

**ESTUDI DELS FACTORS DE RISC D'AGUDITZACIÓ DE LA
MALALTIA PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÒNICA
(ESTUDI EFRAM)**

Judith Garcia Aymerich

Tesi doctoral, 2002

Departament de Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia,
Medicina Preventiva i Salut Pública

Programa de Doctorat en Salut Pública i Metodologia
de la Recerca Biomèdica

Facultat de Medicina i Cirurgia

Universitat Autònoma de Barcelona

Estudi dels factors de risc d'agudització de la malaltia pulmonar obstructiva crònica (Estudi EFRAM)

Tesi presentada per Judith Garcia Aymerich per optar al grau de Doctora en Medicina,

sota la direcció del Dr. Josep Maria Antó i Boqué,

i la tutela del Dr. Jordi Alonso Caballero



El Dr. Josep M. Antó i Boqué, investigador de l'Institut Municipal d'Investigació Mèdica de Barcelona, com director de la tesi doctoral, i el Dr. Jordi Alonso Caballero, investigador de l'Institut Municipal d'Investigació Mèdica de Barcelona i professor del Programa de Doctorat de Salut Pública i Metodologia de la Recerca Biomèdica de la Universitat Autònoma de Barcelona, com tutor de l'esmentada tesi,

CERTIFIQUEN

que han dirigit el treball titulat "Estudi dels factors de risc d'agudització de la malaltia pulmonar obstructiva crònica (Estudi EFRAM)" realitzat per Judith Garcia Aymerich, i que serà presentat per optar al grau de Doctora en Medicina.

Josep Maria Antó i Boqué

Jordi Alonso Caballero

Barcelona, a 2 d'abril de 2002



Nom i cognoms: Judith Garcia Aymerich DNI: 46346337

Nascut a Barcelona el 29 d setembre de 19 72

Amb domicili a Barcelona CP 08018

Carrer (avinguda, plaça, etc.) Monturiol núm. 32 Tel.: 93 307 63 48

EXPOS: Que compleixo els requisits per presentar la tesi en forma de treballs publicats d'acord amb la normativa aprovada per la Comissió de Doctorat en la sessió del 15 de novembre de 1994.

Títol de la tesi: Estudi dels factors de risc d'agudització de la malaltia pulmonar obstructiva crònica (Estudi EFRAM)

Director: Josep M Antó i Boqué Programa: Salut Pública i Metodologia de la Recerca Biomèdica

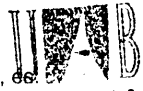
Departament en el qual es presenta la tesi: Pediatría, Obstetrícia i Ginecologia, Medicina Preventiva i Salut Pública

Treball publicat	Revista	Factor d'impacte
1) Patients hospitalised for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) have a high prevalence of modifiable risk factors of exacerbation - EFRAM study	1) <i>Eur. Respir. J.</i> 2000;16:1037-1042	2.334
2) Risk factors for hospitalization for a chronic obstructive pulmonary disease exacerbation - EFRAM study	2) <i>Am J. Respir. Crit. Care Med.</i> 2001;164:1002-1007	5.491
3) Risk factors for bacterial infection in exacerbated COPD requiring admission	3) (en procés de revisió)	
4) Risk factors of hospitalisation for an exacerbation in a prospective study of 340 COPD patients (EFRAM study)	4) (en procés de revisió)	
Suma del factor d'impacte		7.825

El 75% del factor d'impacte de la millor revista de l'àrea temàtica, excloses les revistes de treballs de revisió, és 4.118

Per això,

DEMANO: L'autorització per presentar la tesi en forma de recull de treballs publicats.


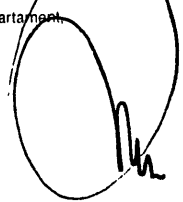

 **4.118**
Universitat Autònoma de Barcelona

Escola de Doctorat i de Formació Continuada

Data: 23 OCT. 2001

Entrada núm. 13932

Sortida núm. _____

Signatura de la persona interessada, 	El cap del departament, 	Vist-i-plau del director de la tesi, 
---	--	---

Bellaterra (Cerdanyola del Vallès), 23 d octubre de 19 2001



**Escola de Doctorat i
de Formació Continuada**

Universitat Autònoma de Barcelona

Edifici U - Campus de la UAB - 08193 Bellaterra (Cerdanyola del Vallès) - Barcelona. Spain
Tel.: 34 - 93 581 30 10 - 34 - 93 581 34 30 - Fax: 34 93 581 34 76
edfc.doctorat@uab.es - www.uab.es

Sra. Judith Garcia Aymerich
C/ Monturiol, 32
08018 BARCELONA

La Comissió de Doctorat de la Universitat Autònoma de Barcelona, en la sessió que va tenir lloc el dia 13 de novembre de 2001, adoptà entre d'altres, l'acord següent:

Vista la instància presentada per la senyora Judith Garcia Aymerich de sol·licitud de presentació de tesi doctoral com a compendi de publicacions.

Atès que compleix els requisits que disposa la normativa aprovada per la Comissió de Doctorat en la sessió del 6 de febrer de 1997.

Aquesta Comissió acorda:

Autoritzar a la senyora Judith Garcia Aymerich la presentació de la tesi doctoral com a compendi de publicacions.

Així mateix s'informa a l'alumna que el termini de presentació de la tesi doctoral com a compendi de publicacions finalitza als 4 anys de la data de la publicació més antiga presentada en aquesta sol·licitud.

El President de la Comissió

Vicerectorat d'Investigació

Bellaterra (Cerdanyola del Vallès), 4 de desembre de 2001



Escola de Doctorat i de
Formació Continuada

Data: 12 DES. 2001

Endorsament:

Seriale núm: 7334

Presentació de la tesi

*”Cap investigació és completa fins que se n’ha escrit un informe.
Fins i tot si els resultats són interessants només per l’investigador,
s’haurien de guardar en un arxiu, encara que fos curt i escrit a mà.
Si els resultats són d’interès general,
haurien d’estar disponibles per un públic més gran.”ⁱ*

Aquesta tesi es presenta en forma de compendi de publicacions, d’acord amb la Normativa aprovada per la Comissió de Doctorat de la Universitat Autònoma de Barcelona en la sessió del 6 de febrer de 1997. Seguint aquesta normativa, la tesi consta d’una introducció que presenta els treballs i en justifica la unitat temàtica fent una àmplia revisió sobre el coneixement actual del tema, els articles originals de recerca publicats o enviats per publicació, un resum dels resultats, una discussió global, i les conclusions finals.

Dels sis articles que es presenten, quatre pertanyen a un mateix projecte (estudi EFRAM), destinat a mesurar i avaluar els factors de risc d’agudització de la malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC), i els altres dos a un projecte íntimament relacionat (seguiment de l’estudi RERAMS), dissenyat per a estudiar la mortalitat d’una cohort de pacients amb asma i MPOC.

L’EFRAM (Estudi dels Factors de Risc d’Agudització de la MPOC) va sorgir d’una convocatòria de recerca de l’Agència d’Avaluació de Tecnologia Mèdica l’any 1996. La *detecció i prevenció de factors de risc modificables (conductuals, socials i sanitaris) que predisposen a la reagudització de la malaltia pulmonar obstructiva crònica* era una de les intervencions i accions prioritàries del Pla de Salut de Catalunya 1996-98ⁱⁱ. La manca d’evidència científica sobre el tema va motivar que s’incloués en la convocatòria de recerca de l’Agència. L’estudi EFRAM mesura la prevalença dels potencials factors de risc d’agudització en malalts ingressats per aquesta causa (article 1), l’associació entre aquests factors i l’ingrés hospitalari per agudització de la MPOC (articles 2 i 3), i l’associació entre els diversos factors individuals i l’agudització d’origen bacterià (article 4).

El seguiment dels individus inclosos a l’estudi RERAMS (Respiratory Emergency Room Monitoring System) (FIS 96/0042/01) ha permès analitzar la mortalitat de la cohort de pacients amb asma i MPOC, comparant-la amb població general i avaluant les diferències per sexeⁱⁱⁱ, estudiar l’associació entre la mortalitat en individus amb MPOC i els nivells de contaminants atmosfèrics (^{iv} i article 5) i comparar les taxes de mortalitat entre pacients amb asma i MPOC (article 6).

Els resultats d’aquests articles pretenen proporcionar informació útil per a una millor consideració de la MPOC i els determinants de la seva evolució, en termes d’agudització i mortalitat, en els plans de salut i les guies específiques de la malaltia.

ⁱ Abramson JH. Survey methods in community medicine. 4th edition. London: Churchill Livingstone, 1997.

ⁱⁱ Pla de Salut de Catalunya 1996-1998. 1997.

ⁱⁱⁱ Sunyer J, Anto JM, McFarlane D, Domingo A, Tobias A, Barcelo MA, Munoz A. Sex differences in mortality of people who visited emergency rooms for asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:851-856.

^{iv} Sunyer J, Schwartz J, Tobias A, Macfarlane D, Garcia J, Anto JM. Patients with chronic obstructive pulmonary disease are at increased risk of death associated with urban particle air pollution: a case-crossover analysis. *Am J Epidemiol* 2000;151:50-56.

Agraïments i reflexions

Fer recerca és apassionant. I em considero afortunada d'haver-me format a l'IMIM amb el Josep M Antó i el Jordi Sunyer, que tracten cada petita troballa com un diamant en brut. I la cuiden i la treballen fins a fer-ne, amb rigor, un bon article o un nou protocol. A ells els dec gairebé tot el que sé d'epidemiologia. En Josep M m'ha fet desenvolupar tolerància al Primperan® amb els seus intents de que allò bo fos perfecte. No sé si ha aconseguit el que volia, però a mi no m'ha quedat cap dubte de que fer les coses bé és l'única manera de fer-les amb alegria i amb dignitat.

Els investigadors de l'EFRAM m'han ensenyat aspectes de la MPOC que no s'expliquen als llibres i m'han fet gaudir de reflexions conjuntes que, amb el temps, han esdevingut noves preguntes de recerca o paràgrafs d'articles. El que més agraeixo, però, és la seva disponibilitat a fer-se preguntes, a escoltar propostes, a respondre trucades (infinites!)... Gràcies, doncs, a en Josep Morera, l'Eduard Monsó i el José Izquierdo, de Can Rutí; el Joan Escarrabill i l'Eva Farrero, de Bellvitge; el Ramon Marrades, en Néstor Soler i l'Antoni Torres, del Clínic; i en Miquel Félez i l'Esther Barreiro de l'Hospital del Mar.

El Joan, la Maria i l'Aureli em van acollir a la sala i, potser sense voler, em van deixar entreveure la part més dura del món de la recerca. L'esperança de poder fer com ells m'ha permès aguantar. Els companys de sala han estat pacients amb les meves manies i desànim i, sobretot, amb l'inacabable anecdotari de "fills i marits". Tot i que el primer premi se l'emporta la Núria, he gaudit molt de les xerrades amb la Cristina, el Xavier, la Diana, la Mercè, i de la companyia dels restants companys de sala i assimilats (Paco, Jan-Paul, Àngels, Gemma, Laures, i uns quants més). Agraeixo l'ajut, sovint poc reconegut, de l'Helena, l'Eduardo i la Gemma Perelló. A la Gemma Punyet li hauria d'agrair més coses... però ara no vénen al cas.

Encara no sé si he sabut explicar a la meua família en què consisteix l'epidemiologia. Supose que ho entenen al mateix nivell que jo imagine les instal·lacions que fa Belén. Però la confiança cega que només t'ofereixen els que t'estimen, és molt d'agrair. I el més pràctic que -no només jo- he d'agrair són les moltes hores que he passat a l'IMIM gràcies a que ells m'han cuidat els xiquets. Pere me va fer entendre que una tesis pot durar anys i anys (tants?!). Gràcies per acompanyar-me i per llegir amb cura els esborranys dels articles i d'aquesta tesi. Albert i Enric han limitat molt les meues hores de treball i potser també el rendiment. Però aquesta situació m'ha fet desenvolupar una capacitat de treballar *súper-concentrada* que potser no tindrè mai més. Quan he tingut ganes de rendir-me en un paràgraf d'una discussió o en buscar referències inexistents, mirar la seua foto m'ha donat forces.

