

La actividad física cotidiana: un nuevo parámetro en la evaluación de la EPOC

FRANCISCO GARCÍA RÍO

Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Paz.
Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid. IdiPAZ.

fgr01m@gmail.com

RESUMEN

Al igual que sucede en otras enfermedades debilitantes crónicas, los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) manifiestan un grado variable de sedentarismo. A lo largo de las últimas décadas, se han desarrollado diversos instrumentos para el registro de la actividad física, como cuestionarios, podómetros y acelerómetros, que resultan aplicables en la práctica clínica. Mientras que los cuestionarios tienden a sobreestimar la actividad realizada y los podómetros no valoran adecuadamente su intensidad, los acelerómetros resultan los sensores de movimiento de elección.

Crecientes evidencias demuestran que la actividad física cotidiana tiene valor pronóstico en la EPOC, puesto que constituye un factor de riesgo independiente para mortalidad y para exacerbaciones graves. Además, su carácter multifactorial le confiere especial relevancia clínica. De hecho, tanto las alteraciones de la mecánica ventilatoria, especialmente la hiperinsuflación dinámica, como la repercusión sistémica de la enfermedad, las comorbilidades, los fenotipos o factores psicológicos condicionan la actividad física cotidiana que realizan estos enfermos.

Por todo ello, la actividad física se ha configurado como una nueva diana terapéutica en la EPOC, que requiere una aproximación integrada que combine fármacos broncodilatadores, rehabilitación respiratoria e intervenciones sobre el estilo de vida para promover hábitos saludables.

Palabras clave: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; mortalidad; exacerbaciones; actividad física; capacidad física; limitación al flujo aéreo.

Introducción

La evaluación multidimensional de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) requiere una visión integral de los pacientes, en la que se consideren todos los aspectos que pueden influir tanto sobre el impacto clínico y social originado por la enfermedad como sobre su historia natural. Entre muchas otras variables, a lo largo de las últimas décadas está cobrando especial protagonismo la actividad física cotidiana. De hecho, al igual que sucede en

muchas otras enfermedades crónicas debilitantes, los pacientes con EPOC experimentan una notable reducción de su actividad física cotidiana¹, incluso desde las formas más leves de la enfermedad².

Desde un punto de vista conceptual, resulta importante diferenciar actividad física, ejercicio y capacidad física. La actividad física es definida como cualquier movimiento corporal producido por los músculos esqueléticos que ocasiona un gasto energético. El ejercicio es el tipo de activi-

dad física, estructurado y regular, que se realiza de forma voluntaria y con un propósito específico, como podría ser la preparación para una competición atlética o la mejora de algún aspecto de la salud^{3,4}. Por último, la capacidad física se refiere a la máxima tolerancia al esfuerzo que es capaz de alcanzar un sujeto, por la interacción de sus sistemas respiratorio, cardiocirculatorio y metabólico-muscular. En definitiva, mientras que la capacidad física refleja lo que una persona puede llegar a realizar, la actividad física refleja lo que realmente hace.

Para evaluar la actividad física es necesario tener en cuenta su intensidad, frecuencia, duración y el total acumulado. La intensidad puede ser expresada en términos absolutos, en relación tanto a la masa corporal o al metabolismo en reposo, o bien, como una medida relativa a la capacidad física máxima⁵. Otra opción para el registro de la intensidad de la actividad física es efectuar una estimación del coste metabólico que supone. De hecho, existen diversas ecuaciones para calcular el gasto energético (en Kcal), consumo de oxígeno (en ml/min/kg) o actividad metabólica en situación de reposo (en METs) que conllevan diversas actividades⁵. Su aplicación permite clasificar a la actividad física en leve, moderada, intensa y muy intensa. Sin embargo, es importante considerar que la mayoría de estas ecuaciones se basan en datos obtenidos en jóvenes, por lo que sobreestiman la intensidad de actividad física en sujetos de edad media y ancianos.

La frecuencia se define como el número de veces que se realiza una actividad a la semana⁶. También es necesario considerar si las actividades se realizan en una única sesión diaria o se dividen en varias sesiones. Por último, el registro de la duración de una sesión de ejercicio individual es útil para, combinada con la frecuencia de la misma, determinar la actividad acumulada total.

Todas estas variables ponen en evidencia la necesidad de disponer de sistemas robustos y precisos para la determinación de esta variable.

Medida de la actividad física cotidiana

El procedimiento considerado "patrón oro" para la cuantificación de la actividad física cotidiana o del gasto energético diario es el método del agua doblemente marcada. Esa

técnica consiste en administrar por vía oral agua marcada con dos isótopos ($2\text{H}218\text{O}$) y recoger periódicamente una muestra de orina o algún otro fluido (saliva, plasma) para determinar la eliminación diferencial de los dos isótopos proporcionados: deuterio (2H) y 18O oxígeno. La diferencia entre estas tasas de eliminación permite calcular la cantidad de dióxido de carbono producido y de esta manera conocer el gasto energético mediante ecuaciones estándares de calorimetría indirecta. Aunque este procedimiento se ha perfeccionado y simplificado a lo largo de los últimos años, su aplicación se limita a situaciones especiales, resultando difícil su generalización en la práctica clínica. Por ello, se han desarrollado otros procedimientos más accesibles, entre los que se encuentran los cuestionarios y los sensores de movimiento.

