dos programas en dos años generaba una reducción en la tasa de exacerbaciones y hospitalizaciones, especialmente en los que tenían ejercicios más repetidos[37]. Carr y col. han informado en 53 pacientes con EPOC seguidos a 6 meses, que posterior a un programa de RR, los pacientes con menor capacidad funcional son más pasibles de tener una exacerbación, y que estas deterioran la calidad de vida y reducen la capacidad de ejercicio[38]. Cote y col. determinaron en 130 pacientes entrenados en comparación con 116 que abandonaron el ejercicio, seguidos por dos años, la relación que había entre la incidencia de exacerbaciones y el comportamiento del índice BODE[10]. Los pacientes que se exacerbaron presentaron peor BODE en comparación con los que no se exacerbaron[10].

Un estudio multicéntrico realizado en Argentina (Estudio Re3) determinó como objetivo primario el impacto de la RR en la reducción de las reagudizaciones por EPOC[39]. Se comparó en 180 pacientes enrolados seguidos a 24 meses a los que continuaban entrenándose con los que iban abandonado la RR. En la Tabla I se observan los resultados[40].

El estudio Re^3 demostró que la RR tiene un notable impacto positivo en la reducción de las exacerbaciones y consumo de recursos de salud, con reducción de la mortalidad, mejoría de la calidad de vida del paciente, reducción de los síntomas y mejoría en la tolerancia al ejercicio a 24 meses de seguimiento[40].

En resumen, en prevención de las exacerbaciones y hospitalizaciones derivadas, la RR reduce la incidencia de exacerbaciones y la tasa de hospitalización (Recomendación 1A). Necesariamente, entonces, debe establecerse la siguiente pregunta: ¿sería beneficioso aplicar la RR durante la exacerbación inmediatamente posterior a ella?

Rehabilitación respiratoria durante exacerbación de EPOC

Existe poca evidencia sobre el impacto de la RR durante una exacerbación de EPOC. Tres estudios prospectivos, aleatorizados y controlados han estudiado el efecto de la RR en esta situación clínica, con mayoría de pacientes hospitalizados (N = 141 pacientes), del total de 170 pacientes estudiados (Tabla II)[41-43].

Eaton y col. estudiaron a 97 pacientes hospitalizados por una exacerbación de EPOC y encontraron una tendencia no significativa desde el punto de vista estadístico a una menor readmisión hospitalaria y menor cantidad de días hospitalizados comparando ambos grupos[41].

Troosters y col. estudiaron a 40 pacientes con EPOC hospitalizados por una exacerbación[42]. Determinaron que el grupo entrenado presentó un aumento en la fuerza del cuádriceps (9.7% vs. -1%, $p = 0.04$), de la prueba de caminata de 6 minutos (+34 m vs. +17 m, p = NS) y aumento del anabolismo muscular. A un subgrupo de pacientes se les realizó biopsia muscular: la miostatina fue menor ($p = 0.03$) y la relación miogenina/MyoD tuvo una tendencia a ser mayor ($p = 0.08$)[42].

Finalmente, Puhan y col. en un interesante diseño, compararon la realización de rehabilitación temprana (dentro de las dos semanas) vs. tardía (6 meses después) de una exacerbación de EPOC en 36 pacientes (no todos se hospitalizaron)[43]. Demostraron que el grupo que se entrenó tempranamente no presentó significativa diferencia vs. el control en la tasa de exacerbaciones (2.61 vs.277 a 18 meses), pero el poder estadístico del estudio estaba pensado para enrolar 270 pacientes, por lo que esta baja inclusión de pacientes afectó la significancia del estudio. Se observó un cambio de -0.37 para el dominio disnea del CRQ y -0.74 puntos para la escala de disnea MRC[43].