He d'agrair al Instituto de Salud Carlos III i a l'IMIM les beques que m'han permès sobreviure durant aquests cinc anys. I, com que crec en la rellevància d'aquesta feina, vull deixar constància de com em dol la situació actual dels becaris de recerca i de la recerca en general a Catalunya i la resta de l'Estat. Durant cinc anys he cobrat ben poc, no he tingut dret legalment al permís per maternitat, ni he cotitzat per a la jubilació, ni tindrè atur si tinc la mala sort de quedar-me sense feina. M'agradaria que algú del govern fullegés alguna tesi i digués que això no és treballar sinó estudiar. He d'agrair als companys de D-Recerca la possibilitat d'implicar-me en la lluita per la dignificació del personal investigador en formació i perfeccionament. Y a los compañeros de Precarios las múltiples reflexiones que me he planteado gracias a ellos. A los de Precarios-doc, especialmente Cristina, Joaquín y Miguel, gracias por escuchar mis ataques de no-puedo-más y, en definitiva, por luchar. Como escribe Joaquín, *Up the irons!*

Als hòmens de la meua vida (per ordre d'aparició), papà, Manuel, Pere, Albert i Enric

A les que sempre ajuden i estimen sense mesura, mamà i Belén

SUMARI

SUMARI	1
ACRÒNIMS	3
RESUM	5
INTRODUCCIÓ	9
MALALTIA PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÒNICA (MPOC)	9
<i>Definició</i>	9
<i>Prevalença, mortalitat i morbiditat</i>	10
<i>Factors de risc de MPOC</i>	11
AGUDITZACIÓ DE LA MPOC	14
<i>Definició</i>	14
<i>Magnitud del problema</i>	15
FACTORS DE RISC D'AGUDITZACIÓ DE LA MPOC	15
<i>Síntomes i funció pulmonar</i>	17
<i>Trastorns de la nutrició</i>	17
<i>Qualitat de vida</i>	18
<i>Contaminació atmosfèrica</i>	18
<i>Infecció respiratòria</i>	18
<i>Consum de tabac</i>	19
<i>Consum d'alcohol</i>	19
<i>Activitat física</i>	20
<i>Tractament farmacològic</i>	20
<i>Vacunació contra la grip</i>	21
<i>Vacunació contra el pneumococ</i>	21
<i>Rehabilitació respiratòria</i>	22
<i>Oxigenoteràpia crònica domiciliària (OCD)</i>	22
<i>Educació sanitària</i>	23
<i>Compliment</i>	23
<i>Metge que controla la malaltia</i>	23
<i>Observacions generals sobre la revisió dels estudis sobre els potencials factors de risc d'agudització de la MPOC</i>	24
OBJECTIUS DE L'ESTUDI EFRAM	25
PRINCIPALS	25
SECUNDARIS	25
ARTICLES	27
ARTICLE 1	27
<i>Garcia-Aymerich J, Barreiro E, Farrero E, Marrades RM, Morera J, Antó JM and the EFRAM investigators. Patients hospitalised for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) have a high prevalence of modifiable risk factors of exacerbation - EFRAM study. Eur Respir J 2000;16:1037-1042.</i>	27
ARTICLE 2	35
<i>Garcia-Aymerich J, Monsó E, Marrades RM, Escarrabill J, Félez MA, Sunyer J, Antó JM, and the EFRAM investigators. Risk factors for hospitalization for a chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. EFRAM study. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164:1002-1007.</i>	35
ARTICLE 3	45
<i>Garcia-Aymerich J, Farrero E, Félez MA, Izquierdo J, Marrades RM, Antó JM, and the EFRAM investigators. Risk factors of hospitalisation for a COPD exacerbation: a prospective study. (Enviat per publicació)</i>	45

ARTICLE 4.....	71
<i>Monsó E, Garcia-Aymerich J, Soler N, Farrero E, Félez MA, Antó JM, Torres A, and the EFRAM investigators. Risk factors for bacterial infection in exacerbated COPD requiring admission. (Enviat per publicació).....</i>	
	71
RESUM GLOBAL DELS RESULTATS.....	97
RECLUTAMENT I SEGUIMENT	97
DADES DESCRIPTIVES	98
PREVALENÇA DELS POTENCIALS FACTORS DE RISC	98
<i>Vacunació contra la grip i el pneumococ.....</i>	
	99
<i>Rehabilitació respiratòria i activitat física.....</i>	
	99
<i>Oxigenoteràpia crònica domiciliària (OCD).....</i>	
	99
<i>Maniobra de la inhalació</i>	
	99
<i>Tabaquisme actiu i passiu</i>	
	99
<i>Exposició laboral.....</i>	
	100
<i>Consum d'alcohol i sedants</i>	
	100
<i>Altres troballes.....</i>	
	100
ASSOCIACIÓ ENTRE ELS POTENCIALS FACTORS DE RISC I INGRÉS HOSPITALARI.....	100
<i>Variables clíniques i sociodemogràfiques.....</i>	
	101
<i>Variables relacionades amb l'atenció mèdica</i>	
	102
<i>Variables relacionades amb l'estil de vida</i>	
	102
<i>Altres.....</i>	
	103
ASSOCIACIÓ ENTRE FACTORS DE RISC I INFECCIÓ BACTERIANA	103
<i>Microbiologia</i>	
	103
<i>Factors de risc de la infecció bacteriana</i>	
	103
<i>Criteris d'agudització i infecció bacteriana.....</i>	
	104
DISCUSSIÓ GLOBAL.....	105
MODEL D'AGUDITZACIÓ DE LA MPOC	105
<i>Definició de l'agudització de la MPOC</i>	
	106
<i>Classificació de l'agudització de la MPOC</i>	
	106
<i>Etiologia de l'agudització de la MPOC</i>	
	107
SELECCIÓ DELS INDIVIDUS.....	109
RECERCA FUTURA.....	112
CONCLUSIONS.....	113
ANNEX	115
ARTICLE 5.....	115
<i>Garcia-Aymerich J, Sunyer J, Domingo-Salvany A, Mcfarlane D, Montellà N, Pérez G, Antó JM. Differences in mortality between patients attending the emergency room services for asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Respir Med 1999; 93: 822-826.</i>	
	115
ARTICLE 6.....	121
<i>Garcia-Aymerich J, Tobías A, Antó JM, Sunyer J. Air pollution and mortality in a cohort of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) - A time-series analysis. J Epidemiol Community Health 2000; 54: 73-74.....</i>	
	121
REFERÈNCIES.....	125

ACRÒNIMS

AATM: Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica

ATS: *American Thoracic Society*

BTS: *British Thoracic Society*

CMBDAH: Conjunt mínim bàsic de dades d'altres hospitalàries

DE: Desviació estàndard

EFRAM: Estudi dels factors de risc d'agudització de la MPOC

ERS: *European Respiratory Society*

FEV₁: *Forced expiratory volume in one second*/Volum expiratori forçat en el primer segon

FVC: *Forced vital capacity*/Capacitat vital forçada

GOLD: *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*

HR: *Hazard ratio*/Raó de risc

IC: Interval de confiança

IMC: Índex de massa corporal

MDI: *Metered-dose-inhaler*/Inhalador pressuritzat de dosis controlada

MPOC: Malaltia pulmonar obstructiva crònica

OCD: Oxigenoteràpia crònica domiciliària

OR: *Odds ratio*/Raó d'odds

PCO₂: Pressió arterial de diòxid de carboni

PO₂: Pressió arterial d'oxigen

RR: *Relative risk*/Risc relatiu

RESUM

Antecedents: L'agudització de la malaltia pulmonar obstructiva crònica és important en termes de salut (perquè s'associa amb la reducció de la supervivència i empitjorament de la qualitat de vida dels pacients) i econòmics (sobretot pel cost de les hospitalitzacions). Malgrat això, no es coneix quins són els factors de risc o protectors de l'agudització de la MPOC, ni fins a quin punt els pacients amb MPOC són tractats de forma satisfactòria en referència a aquests factors. Es considera que la infecció respiratòria és un factor clau en l'agudització però el seu rol és debatut i es desconeix a quins altres factors s'associa.

Objectius primaris: (1) Mesurar la prevalença de factors de risc d'agudització relacionats i no-relacionats amb l'atenció mèdica en una mostra de malalts amb MPOC que requereixen ingrés hospitalari per agudització de la seva malaltia. (2) Estimar l'associació entre aquests factors de risc d'agudització i l'ingrés hospitalari per agudització de la MPOC. **Objectiu secundari:** (3) Estimar l'associació entre factors relacionats i no-relacionats amb l'atenció mèdica i la infecció bacteriana en una mostra de malalts amb MPOC que requereixen ingrés hospitalari per agudització de la seva malaltia.

Disseny i pacients: (1) (**objectius 1 i 3**) Estudi transversal. Mostra sistemàtica d'1 de cada 2 pacients ingressats per agudització de la seva MPOC en quatre hospitals terciaris de l'àrea de Barcelona entre maig del 1997 i abril del 1998. (2) (**objectiu 2**) Estudi cas-control. Els casos es van reclutar d'entre els pacients inclosos a l'estudi de prevalença. Els controls es van reclutar dels registres d'altres hospitalàries, havent coincidit en un ingrés previ amb un cas però estant clínicament estables durant l'ingrés actual del cas corresponent. (3) (**objectiu 2**) Estudi longitudinal. Els pacients inclosos a l'estudi transversal es van seguir fins maig del 1999.

Mesures: Per als individus reclutats durant un ingrés: qüestionari extens (dades sociodemogràfiques i clíniques, i factors relacionats amb l'estil de vida i els serveis sanitaris), mostra d'esput i mesures antropomètriques a l'ingrés; i almenys tres mesos després de l'ingrés i en situació clínica estable, espirometria forçada i gasometria arterial basal. Controls: totes aquestes proves durant una entrevista el més propera possible a l'ingrés del cas corresponent. A partir del Conjunt Mínim Bàsic de Dades d'Altes Hospitalàries (CMBDAH), obtenció dels ingressos fins maig del 1999 dels individus seguits. Creuament de les bases de dades amb el Registre de Mortalitat de la Generalitat de Catalunya per obtenir l'estat vital dels individus seguits i les causes de mort.

Anàlisi: (1) (Article 1: objectiu 1, disseny 1) Proporcions i intervals de confiança 95% dels factors de risc, ajustant per sexe, edat i gravetat de la malaltia, utilitzant models GEE (*generalised estimating equation*) que permeten incloure la informació de diferents episodis d'un mateix pacient. **(2) (Article 2: objectiu 2, disseny 2)** Model multivariat de regressió logística no-condicional per obtenir OR de l'associació entre els diversos factors de risc i l'ingrés hospitalari. **(3) (Article 3: objectiu 2, disseny 3)** Model multivariat de riscos proporcionals en una regressió de Cox per obtenir HR de l'associació entre els diversos factors de risc i l'ingrés hospitalari. **(4) (Article 4: objectiu 3, disseny 1)** Model multivariat de regressió logística no-condicional per obtenir OR de l'associació entre els diversos factors de risc i la infecció bacteriana.

Resultats: Es van reclutar 346 individus (29 dones) amb un total de 404 ingressos; edat (mitjana(DE)) 69(9), mediana FEV₁ 31% del valor de referència i mitjana PO₂ 63(13) mmHg. D'aquests 346, 86 complien els criteris de cas i es van aparellar amb 86 controls, de mitjana d'edat 69 anys i mitjana FEV₁ 43% del valor de referència. Respecte a la prevalença de factors de risc potencialment modificables, es va trobar que: el 28% dels pacients no havia rebut la vacuna contra la grip; una elevada proporció (86%) no assistia a programes de rehabilitació respiratòria; el 28% dels individus amb PO₂ ≤ 55 mmHg no utilitzava oxigenoteràpia crònica domiciliària (OCD); entre els usuaris d'OCD, el 18% ho feia menys de 15h/dia; el 43% del total va fallar en alguna de les maniobres essencials de l'inhalador; el 26% eren fumadors actuals; el 21% dels que actualment no fumaven estaven exposats a tabac passiu a domicili; l'exposició laboral a contaminants era baixa (5%). En l'estudi cas-control es van trobar els següents factors de risc (o protectors) d'ingrés per agudització de la MPOC: haver tingut 3 o més ingressos per MPOC en l'any anterior (OR 6.21, p=0.008), percentatge de FEV₁ predit (OR 0.96 per unitat percentual, p<0.0005), infraindicació d'oxigenoteràpia crònica domiciliària (OR 22.64, p=0.007), i tabaquisme actual (OR 0.30, p=0.022). Cap dels altres factors estudiats va mostrar associació amb l'ingrés per agudització de la MPOC. En l'estudi longitudinal, el model final multivariat va mostrar els següents factors associats a l'ingrés per agudització de la MPOC: haver tingut 3 o més ingressos per MPOC en l'any previ al reclutament (HR 1.66, p=0.006), percentatge de FEV₁ predit (HR 0.97 per unitat percentual, p=0.001), nivells de PO₂ (HR 0.98 per unitat de mmHg, p=0.024), estar controlat pel pneumòleg comparat amb el metge de capçalera (HR 1.66, p=0.058), prendre anticolinèrgics (HR 1.81, p=0.017), i alts nivells d'activitat física habitual comparat amb nivells baixos (HR 0.54, p=0.010). Respecte a l'estudi d'infeccions, només el percentatge de FEV₁ predit (OR 0.97, p=0.04) es va relacionar amb la infecció bacteriana de forma independent i estadísticament significativa, i el baix nivell socioeconòmic amb un major risc d'infecció per pseudomonas (OR 8.85, p=0.04).

Conclusions: Hem trobat prevalences de factors de risc d'agudització de la MPOC modificables de moderades a altes en una mostra representativa de pacients ingressats per aquesta causa. L'estudi de l'associació entre un ampli ventall de potencials factors de risc d'agudització i l'ingrés per aquesta causa ha mostrat com a principals troballes que el major nivell d'activitat física habitual s'associa amb una reducció del risc d'ingrés per agudització de la MPOC, que la infraindicació d'OCD s'associa a un augment d'aquest risc i que existeix un grup de factors clínics, relacionats amb la gravetat de la MPOC, que també es relacionen amb un augment del risc d'ingrés (els ingressos previs, el baix nivell de FEV₁ i el baix nivell de PO₂). D'altra banda, no hem trobat associació entre l'ingrés per agudització de la MPOC i la majoria de factors relacionats amb l'atenció mèdica (vacuna contra la grip i el pneumococ, rehabilitació respiratòria, la majoria de fàrmacs, i compliment amb la medicació). El percentatge de FEV₁ predit es relaciona amb el risc d'infecció bacteriana, i el baix nivell socioeconòmic amb un major risc d'infecció per pseudomonas.

Implicacions: Durant la realització de l'estudi, s'ha posat de manifest l'escassa recerca existent sobre l'agudització de la MPOC. Aquesta manca d'evidència científica dificulta el fer recomanacions i fa palesa la necessitat d'investigar més sobre aquest tema. Malgrat això, la informació proporcionada pot ser útil pels plans de salut i guies específiques de la MPOC.

INTRODUCCIÓ

L'Estudi dels Factors de Risc d'Agudització de la MPOC (EFRAM) respon a una convocatòria oberta de recerca de l'Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica, que tenia un objectiu pragmàtic de respondre sobre la situació ("prevalença") a Catalunya dels factors que predisposen a l'agudització de la MPOC (article 1), especialment aquells modificables, lligats o no a l'atenció mèdica. El grup d'investigadors participants a l'estudi, pneumòlegs i epidemiòlegs, vam aprofitar per revisar a fons el tema, del qual no existia gaire evidència científica, i per respondre també objectius més científics, el principal dels quals era esbrinar quina és l'associació entre els factors estudiats i l'ingrés per agudització (articles 2 i 3). Tant en els articles com en aquesta tesi utilitzem repetidament el terme "potencials factors de risc", per referir-nos a tots els factors que és plausible que augmentin o redueixin el risc d'agudització, independentment de l'evidència científica existent fins al moment sobre aquesta associació.

L'estudi EFRAM va començar amb una àmplia revisió bibliogràfica de la MPOC i de l'agudització, cercant a Medline i la Cochrane Library per "MPOC" i "agudització/ingrés/hospitalització". Aquesta revisió ha estat actualitzada periòdicament amb les mateixes fonts, i a continuació en presentem un resum per entendre el context en el qual s'emmarca l'estudi EFRAM.

Malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC)

Definició

La malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC) es defineix segons l'American Thoracic Society com una "obstrucció al flux aeri, deguda a bronquitis crònica o emfisema, generalment progressiva, que pot anar acompanyada d'hiperreactivitat i pot ser parcialment reversible"¹, on el terme *bronquitis crònica* fa referència a un conjunt de característiques clíniques ("tos i expectoració almenys tres mesos a l'any durant almenys dos anys consecutius") i l'*emfisema* es defineix a partir de característiques anatomopatològiques ("augment dels espais aeris distals als bronquiols terminals, amb destrucció de les parets i sense fibrosis")^{1,2}. El diagnòstic de la MPOC s'estableix segons el grau d'obstrucció del flux aeri, i així, la definició operativa de la MPOC es basa en: una reducció del quocient entre el volum expiratori forçat en el primer segon i la capacitat vital forçada (FEV₁/ FVC), i una reducció del FEV₁. Els punts de tall per al diagnòstic i la classificació estan basats en el FEV₁ i canvien lleugerament segons les societats científiques^{1,2,3}.

Els símptomes de bronquitis crònica no es consideren suficient per diagnosticar MPOC a un individu fins que coexisteixen amb obstrucció al flux aeri objectivada amb espirometria^{1,2,3}. Recentment, però, les guies del GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease)⁴ recomanen que la definició de MPOC es faci quan els símptomes de bronquitis crònica coexisteixen amb dísnea, sota l'assumpció que els pacients busquen atenció mèdica degut als símptomes i que una detecció dels pacients en fase precoç (Estadi 0, segons el GOLD) permetria un millor seguiment fins l'aparició d'obstrucció al flux aeri detectada en l'espirometria.

L'asma és una altra malaltia obstructiva de les vies aèries que es caracteritza per la reversibilitat de l'obstrucció al flux aeri i per l'infiltrat inflamatori diferent al de la MPOC (predomini d'eosinòfils i limfòcits CD4 en l'asma, i neutròfils i limfòcits CD8 en la MPOC)⁵. A més, l'asma té millor pronòstic que la MPOC i sí respon a tractaments com els corticoides inhalats, possiblement en relació amb les diferents característiques inflamatòries. Malgrat això, ambdues malalties poden coexistir tant en pacients amb MPOC amb certa reversibilitat a l'obstrucció ("component asmàtic") com en asmàtics crònics que desemboquen en una obstrucció irreversible indistingible de la MPOC^{1,2,3,4}.

Prevalença, mortalitat i morbiditat

La malaltia pulmonar obstructiva crònica es considera una causa important de mortalitat i morbiditat², i va estar inclosa en les principals línies d'actuació del Pla de Salut de Catalunya 1996-1998⁶.

A nivell mundial, la prevalença de la MPOC és del 5-10%, ha augmentat en les darreres dècades⁷, i és més freqüent en els homes que en les dones⁸, explicable per la prevalença més alta de tabaquisme entre els homes. En els últims anys, però, el tabaquisme en les dones està augmentant i s'espera per als propers anys un augment de la MPOC en aquest sexe⁹. Un estudi recent a Catalunya mostra que la prevalença està al voltant del 7%, més freqüent en homes que en dones, i en gent gran i fumadors i exfumadors¹⁰.

La mortalitat per malalties respiratòries obstructives ha augmentat en les darreres dècades, sobretot en dones, tot i que s'infrestima si només es té en compte la principal causa de mortalitat enlloc de considerar també les causes secundàries¹¹. S'ha predit que la MPOC pujarà en el ranking de causes de mort al món, passant de la 6a posició l'any 1990 (2.2 milions de morts)¹² a la 3a l'any 2020¹³. La MPOC (CIM9 490-496) va ser a Barcelona la 5a causa de mort entre els homes, amb una taxa de 55.28

morts per cada 100.000 homes i any i una taxa global de 37.93¹⁴, durant el decenni 1983-93. A Catalunya, la malaltia pulmonar obstructiva crònica i l'asma van suposar, l'any 1994, una taxa de 40.30 morts per 100.000 habitants⁶. És important tenir en compte que gran part d'aquestes morts serien prevenibles actuant sobre l'hàbit tabàquic de la població.

La morbiditat, que inclou, entre d'altres, consultes al metge, visites a urgències i hospitalitzacions, és més difícil de quantificar que la mortalitat, degut a la falta d'informació sobre alguna d'aquestes mesures i a la limitada fiabilitat de les bases de dades. En global, les dades indiquen que la morbiditat deguda a MPOC augmenta amb l'edat i és major en homes que en dones⁴. La MPOC va representar l'any 1994 a Catalunya la 4a causa d'hospitalització en els homes i 15a en les dones, amb una taxa d'hospitalització de 2.03 per 1.000 habitants (clarament superior a la de l'asma: 0.63)⁶. Pel que fa a morbiditat atesa en l'atenció primària, el grup de bronquitis crònica, asma i emfisema representen l'1.9%, 1.6% i 1.1% de les consultes, respectivament¹⁵. En quant a limitació funcional, la MPOC representava a nivell mundial l'any 1990 la 12a causa de global DALYs (*disability adjusted life year*: suma d'anys perduts degut a mortalitat prematura i anys viscuts amb discapacitats, ajustats per gravetat)¹⁶, i es preveu que passi al lloc 5è l'any 2020¹³.

Tot això implica una gran despesa per a la societat, tant per costos directes (diagnòstic, hospitalitzacions prolongades, tractament farmacològic) com indirectes (pensions, pèrdua de productivitat, mortalitat prematura). Diversos estudis sobre el cost associat a la MPOC estimen que els individus amb MPOC gasten 3 vegades més que els individus sense MPOC (des de 800 fins a 8000\$ per pacient amb MPOC i any, segons el país), sobretot degut a les hospitalitzacions^{17,18,19,20}.

Factors de risc de MPOC

El principal factor de risc de la MPOC és el tabac, que accelera la caiguda natural de la funció pulmonar, però el tabac no és causa suficient ja que només el 10-20% dels fumadors desenvolupen la malaltia, i tampoc és causa necessària, perquè alguns malalts no han estat mai fumadors. Existeixen altres factors que intervenen en l'aparició de la malaltia i que poden actuar tant durant la infància com en l'edat adulta. Certs factors genètics i ambientals en la infància poden fer que en arribar als 20-25 anys el FEV₁ sigui menor de l'esperat, i així, davant la presència del tabac (i/o altres factors), més fàcilment es podria arribar al deteriorament de la funció pulmonar que porta a la MPOC. Per exemple, un estudi recent mostra prospectivament que el tabaquisme actiu durant l'adolescència redueix el creixement pulmonar²¹.

Factors genètics

S'ha pogut demostrar agregació familiar en la MPOC^{22,23}, però els determinats genètics de la MPOC s'han començat a estudiar fa relativament poc temps i és molt possible que siguin complexos. Dels gens relacionats amb l'aparició de la MPOC, l'únic amb evidències fortes sobre la seva associació amb la malaltia és el dèficit de l'enzim inhibidor de la proteassa α_1 -antitripsina, present en un percentatge molt petit de la població, de manera que només una proporció reduïda (~1%) dels casos de MPOC se li poden atribuir²⁴. Altres factors genètics s'estan estudiant (com la proteïna lligant de la vitamina D²⁵, els gens relacionats amb l'estrès oxidatiu²⁶, la inestabilitat dels microsatèl·lits d'ADN²⁷, o els polimorfismes de la Glutation-S-Transferasa-P1²⁸). D'altra banda, un cop identificats els principals determinants genètics de la MPOC, caldria analitzar les interaccions gen-ambient.

Hiperreactivitat bronquial, atòpia i asma

Alguns estudis longitudinals han trobat una associació entre la hiperreactivitat bronquial i els símptomes de malaltia respiratòria crònica²⁹ o la caiguda major del FEV₁^{30,31}, independentment del tabac i altres possibles confusors.

Les evidències en el cas de l'atòpia són menors, i provenen, en tots els casos, d'estudis transversals. S'ha relacionat amb major obstrucció bronquial en no-fumadors³² i en no-asmàtics³³.

Encara que l'asma es considera una entitat apart de la MPOC, diversos estudis longitudinals han mostrat en pacients asmàtics una caiguda de FEV₁ superior a l'esperada³⁴, i un augment de la mortalitat deguda a MPOC³⁵.

Tabac

El tabac (no només de cigarretes, sinó també de cigars³⁶) es considera el factor de risc més important, tant per al desenvolupament com per a la progressió de la malaltia. El seguiment d'una cohort de 792 homes treballadors sans de 30 a 59 anys, entre els anys 1961 i 1969 per part de Fletcher i cols³⁷ va mostrar que (1) en un home no fumador la caiguda del FEV₁ és de 25mL per any, (2) en els fumadors aquesta caiguda és més accelerada i (3) existeix un grup de "fumadors susceptibles" que presenten una disminució encara més accentuada (pèrdues de més de 100 mL/any). Aquests darrers són els que acaben desenvolupant la malaltia. També van trobar que en exfumadors la corba de davallada del FEV₁ es va acostant a la dels no-fumadors, de manera que deixar de fumar esdevé un pas important per evitar la progressió de la malaltia³⁷.

L'exposició a tabaquisme passiu en la infància comporta un augment de símptomes respiratoris crònics³⁸ i disminució del FEV₁³⁹, però caldria fer estudis longitudinals per determinar si s'associa amb l'aparició de MPOC. En adults, l'exposició a tabac passiu en no-fumadors s'ha relacionat amb la presència de símptomes respiratoris crònics i amb el diagnòstic de MPOC per part del metge, però l'associació amb canvis en la funció pulmonar no és consistent entre els estudis⁴⁰.

Exposició laboral

L'estudi del paper de l'exposició laboral ha estat limitat per la dificultat en controlar el paper del tabac i pels problemes inherents a l'estudi de treballadors (efecte del treballador sa, mesura de l'exposició individual, etc.). Diversos estudis longitudinals han demostrat una major caiguda del FEV₁ en treballadors exposats a pols minerals, miners del carbó i de l'or, treballadors de fundicions, i treballadors exposats a pols vegetals, grans i cotó, però no amb gasos químics^{41,42}. Però no tots els individus exposats desenvolupen la malaltia, de manera que la importància dels factors de susceptibilitat individual es torna a fer palesa.

Contaminació atmosfèrica

El paper de la contaminació atmosfèrica en el desenvolupament de la MPOC costa d'estudiar degut a la dificultat de tenir mesures individuals d'exposició. Els estudis experimentals en humans mostren que l'exposició en cambres als contaminants habituals produeix canvis funcionals i inflamatoris compatibles amb la MPOC⁴³, però no és possible mesurar experimentalment els efectes de l'exposició crònica. Una revisió recent⁴⁴ posa de manifest que els estudis sobre els efectes crònics de la contaminació són consistents, tot i patir encara certs defectes metodològics. En primer lloc, diversos estudis transversals han mostrat una major prevalença de símptomes respiratoris o diagnòstic de bronquitis crònica o emfisema en zones més contaminades comparant amb zones menys contaminades⁴⁴. Respecte a la funció pulmonar, diversos estudis transversals troben associació entre el nivell de contaminants i la funció pulmonar, tant en nens com en adults, i dos cohorts en nens i adolescents i una en adults mostren també una associació entre els nivells de contaminants i una major caiguda de funció pulmonar⁴⁴. A més, quatre estudis longitudinals han trobat una associació entre els nivells més alts de contaminants i la mortalitat en població general, sense mesurar mortalitat específica per MPOC⁴⁴. Caldrien estudis longitudinals més grans, incloent diferents àrees d'estudi, i amb seguiment més llarg que els existents, per poder concloure que els nivells de contaminants s'associen sense dubte amb l'aparició de MPOC.

Nivell socioeconòmic

Una revisió recent constata l'associació entre baix nivell socioeconòmic i MPOC⁴⁵. Encara que la majoria dels estudis existents són transversals i que la metodologia utilitzada és diferent en cada estudi, l'associació és consistent entre les diferents mesures de nivell socioeconòmic (ingressos econòmics, educació, ocupació) i les diferents mesures de MPOC (funció pulmonar, símptomes respiratoris, ingressos hospitalaris). Els mecanismes que podrien explicar aquesta associació són diversos: factors ambientals en la vida intrauterina, infeccions durant la infància, nutrició, condicions ambientals del domicili, etc.

Infeccions respiratòries en la infància

La patologia respiratòria aguda en la infància s'ha relacionat prospectivament amb un menor augment dels volums expiratoris forçats⁴⁶, però calen estudis de seguiment fins la vida adulta per demostrar associació amb la MPOC. D'altra banda, també s'ha proposat que les infeccions en la infància podrien modular el sistema immunitari protegint de l'aparició d'atòpia⁴⁷, i això també tindria implicacions per al risc d'asma i MPOC.

Agudització de la MPOC

Definició

Els malalts amb MPOC poden presentar episodis aguts (de pocs dies d'evolució) d'empitjorament dels símptomes habituals⁴⁸ amb una freqüència mitjana de 1 a 3 vegades a l'any^{49,50,51}, (freqüència major quan s'inclouen les aguditzacions que no es consulten o que es resolen en atenció primària⁵²). A més, alguns d'aquests episodis poden progressar i, en dies, acabar en insuficiència respiratòria aguda^{1,3}. Malgrat que el terme agudització és àmpliament utilitzat en la pràctica clínica, no disposa d'una definició acceptada⁵³.

Les guies per al diagnòstic i tractament de la MPOC defineixen l'agudització en termes diversos, coincidint, però, en que l'agudització s'entén com un empitjorament de la situació clínica (prèviament estable), que es manifesta amb augment i/o aparició de símptomes respiratoris^{1,2,3}.

Els estudis que inclouen pacients amb agudització de la MPOC necessiten donar-ne una definició operativa, per tal de delimitar la població d'estudi i aconseguir que els resultats siguin comparables. Sovint això comporta que la definició esdevingui una llista de criteris de selecció, bàsicament

síntomes, més o menys àmplia segons l'estudi: des de "empitjorament de símptomes com tos i d'íspnea, sovint amb esput purulent"⁵⁴, fins a "augment de la tos, producció d'esput purulent, febre, broncoespasme sever amb falta de resposta a la teràpia inhaladora o augment de la d'íspnea sense signes radiològics d'infiltrats al parènquima"⁵⁵. La classificació de l'agudització en tres grups a partir de símptomes (augment de d'íspnea i/o producció d'esput i/o purulència de l'esput) que van fer Anthonisen i cols⁵¹ (també anomenada "criteris de Winnipeg") s'ha utilitzat en estudis posteriors per definir l'agudització.