Cuestionarios

Permiten analizar la actividad física realizada en un periodo que puede abarcar desde los últimos siete días hasta toda la vida del sujeto. Probablemente, los más empleados en la actualidad son el cuestionario de actividad física de Minnesota, el cuestionario de Yale, el cuestionario de actividad física de Paffenbarger, el cuestionario de actividad física de la Universidad Laval, el cuestionario internacional de actividad física (IPAQ), la escala de actividad física en ancianos y la escala de actividades de la vida diaria (LCADL o "London Chest Activity of Daily Living Scale")^{7,8}.

Los resultados obtenidos con los cuestionarios dependen del objeto de evaluación, del momento en el que se realizan y de la comprensión del entrevistado. Desde un punto de vista semántico la descripción de la intensidad de actividad física realizada en ocasiones conlleva dificultades, sobre todo a la hora de hacer diferencias entre grados muy bajos de actividad, o a la hora de evaluar actividades que se realizan en pocas ocasiones. Además, los entrevistados pueden tener dificultades para diferenciar entre la intensidad de una actividad física puntual y la cantidad total realizada a lo largo de un periodo de tiempo⁶. Factores como la percepción individual del sujeto, su edad o el contexto en el que se cumplimenta el cuestionario, también pueden influir en la medida. Como norma general, la mayoría de los sujetos tiende a sobreestimar su actividad física y a infraestimar el sedentarismo⁷.

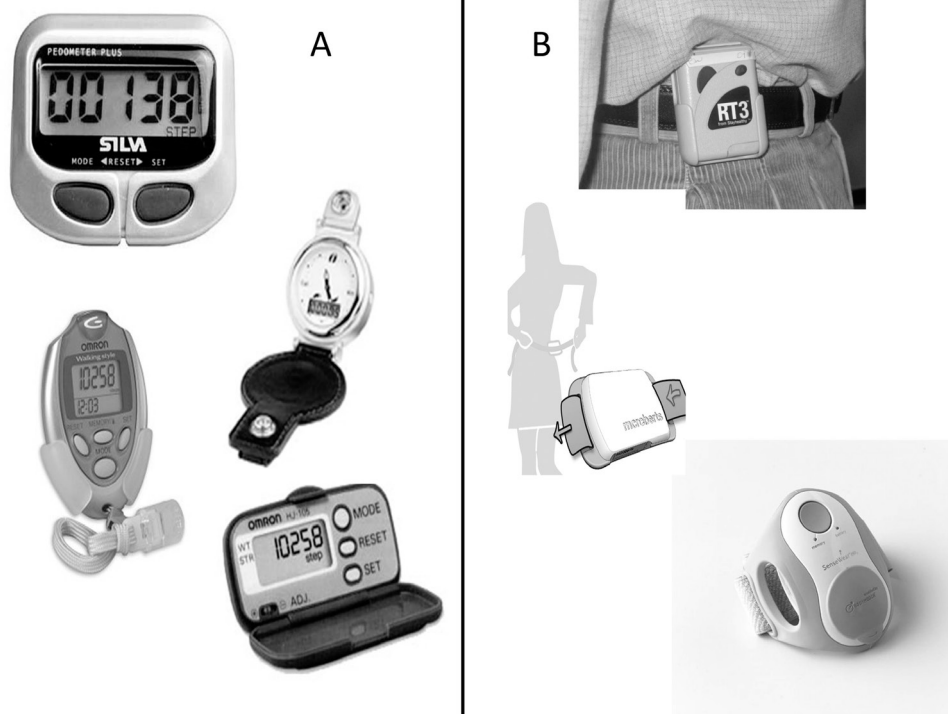


Figura 1. Modelos de podómetros (A) y acelerómetros (B) más empleados actualmente.

En situaciones de baja actividad, la mayoría de los cuestionarios alcanzan una pobre repetibilidad. De todas las características propias de la actividad física como son la intensidad, la duración y la frecuencia, la repetibilidad más baja corresponde a la intensidad⁵. A su vez, también se ha descrito que la relación entre la actividad física valorada mediante cuestionarios y el gasto energético real resulta muy discreta⁹. La correlación de los cuestionarios de actividad física con las medidas proporcionadas por sensores de movimiento es relativamente débil y, además, los cuestionarios muestran una menor sensibilidad al cambio⁹.

Pese a todas estas limitaciones, la utilización de cuestionarios ha proporcionado importante información sobre el impacto de la actividad física en la EPOC^{10,11} y actualmente se usan para evaluar la eficacia de diferentes programas de rehabilitación.

Sensores de movimiento

Existen distintos modelos de sensores de movimiento, con diferente grado de complejidad y precio (Figura 1). Tam-

bién varían en cuanto a la información que ofrecen o la sensibilidad al movimiento que alcanzan. Por todo esto, la elección de un sensor determinado debe ir precedida de consideraciones como sus características técnicas, los datos que se pretenden obtener, el coste económico, la facilidad de transporte o la necesidad de programas específicos para su lectura e interpretación.

La aproximación más sencilla la proporcionan los podómetros. Estos instrumentos tienen un sistema pendular que oscila con el movimiento, equiparando cada batida con un paso. Si se introduce la longitud de la zancada, una vez registrado el número de pasos que efectúa un sujeto, puede calcularse la distancia caminada. Pese a su simplicidad y bajo precio, estos sensores proporcionan una estimación muy grosera de la actividad física, puesto que no discriminan su intensidad.

Los acelerómetros son sensores de movimiento que utilizan un transductor piezoeléctrico para detectar la aceleración originada por el movimiento. En el mercado, existen múltiples tipos de acelerómetros, diferenciándose en modelos monoaxiales y triaxiales. Los primeros miden los movimientos en un único plano del espacio, mientras que los

triaxiales permiten analizar el movimiento en los tres ejes del espacio, por lo que se considera que resultan más sensibles en la detección de cambios de pequeña magnitud¹².