Por otra parte, existen otras evidencias más indirectas sobre los beneficios que podría tener la RR en el contexto de una reagudización. Foster y col., en un estudio no controlado, demostraron que es posible entrenar pacientes hipercápnicos crónicos y alcanzar beneficios positivos en la capacidad de ejercicio[44]. Kirsten y col., en 29 pacientes hospitalizados por una reagudización de EPOC, dividieron en dos grupos: tratamiento habitual y otro asociado a ejercicios por 10 días que comenzaron 6 a 8 días luego de su admisión[45]. Se demostraron diferencias

TABLA I. Estudio Re: impacto sobre diferentes variables comparando a los que continuaron con los que abandonaron el entrenamiento[40]

Impacto de la RR	Continuaron RR	Abandonaron RR	p
A seis meses	n° = 45	n° = 32	
BODE	3,65 ± 1,79	4,93 ± 2,09	0,001
T6M	393,22 ± 113,19	271,81 ± 119,4	0,000003
TDI	2,37 ± 2,68	0,16 ± 2,54	0,0003
SGRQ	37,94 ± 7,14	40,46 ± 18,04	NS
N° exacerbaciones	0,83 ± 1,21	1 ± 1,03	NS
N° hospitalizaciones	0,08 ± 0,45	0,07 ± 0,37	NS
N° consultas ambulatorias totales	1,87 ± 2,6	3,37 ± 2,92	0,01
Días totales exacerbaciones	4,15 ± 8,21	7,71 ± 9,69	0,05
A doce meses	n° = 86	n° = 44	
BODE	3,5 ± 1,68	4,48 ± 2,29	0,012
T6M	410,84 ± 109,2	324,5 ± 150,67	0,0007
TDI	2,77 ± 2,06	0,35 ± 2,66	0,0000013
SGRQ	36,48 ± 13,62	44,25 ± 23,06	0,027
N° exacerbaciones	0,83 ± 1,05	1,73 ± 1,57	0,00027
N° hospitalizaciones	0,01 ± 0,1	0,23 ± 0,58	0,00076
N° consultas ambulatorias totales	1,82 ± 1,5	4,76 ± 4,77	0,00000081
Días totales exacerbaciones	4,44 ± 5,54	14,76 ± 16,28	0,00000077
A dieciocho meses	n° = 68	n° = 33	
BODE	3,46 ± 1,5	4,15 ± 2,38	NS
T6M	420,96 ± 99,3	307,21 ± 137,38	0,000098
TDI	2,81 ± 2,12	0,35 ± 2,52	0,00002
SGRQ	38,11 ± 14,12	41,92 ± 20,6	NS
N° exacerbaciones	0,82 ± 1,04	1,36 ± 0,96	0,012
N° hospitalizaciones	0,01 ± 0,12	0,09 ± 0,29	NS
N° consultas ambulatorias totales	1,91 ± 1,47	3,51 ± 3,35	0,0055
Días totales exacerbaciones	4,05 ± 5,66	9,54 ± 10,11	0,0059
A veinticuatro meses	n° = 45	n° = 30	
BODE	3,42 ± 1,64	4,03 ± 2,42	NS
T6M	425,06 ± 123,21	314,63 ± 38,97	0,00055
TDI	2,28 ± 2,14	0,32 ± 2,62	0,00083
SGRQ	37,82 ± 13,7	40,9 ± 17,99	NS
N° exacerbaciones	1,17 ± 1,41	2,26 ± 3,51	NS (0,06)
N° hospitalizaciones	0	0,13 ± 0,34	0,011
N° consultas ambulatorias totales	2 ± 2,27	4,13 ± 4,55	0,0089
Días totales exacerbaciones	5,26 ± 7,11	17 ± 37,74	0,04

T6M: Prueba de caminata de 6 minutos
TDI: Índice transicional de disnea
SGRQ: St George Respiratory Questionnaire

significativas en favor del grupo que hizo ejercicios en la prueba de caminata de 6 minutos (+165m, $p < 0.0001$), mejoría de la VE, VO_2, $PaCO_2$ y lactato isotiempo y disnea ($p < 0.01$), reducción del atrapamiento aéreo y mejoría del FEV_1 ($p < 0.05$). Los pacientes eran ejercitados en cinco sesiones diarias en un pasillo al 75% de la distancia alcanzada en la prueba de caminata de 6 minutos, sin importar el tiempo en que lo hicieren[45]. Nava S. ha comunicado una singular experiencia sobre 80 pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos (UCI) por falla respiratoria aguda (no todos eran reagudizaciones por EPOC)[46]. Dividió prospectiva y aleatorizadamente en dos grupos: tratamiento