També és freqüent que estudis epidemiològics defineixin l'agudització a partir de la hospitalització^{49,56,57} o les urgències^{58,59,60} per agudització de la MPOC.

Magnitud del problema

La freqüència mitjana anual d'aguditzacions és de 1 a 3^{49,50,51}, major quan s'inclouen les aguditzacions que no es consulten o que es resolen en atenció primària⁵².

L'agudització provoca un empitjorament temporal dels símptomes i de la funció pulmonar^{54,61,62} que no es recuperarà en un petit percentatge de pacients⁶¹. Entre el 8 i l'17% dels pacients amb agudització poden presentar recaigudes del mateix episodi en els 2-24 dies següents a l'alta^{54,58,63}. A més, la majoria de pacients patirà noves aguditzacions al llarg de la seva vida⁶⁴. L'agudització s'associa a un empitjorament de la qualitat de vida⁵² i augment de la mortalitat (10-30% intrahospitalària, 40-60% a l'any de l'alta^{65,66}) dels malalts que la pateixen.

Des del punt de vista sanitarieconòmic, les aguditzacions de la MPOC són responsables d'una gran despesa degut a l'ús elevat dels serveis sanitaris (visites a atenció primària, serveis d'urgències, hospitalitzacions, unitats de cures intensives), costos de medicació i baixes laborals^{18,66,67,68}, com es detalla en la secció "Prevalença, mortalitat i morbiditat", pàgina 10.

Factors de risc d'agudització de la MPOC

El coneixement sobre l'agudització i, en concret, sobre els seus factors de risc, és actualment escàs^{53,69,70}, dificultant el que hauria de ser un objectiu important en el maneig de la MPOC estable com és la prevenció de les aguditzacions⁵³.

El coneixement de la prevalença dels potencials factors de risc d'agudització és important per a fer

prevenció terciària i incorporar nous criteris en les guies de diagnòstic i tractament de la malaltia. Un estudi descriptiu a Nova Zelanda⁵⁰ va mesurar la prevalença de potencials factors de risc d'agudització modificables en 80 malalts ingressats per agudització de la MPOC, trobant que un terç dels pacients encara fumaven, només el 6% portaven oxigen a domicili, només el 40% s'havien vacunat contra la grip i el 27% participaven en programes de rehabilitació respiratòria.

Respecte a l'associació de cadascun dels potencials factors de risc amb l'agudització, la major part dels estudis disponibles tenen una limitació: l'agudització s'inclou com una (entre altres) mesura resultat d'un únic factor o intervenció, de manera que l'associació obtinguda no té en compte els altres potencials factors de risc (possibles factors confusors). Només un estudi respon directament a la qüestió "quins són els factors de risc d'agudització de la MPOC", i utilitza l'ingrés hospitalari com a mesura d'agudització. En aquest treball⁵⁶ el seguiment de 64 malalts amb MPOC durant 2 anys i mig mostra que els factors que s'associen a l'ingrés en l'anàlisi bivariada són: l'índex de massa corporal $\leq 20 \text{kg/m}^2$, la distància caminant 6 minuts $\leq 367 \text{m}$ (valor de la mediana en aquesta mostra), la $\text{PO}_2 < 65 \text{mmHg}$, la $\text{PCO}_2 > 44 \text{mmHg}$ i la pressió de l'artèria pulmonar $> 18 \text{mmHg}$, però no l'edat, les comorbiditats o l'hàbit tabàquic. En l'anàlisi multivariada només la PCO_2 i la pressió de l'artèria pulmonar romanen associades amb l'ingrés per agudització de forma estadísticament significativa. Els autors conclouen que la insuficiència respiratòria crònica hipercàpnica i la hipertensió pulmonar són factors predictors d'ingrés per agudització de la MPOC. Una limitació d'aquest estudi és que només va tenir en compte paràmetres fisiopatològics, sense considerar factors relacionats amb l'atenció mèdica o amb l'estil de vida. L'estudi d'un ventall més ampli de potencials factors de risc permetria un millor coneixement de la naturalesa de l'agudització, i, en el cas que alguns fossin modificables, esdevindria una eina important per a la prevenció.

A continuació, fem una revisió de les evidències disponibles sobre els potencials factors de risc. Alguns d'ells són factors de risc d'agudització reconeguts, d'altres són controvertits i d'altres no han estat estudiats però van ser suggerits per l'equip investigador durant l'elaboració del protocol de l'estudi EFRAM, ja que es considerava plausible clínicament que mostressin una associació amb l'agudització de la MPOC. Els "potencials factors de risc" s'exposen en l'ordre següent: factors clínics (síntomes i funció pulmonar, trastorns de la nutrició, qualitat de vida), factors ambientals (contaminació atmosfèrica, infecció respiratòria), d'estil de vida (consum de tabac, consum d'alcohol, activitat física) i d'atenció mèdica (tractament farmacològic, vacunació contra la grip, vacunació contra el pneumococ, rehabilitació respiratòria, oxigenoteràpia crònica domiciliària, educació sanitària, compliment, metge que controla la malaltia).

Síntomes i funció pulmonar

Els símptomes respiratoris, com sibilants, tos i producció d'esput diaris, i haver tingut 3 o més aguditzacions en l'any previ, s'han associat de forma independent a major freqüència d'aguditzacions en un panell de 70 individus amb MPOC seguits durant 1 any⁵².

L'efecte del nivell de FEV₁ sobre el risc d'agudització ha estat mesurat en diversos estudis^{49,56,57,71}, però els resultats són contradictoris, probablement relacionat amb el fet que alguns dels estudis utilitzaven un nombre petit de malalts amb poca variabilitat en el FEV₁ i a que d'altres categoritzaven aquesta variable enlloc de mantenir-la com a contínua.

El seguiment de 64 malalts amb MPOC durant 2 anys i mig troba com a factors de risc d'ingrés per agudització la hipercàpnia i la hipertensió pulmonar, després d'ajustar per altres variables fisiològiques⁵⁶.

Trastorns de la nutrició

Tant l'obesitat com la pèrdua de pes són característiques freqüents en els malalts amb MPOC. S'estima que el 25% dels malalts amb MPOC tenen un pes inferior al 90% de l'ideal^{72,73,74,75}, percentatge que augmenta fins al 50% quan es tracta de pacients ingressats a l'hospital⁷⁶.

El seguiment de 39 pacients amb MPOC durant 1 any va mostrar que el plec tricipital era molt menor en els que ingressaven durant el seguiment que en els que no, sense diferència en l'edat, funció pulmonar o gasometria arterial⁷⁷. El baix índex de massa corporal (≤ 20) també ha estat associat de forma bivariada amb un major risc d'ingrés per agudització en el seguiment durant 2 anys i mig de 64 malalts amb MPOC⁵⁶.

La principal limitació d'aquests estudis és que no permeten distingir si la malnutrició provoca l'agudització o si és un marcador de mal pronòstic (un confusor d'altres potencials factors de risc). Tot i que la malnutrició podria causar agudització de la MPOC per diversos mecanismes (trastorns de funció pulmonar, capacitat de difusió i consum d'oxigen^{72,74}, decondicionament muscular^{77,78}, o alteracions de mediadors inflamatoris que predisposen a infeccions^{77,79}) caldria fer assajos d'intervenció nutricional per esbrinar el rol que juga la malnutrició en l'evolució de la MPOC.

Qualitat de vida

El seguiment durant 1 any de 377 individus ingressats per agudització de la MPOC ha mostrat que puntuacions més baixes en la qualitat de vida relacionada amb la salut, mesurada segons el St George's Respiratory Questionnaire, s'associen a un major risc d'ingrés per agudització, independentment de les variables fisiològiques⁵⁷.

Contaminació atmosfèrica

Els episodis d'alta contaminació a Londres de l'any 1952 van anar associats a un augment en la mortalitat total i, sobretot, en la mortalitat per bronquitis i emfisema. Aquest patró va fer pensar que la contaminació podia exacerbar determinades condicions respiratòries cròniques⁸⁰.

Diversos estudis han relacionat l'augment dels nivells de contaminants (fums negres i SO₂⁸¹, PM₁₀ i NO₂⁸², O₃ i SO₂⁸³) amb l'augment de símptomes respiratoris^{81,82,83} i l'augment de l'ús d'inhaladors⁸³ en pacients amb MPOC. També l'augment dels nivells de contaminants s'ha associat a un augment de les visites a urgències i ingressos per MPOC al nostre medi⁸⁴, arreu d'Europa⁶⁰, als Estats Units⁸⁵ i al Canadà⁸⁶, fins i tot a nivells actuals. Estudis experimentals han mostrat que la majoria dels contaminants tenen capacitats oxidatives (de generar radicals lliures) i produeixen inflamació pulmonar i dany epitelial^{87,88,89,90,91}, efectes que, segons alguns autors, formen part del mecanisme d'exacerbació de malalties respiratòries com la MPOC, on ja existeix un dèficit del sistema oxidatiu⁹² i les partícules contaminants es dipositen al pulmó en més quantitat que en població general⁹³. Així doncs, podem afirmar que la contaminació atmosfèrica és un factor de risc per l'agudització de la MPOC que, a més, és potencialment modificable.

Infecció respiratòria

La infecció respiratòria s'ha considerat la principal causa d'agudització de la MPOC des de fa molts anys^{94,95} a més d'una causa important de mortalitat en aquests pacients⁴⁸, però hi ha dades confuses (que no revisarem en aquest capítol) sobre alguns aspectes rellevants, com el paper dels gèrmens en períodes estables o la utilitat dels antibiòtics en prevenir l'agudització⁹⁶.

Alguns gèrmens (com *Haemophilus influenzae* i *Streptococcus pneumoniae*) són habitants freqüents del tracte respiratori superior normal, tant en nens com en adults sans⁹⁴. Diversos estudis n'han trobat una presència elevada en vies respiratòries superiors⁹⁷ o inferiors^{98,99,100,101,102} de pacients

amb MPOC clínicament estable, més que en controls sans^{97,98,101}, més en fumadors que en no fumadors^{98,101,102} i més quan l'obstrucció al flux aeri és més greu¹⁰¹. En els individus amb agudització de la MPOC, la prevalença d'aquests patògens és encara major¹⁰⁰. Els més habituals en la infecció respiratòria en pacients amb MPOC són *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae*^{96,98,100,103}, seguits de la *Moraxella catarrhalis*^{96,98,104}, considerada des de fa uns anys com a patògena¹⁰⁵. Alguns estudis suggereixen més variabilitat, prenent un paper important l'*Haemophilus parainfluenzae*¹⁰⁶ i la *Chlamydia pneumoniae*¹⁰⁷. Dos estudis recents han trobat relació entre la gravetat de l'obstrucció al flux aeri i el tipus de gèrmens presents en les aguditzacions infeccioses, predominant les *Enterobacteriaceae* i *Pseudomonas spp* en el grup de malalts amb MPOC més greu, i perdent importància l'haemofilus i el pneumococ^{108,109}. Respecte als virus i bacteries atípiques, se'ls considera responsables d'almenys el 20% de les aguditzacions, sent els més freqüents l'influenza, el rinovirus, el virus respiratori sincitial i el coronavirus⁹⁶.

Malgrat que els mecanismes i condicions locals que afavoreixen les infeccions bacterianes en la MPOC han estat estudiats¹¹⁰, es desconeix quins són els factors externs, associats a característiques de l'individu o atenció mèdica rebuda, que podrien intervenir en el risc d'infecció.

Consum de tabac

És difícil estudiar els efectes del tabac actiu en individus amb MPOC, ja que gairebé tots són o han estat fumadors actius, i els motius que han portat a un grup d'ells a deixar de fumar poden estar associats tant amb un millor com amb un pitjor pronòstic de la malaltia¹¹¹.

L'únic treball⁵⁶ que ha estudiat l'associació entre tabaquisme actiu i ingrés per agudització no troba diferències en el risc d'ingrés entre fumadors actuals i ex o mai fumadors.

S'han descrit dos mecanismes pels quals el tabaquisme actiu podria provocar un major risc d'agudització: mitjançant els nivells baixos de FEV₁⁴⁸ (associats al consum de tabac³⁷), encara que ja hem fet esment de la controvèrsia en l'associació entre FEV₁ i agudització^{49,56,57,71}; i per infecció deguda a la major proporció de bacteries en vies aèries trobada en fumadors actius amb MPOC comparant amb ex o mai fumadors^{98,101,102}.

Consum d'alcohol

Encara que cap estudi ha adreçat directament la relació entre consum d'alcohol i agudització de la

MPOC, la ingesta d'alcohol es podria relacionar amb l'aparició d'aguditzacions mitjançant diversos mecanismes: alteració de les fases del son (amb el conseqüent descens de la saturació arterial d'oxigen)¹¹², o augment del risc d'infecció respiratòria¹¹³.

Activitat física

Els malalts amb MPOC tenen mala tolerància a l'exercici (per decondicionament, malnutrició, nivells baixos d'hormones anabolitzants i, potser, miopatia)¹¹⁴. L'exercici és un dels components principals dels programes de rehabilitació, però a més, la prescripció d'exercici s'hauria de fer a tots els malalts amb MPOC¹.

Un inconvenient a l'hora d'avaluar els efectes de l'activitat física és que els estudis utilitzen diferents mètodes que mesuren aspectes diversos, encara que es puguin comparar fins a cert punt. L'avaluació retrospectiva de la utilització de serveis sanitaris en 57 malalts amb MPOC estable va mostrar que els individus que havien ingressat dues o més vegades en l'any previ tenien menys força muscular que els que no havien ingressat gens⁴⁹. La disminució de la distància caminada en 6 minuts també s'ha descrit com un factor de risc d'ingrés per agudització (en l'anàlisi bivariada) en el seguiment de 64 malalts amb MPOC durant 2.5 anys⁵⁶.