Los acelerómetros pueden proporcionar una medida directa de la aceleración inducida por el movimiento en intervalos temporales del periodo analizado (por ejemplo, cada minuto), establecer una distribución de la actividad realizada por patrones de actividad (tiempo tumbado, sentado, caminando, subiendo escaleras, etc.) o determinar el gasto energético generado¹³. De hecho, muchos de los acelerómetros incluyen un programa basado en una ecuación de regresión para el cálculo del gasto calórico, aunque existen diferencias en la homogeneidad del gasto energético alcanzado por diferentes tipos de acelerómetros¹². Pese a ello, el grado de correlación alcanzado entre distintos modelos es elevado¹⁴. En pacientes con EPOC, se ha comprobado que los acelerómetros triaxiales son reproducibles, válidos y estables en la medición de la actividad física durante una prueba de la caminata de seis minutos y durante las tareas de la vida cotidiana¹⁵ y que alcanzan una elevada concordancia y repetibilidad a medio plazo¹⁶. Tienen una buena capacidad discriminativa¹⁷, no originan molestias ni trastornos relevantes en el estilo de vida de los pacientes y su manejo resulta extremadamente sencillo.

Pese a algunos intentos preliminares¹⁸, todavía no se ha alcanzado un consenso universalmente aceptado sobre cómo utilizar un acelerómetro para medir la actividad física co-

tidiana de los pacientes con EPOC. No obstante, una de las aproximaciones más habitualmente empleada por la mayoría de los grupos consiste en el registro continuo durante siete días, de tal forma que se incluye el periodo laboral y un fin de semana.

Relevancia de la actividad física en la EPOC

En población general, resulta conocido que la actividad física regular mejora la composición corporal, el tono del sistema nervioso autónomo, el flujo sanguíneo coronario, la sensación de bienestar psicológico, la homeostasis de la glucosa y la sensibilidad a la insulina, el perfil lipídico y la función endotelial, reduce la presión arterial y la inflamación sistémica, atenúa la pro-coagulabilidad y aumenta la función cardíaca¹⁹.

Aunque la información disponible en pacientes con EPOC es menor, existen suficientes evidencias que demuestran que la actividad física cotidiana tiene un impacto relevante sobre estos pacientes, alcanzando valor pronóstico.

Un análisis de la cohorte de Copenhague ha demostrado una relación dicotómica entre actividad física de pacientes con EPOC y mortalidad, puesto que los enfermos con muy baja actividad tenían más mortalidad y riesgo de ingreso hospitalario que los pacientes que realizaban una actividad física baja, moderada o alta¹¹. Más recientemente, datos obtenidos mediante acelerómetros en dos cohortes clínicas de pacientes con EPOC confirman estos hallazgos. Waschki et al²⁰ han identificado diferencias significativas en la supervivencia de pacientes

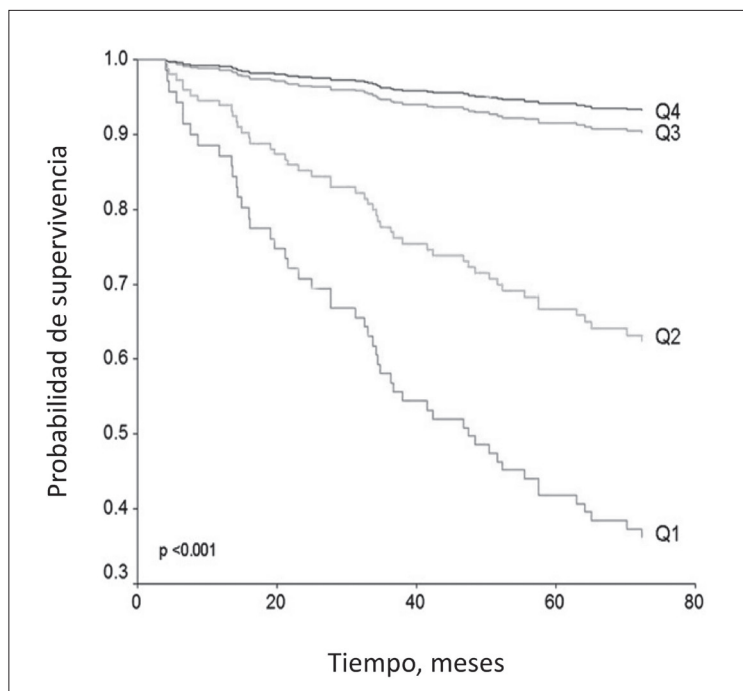


Figura 2. Supervivencia en función de la actividad física cotidiana realizada por paciente con EPOC. Se muestran los cuartiles del vector magnitud de la actividad física medida a través de un acelerómetro. Q1 (actividad muy baja), Q2 (actividad baja), Q3 (actividad moderada), Q4 (actividad elevada). Modificado de García-Río et al²¹ con permiso.

con EPOC muy inactivos, frente a los sedentarios o activos. Además, han generado un índice pronóstico multidimensional, que incluye el nivel de actividad física, la concentración sérica de adiponectina y el índice de reactividad endotelial de la arteria braquial, que en su serie alcanza un mayor rendimiento que los índices BODE o ADO. Por nuestra parte, en una cohorte de 173 pacientes con EPOC seguida durante 5-7 años, hemos detectado que la actividad física cotidiana es un factor pronóstico independiente de mortalidad (Figura 2), junto con la comorbilidad y la capacidad física²¹. Además, se detecta una relación continua entre actividad física cotidiana evaluada mediante un acelerómetro y la mortalidad, de modo que por cada 10 unidades de incremento del vector magnitud de la actividad física, el riesgo de mortalidad disminuye un 14% (hazard ratio ajustada: 0,986; intervalo de confianza al 95 (IC95%): 0,981-0,992).