TABLA II. Entrenamiento durante una exacerbación de EPOC: evidencia publicada[41-43]

Autor (año)	N° pacientes	Población estudiada	Tipo entrenamiento domiciliario	Resultados vs. control
Eaton y col.(2009)[41]	97 pacientes hospitalizados	Edad: 70 años FEV_1: 35% BODE: 5.6 Charlson: 3.1	30 min diarios: caminata, ejercicios de fuerza para m. inferiores y superiores. Supervisados	Riesgo de readmisión a 3m: 16% vs.32% (p = NS) Días hospitalización 25 vs.209 días (p = NS™)
Troosters y col.(2010)[42]	40 pacientes hospitalizados FEV_1: 40%	Edad: 67 años	Ejercicios diarios de fuerza del cuádriceps al 70% de una repetición máxima: 3 sets de 8 repeticiones. Ajustes con escala de Borg para disnea y fatiga. Supervisados	Aumento fuerza cuádriceps 9.7% vs. -1% (p = 0.04) T6M: +34m vs +17m(p=NS) Aumento anabolismo muscular
Puhan y col. (2011)[43]	36 pacientes, de los cuales 7 fueron severas (hospitalizados) y 29 moderadas /leves (ambulatorios)	Edad: 67 años FEV_1: 42.7%	Severa exacerbación: 3 semanas hospitalizados+9 ambulatorios Moderadas/Leves : 12 semanas ambulatorias Promedio: 2 sesiones semanales. Ejercicios de fuerza y aeróbicos. Educación	-2.61 exacer. vs 2.71 (p = NS) -0.37 disnea CRQ -0.74MRC

CRQ: Chronic Respiratory Questionnaire
MRC: Medical Research Council

habitual y otro al que se le agregaba rehabilitación temprana. Sesenta y un pacientes de los 80 recibieron ventilación mecánica respiratoria. Observó mejoría significativa sólo en el grupo que se rehabilitó en la prueba de caminata de minutos ($p<0.001$) y mejoría de las presiones bucales estáticas inspiratorias ($p<0.05$). Los pacientes fueron incluidos entre 3 a 5 días después de su admisión en UCI si presentaban condición de estabilidad clínica. Los que se rehabilitaban recibían dos sesiones diarias entre 30 a 45 minutos cada una, de progresiva deambulación (movilización pasiva dentro de las 24 hs de admisión); deambulación temprana con o sin andador; bicicleta ergométrica por 20 minutos a no más de 15 watts de carga y hasta 6 de Borg; y 5 tramos de escalera de 25 escalones, y entrenamiento de músculos inspiratorios; programa de 3 semanas de dos sesiones diarias de 30 minutos con cinta ergométrica hasta 70% de la velocidad máxima inicial evaluada. No hubo diferencias en mortalidad, ni en estadía hospitalaria[46]. Por otra parte, la movilización temprana en pacientes críticos es recomendada por la Sociedad Europea Respiratoria y la Sociedad Europea de Cuidados Médicos Intensivos en su documento sobre la fuerza de tareas en "Fisioterapia en pacientes críticos"[47].

Seguridad

Ninguno de los tres estudios ha determinado específicamente eventos adversos relacionados al entrenamiento[41-43]. Eaton y col. y Troosters y col. relataron que el entrenamiento fue seguro, sin dar mayores detalles[41-42]. Puhan y col. determinaron dos muertes en cada grupo durante los 18 meses de seguimiento y 3 pacientes por grupo abandonaron el seguimiento[43].