Un altre inconvenient és que, igual com en el cas de la malnutrició, no podem saber fins a quin punt la reducció de l'activitat física és causa o conseqüència de les aguditzacions de la MPOC, i només estudis longitudinals permeten avaluar el sentit de l'associació. Respecte als mecanismes, un nivell més alt d'activitat física habitual podria associar-se a menor risc d'agudització tant pel condicionament cardiovascular¹¹⁵ com pels efectes en vies metabòliques relacionades amb l'estrès oxidatiu¹¹⁶.

Tractament farmacològic

Els corticoides inhalats s'han associat a una reducció de la taxa d'aguditzacions en un assaig aleatori controlat¹¹⁷ i un gran estudi de cohorts¹¹⁸ i a la reducció de la gravetat de les aguditzacions (però no de nombre total) en un assaig més petit¹¹⁹, mentre que un altre gran assaig no va trobar diferències en el nombre d'aguditzacions entre el grup tractat i el placebo¹²⁰.

Un metaanàlisi recent mostra que els mucolítics orals redueixen el nombre d'aguditzacions en adults amb bronquitis crònica i MPOC¹²¹.

El paper preventiu dels antibiòtics en les aguditzacions no està clar, ja que els assajos realitzats mostren resultats contradictoris⁹⁶. Altres fàrmacs han estat assajats per prevenir l'agudització de la MPOC de causa infecciosa: la N-acetil-cisteïna s'ha associat a una menor colonització de vies aèries¹⁰³, i l'OM-85 (un agent immunoestimulant), tot i no reduir el nombre d'aguditzacions en el grup tractat respecte el placebo, sí s'associa a una reducció del nombre d'aguditzacions que requereixen ingrés i del nombre de dies passats a l'hospital⁷¹.

Vacunació contra la grip

La vacunació contra la grip es recomana anualment als pacients amb malaltia pulmonar obstructiva crònica^{1,2,3}. Els pacients amb malalties respiratòries cròniques¹²² es consideren grups de risc per desenvolupar complicacions de la grip. Fins a un 80-90% de l'excés de morts atribuïdes a la grip pertany al grup d'individus majors de 65 anys, i, en estratificar per causes, les respiratòries i les cardiovasculars estan als primers llocs^{123,124,125}. La vacuna contra la grip ha demostrat ser efectiva en la gent gran, tal com ho mostra un metaanàlisi¹²⁶ que, revisant els principals estudis, troba una efectivitat del 50-60% per prevenir malalties respiratòries, pneumònia, hospitalització i mort. En els malalts amb malaltia respiratòria crònica, l'estudi de l'efectivitat de la vacuna comparant 1366 vacunats i 532 no vacunats durant 3 períodes de grip (anys 1993-96) mostra una reducció del risc d'hospitalització per pneumònia i grip (RR 0.48, IC95% 0.28-0.82) i de mort (RR 0.30, 0.21-0.43) durant el període epidèmic, així com del nombre de visites a consultes externes entre els individus que consultaven almenys una vegada, tant per pneumònia i grip (RR 0.64, 0.49-0.84) com per totes les causes respiratòries (RR 0.89, 0.83-0.96)¹²⁷. Encara que no s'hagi estudiat directament la relació entre la vacuna i l'agudització, es pot assumir que la reducció d'hospitalitzacions, de mort i de visites al metge per causes respiratòries pot ser deguda a una reducció de les aguditzacions, tant de causa vírica (directament provocada per la grip) com bacteriana (per sobreinfeccions secundàries a la infecció gripal).

Vacunació contra el pneumococ

La vacuna antipneumocòccica és actualment recomanada per algunes guies^{1,128} mentre que altres consideren que no hi ha prou informació per fer una recomanació general^{2,3}. Tot i que la vacunació contra el pneumococ no s'ha demostrat que protegeixi d'aguditzacions en la MPOC, sí s'ha demostrat eficaç (al voltant del 60%) en prevenir la pneumònia pneumocòccica en adults de baix risc (segons un metaanàlisi amb 9 assajos aleatoris controlats¹²⁹) i en malalts respiratoris crònics (segons un assaig del CDC (Centers for Disease Control and Prevention)¹³⁰).

Rehabilitació respiratòria

Les guies per al diagnòstic i tractament de la MPOC recomanen aplicar programes de rehabilitació en pacients amb MPOC que pateixen una limitació severa al flux aeri, que no milloren amb el tractament convencional o en aquells que presenten limitacions en la seva activitat habitual^{1,2,3}, que han d'incloure fisioteràpia, entrenament muscular, suport nutricional, psicoteràpia i educació.

L'efectivitat de la rehabilitació respiratòria en els pacients amb MPOC ha estat un tema molt debatut degut a que molts treballs són assajos no controlats o tractaments sense supervisió¹³¹, i a la falta de mesures regulars de tolerància a l'exercici i qualitat de vida¹³².

Hem identificat tres assajos aleatoris controlats que han estudiat el paper de la rehabilitació en l'agudització de la MPOC. Ries i cols¹³³ mostren una reducció no significativa del nombre de dies passats a l'hospital (-2.4 dies/pacient per any en el grup tractat vs. +1.3 dies/pacient per any en el grup control) en un total de 119 pacients amb MPOC seguits durant 6 anys. El seguiment durant un any de 200 pacients amb malaltia respiratòria crònica (el 84% dels quals tenia MPOC) mostra una reducció en el nombre d'ingressos, de dies passats a l'hospital i de visites a domicili per causa respiratòria en el grup tractat respecte el placebo, però també un augment de les consultes a atenció primària¹³⁴. Güell i cols¹³⁵ troben una reducció significativa del nombre d'aguditzacions però no del nombre d'ingressos (aguditzacions en les que s'observava augment de la obstrucció al flux aeri i hipoxèmia o hipercàpnia greu) en un grup de 60 individus amb MPOC seguits 2 anys (30 amb rehabilitació i 30 amb tractament estàndard).

La reducció de les aguditzacions per part de la rehabilitació respiratòria podria venir mediada pels efectes fisiològics (p.e., condicionament cardiovascular), sobretot relacionats amb l'entrenament muscular¹¹⁵, i la reducció de la percepció de dísnea¹³².

Oxigenoteràpia crònica domiciliària (OCD)

Els dos estudis dels anys 80 (el del Medical Research Council¹³⁶ i el del Nocturnal Oxygen Therapy Group¹³⁷) sobre els efectes beneficiosos en la supervivència de la oxigenoteràpia crònica domiciliària (OCD) no van deixar cap dubte sobre la seva indicació en el grup de malalts amb MPOC i hipoxèmia severa^{1,2,3}. Però només un d'ells va buscar l'efecte de l'OCD en els ingressos per MPOC, trobant que no hi havia diferències en el nombre de dies passats a l'hospital ni en el nombre de dies treballats des de l'inici del tractament entre el grup tractat i el grup control¹³⁶.

Encara que no existeixen estudis posteriors que hagin avaluat la relació de l'OCD amb l'agudització, és lògic suposar que l'OCD podria reduir-ne el risc mitjançant la correcció de la hipoxèmia i la hipercàpnia⁵⁶.

Educació sanitària

Les guies per al diagnòstic i tractament de la MPOC^{1,2,3} recomanen educar els pacients en la seva malaltia i encoratjar-los a participar activament en el tractament, tot i que els estudis destinats a avaluar els efectes de l'educació són escassos. Un assaig aleatori controlat amb 82 individus amb MPOC seguits durant un any va trobar que el 17% del grup tractat (educació) reingressava, enfront un 35% del grup control¹³⁸. En canvi, la revisió de Lacasse orientada a trobar quins dels components dels programes de rehabilitació són els responsables dels efectes beneficiosos, no trobava un paper clar per a l'educació¹³⁹. L'evidència sobre els efectes beneficiosos de l'educació en la MPOC encara és escassa, els seus costos són elevats¹⁴⁰ i manquen estudis de costefectivitat dels programes.

Compliment

L'incompliment amb la medicació es pot definir com el "grau amb que la conducta del pacient coincideix amb les recomanacions clíniques del personal sanitari"¹⁴¹ o bé de forma operativa com el "nombre d'errors d'omissió, de propòsit, de dosis, de temps o seqüència, i la presa de fàrmacs no prescrits pel metge"¹⁴². El compliment és important en la MPOC perquè els fàrmacs s'administren regularment, durant anys i sovint combinats¹⁴³, però això dificulta el seu estudi. L'incompliment en els malalts amb MPOC està entre el 25% i el 70%, segons la mostra de pacients i el mètode utilitzat (teofilina en sang¹⁴⁴, qüestionaris¹⁴⁵, pes de la bombona d'oxigen líquid o recompte del rellotge del concentrador en pacients amb OCD^{146,147}, avaluació de la tècnica de l'inhalador¹⁴⁸). Malgrat l'elevada proporció d'incomplidors i les conseqüències que això pot tenir, com s'ha vist en altres grups de malalts¹⁴⁹, una revisió sobre compliment en malalties respiratòries¹⁵⁰ posa de manifest que no hi ha recerca existent sobre les conseqüències de l'incompliment en la MPOC¹⁵¹, que vindrien donades per la manca d'efecte dels tractaments amb els quals s'ha incomplert.

Metge que controla la malaltia

Alguns estudis han comparat diverses mesures entre pacients amb MPOC controlats pel metge de

capçalera i els controlats pel neuròleg, però cap dels estudis ha utilitzat l'agudització o l'ingrés com a mesura resultat^{152,153,154}. Donat que en les guies es recomana que sigui el pneumòleg qui porti el malalt a partir de cert nivell de gravetat de la malaltia^{1,2,3}, és important conèixer si existeixen diferències en l'evolució dels pacients en quant a risc d'aguditzacions, que estarien mediades per les característiques de l'atenció mèdica i els tractaments que el metge prescriu a l'individu.

Observacions generals sobre la revisió dels estudis sobre els potencials factors de risc d'agudització de la MPOC

La revisió realitzada posa de manifest alguns problemes a l'hora de treure conclusions sobre la relació entre certs factors i l'agudització o ingrés per MPOC. En primer lloc, un mateix factor pot ser mesurat amb diferents instruments en diferents estudis, fent difícils les comparacions dels resultats. A més, la utilització de punts de tall diferents per categoritzar variables contínues també comporta dificultats per a la comparació i podria ser la font de resultats contradictoris. D'altra banda, el sentit de les associacions és difícil de determinar ja que no tots els estudis són longitudinals.

Amb tot, podem agrupar els “potencials factors de risc (o protectors)” en quatre categories, segons les evidències científiques disponibles:

- Demostrats: contaminació atmosfèrica, infecció respiratòria, vacuna contra la grip.
- Controvertits: funció pulmonar, alguns tractaments farmacològics, vacuna contra el pneumococ, rehabilitació respiratòria.
- Poc estudiats: símptomes respiratoris, trastorns de la nutrició, qualitat de vida, consum de tabac, activitat física, oxigenoteràpia crònica domiciliària, educació sanitària.
- No estudiats: consum d'alcohol, compliment, metge que controla la malaltia.

OBJECTIUS DE L'ESTUDI EFRAM

Principals

1. Mesurar la prevalença de factors de risc d'agudització relacionats i no-relacionats amb l'atenció mèdica en una mostra de malalts amb MPOC que requereixen un ingrés hospitalari per agudització de la seva malaltia.ⁱ

Article 1. Garcia-Aymerich J, Barreiro E, Farrero E, Marrades RM, Morera J, Antó JM and the EFRAM investigators. Patients hospitalised for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) have a high prevalence of modifiable risk factors of exacerbation - EFRAM study. *Eur Respir J* 2000;16:1037-1042.

2. Estimar l'associació entre aquests factors de risc d'agudització i l'ingrés hospitalari per agudització de la MPOC.ⁱ

Article 2. Garcia-Aymerich J, Monsó E, Marrades RM, Escarrabill J, Félez MA, Sunyer J, Antó JM, and the EFRAM investigators. Risk factors for hospitalization for a chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. EFRAM study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1002-1007.

Article 3. Garcia-Aymerich J, Farrero E, Félez MA, Izquierdo J, Marrades RM, Antó JM, and the EFRAM investigators. Risk factors of hospitalisation for a COPD exacerbation: a prospective study. (Enviat per publicació)

Secundaris

3. Estimar l'associació entre factors relacionats i no-relacionats amb l'atenció mèdica i la infecció bacteriana en una mostra de malalts amb MPOC que requereixen un ingrés hospitalari per agudització de la seva malaltia.

Article 4. Monsó E, Garcia-Aymerich J, Soler N, Farrero E, Félez MA, Antó JM, Torres A, and the EFRAM investigators. Risk factors for bacterial infection in exacerbated COPD requiring admission. (Enviat per publicació)

ⁱ Transcripció literal dels objectius establerts en el "Protocol EFRAM. Desembre 1997", distribuït a tots els investigadors de l'estudi i disponible en la Unitat de Recerca Respiratòria i Ambiental de l'IMIM, Barcelona.

Patients hospitalized for COPD have a high prevalence of modifiable risk factors for exacerbation (EFRAM study)

J. Garcia-Aymerich*, E. Barreiro⁺, E. Farrero[†], R.M. Marrades[‡], J. Morera[¶], J.M. Antó*^{#,} and the EFRAM investigators[†]

Patients hospitalized for COPD have a high prevalence of modifiable risk factors for exacerbation (EFRAM study). J. Garcia-Aymerich, E. Barreiro, E. Farrero, R.M. Marrades, J. Morera, J.M. Antó, and the EFRAM investigators. ©ERS Journals Ltd 2000.

ABSTRACT: There is little information available concerning the extent to which chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients are satisfactorily managed, especially, regards factors supposedly related to COPD exacerbation. The present study assessed the prevalence rates of potentially modifiable risk factors of COPD exacerbation in patients hospitalized for this reason.

A systematic sample of one out of two patients admitted for COPD exacerbation, during 1 yr, in four tertiary hospitals in the Barcelona area, Spain, was performed. Patients answered a questionnaire and underwent anthropometric measurements, spirometric tests and arterial blood gas sampling. Prevalence rates and 95% confidence intervals (95% CI) for risk factors were obtained, and the generalized estimating equation (GEE) method was used to allow for patients to provide information on different admissions.