Es posible que la inactividad física contribuya a la mortalidad de los pacientes con EPOC favoreciendo el desarrollo de comorbilidades, limitando su tolerancia al ejercicio o promoviendo la presencia de exacerbaciones graves. De hecho, se ha descrito que la inactividad física aumenta la incidencia de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, enfermedad cerebro-vascular, agregación y adhesión plaquetaria, diabetes tipo 2, obesidad, dislipidemia, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, melanoma, osteoporosis y disfunción cognitiva²². Además, la inactividad física de pacientes con EPOC reduce su densidad mitocondrial, lo que produce debilidad de los músculos esqueléticos e induce intolerancia al ejercicio²³. Resulta conocido que la disfunción de los músculos periféricos es una frecuente complicación sistémica de la EPOC moderada-grave, que contribuye a su discapacidad y mortalidad precoz (24).

A su vez, también es posible que parte del impacto negativo de la inactividad física sobre la supervivencia de los pacientes con EPOC sea debido al desarrollo de exacerbaciones graves. Así, hemos demostrado que el nivel de actividad física cotidiana registrado mediante un acelerómetro constituye un predictor independiente de hospitalización por EPOC, tanto en términos de tiempo hasta la primera exacerbación (hazard ratio ajustada: 0,989; IC95%: 0,983-0,995) como en la tasa de exacerbaciones durante el periodo de seguimiento²¹. Diversos factores pueden justificar un mayor riesgo de exacerbaciones graves de EPOC en pacientes con inactividad física. En primer término, se

ha demostrado que la inactividad física disminuye la expresión de óxido nítrico sintetasa, por un menor estrés de tensión, lo que reduce la producción de óxido nítrico (NO)²⁵. Además, un estilo de vida sedentario disminuye los niveles de enzimas antioxidantes, favoreciendo una mayor degradación del NO inducido por el ejercicio²². Además de los reconocidos efectos vasculares del NO, la pérdida de su acción broncodilatadora podría favorecer cierto grado de broncoconstricción, particularmente en situaciones de estrés como las producidas por infecciones respiratorias. En segundo término, el sedentarismo también puede desregular la expresión genética del receptor β 2-adrenérgico²⁶ y, por tanto, originar una peor respuesta al tratamiento broncodilatador. También se ha descrito que la inactividad física reduce el número y función de células que median la respuesta citotóxica frente a células infectadas por virus y disminuye la actividad fagocítica y capacidad de presentación antigénica de los macrófagos²⁷. Como consecuencia, es posible que la inactividad física incremente la susceptibilidad a las infecciones respiratorias en pacientes con EPOC. Por último, debe recordarse que la actividad física regular promueve un eficiente aporte de oxígeno a los músculos respiratorios e incrementa la capacidad oxidativa de los músculos en pacientes con EPOC²⁸, lo que les colocaría en una mejor situación para tolerar una exacerbación.

Además de estos aspectos particularmente relevantes, también se han generado evidencias que relacionan la actividad física cotidiana desarrollada por los pacientes con EPOC con otras variables clínicas asociadas a la percepción de los pacientes, como la calidad de vida relacionada con la salud^{29,30} o el estrés psicológico originado por la enfermedad²⁹.

Factores determinantes de la actividad física en la EPOC

Reconocida la importancia clínica y pronóstica de la actividad física en los pacientes con EPOC, parece conveniente considerar brevemente los factores que la condicionan, puesto que ello permitirá una mejor comprensión de su influencia en la enfermedad y, en último término, podría generar opciones de abordaje terapéutico.

De forma general, la actividad física está determinada por factores dependientes del sujeto y de su ambiente. En po-

blación general, la edad, el sexo, la comorbilidad, el peso corporal y el grado de entrenamiento condicionan el nivel de actividad que puede realizar un sujeto⁶. Otro importante aspecto a tener en cuenta es el cambio climático entre estaciones. En países con oscilaciones térmicas importantes, la intensidad y frecuencia de la actividad física experimenta importantes variaciones a lo largo de las estaciones del año⁷.

Además de los anteriores, en pacientes con EPOC, muy probablemente contribuyen factores relacionados con la enfermedad. De todos ellos, desempeña un papel muy importante la gravedad de la enfermedad, tanto en lo referente a la limitación al flujo aéreo como a una evaluación multidimensional (Figura 3)³¹. A su vez, las alteraciones de la mecánica ventilatoria parecen ser determinantes esenciales de la inactividad física, particularmente la hiperinsuflación dinámica. En pacientes con EPOC moderada-muy grave, se ha demostrado que la hiperinsuflación dinámica, evaluada en el laboratorio durante una prueba de ejercicio progresivo, resulta el principal factor explicativo de la actividad física cotidiana desarrollada por dichos enfermos³¹. Este hallazgo está en línea con la teoría que relaciona la hiperin-

suflación dinámica con un mayor trabajo respiratorio, una elevada disociación neuromecánica, que se percibe como disnea, y la limitación al ejercicio que ello origina. De esta forma, el paciente entra en un círculo vicioso en el que la disnea y la limitación al ejercicio favorecen el sedentarismo y éste potencia una mayor discapacidad.