Pacientes no elegibles para entrenamiento durante exacerbación

Si bien la evidencia todavía es débil, impresionaría que los pacientes no elegibles para realizar RR en el contexto de una exacerbación serían[41-43, 48]:

-Deterioro del estado de conciencia
- Uso de medicación sedante
- Hipertermia
- Inestabilidad hemodinámica
- Arritmias severas o no controladas
- Cambios agudos en el ECG o radiografía de tórax
- pH arterial menor a 7.35
- Enfermedades traumatológicas, reumatológicas, cardiovasculares, neurológicas que impidan los ejercicios físicos
- Enfermedades psiquiátricas que impidan la adherencia al ejercicio.

Potenciales técnicas a ser usadas durante la exacerbación

Aunque la mayor limitación ventilatoria puede hacer dificultoso el entrenamiento aeróbico, el entrenamiento de fuerza/resistencia de los miembros inferiores y superiores durante la hospitalización puede ser bien tolerado y seguro, y mejoraría la fuerza muscular y la prueba de caminata. La neuroelectroestimulación muscular sería una alternativa segura y efectiva que podría prevenir la declinación de la fuerza y facilitaría la recuperación de la movilidad de pacientes internados en áreas de cuidados críticos, pero su uso en el contexto de una reagudización debe ser investigado[49]. Las estrategias de entrenamiento, como el entrenamiento intervalado o entrenamiento asociado a la ventilación no invasiva en el contexto de una exacerbación de EPOC, desde el marco teórico podrían tener mayor relevancia clínica en esta situación, pero no existe evidencia publicada al respecto[49].

En resumen, la evidencia de un impacto clínicamente significativo es pequeña y el número de pacientes estudiado es bajo (N=170), por lo que su recomendación es débil aún (2C)[41-43]. La mayoría de los estudios evalúan el impacto en el contexto de una hospitalización por exacerbación. El impacto se daría en el aumento de la fuerza muscular y síntomas, pero sin afectar la tasa de readmisión hospitalaria, la tasa de exacerbaciones o días de hospitalización. Impresionaría ser una intervención segura.

Rehabilitación respiratoria inmediata post-exacerbación

La RR comenzada dentro del mes luego de una exacerbación se asocia a mejoría de la tolerancia al ejercicio, reducción de síntomas y mejoría de la calidad de vida, a la vez que es segura y efectiva[48]. También se ha determinado la reducción de costos en el sistema de salud, re-hospitalizaciones y mortalidad[48].

En una revisión de la evidencia científica, Puhan y col. encontraron nueve estudios prospectivos, controlados y aleatorizados y dos meta-análisis sobre un total de 432 pacientes con EPOC (Tabla III)[48]. La RR redujo significativamente las hospitalizaciones un 78% (razón riesgo agrupada 0.22; 95% CI 0.08-0.58, y con un número de pacientes necesarios para tratar -NNT- de 4 [95% CI 3-8], sobre 25 semanas)[48]. También se determinó una reducción de la mortalidad de 72% (razón de riesgo 0.28; 95% CI 0.10-0.84, y un NNT de 6 [95% CI-30] sobre 107 semanas)[48]. El impacto de la RR sobre la calidad de vida relacionada a la salud respiratoria estuvo por arriba de la diferencia clínica mínimamente significativa medida por el cuestionario de enfermedades crónicas, con dominios entre 0.81 (fatiga; 95% CI 0.16-1.45) y 0.97 (disnea; 95% CI 0.35-1.58), y por cuestionario de St. George (-9.88; 95% CI -14.40 a -5.37);el dominio impacto (-13.94; 95% CI 20.37 a -7.51) y para el dominio actividad (-9.94; 95% CI -15.98 a -3.89). No se observó mejoría significativa en el dominio síntomas[48]. La RR mejoró significativamente la capacidad al ejercicio por arriba de la diferencia clínica mínimamente significativa evaluada por la prueba de caminata de seis minutos (77.70 metros; 95% CI 12.21 a 143.20) y por el "shuttle test" o prueba de caminata de carga progresiva (64.35; 95% CI 41.28 87.43). No se reportaron eventos adversos en tres estudios[48]. De los nueve estudios evaluados, cuatro (Behnke 2000; Eaton 2009; Kirsten 1998; Nava 1998) comenzaron el entrenamiento internados entre 3 a 8 días de la hospitalización, en uno (Carr 2009) de manera indistinta, en tres estudios (Man 2004; Seymour 2010;Troosters 2000) fue iniciado luego de la externación y en un estudio (Murphy 2005) fue iniciado en domicilio en el contexto del tratamiento ambulatorio domiciliario de una exacerbación[38,41,42,45,46,50-53]. El promedio de cumplimiento fue del 77% (rango de 40% a 94%).