The study recruited 353 patients (29 female) with a total of 404 admissions age (mean±sd) 69±9, median forced expiratory volume in one second (FEV₁) 31% of predicted and mean partial pressure of oxygen (P_{O₂}) 63±13 mmHg. Of these, 28% had not received an influenza vaccination; a high number (86%) did not attend rehabilitation programmes; 28% of patients with P_{O₂} ≤55 mmHg were not using long-term oxygen therapy (LTOT); among LTOT users, 18% used it <15 h a day; 43% of the total failed in some of the essential inhaler manoeuvres; 26% were current smokers; 21% of noncurrent smokers were exposed to passive smoking at home; current occupational exposure was low (5%).

In summary, the authors found a moderate to high prevalence of potentially modifiable risk factors in a large representative sample of patients hospitalized for a chronic obstructive pulmonary disease exacerbation, suggesting unsatisfactory features in their management.

Eur Respir J 2000; 16: 1037–1042.

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterized by a chronic slowly progressive limitation of the airflow. As the damage is largely irreversible, the major goals of COPD management are to lessen airflow limitation, prevent and decrease symptoms, prevent and treat medical complications and improve daily living and quality of life [1]. The acute exacerbation of COPD is among the relevant events in the progression of the disease, and its occurrence has been related to the lower survival [2] and decrease in the quality of life [3] of COPD patients. Acute exacerbations are also an important cause of health expenditure, due to hospitalization, outpatient care and drug consumption [1].

Although respiratory infection is assumed to be the main risk factor for the exacerbation of COPD [4], other factors are also involved. Health education of patients, smoking cessation, pulmonary rehabilitation, good nutritional status, and early medical intervention are all considered helpful in preventing exacerbations [5]. Information concerning the extent to which COPD patients are satisfactorily managed

with regards these factors, although likely to show strong local variations, is relevant for the formulation of general COPD guidelines. However, the authors were only able to find one descriptive study [6] assessing the prevalence of factors such as medical treatment, long-term oxygen therapy (LTOT), influenza vaccination and pulmonary rehabilitation in patients hospitalized for COPD. This study included a small number of patients (n=80), recruited from one hospital only, and covered a period of no more than 8 weeks. The lack of knowledge about both the aetiological importance of some putative risk factors and the effectiveness of their modification, in terms of reducing COPD admissions, may have favoured an insufficient attention to this issue.

The EFRAM project was aimed at both the assessment of the prevalence of plausible risk factors of COPD exacerbation in a cross-sectional survey of patients hospitalized for this reason, and the identification of risk factors in a case-case design. The present study reports prevalence rates of potentially modifiable risk factors, using a large

*Respiratory and Environmental Health Research Unit, IMIM, Barcelona, [†]Dept of Pneumology, Hospital del Mar, Barcelona, [‡]Dept of Pneumology, Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, [¶]Dept of Pneumology, Hospital Clínic i Provincial de Barcelona, Barcelona, [#]Dept of Pneumology, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, [‡]Dept of Experimental and Health Sciences, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, Spain.

Correspondence: J.M. Antó, Respiratory and Environmental Health Research Unit, Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM) Universitat Pompeu Fabra, Doctor Aiguader 80, E-08003-Barcelona, Catalonia, Spain. Fax: 34 32213237

Keywords: Chronic obstructive pulmonary disease, exacerbation, prevalence, risk factors

Received: December 28 1999
Accepted after revision July 28 2000

This study was supported in part by grants from Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica (n 5/34/96), and Generalitat de Catalunya-CIRIT 1999SGR 00241, J. Garcia-Aymerich has a fellowship from Instituto de Salud "Carlos III" (n exp. 97/4365).

sample of COPD patients admitted for an exacerbation of the disease, over a 1-yr period.

Methods

Design and subjects

A cross-sectional study, with systematic sampling of one out of two patients hospitalized or remaining in the emergency room for at least 18 h for an exacerbation of COPD, in four tertiary national health service hospitals in the Barcelona area over 1 yr (May 1 1997-April 30 1998) was performed.

The COPD diagnosis was obtained from the diagnostic section of the pneumology ward lists. The ward pneumologist's diagnosis was based on the anamnesis (current symptoms and medical history) and, when available, on the results of previous pulmonary function tests, following the European Respiratory Society (ERS) guidelines [1]. On admission, the first diagnosis of all the subjects was the exacerbation of COPD. The exclusion criteria were: 1) mentally unable to answer a questionnaire; 2) severe comorbidity; 3) transtracheal catheter; 4) living outside of the province of Barcelona. During recruitment, the patients excluded were replaced by those of the one in two system who had not been initially included. After the recruitment phase, three admissions were excluded because of a forced expiratory volume in one second (FEV₁)/forced vital capacity ratio (FVC) >88%, 17 admissions for positive bronchodilator tests and one admission for a further diagnosis of pulmonary fibrosis. Nonresponders were not replaced and certain information was obtained from their medical records.

The protocol was approved by the Ethics Committees of the participating hospitals, and written informed consent was obtained from all the patients.

Measures

During hospitalization, patients were asked to complete a long questionnaire and anthropometric measurements were made. At least three months after hospitalization, and during a clinically stable period of COPD, patients performed a spirometric test and provided arterial blood to measure gas tensions. Neither spirometry or blood gases were repeated if the results were already available from the three months prior to hospitalization, during a period of clinical stability.

Information about potentially modifiable risk factors of COPD exacerbation was obtained by an extensive bibliographic search (Medline and The Cochrane Library) for "COPD" and "exacerbation/admission/hospitalization". Certain known risk factors for the exacerbation of COPD were found: no influenza vaccination [7] and high air pollution exposure [8]. In addition, other factors were found, related to the poor progress of the disease, that could be considered potential risk factors for exacerbation: no respiratory rehabilitation [9], underprescription of LTOT and noncompliance with it [10, 11], current [12] and passive [13] smoking and occupational exposure [14]. Other potentially relevant factors as suggested by members of the study group were: poor inhaler manoeuvres, no

pneumococcal vaccination, consumption of alcohol and sedatives, and no physical activity.

Sociodemographic data, and a list of 11 chronic conditions, were obtained from questions used in health surveys in Barcelona [15]. Socioeconomic status was assigned according to occupation, using an adapted version of the British Registrar General's Social Classes [16]. Dyspnoea before exacerbation was assessed retrospectively with the Borg scale [17]. Factors related to health services were as follows: characteristics and content of visits to the physician monitoring the disease, number of hospitalizations and emergency and doctor's visits during the previous year, current pharmacological treatment, LTOT, influenza and pneumococcal vaccination and pulmonary rehabilitation. For most of these, an *ad hoc* questionnaire was developed which was piloted for understanding and feasibility. Influenza and pneumococcal vaccinations were self-reported by the patient and taken from the vaccination card, whenever available. Rehabilitation was defined as when the patient reported doing rehabilitation exercises or respiratory gymnastics, including blowing up balloons or balls. Underprescription of LTOT was defined as when the patient had $PO_2 < 55$ mmHg and did not use LTOT. Noncompliance with LTOT was defined as when the patient reported using it <15 h a day. Other exposures included: active and passive smoking [18], occupational pollution exposure [18], alcohol consumption [15], sedative consumption and physical exercise. Current smokers were defined as those who had smoked during the month prior to hospitalization. Passive smoking was defined as when "somebody" smoked regularly in the patient's house. Occupational exposure was defined as a positive answer to the question, "Do you work exposed to vapours, gas, dust or fumes?". No physical activity was defined as when the patient did not walk, climb stairs, do any other physical exercise or attend respiratory rehabilitation. Inhaler compliance was measured with inhaler-specific checklists [19], and the three items considered essential for metered dose inhalers (MDI) were: "shaking before use", "inhaling slowly while simultaneously activating the canister" and "inhaling slowly throughout discharge" [19]. Physical examination included weight, height and tricipital skin-fold thickness. The clinical register of the hospital revealed whether or not this was the first time the patient was admitted for COPD.

Spirometry and the bronchodilator test were performed using standard techniques [20]. Reference FEV₁ values were obtained from selected volunteers from the Barcelona area [21]. The severity of COPD was staged according to American Thoracic Society guidelines [22], selected *a posteriori* because ERS cut-off points did not discriminate in the present study sample. Blood gas tensions were measured breathing room air. Cut-off points for PO_2 were taken from indications for LTOT administration of COPD guidelines [1, 22].

Statistical analysis

Sample size estimations suggested that 452 episodes would have to be recruited to obtain prevalence rates of 50% with a precision of $\pm 5\%$, accepting an alpha risk of 0.05 for a two-sided test, and anticipating a nonresponse rate of 15%. Bearing in mind the number of COPD

discharges in the four hospitals in 1996 (n~1400), systematic sampling of one out of two COPD admissions was decided upon. Patients were allowed to enter the study as many times as they were hospitalized during the study period.

A comparison of responses and nonresponses was made with an unpaired t-test (for quantitative variables of normal distribution), Wilcoxon test (for quantitative variables of non-normal distribution) or Chi-squared (for qualitative variables). In order to allow the patients with more than one admission to provide information on the different admissions, the generalized estimating equation (GEE) method, with an unstructured correlation matrix to allow for within-individual correlation, was used [23]. Moreover, this method provides individual-based proportions, a more interpretable result than episode-based proportions. Proportions and 95% confidence intervals (95% CI) of modifiable known or potential risk factors of exacerbation were calculated from logistic regression estimates, adjusting for sex, age, marital status and level of education. A comparison between categories of variables in the logistic model was carried out with the Wald test. The analysis was performed with Stata, release 5.0 (StataCorp, College Station, TX, USA).

Results

Table 1, shows the demographic and clinical characteristics of the study sample. A total of 492 eligible episodes were approached, from which 404 (353 patients) accepted to participate. The reasons for nonresponse (n=88 admissions (78 patients), 18% of total) were: 79 refusals, two discharges before the interview and seven deaths. Nonresponders (table 1) did not differ in terms of the number of admissions, sex, age, length of hospital

stay and percentage of predicted FEV₁, from responders, although the proportion that were married was lower and they had less comorbidity. Regarding risk factors, there was no difference in current smoking, alcohol intake or influenza vaccination between responders and nonresponders, but the nonresponders used more LTOT (51% versus 33%, p=0.004). For 63 admissions (61 patients) spirometric data was not available (because the patients had died, dropped out, could not perform the test or were clinically unstable all the time). These patients had less comorbidity (79% versus 92%, p=0.004) than patients who had performed spirometric tests, but no difference was found in the remaining variables.

Most of the risk factors showed moderate to high prevalence (table 2). The most frequent risk factors were no rehabilitation (86%) and failures with the MDI manoeuvre (43%). Current occupational exposure (5%) and noncompliance with LTOT (18%) were less common. The frequency of current smokers was lower in females when compared to males (10% versus 27%, p=0.038). Stratifying age in tertiles (<65 yrs; 65–73 yrs; >73 yrs), the youngest group made less mistakes with inhaler manoeuvres (32% versus 48% and 48%, p=0.018) and a trend was observed with regards active smoking (40%, 29% and 11%, p<0.0005). After adjusting for sex and age, the only difference between married and unmarried (single, widowed or divorced) subjects, was in terms of inhaler manoeuvres in married subjects (37% of some mistake versus 57%, p=0.002). The same was true for patients with at least primary education with respect to those who had received less than primary education (32% versus 51%, p<0.0005). No difference was found in the prevalence of risk factors between subjects who belonged to high (I-III) or low (IV-V) socioeconomic status, or between patients hospitalized for the first time for COPD

Table 1. – Characteristics of patients hospitalized by chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbation in the Barcelona area during May 1997–April 1998

	Responders			Nonresponders	p-value*
	Males	Females	Total	Total	
Subjects n	324	29	353	78	
Number of admissions					
1	284 (88)	26 (90)	311 (88)	70 (90)	0.593
2	34 (10)	3 (10)	37 (10)	6 (8)	–
>2	6 (2)	–	6 (2)	2 (2)	–
Males			324 (92)	71 (91)	0.826
Age yrs	69±9	72±10	69±9	71±8	0.067
Married	250 (77)	8 (28)	258 (73)	42 (54)	0.001
Current workers	22 (7)	2 (7)	24 (7)	–	–
Less than primary education	187 (58)	20 (69)	207 (58)	–	–
Socioeconomic status IV or V	232 (72)	23 (79)	255 (72)	–	–
Admissions n	372	32	404	88	
Length of hospital stay	9 (6–14)	11 (6–19)	9 (6–14)	8 (5–15)	0.131
At least one coexisting chronic condition [†]	331 (89)	31 (97)	362 (90)	60 (75)	0.000
Percentage of predicted FEV ₁	30 (23–39)	43 (33–46)	31 (23–41)	31 (23–41)	0.920
PO ₂ mmHg	63±13	60±14	63±13	–	–
Dyspnoea score	3.7±2.2	3.2±2.3	3.7±2.2	–	–
Hospitalizations for COPD [#]	1.9±2.4	2.1±3.2	1.9±2.5	–	–
Body mass index kg·m ⁻²	25.6±4.6	30.6±8.0	26.0±5.1	–	–

Data are presented as n (%), mean±SD or median (interquartile range). *: comparison between responders and nonresponders; †: 8 missing values in nonresponders; #: data includes hospitalizations in the last year. FEV₁: forced expiratory volume in one second; PO₂: partial pressure of oxygen. T-test for age; Wilcoxon test for length of hospital stay and FEV₁; and Chi-squared for number of admissions, sex, marital status and coexisting chronic conditions.

and those with previous admissions for COPD, or between admissions in winter (October-March) and summer (April-September). After adjusting for sex, age, marital status and level of education, current smoking was less frequent in the more severe group of patients (table 2). Apart from that, no other differences were found between the different groups of severity or the group with no spirometric readings. With respect to the prevalence of other potential risk factors of exacerbation, 97% of individuals had not received pneumococcal vaccination, 16% reported no physical activity, 32% and 15% respectively consumed alcohol and sedatives in the previous month, after adjusting for sex, age, marital status and level of education.