No obstante, muchos otros aspectos de la EPOC también parecen contribuir a la inactividad física. Se ha descrito que un mayor nivel de inflamación sistémica y la disfunción cardíaca, fundamentalmente la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, también condicionan la actividad física realizada por estos enfermos³². Incluso parece probable que existan diferencias relacionadas con el fenotipo o variante clínica de la enfermedad. Así, por ejemplo, un subanálisis del estudio EPI-SCAN demostró que los pacientes con un fenotipo mixto EPOC-asma (o ACOS) realizan menos actividad física cotidiana que enfermos de los restantes fenotipos, a igualdad de gravedad de limitación al flujo aéreo³³.

También es importante tener en cuenta aspectos relacionados con el impacto psicológico de la enfermedad. Así, se

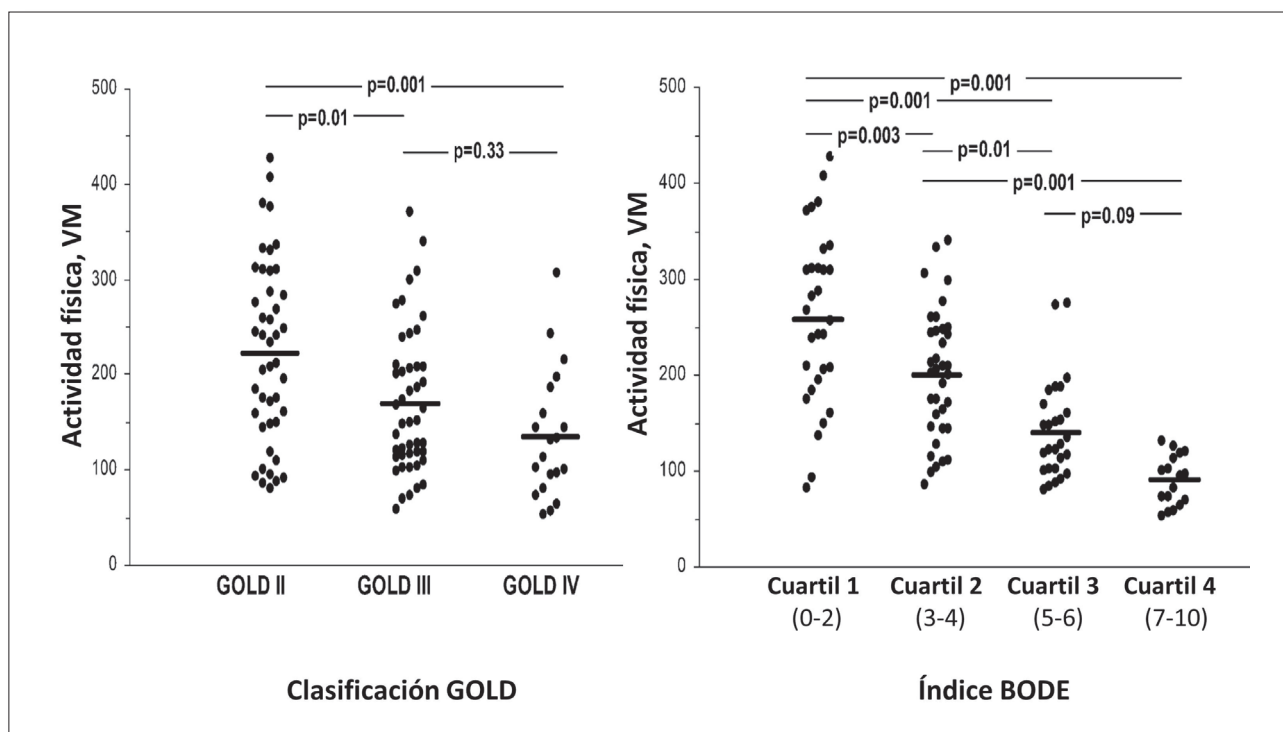


Figura 3. Distribución de la actividad física cotidiana, evaluada mediante el vector magnitud (VM) de un acelerómetro, en función de la gravedad de la EPOC, según la clasificación GOLD o el índice BODE. Modificada de García-Río et al (31) con permiso.