TABLA III. Entrenamiento ambulatorio inmediato post-exacerbación (dentro del mes)[48]

Variables	N° estudios	N° pacientes	Relación de Riesgo (IC25-75)	P
Hospitalizaciones	5	250	0.22 (0.08-0.58)	0.02
Mortalidad	3	110	0.28(0.1-0.84)	0.02
Calidad de vida (SGRQ)	3	128	Total -9.88 (-14.4/-5.37)	Total<0.0001 Impacto: <0.0001 Síntomas: 0.83 Actividad: 0.001
Calidad de vida (CRQ)	6	259	> 0.5 para cada uno 4 dominios	Disnea: 0.002 Fatiga: 0.01 Emocional: 0.0001 Dominio: 0.09
Prueba de 6 minutos (cambio)	6	300 128	+77.76 (12,21-143,2)	0.02
Shuttle Tests (cambio)	3		+64,35(41.28-87,43)-8	<0.00001

SGRQ: St George Respiratory Questionnaire
CRQ: Chronic Respiratory Questionnaire

Posterior al meta-análisis, de Puhan, Ko y col. publicaron en 60 pacientes aleatorizados a recibir 2-3 semanas después del alta de una hospitalización por exacerbación de EPOC a dos grupos: entrenamiento vs. control[54]. En seguimiento a 12 meses ambos grupos demostraron similar riesgo de readmisión (53.3% vs. 43.3%), promedios de readmisión (1 vs.1.03), visitas ambulatorias a emergencias, similar disnea, prueba de caminata de 6 minutos y consumo máximo de oxígeno. Sólo se observó significativamente diferente para el grupo que entrenó, mejor calidad de vida (42.3 vs. 51.4 puntos del SGRQ a los 6 meses, $p = 0.01$)[54].

Seguridad

En tres estudios clínicos que enrolaron 168 pacientes y que explícitamente fueron a determinar su seguridad, no se reportaron eventos adversos relacionados directamente al entrenamiento[51-53].

En resumen, el entrenamiento a partir del mes posterior a una exacerbación por EPOC constituye una fuerte recomendación con grado de evidencia 1B por mejoría de síntomas, tolerancia al ejercicio y calidad de vida, y grado de evidencia 2C para reducción de la hospitalización y mortalidad, evaluados en más de 400 pacientes reagudizados ambulatorios (Tabla III)[48, 55]. Impresionaría ser una intervención segura[55].

Preguntas abiertas

Falta mayor evidencia proveniente de estudios clínicos de diseño adecuado, con mayor cantidad de pacientes, para que se puedan responder algunas de estas preguntas:

- ¿Cuál es el tiempo mínimo de entrenamiento físico en el contexto de una exacerbación para alcanzar beneficios, y cuál es el mejor tiempo luego de una exacerbación para iniciarla?
- ¿Qué rol tendría la RR en las exacerbaciones de otras enfermedades (bronquiectasias, asma severa, fibrosis pulmonar, etc.)?
- ¿Hay subgrupos con mejor respuesta?
- ¿Se deberían implementar estrategias especiales de trabajo de RR durante las exacerbaciones: intervalado, neuroelectroestimulación eléctrica, ventilación no invasiva, etc.?
- ¿Cuál es el impacto de la RR durante las exacerbaciones en otras variables "duras" (mortalidad, re-internación, etc.)?
- ¿Cuál es el impacto del entrenamiento en un paciente exacerbado y entrenado en domicilio?
- ¿Cómo mejorar su disponibilidad?