Other information regarding the patient's attitude and the doctor's advice was obtained. Ninety-two per cent of current smokers had at some time tried to stop or cut down. Although 95% of current smokers had been advised in the past year not to smoke by their principal physician only 36% reported receiving advice about the best way to stop smoking. With respect to the methods that could be employed, only 17% received information about nicotine replacement therapy, 13% about smokers groups and 20% about specialized services. Only half of the patients reported that their physicians had recommended that they should not be exposed to smoking at home. Of the 28% of subjects with underprescription of LTOT, 21 subjects (88%) had previously been admitted for COPD, and 10 (42%) currently smoked. MDI was the most frequently used bronchodilator device in the study sample (88% versus 1% Accuhaler® and 12% Turbohaler®). Although 85% of subjects reported having been taught inhaler manoeuvres at their first visit to the physician, and 80% rechecked at each of the following visits, 43% of them had failed to adequately perform some of the essential MDI manoeuvres, while only 16% failed to adequately perform some of the essential Turbohaler® manoeuvres.

Discussion

A high prevalence of several modifiable risk factors was found, such as "no rehabilitation" and poor inhaler manoeuvres, in patients hospitalized for COPD exacerbation. Other factors, such as no influenza vaccination, underprescription of LTOT and smoking, showed a

moderate level of prevalence, likewise important for their potential harmful effects.

The overall influenza vaccination rate for the group of exacerbated COPD patients was 72%, higher than the 40% found by POOLE *et al.* [6] in a similar group of patients, it was also similar to the 70% found in other population-based studies of chronic respiratory patients [7]. Many guidelines for COPD recommend influenza vaccination, as it protects against hospitalization and death in chronic respiratory patients [7].

The number of patients found to be attending pulmonary rehabilitation programmes was 14%, a level which falls between the 5–8% found in Switzerland [24] and the 24% in New Zealand [6]. If the criteria of the COPD guidelines were applied to recommend rehabilitation [1, 22] to the patients in the study, >90% should have been included in a rehabilitation programme. Although the direct effect of respiratory rehabilitation on the use of the health services remains controversial, it has been found to be effective in reducing dyspnoea and improving the quality of life [9]. The low rate of rehabilitation is due to the lack of provision in the study hospitals during the recruitment year. Currently, only one of four hospitals is systematically offering a short programme of muscular training for COPD patients after the admission. In the current context of cost-containment, the lack of evidence with regards the effectiveness of rehabilitation, until recently [9], and the limited evidence on its cost-effectiveness for COPD patients [25], is in favour of the argument that rehabilitation programmes for COPD are not offered frequently enough.

The prevalence of current smoking was 26%, slightly lower than the 33% [6] or 34% [26] reported by other studies on COPD patients hospitalized for exacerbation, but it is still a high proportion considering the consequences. Stopping smoking is the main treatment for COPD [1, 22], and the patients that do not succeed will see their FEV₁ decreasing at a faster rate [12]. In addition, it was found that 21% of noncurrent smokers were exposed to passive smoking at home, which is likely to be harmful, although the effect of passive smoking on patients suffering from COPD has not been assessed [13]. Overall, the authors found that little specific advice about methods for quitting active or avoiding passive smoking is given by the physician, something which must be addressed, considering that it is currently being recommended for all health

Table 2. – Prevalence of risk factors, by severity of the disease (American Thoracic Society classified stages), adjusted for sex, age, marital status and level of education

	Total (353/404)*	FEV ₁ ≥50% (41/42)	FEV ₁ =35–49% (73/81)	FEV ₁ <35 (178/218)	Missing FEV ₁ (61/63)
No influenza vaccination	28 (24–33)	28 (16–43)	26 (17–36)	29 (23–35)	28 (18–40)
No rehabilitation in the last year	86 (82–89)	94 (83–98)	90 (81–95)	84 (78–88)	86 (75–93)
No LTOT when PO ₂ ≤55 mmHg	28 (20–39)		50 (17–83)	26 (17–38)	
LTOT <15 h·day ⁻¹	18 (13–25)	34 (11–67)	23 (9–48)	13 (8–21)	35 (17–60)
Fail essential inhaler manoeuvres (MDI)	43 (38–48)	48 (30–66)	36 (25–48)	43 (36–50)	47 (33–61)
Current smoking	26 (22–31)	33 (20–50)	31 (22–43)	17 (13–23) [†]	30 (19–43)
Passive smoking in noncurrent smokers [†]	21 (17–26)	26 (13–46)	19 (11–32)	19 (14–26)	25 (14–40)
Current occupational pollution exposure	5 (3–8)	2 (0–12)	1 (0–4)	0 (0–2)	1 (0–6)

Data presented as prevalence (95% confidence interval). *: Number of individuals/admissions; †: 90% of whom are exsmokers; †: p=0.004 in comparison to the groups of moderate and mild disease; -: not possible to calculate due to small sample size; FEV₁: forced expiratory volume in one second; LTOT: long-term oxygen therapy; MDI: metered dose inhalers.

professionals to give advice on nicotine replacement therapy to all smokers at every opportunity [27].

The indications for LTOT for COPD patients are well established [1, 22]. Patients who need LTOT but do not use it will have a poorer survival rate than those correctly treated [10, 11]. In Catalunya, a great effort has been devoted to improve LTOT prescription [28], but yet a moderate rate of underprescription was found in this study (28%), which shows that there is a need to improve hospital and outpatient management schemes. In the present sample, LTOT noncompliance was found to be ~20%, lower than the 44% [29] or 55% [30] reported by other studies that measured compliance from the concentrator counter. The most likely explanation for the difference is that self-reported habits in this study could result in an increased compliance rate being recorded.

Of the patients, 43% failed in some of the essential MDI manoeuvres, this was lower than the 76% found by VAN DER PALEN *et al.* [19] in COPD patients attending an outpatient department. Other studies found a high prevalence of noncompliance with MDI in COPD [31] or asthmatic [32] patients, and even in medical personnel [33]. This, together with the fact that a high proportion of the patients in the present study reported having been taught the inhaler manoeuvre (and rechecked), and that there are less mistakes made with dry powder devices than with MDI, could suggest that the problem is inherent to the MDI, rather than related to the patients or physicians. Other bronchodilator devices are more expensive, but their prescription should be considered if the correct deposition of the bronchodilator in the lungs is to be ensured.

Although current exposure to occupational pollution was low (5%), partly due to the low numbers currently working (7% of total), whether the patients were taking protective measures in the workplace would need to be assessed, as per the ERS guidelines recommendations [1], and the measures of social protection available also need to be considered.

One of the limitations of the present study is that the inclusion of the various risk factors of COPD exacerbation was not based on a systematic critical appraisal of the literature. For this reason, a substantial part of the discussion provides a narrative review of the available literature. Although the authors see their approach as appropriate in the context of the current knowledge, it is clear that more research is needed concerning the nature and importance of the determinants of COPD exacerbations. The present study was hospital-based both because its feasibility and the economic importance of COPD admissions. However, its results should be interpreted with caution and not generalized to the whole COPD population. A risk factor of hospitalization in exacerbated COPD patients will always be more prevalent in a hospital based sample than in a community-based sample the difference between both prevalences being a function of the magnitude of the relative risk. Although further studies in community-based samples of COPD patients are needed, the results strongly suggest that COPD patients in general are not sufficiently well managed and that there is a large potential for improvement.

A degree of nonresponse (selection) bias is probably present, although the participation rate was 82%, higher than in other studies on hospitalized COPD patients requested to answer a questionnaire [6, 34]. The lower

prevalence of coexisting chronic conditions in nonresponders could be explained by the fact that there was no data in the medical record about the milder diseases that were asked about in the questionnaire (*e.g.* rheumatism or headaches). The higher prevalence of LTOT amongst the nonresponders may suggest that these patients have a more severe disease, although no differences in FEV₁ were found. The authors opinion is that nonresponse has not led to a biased prevalence. The lack of lung function tests for some patients could be seen as a problem of misclassification, as some non-COPD subjects could have been included. However, only 5.5% of all episodes with spirometry performed were excluded due to either a FEV₁/FVC ratio >88% or a positive bronchodilator test. If this 5.5% level was applied to episodes without spirometric values (*n*=62), only three of them would have been excluded. Moreover, the comparison between patients with performed tests and those without, only showed differences in the proportion of comorbidities, and no other differences were found in sociodemographic or clinical variables or in the prevalence of risk factors. In the authors view, if there is some misclassification, it has very little impact on the prevalence rates.

It may be argued that the present results are merely a reflection of local practices and therefore, cannot be generalized. However, as shown in the discussion, a moderate to high prevalence for most of the risk factors considered has been observed in many different areas. Even if some of the observed results are only local, the description and understanding of local variations in other fields of healthcare have proved to be a very successful research approach [35].

To conclude, a moderate to high prevalence of potentially modifiable risk factors in a large representative sample of patients hospitalized for a COPD exacerbation was found, suggesting unsatisfactory features in their management. For those factors with well established relevance in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation, more effort in monitoring and improving patterns of care is needed. For some of the factors suspected to be relevant for chronic obstructive pulmonary disease exacerbation, the high prevalence rates reported in the study reveal the need to investigate their true impact on its exacerbation.

EFRAM investigators. J. Alonso, J.M. Antó (Principal Investigator), J. Garcia-Aymerich and J. Sunyer (Respiratory and Environmental Health Research Unit, IMIM, Barcelona); E. Barreiro and M.A. Félez (Dept of Pneumology, Hospital del Mar, Barcelona); J. Escarabill, E. Farrero and M.J. Redondo (Dept of Pneumology, Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat); R.M. Marrades, N. Soler and A. Torres (Dept of Pneumology, Hospital Clínic i Provincial de Barcelona, Barcelona); G. Bonel, J. Izquierdo, E. Monsó and J. Morera (Dept of Pneumology, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona).

Acknowledgements. The authors would like to thank M. Macharé, M. Maresma, A. Martín, M.J. Rodríguez, S. Alonso, R. Reinón, R. Pedreny, N. Soler and A. Roig for their help in the fieldwork, and X. Basagaña for his statistical counselling.

References

1. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, *et al.* Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1995; 8: 1398-1420.
2. Connors AF, Dawson NV, Thomas C, *et al.* Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 959-967.
3. Seemungal TAR, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1418-1422.
4. Fagon JY, Chastre J. Severe exacerbations of COPD patients: the role of pulmonary infections. *Semin Respir Infect* 1996; 11: 109-118.
5. Madison JM, Irwin RS. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1998; 352: 467-473.
6. Poole PJ, Bagg B, Brodie SM, Black PN. Characteristics of patients admitted to hospital with chronic obstructive pulmonary disease. *N Z Med J* 1997; 110: 272-275.
7. Nichol KL, Baken L, Nelson A. Relation between influenza vaccination and outpatient visits, hospitalisation, and mortality in elderly persons with chronic lung disease. *Ann Intern Med* 1999; 130: 397-403.
8. Anderson HR, Spix C, Medina S, *et al.* Air pollution and daily admissions for chronic obstructive pulmonary disease in 6 European cities: results from the APHEA project. *Eur Respir J* 1997; 10: 1064-1071.
9. 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.
10. Medical Research Council. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet* 1981; 1: 681-686.
11. Nocturnal Oxygen Therapy Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxaemic chronic obstructive lung disease. A clinical trial. *Ann Intern Med* 1980; 93: 391-398.
12. Fletcher CM, Peto R, Tinker C. The natural history of chronic bronchitis and emphysema. Oxford University Press, New York, 1996.
13. Coultas DB. Passive smoking and risk of adult asthma and COPD: and update. *Thorax* 1998; 53: 381-387.
14. Becklake MR. Occupational exposures: evidence for a causal association with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: S85-S91.
15. Alonso J, Antó JM. Enquesta de Salut de Barcelona 1986. Ajuntament de Barcelona. Barcelona, 1989.
16. Alvarez-Dardet C, Alonso J, Domingo A, Regidor E. La medición de la clase social en Ciencias de la Salud. SG Editores, Barcelona, 1995.
17. Borg GAV. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982; 14: 377-381.
18. Burney PGJ, Luczynska C, Chinn S, Jarvis D. The European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* 1994; 7: 954-960.
19. Van der Palen J, Klein JJ, Kerkhoff AHM, Van Herwaarden CLA. Evaluation of the effectiveness of four different inhalers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1995; 50: 1183-1187.
20. Grupo de trabajo de la SEPAR para la práctica de la espirometra en clínica. Normativa para la espirometría forzada. Ed. Doyma, Barcelona, 1985.
21. Roca J, Sanchis J, Agusti-Vidal A, *et al.* Spirometric reference values from a Mediterranean population. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1986; 22: 217-224.
22. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: S77-S120.
23. Diggle P, Liang K, Zeger SL. Analysis of longitudinal data. New York, Oxford Science Publications, 1994; pp. 143-145.
24. Büchi S, Villiger B, Sensky T, Schwars F, Wolf C, Buddeberg C. Psychosocial predictors of long-term success of in-patient pulmonary rehabilitation of patients with COPD. *Eur Respir J* 1997; 10: 1272-1277.
25. Goldstein RS, Gort EH, Guyatt GH, Feeny D. Economic analysis of respiratory rehabilitation. *Chest* 1997; 112: 370-379.
26. Kessler R, Faller M, Fourgaut G, Menecier B, Weitzenblum E. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 158-164.
27. Raw M, McNeill A, West R. Smoking cessation guidelines for health professionals. A guide to effective smoking cessation interventions for the health care system. *Thorax* 1998; 53: S1-S19.
28. Granados A, Escarrabill J, Borràs JM, Sánchez V, Jovell AJ. Utilización apropiada y efectividad: la oxigenoterapia crónica domiciliaria en Cataluña. *Med Clin (Barc)* 1996; 106: 251-253.
29. Morrison D, Skwarski K, MacNee W. Review of the prescription of domiciliary long-term oxygen therapy in Scotland. *Thorax* 1995; 50: 1103-1105.
30. Pépin JL, Barjhoux CE, Deschaux C, Brambilla C, ANTADIR. Long-term oxygen therapy at home. Compliance with medical prescription and effective use of therapy. *Chest* 1996; 109: 1144-1150.
31. Corden ZM, Bosley CM, Rees PJ, Cochrane GM. Home nebulized therapy for patients with COPD: patient compliance with treatment and its relation to quality of life. *Chest* 1997; 112: 1278-1282.
32. Larsen JS, Hahn M, Ekholm B, Wick KA. Evaluation of conventional press-and-breathe metered-dose inhaler technique in 501 patients. *J Asthma* 1994; 31: 193-199.
33. Hanania NA, Wittman R, Kesten S, Chapman KR. Medical personnel's knowledge of and ability to use inhaling devices. *Chest* 1994; 105: 111-116.
34. Osman LM, Godden DJ, Friend JAR, Legge JS, Douglas JG. Quality of life and hospital re-admission in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997; 52: 67-71.
35. Wennberg J, Gittelsohn A. Small area variations in health care delivery. *Science* 1973; 182: 1102-1108.