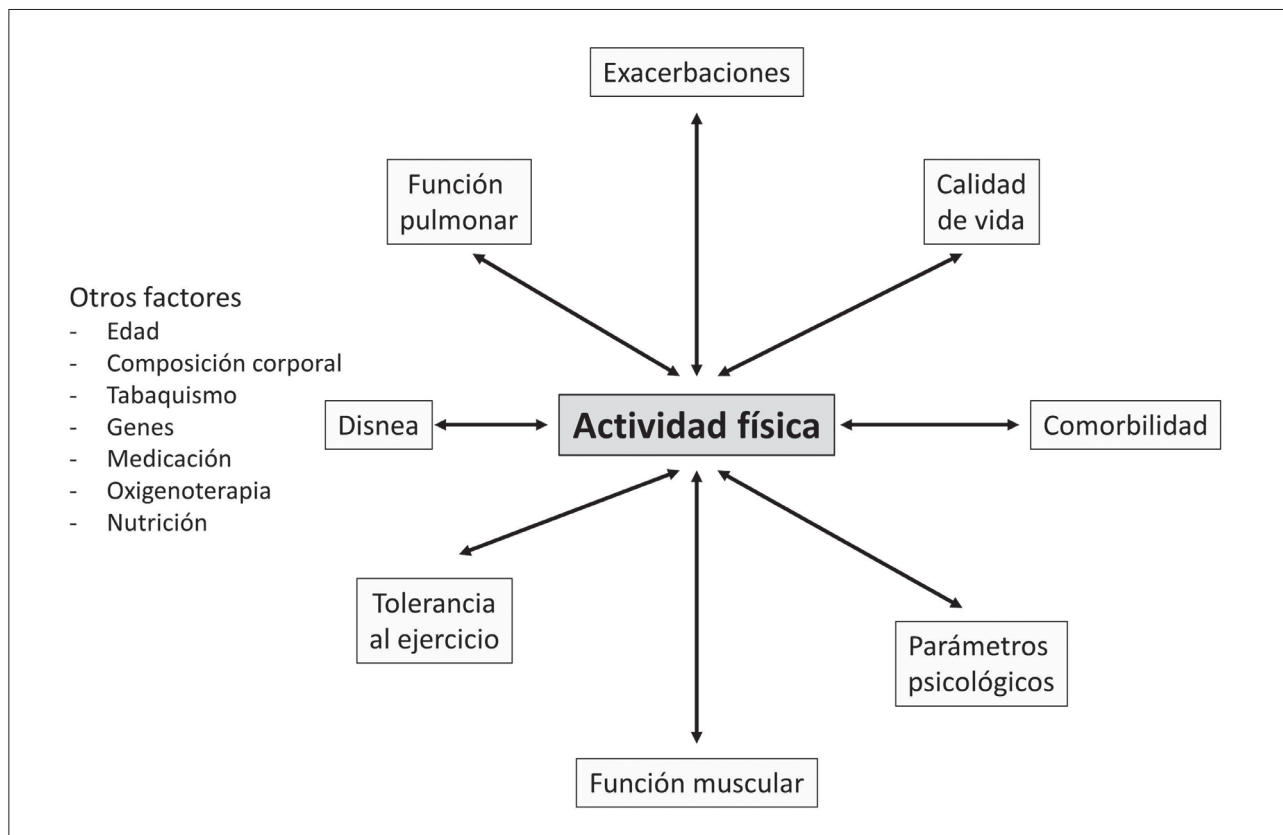


Figura 4. Variables relacionadas con la actividad física cotidiana realizada por los pacientes con EPOC.

ha demostrado que, a igualdad de gravedad de la EPOC, aquellos enfermos con un perfil depresivo reactivo realizan menos actividad física cotidiana que los que no lo tienen³⁴. De igual modo, otros autores han demostrado que el componente depresivo-ansioso es un determinante independiente de la actividad física en este tipo de pacientes³⁵.

Todas estas relaciones contribuyen a aumentar la trascendencia clínica de la actividad física en la EPOC³⁶, situándola como un elemento nuclear que aglutina y condiciona la traducción clínica de muchas otras variables relacionadas con la enfermedad (Figura 4).

¿Debe ser la actividad física una nueva diana terapéutica?

El progresivo reconocimiento de la importancia de la actividad física cotidiana en la evaluación integral de los pacientes con EPOC se ha puesto de manifiesto de forma

pionera en la Guía española de la EPOC (GesEPOC), que, por primera vez, la incluye en la valoración de gravedad³⁷. Teniendo en cuenta esta circunstancia y el negativo impacto pronóstico de la inactividad física, cabe plantearse si debería ser una diana terapéutica adicional sobre la que incidir en estos enfermos. De hecho, un reciente análisis del Copenhagen City Heart Study que incluyó a 1270 pacientes con EPOC seguidos durante 17 años demostró que aquellos que pasaban de tener un grado moderado o alto de actividad física a ser más sedentarios sufrían un incremento de la mortalidad de 1,7 y 2,3 veces, respectivamente³⁸.

Teniendo en cuenta estas circunstancias, parece necesario potenciar el nivel de actividad física que realizan de forma cotidiana nuestros enfermos con EPOC. Aunque no existen directrices específicas para la enfermedad, podría considerarse razonable asumir las recomendaciones que realiza la Organización Mundial de la Salud para sujetos de edad o con enfermedad crónica⁴. Por tanto, debe proponerse como objetivo en el manejo de la EPOC que los pacientes realicen

al menos 150 minutos a la semana de ejercicio de intensidad moderada o que caminen más de 9000 pasos al día.

Para lograr este objetivo, resulta necesario poner en marcha distintas estrategias. Parece razonable que la primera intervención consista en optimizar el tratamiento farmacológico de los pacientes. De hecho, existen múltiples evidencias que demuestran que un adecuado tratamiento broncodilatador mejora la limitación al flujo aéreo, disminuye la disnea e incrementa la tolerancia al ejercicio de los enfermos con EPOC. Por lo mencionado en el apartado anterior, parece asumible esperar que la mejoría de estas facetas de la enfermedad se refleje en una mayor actividad física. Sin embargo, hasta el momento, son pocos los ensayos clínicos que han incluido a la actividad física como una variable de eficacia. Pese a ello, ya existe algún indicio que demuestra que la administración durante tres semanas de un broncodilatador de acción prolongada a pacientes con EPOC moderada-grave logra aumentar el tiempo de actividad de moderada-alta intensidad³⁹.

Por otra parte, resulta conocido que la rehabilitación respiratoria logra mejorar la capacidad física de los enfermos con EPOC⁴⁰, colocándolos en una situación más favorable para llevar a cabo una mayor actividad física durante su vida diaria. Así, un meta-análisis que incluyó a dos ensayos clínicos y cinco estudios de intervención de rama única en los que la actividad física fue evaluada mediante acelerómetros o podómetros, comprobó que la rehabilitación respiratoria favorecía una mayor actividad física cotidiana a medio plazo⁴¹. No obstante, la magnitud del efecto resultó menor de lo esperable, por lo que parece que tanto el tratamiento broncodilatador como la rehabilitación respiratoria resultan intervenciones necesarias pero insuficientes para asegurar un incremento amplio y sostenido de la actividad física cotidiana.