Conclusiones

En los últimos 100 años, como personal de salud, venimos indicando el reposo asociado a la terapia

farmacológica y no farmacológica en la exacerbación de EPOC, ya sea en domicilio como, obviamente, en la hospitalización. Ahora reconocemos que la RR es una estrategia reconocida como prevención de las exacerbaciones de EPOC (Recomendación 1A)[52, 56, 57]. Existe fuerte evidencia científica que sostiene implementarla dentro del mes post-exacerbación de EPOC (Recomendación 1B) con mejoría de síntomas, de la tolerancia al ejercicio y calidad de vida, y un grado de recomendación 2C por su impacto en la reducción de la hospitalización y mortalidad, impresionando ser una intervención segura[48, 57]. Es un interesante campo de investigación por las implicancias futuras terapéuticas, el rol del entrenamiento durante una exacerbación de EPOC (hospitalizada o no), siendo el nivel de evidencia científica aún bajo y su recomendación más débil (Recomendación 2C) [41, 42, 45, 46, 50-54]. Esta revolución "copernicana" en el tratamiento de la exacerbación de EPOC podría implicar el fin de un siglo de conductas terapéuticas vinculadas a la indicación del reposo por el equipo de salud, y la imposición de una utopía: indicar el ejercicio supervisado en una situación de inestabilidad clínica vinculada a una exacerbación de EPOC. El Consenso Argentino de RR del 2008 ponía como condición previa al ingreso a un programa de RR, la estabilidad clínica[49].

Por todo ello, dada la evidencia científica existente hoy en día, es antiético que a un paciente con EPOC en el tratamiento estable de su enfermedad no se le ofrezca RR, entre otras razones por su rol en la prevención de las exacerbaciones. Pero ahora, además, sabemos que también debería ofrecérsele a todo paciente inmediatamente post-exacerbación de EPOC dentro del mes de su inicio, lo que implica que se ampliaría el número potencial de pacientes que accederían a un programa de RR. Esto requerirá potencialmente del sistema financiador y de la estructura del sistema de salud, cambios profundos en la disponibilidad de recursos y del equipo de salud respiratoria, mayor entrenamiento y disponibilidad para responder al avance del conocimiento.

Conflictos de interés: MS es asesor de Boehringer Ingelheim S.A. en temas respiratorios; ha recibido financiación de Boehringer Ingelheim S.A para asistir a Congresos de la especialidad durante 2014.

Bibliografía

1. GOLD Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO. Workshop Report. En: www.goldcopd.com.
2. Quon B, Gam WQ, Sin D. Contemporary management of acute exacerbations of COPD: a systematic reviews and metaanalysis. Chest 2008; 133: 756-66.
3. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. Lancet 2007; 370: 786-796.
4. Hurst J, Vestbo J, Anzueto A et al. Susceptibility to exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. New Engl J Med 2010; 363: 1128-38.
5. Miravitlles M, Anzueto A, Legnani D et al. Patient's perception of exacerbations of COPD - the PERCEIVE study. Respir Med 2007; 101: 453-60.
6. Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 1608-13.
7. Spencer S, Calverley PM, Burge PS, Jones PW. Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in COPD. Eur Respir J 2004; 23: 698-702.
8. Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Roman SP et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2005; 60: 925-31.
9. Pitta F, Troosters T, Probst VS et al. Physical activity and hospitalization for exacerbation of COPD. Chest 2006; 129: 536-44.
10. Cote CG, Dordelly LJ, Celli BR. Impact of COPD exacerbations on patient-centered outcomes. Chest 2007; 131 696-704.
11. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2002; 57: 847-52.
12. Sullivan SD, Ramsey SD, Lee TA. The economic burden of COPD. Chest 2000; 117(2): 5S-9S.
13. Almagro P, Calbo E, Ochoa DE et al. Mortality after hospitalization for COPD. Chest 2002; 121: 1441-8.
14. García-Aymerich J, Monso´ E, Marrades RM et al. Risk factors for hospitalization for a chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. EFRAM study. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 1002-7.
15. García-Aymerich J, Farrero E, Felez MA et al. Risk factors of readmission to hospital for a COPD exacerbation: a prospective study. Thorax 2003; 58: 100-5.
16. Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH et al.. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an American College of Chest Physicians task force. Chest 2006; 129: 174-181.
17. ATS/ERS statement: Skeletal Muscle Dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: S1-S40.
18. Wouters EF, Groenewegen KH, Dentener MA et al. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: the role of exacerbations. Proc Am Thorac Soc 2007; 4: 626-34.
19. Hurst JR, Donaldson GC, Perera WR et al. Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2006; 174: 867-74.
20. Vermeeren MA, Schols AM, Wouters EF. Effects of an acute exacerbation on nutritional, metabolic profile of patients with COPD. Eur Respir J 1997; 10: 2264-9.
21. Spruit MA, Gosselink R, Troosters T et al. Muscle force during an acute exacerbation in hospitalised patients with COPD and its relationship with CXCL8 and IGF-I. Thorax 2003; 58: 752-6.
22. Crul T, Testelmans D, Spruit MA et al. Gene expression profiling in vastus lateralis muscle during an acute exacerbation of COPD. Cell Physiol Biochem 2010; 25: 491-500.