Esto pone de manifiesto la necesidad de intervenir sobre el estilo de vida de los pacientes y diversas experiencias preliminares muestran resultados muy satisfactorios. Así, por ejemplo, se ha descrito la eficacia de medidas de bajo coste como la realización de sesiones informativas para promover la actividad física⁴² o la identificación de circuitos urbanos especialmente adaptados a las necesidades y características de los pacientes con EPOC⁴³. Otra opción particularmente interesante consiste en la utilización de podómetros como instrumentos para promover la actividad

física. Un reciente ensayo clínico realizado en 97 pacientes con EPOC leve-muy grave demuestra que la incentivación de caminar al menos 9000 pasos diarios mediante un podómetro logra incrementar de forma muy sustancial la actividad física cotidiana en tres meses, lo que se acompaña de una mejoría en la calidad de vida y tolerancia al ejercicio⁴⁴. En esta misma línea, el desarrollo de aplicaciones para Smartphones proporciona otro instrumento de refuerzo con potencial interés clínico⁴⁵.

En conclusión, la información disponible actualmente muestra que el sedentarismo es un problema de salud que afecta a todos los niveles de gravedad de la EPOC. Cada vez es más evidente que la inactividad física, que aumenta el riesgo de mortalidad y exacerbaciones graves de la EPOC, tiene un origen multifactorial, por lo que requiere una aproximación terapéutica integrada. Esto refuerza la necesidad de optimizar el tratamiento de nuestros enfermos pero también pone de manifiesto la conveniencia de intervenir sobre su estilo de vida, con medidas sencillas y de una elevada costo-eficiencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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; 171:972-977.
2. Van Remoortel H, Hornikx M, Demeyer H, et al. Daily physical activity in subjects with newly diagnosed COPD. *Thorax* 2013; 68:962-963.
3. Bouchard C, Shephard RJ. Physical activity, fitness, and health: the model and the key concepts. In: Bouchard C, Shephard RJ, Stephens T, eds. *Physical activity, fitness and health*. Champaign, IL: Human Kinetics, 1994:77-88.
4. Organización Mundial de la Salud. Recomendaciones mundiales sobre actividad física para la salud. Ginebra, Suiza: Organización Mundial de la Salud, 2010. ISBN 978-92-4-359997-7.
5. Shepard RJ. Absolute versus relative intensity of physical activity in a dose-response contest. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33(Suppl):S400-S418.
6. Montoye HJ, Kemper HCG, Saris WHM. *Measurement physical activity and energy expenditure*. Champaign, IL: Human Kinetics, 1996.
7. Shephard RJ. Limits to the measurement of habitual physical activity by questionnaires. *Br J Sports Med* 2003; 37:197-206.
8. 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.