23. Decramer M., Lacquet LM., Fagard R., Rogiers P. Corticosteroids contribute to muscle weakness in chronic airflow obstruction. Am J Respir Crit Care Med 1994; 150: 11-6.
24. Takabatake N, Nakamura H, Abe S et al. The relationship between chronic hypoxemia and activation of the tumour necrosis factor-a systemic patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 1179-84.
25. Couillard A, Prefaut C. From muscle disuse to myopathy in COPD: potential contribution of oxidative stress. Eur Respir J 2005; 26: 703-19.
26. Gertz I, Hedenstierna G, Hellers G et al. Muscle metabolism in patients with chronic obstructive lung disease and acute respiratory failure. Clin Sci Mol Med 1977; 52: 396-403.
27. Kortebein P, Ferrando A, Lombeida J et al. Effect of 10 days of bed rest on skeletal muscle in healthy older adults. JAMA 2007; 297: 1772-4.
28. Krogh-Madsen R, Thyfault JP, Broholm C et al. A 2-wk reduction of ambulatory activity attenuates peripheral insulin sensitivity. J Appl Physiol 2010; 108: 1034-40.
29. Pitta F, Troosters T, Spruit MA et al. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 972-7.
30. Petty TL, Nett LM, Finigan MM. A comprehensive care program for Chronic Airway Obstruction: methods and preliminary evaluation of symptomatic and functional improvement. Ann Intern Med 1969; 70: 1109-120.
31. Hudson LD, Tyler ML, Petty TL. Hospitalizations needs during an outpatient rehabilitation program for severe Chronic Airway Obstruction. Chest 1976; 70: 606-10.
32. Vestbo J, Hurd S, Agusti A et al. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: GOLD Executive Summary. Am J Respir Crit Care Med 2013; 187: 347-65.
33. van Wetering CR, Hoogendoorn M, Mol SJ et al. Short- and long-term efficacy of a community-based COPD management programme in less advanced COPD: a randomised controlledtrial. Thorax 2010; 65: 7-13.
34. Cambach W, Chadwick-Straver RV, Wagenaar RC et al. The effects of a community-based pulmonary rehabilitation programme on exercise tolerance and quality of life: a randomized controlled trial. Eur Respir J 1997; 10: 104-13.
35. California Pulmonary Rehabilitation Collaborative Group. Effects of pulmonary rehabilitation on dyspnea, quality of life and health care costs in California. J Cardiopulm Rehabil 2004; 24: 52-62
36. Güell R, Casan P, Belda J et al. Long-term effects of outpatient rehabilitation of COPD: A randomized trial. Chest 2000; 117: 976-83.
37. Foglio K, Bianchi L, Ambrosino N. Is it really useful to repeat outpatient pulmonary rehabilitation programs in patients with chronic airway obstruction? A 2-year controlled study. Chest 2001; 119: 1696-704.
38. Carr SJ, Hill K, Brooks D, Goldstein RS. Pulmonary rehabilitation after acute exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in patients who previously completed a pulmonary rehabilitation program. J Cardiopulm Rehabil Prev 2009;29: 318-24.
39. Ries A, Bauldoff G, Carlin B et al. Pulmonary Rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2007; 131: 4S-42S.
40. Sección Rehabilitación Respiratoria de la Asociación Argentina de Medicina Respiratoria. Análisis del impacto de la Rehabilitación Respiratoria sobre las exacerbaciones por EPOC y consumo de recursos de salud. En Actas del 36°Congreso Argentino de Medicina Respiratoria. Mar del Plata 2008.