9. Bassett DR, Ainsworth BE, Swartz AM, Strath SJ, O'Brien WL et al. Validity of four motion sensors in measuring moderate intensity physical activity. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32(Suppl 9):S471-S480.
10. Garcia-Aymerich J, Farrero E, Felez MA, et al. Risk factors of readmission to hospital for a COPD exacerbation: a prospective study. *Thorax* 2003; 58:100-105.
11. 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.
12. Nichols JF, Morgan CG, Sarkin JA, Sallis JF, Calfas KJ. Validity, reliability, and calibration of the Tritrac accelerometer as a measure of physical activity. *Med Sci Sports Exerc* 1999; 31:908-912.
13. Pitta F, Takaki MY, Oliveira NH, et al. Relationship between pulmonary function and physical activity in daily life in patients with COPD. *Respir Med* 2008; 102:1203-1207.
14. Rabinovich RA, Louvaris Z, Raste Y, et al. Validity of physical activity monitors during daily life in patients with COPD. *Eur Respir J* 2013; 42:1205-1215.
15. Steele BG, Holt L, Belza B, Ferris S, Lakshminaryan S, Buchner DM. Quantitating physical activity in COPD using a triaxial accelerometer. *Chest* 2000; 117:1359-1367.
16. Lores V, García-Río F, Rojo B, Alcolea S, Mediano O. Registro de la actividad física cotidiana mediante un acelerómetro en pacientes con EPOC. Análisis de concordancia y reproducibilidad. *Arch Bronconeumol* 2006; 42:627-632.
17. Watz H, Waschki B, Meyer T, et al. Physical activity in patients with COPD. *Eur Respir J* 2009; 33:262-272.
18. Watz H, Pitta F, Rochester CL, et al. An official European Respiratory Society statement on physical activity in COPD. *Eur Respir J* 2014; 44:1521-1537.
19. Warburton DE, Nicol CW, Bredin SS. Health benefits of physical activity: the evidence. *CMAJ* 2006; 174:801-809
20. Waschki B, Kirsten A, Holz O, 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.
21. Garcia-Rio F, Rojo B, Casitas R, et al. Prognostic value of the objective measurement of daily physical activity in patients with COPD. *Chest* 2012; 142:338-346.
22. Booth FW, Chakravarthy MV, Gordon SE, Spangenburg EE. Waging war on physical inactivity: using modern molecular ammunition against an ancient enemy. *J Appl Physiol* 2002; 93:3-30.
23. Steiner MC, Morgan MD. Enhancing physical performance in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001; 56:73-77.
24. Mador MJ, Bozkanat E. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2001; 2:216-224.
25. Bowles DK, Woodman CR, Laughlin MH. Coronary smooth muscle and endothelial adaptations to exercise training. *Exerc Sport Sci Rev* 2000; 28:57-62.
26. Barr RG, Cooper DM, Speizer FE, Drazen JM, Camargo CA Jr. 2-Adrenoceptor polymorphism and body mass index are associated with adult-onset asthma in sedentary but not active women. *Chest* 2001; 120:1474-1479.
27. Pedersen BK, Hoffman-Goetz L. Exercise and the immune system: regulation, integration, and adaptation. *Physiol Rev* 2000; 80:1055-1081.
28. Rabinovich RA, Ardite E, Troosters T, et al. Reduced muscle redox capacity after endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1114-1118.
29. Arne M, Lundin F, Boman G, Janson C, Janson S, Emtner M. Factors associated with good self-rated health and quality of life in subjects with self-reported COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011; 6:511-519.
30. Garcia-Rio F, Romero D, Lores V, et al. Dynamic hyperinflation, arterial blood oxygen and airway oxidative stress in stable COPD patients. *Chest* 2011; 140:961-969.
31. Garcia-Rio F, Lores V, Mediano O, et al. Daily physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease is mainly associated with dynamic hyperinflation. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180:506-512.
32. Watz H, Waschki B, Boehme C, et al. Extrapulmonary effects of chronic obstructive pulmonary disease on physical activity: a cross-sectional study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:743-751.
33. Miravittles M, Soriano JB, Ancochea J, Muñoz L, Duran-Tauleria E, Sanchez G, Sobradillo V, García-Río F. Characterisation of the overlap COPD-asthma phenotype. Focus on physical activity and health status. *Respir Med* 2013; 107:1053-1060.
34. Di Marco F, Terraneo S, Roggi MA, Repossi AC, Pellegrino GM, Veronelli A, Santus P, Pontiroli AE, Centanni S. Physical activity impairment in depressed COPD subjects. *Respir Care* 2014; 59:726-734.
35. Miravittles M, Cantoni J, Naberan K. Factors associated with a low level of physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lung* 2014; 192:259-265.
36. Gimeno-Santos E, Frei A, Steurer-Stey C, et al. Determinants and outcomes of physical activity in patients with COPD: a systematic review. *Thorax* 2014; 69:731-739.
37. Grupo de Trabajo de GesEPOC. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) - Guía Española de la EPOC (GesEPOC). *Arch Bronconeumol* 2012; 48(Supl 1):2-58.
38. Vaes AW, Garcia-Aymerich J, Marott JL, et al. Changes in physical activity and all-cause mortality in COPD. *Eur Respir J* 2014; 44:1199-1209.

39. Beeh KM, Watz H, Puente-Maestu L, et al. Aclidinium improves exercise endurance, dyspnea, lung hyperinflation, and physical activity in patients with COPD: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *BMC Pulm Med* 2014; 14:209.
40. Lacasse Y, Wong E, Guyatt GH, King D, Cook DJ, Goldstein RS. Meta-analysis of respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996; 348:1115-1119.
41. Cindy Ng LW, Mackney J, Jenkins S, Hill K. Does exercise training change physical activity in people with COPD? A systematic review and meta-analysis. *Chron Respir Dis* 2012; 9:17-26.
42. Altenburg WA, ten Hacken NH, Bossenbroek L, Kerstjens HA, de Greef MH, Wempe JB. Short- and long-term effects of a physical activity counselling programme in COPD: a randomized controlled trial. *Respir Med* 2015; 109:112-121.
43. Pleguezuelos E, Pérez ME, Guirao L, et al. Improving physical activity in patients with COPD with urban walking circuits. *Respir Med* 2013; 107:1948-1956.
44. Mendoza L, Horta P, Espinoza J, et al. Pedometers to enhance physical activity in COPD: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2015; 45:347-354.
45. Verwey R, van der Weegen S, Spreeuwenberg M, Tange H, van der Weijden T, de Witte L. A pilot study of a tool to stimulate physical activity in patients with COPD or type 2 diabetes in primary care. *J Telemed Telecare* 2014; 20:29-34.
39. Meheust D, Le Cann P, Reponen T, Wakefield J, Vesper S, Gangneux JP. Possible application of the environmental relative mouldiness index in France: a pilot study in Brittany. *Int J Hyg Environ Health* 2013; 216:333-40.
40. Shea KM, Truckner RT, Weber RW, Peden DB. Climate change and allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122:443-53.
41. Wolf J, O'Neil NR, Rogers CA, Muilenberg ML, Ziska LH. Elevated atmospheric carbon dioxide amplify *Alternaria alternata* sporulation and total antigen production. *Environ Health Perspect* 2010; 118:1223-8.
42. Lake JA, Wade RN. Plant-pathogen interactions and elevated CO₂: morphological changes in favour of pathogens. *J Exp Bot* 2009; 60:3123-31.
43. Hollins PD, Kettlewell PS, Atkinson MD et al. Relationships between airborne fungal spore concentration of *Cladosporium* and the summer climate at two sites in Britain. *Int J Biometereol* 2004; 48:137-41.
44. Epton MJ, Martin IR, Graham P et al. Climate and aeroallergen levels in asthma: a 12 month prospective study. *Thorax* 1997; 52:528-34.
45. Klironomos JN, Allen MF, Rilling MC et al. Abrupt rise in atmospheric CO₂ overestimates community response in a model plant-soil system. *Nature* 2005; 433:621-4.