41. Eaton T, Young P, Fergusson W et al. Does early pulmonary rehabilitation reduce acute health-care utilization in COPD patients admitted with an exacerbation? A randomized controlled study. Respirology 2009; 14: 230-8.
42. Troosters T, Probst VS, Crul T et al. Resistance training prevents deterioration in quadriceps muscle function during acute exacerbations of COPD. Am J Respir Crit Care Med 2010; 181: 1072-7.
43. Puhan M, Spaar A, Frey M et al. Early versus late pulmonary rehabilitation in COPD patients with acute exacerbations: a randomized trial. Respiration 2012; 83: 499-506.
44. Foster S, Lopez D, Thomas HM. 3rd.Pulmonary rehabilitation in COPD patients with elevated PCO2. Am Rev Respir Dis 1988; 138: 1519-23.
45. Kirsten DK, Taube C, Lehnigk B, Jorres RA, Magnussen H. Exercise training improves recovery in patients with COPD after an acute exacerbation. Respir Med 1998; 92: 1191-8.
46. Nava S. Rehabilitation of patients admitted to a respiratory intensive care unit. Archives of Physical Medicine & Rehabilitation 1998; 79: 849-54.
47. Rhodes A, Moreno RP, Azoulay E et al. T. Prospectively defined indicators to improve the safety and quality of care for critically ill patients: a report from the Task Force on Safety and Quality of the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Intensive Care Med 2012; 38: 598-605.
48. Puhan M, Gimeno-Santos E, Scharplatz M, Troosters T, Walters EH, Steurer J. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of COPD (review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 10. Art. No.: CD005305.
49. Sívori M, Almeida M, Benzo R et al. Nuevo Consenso Argentino de Rehabilitación Respiratoria: Actualización 2008. Medicina (Buenos Aires) 2008; 68: 325-344.
50. Behnke M, Jorres RA, Kirsten D, Magnussen H. Clinical benefits of a combined hospital and home-based exercise programme over 18 months in patients with severe COPD. Monaldi Archives for Chest Disease 2003; 59: 44-51.
51. Man WD, Polkey MI, Donaldson N, Gray BJ, Moxham J. Community pulmonary rehabilitation after hospitalization for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: randomised controlled study. BMJ 2004; 329: 1209.
52. Seymour JM, Moore L, Jolley CJ et al. Outpatient pulmonary rehabilitation following acute exacerbations of COPD. Thorax 2010; 65: 423-8.
53. Murphy N, Bell C, Costello RW. Extending a home from hospital care program for COPD exacerbations to include pulmonary rehabilitation. Respir Med 2005; 99: 1297-302.
54. Ko F, Dai D, Ngai J 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: 617-24.
55. Burtin C, Decramer M, Gosselink R, Janssens W, Troosters T. Rehabilitation and exacerbations. Eur Respir J 2011; 38: 702-12.
56. Marciniuk D, Brooks D, Butcher S et al. Optimizing pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease-practical issues: A Canadian Thoracic Society Clinical Practice Guideline. Can Respir J 2010;17: 159-68.
57. Spruit M, Singh S, Garvey C et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. Am J Respir Crit Care Med 2013;188: e13-e54.