Risk Factors for Hospitalization for a Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation

EFRAM STUDY

JUDITH GARCIA-AYMERICH, EDUARD MONSÓ, RAMON M. MARRADES, JOAN ESCARRABILL, MIQUEL A. FÉLEZ, JORDI SUNYER, JOSEP M. ANTÓ, and the EFRAM Investigators

Respiratory and Environmental Health Research Unit, Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM), Barcelona; Department of Pneumology, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona; Department of Pneumology, Hospital Clínic i Provincial de Barcelona, Barcelona; Department of Pneumology, Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat; Department of Pneumology, Hospital del Mar, Barcelona; and Department of Experimental and Health Sciences, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, Spain

Although exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is important in terms of health and costs, there is little information about which are the risk factors. We estimated the association between modifiable and nonmodifiable potential risk factors of exacerbation and the admission for a COPD exacerbation, using a case-control approach. Cases were recruited among admissions for COPD exacerbation during 1 yr in four tertiary hospitals of the Barcelona area. Control subjects were recruited from hospital's register of discharges, having coincided with the referent case in a previous COPD admission but being clinically stable when the referent case was hospitalized. All patients completed a questionnaire and performed spirometry, blood gases, and physical examination. Information about potential risk factors was collected, including variables related to clinical status, characteristics of medical care, medical prescriptions, adherence to medication, lifestyle, quality of life, and social support. A total of 86 cases and 86 control subjects were included, mean age 69 yr, mean FEV₁ 39% of predicted. Multivariate logistic regression showed the following risk (or protective) factors of COPD hospitalization: three or more COPD admissions in the previous year (odds ratio [OR] 6.21, $p = 0.008$); FEV₁ (OR 0.96 per percentual unit, $p < 0.0005$); underprescription of long-term oxygen therapy (LTOT) (OR 22.64, $p = 0.007$); and current smoking (OR 0.30, $p = 0.022$). Among a wide range of potential risk factors we have found that only previous admissions, lower FEV₁, and underprescription of LTOT are independently associated with a higher risk of admission for a COPD exacerbation.

Keywords: COPD; exacerbation; hospitalization; risk factors; case-control

(Received in original form June 1, 2000 and in revised form May 21, 2001)

Supported in part by grants from Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica (5/34/96), and Generalitat de Catalunya-CIRIT 1999SGR 00241.

J. Garcia-Aymerich has a fellowship from Instituto de Salud "Carlos III" (97/4365).

The EFRAM investigators are: Josep M. Antó (Principal Investigator), Judith Garcia-Aymerich and Jordi Sunyer from the Respiratory and Environmental Health Research Unit, IMIM, Barcelona; Jordi Alonso from the Health Services Research Unit, IMIM, Barcelona; Esther Barreiro and Miquel A. Félez from the Department of Pneumology, Hospital del Mar, Barcelona; Joan Escarrabill, Eva Ferrero, and M^o José Redondo from the Department of Pneumology, Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat; Ramon M. Marrades, Néstor Soler, and Antoni Torres from the Department of Pneumology, Hospital Clínic i Provincial de Barcelona, Barcelona; Glòria Bonet, José Izquierdo, Eduard Monsó, and Josep Morera from the Department of Pneumology, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona.

Correspondence and requests for reprints should be addressed to Dr. Josep M. Antó, Respiratory and Environmental Health Research Unit, Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM), Doctor Aiguader 80, E-08003-Barcelona, Catalonia, Spain. E-mail: jmanto@imim.es

This article has an online data supplement, which is accessible from this issue's table of contents online at www.atsjournals.org

Am J Respir Crit Care Med Vol 164, pp 1002-1007, 2001

Internet address: www.atsjournals.org

The exacerbation is an important event in the progression of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), because it leads to increased mortality (1) and further impairment of quality of life (2), both involving high economic cost (3, 4). Respiratory infections are suggested as the main cause of COPD exacerbation (5), but other factors have been related to this event. Daily wheeze and bronchitic symptoms (2) contributed to a higher frequency of exacerbations in a series of patients with COPD. Regarding physiologic parameters, muscle weakness was associated with high use of health services for COPD exacerbation in a case-control study (6), and gas exchange impairment and pulmonary hemodynamic worsening were predictive of hospitalization for a COPD exacerbation in another series of patients with COPD (7). FEV₁ was found to be a predictor of COPD admission in one study (8), whereas others did not find this association (6, 7, 9). Frequent past exacerbations (2) and quality of life (2, 9) have also been related to a higher frequency of exacerbations. Among external factors, influenza vaccination (10) has been shown to reduce the risk of admission whereas exposure to high levels of air pollution (11) has been related to a higher risk of COPD admission.

The role of other modifiable potential risk factors has hardly been studied. Pneumococcal vaccination reduces the risk of pneumococcal pneumonia (12), and respiratory rehabilitation relieves dyspnea and improves control over COPD (13), but their effects on exacerbation are not consistent among studies (12, 14). The role of smoking has only been addressed in one study (7) that found no differences in admission between current smokers and noncurrent smokers. Inhaled corticosteroids reduced the rate of exacerbations in a recent trial (15) and their severity in a smaller one (16), but another large trial did not find differences in the number of exacerbations between treated and placebo group (17). Long-term oxygen therapy (LTOT) (18, 19) is associated with better survival of patients with COPD but has not been studied in relation to COPD exacerbation.

The understanding of the relevant determinants of COPD exacerbation is still insufficient. All the mentioned studies but one (7) have been mainly focused on one single factor, without considering that the observed associations could be dependent on other determinants. In addition, several potential risk factors of exacerbation, such as adherence to medication, social support, physical activity, or type of physician, have not been previously investigated. Therefore, we estimated the association between hospitalization for a COPD exacerbation and a wide range of potential risk factors, both modifiable and nonmodifiable, after adjusting for socio-demographic and clinical factors, using a case-control approach.

METHODS

Design and Subjects

We performed a case-control study in the framework of a cross-sectional study (20). For the cross-sectional study, a systematic sample of one out of two patients hospitalized for a COPD exacerbation in four tertiary hospitals in the Barcelona area over 1 yr (from May 1, 1997 to April 30, 1998) was identified. COPD diagnosis was established by the ward pulmonologist and based on medical history, current symptoms, and available pulmonary function tests, following the European Respiratory Society (ERS) guidelines (3). An exacerbation was defined when the patient reported an increase in dyspnea, in sputum production, or sputum purulence (21). To be a case in the present case-control study, a subject from the cross-sectional study had to have had a previous COPD admission in the same hospital in the period extending from 3 mo to 5 yr earlier. The latest admission within this period was used as the referent event for selection of control subjects. A list of potential control subjects was obtained from the hospital's records of discharges, selecting patients discharged with the diagnosis of chronic bronchitis, emphysema, or COPD (International Classification of Diseases [ICD-9] codes 491, 492, or 496) from the same hospital at the time that the corresponding previous case discharge occurred (taking a range of ± 1 mo). Control subjects needed to be clinically stable during the 3 mo previous to the present exacerbation of the case. Figure 1 illustrates the cases and controls selection process, adapted from the study of Pearce and coworkers (22). Potential control subjects were interviewed by telephone until one was found eligible and accepted to participate. If no control subject was found from the list, the case was not included in the present study. After the recruitment, one case and two control subjects were excluded because of a ratio $FEV_1/FVC > 88\%$ (3), and six cases and nine control subjects were excluded owing to positive bronchodilator tests. The protocol was approved by the ethics committees of the participating hospitals, and written informed consent was obtained from all patients.

Measures

During the hospitalization cases were asked to complete a questionnaire and anthropometric measurements were made. At least 3 mo after hospitalization, and during a clinically stable period of COPD, cases performed a forced spirometric test and provided arterial blood to measure gas tensions. Control subjects completed all the tests during a visit close to the date of admission of the corresponding case.

Information about potential risk factors of COPD exacerbation was obtained through an extensive bibliographic search that has been detailed in a previous study (20). A list of all factors considered in the present analysis is shown in Table 1. Most of the content of the questionnaire was obtained from previously validated instruments, whereas some questions were developed and pilot tested. Detailed information about all variables, sources of questions, and methods for spirometry and blood gas measures is available in the Online Data Supplement.

Statistical Analysis

A logistic regression model was used to obtain the odds ratio (OR) of hospitalization between cases and control subjects, after adjusting for

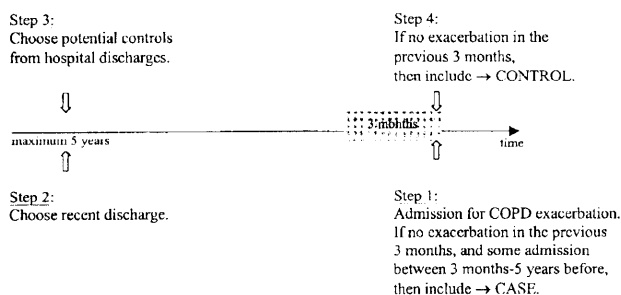


Figure 1. Selection of case and control groups. (Adapted from Reference 22 by permission.)

potential confounders. First, a univariate analysis of each variable was carried out to determine its appropriate scale to be entered in the model. Second, sociodemographic and clinical variables were assessed and those with an independent statistically significant association with admission defined the "clinical model." Third, we adjusted the association between all variables of Table 1 and admission by the variables of the clinical model. Then, a multivariate model was obtained including all variables that after adjustment for the clinical model showed a p value < 0.25 (23), plus those considered *a priori* as clinically relevant. Finally, the most parsimonious model was fitted. The analysis was performed with Stata, release 5.0 (1997; StataCorp., College Station, TX).

RESULTS

A total of 151 eligible cases were identified, but only 126 (83%) accepted to participate in the study. The reasons for non-responses ($n = 25$) were: 20 refusals, one discharge before the interview, and four deaths. A comparison of responders and nonresponders showed a higher prevalence of LTOT utilization in nonresponders, although no differences in FEV_1 , other severity markers, or prevalence of potential risk factors were found. We could select only 86 control subjects for the 126 cases, giving a total of 86 cases and 86 control subjects for the present analysis. There were no differences in sociodemographic and clinical variables between cases with ($n = 86$) and without ($n = 40$) a control (data not shown).

Table 2 shows that cases had a worse clinical status than control subjects, although almost no differences were found in sociodemographic factors. Having had three or more COPD admissions in the previous year (OR 3.82) and a lower level of percentage of predicted FEV_1 (OR 0.97 per percentual unit) were independently associated with admission for a COPD exacerbation, and constituted the clinical model.

For all factors listed in Table 1, crude and clinical model adjusted ORs were obtained, and those with a p value < 0.25 when adjusted by the clinical model are shown in Table 3. Oral corticosteroids and LTOT underprescription were found associated with an increased risk of admission, only the latter being statistically significant. Lack of influenza vaccination, LTOT utilization, LTOT overprescription, current smoking, and a better score in the physical scale of health-related quality of life were associated with a lower risk of COPD admission, although none of them achieved statistical significance. None of the remaining factors listed in Table 1 (including medical care, pneumococcal vaccination, respiratory rehabilitation, or compliance) was significantly associated with the admission.

In the final multivariate model (Table 4), having had three or more COPD admissions in the previous year, a lower level of FEV_1 , and underprescription of LTOT were all found to be risk factors of hospitalization for a COPD exacerbation independently of other variables. Moreover, current smoking was negatively associated with admission. There were no relevant differences in the results between the nonconditional and the conditional logistic regression model. Results also were very similar after excluding never-smokers ($n = 15$): three or more COPD admissions in the previous year (OR 9.63, $p = 0.005$); FEV_1 (OR 0.96 per percentual unit, $p = 0.001$); underprescription of LTOT (OR 22.08, $p = 0.009$); and current smoking (OR 0.28, $p = 0.018$). Finally, results did not substantially change when the 40 cases initially excluded for not having a referent control were included in the final nonconditional model: three or more COPD admissions in the previous year (OR 4.50, $p = 0.018$); FEV_1 (OR 0.96 per percentual unit, $p < 0.0005$); underprescription of LTOT (OR 15.62, $p = 0.014$); and current smoking (OR 0.63, $p = 0.269$).

TABLE 1. LIST OF POTENTIAL RISK (OR PROTECTIVE) FACTORS OF ADMISSION FOR A COPD EXACERBATION INCLUDED IN THE EFRAM STUDY*

Sociodemographic variables
Sex
Age
Marital status
Current working activity
Education
Socioeconomic status
Number of people living at home
Clinical variables
Number of COPD admissions in the previous year
Percentage of predicted FEV ₁
Percentage of predicted FEV ₁ /FVC ratio
P _O ₂
P _{CO} ₂
Self-reported chronic conditions
Body mass index
Medical care
Primary care reformed or not reformed
Cared by a generalist or respiratory specialist
Medical prescriptions
Medication: β_2 -agonists, anticholinergics, methylxanthines, inhaled and oral corticosteroids, and antibiotics
Influenza and pneumococcal vaccination
Respiratory rehabilitation
LTOT utilization
Appropriateness of LTOT: appropriate, underprescription, overprescription, and doubtful prescription
Compliance
Self-reported compliance with LTOT
Self-reported compliance with oral and inhaled treatment (Medication Adherence Scale [MAS] and Inhaler Adherence Scale [IAS] questionnaires)
Evaluation of metered-dose inhaler (MDI) maneuver
Lifestyle
Active smoking: current, ex, never
Passive smoking
Alcohol consumption
Sedatives consumption
Usual physical activity (metabolic equivalent tax [METs])
Other
Health-related quality of life: physical scale 12-Item Short-Form Health Survey (SF-12)
Health-related quality of life: mental scale SF-12
Mental health inventory 5-item version included in the 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36)
Difficulty to take medication
Social support

* Details about criteria to identify potential risk factors are described in a previous report (Reference 20). All the variables in the table were considered in the univariate and clinical model adjusted analysis. Only those with p value of association < 0.25 are presented in Table 3.

DISCUSSION

Despite having studied a wide range of both modifiable and nonmodifiable potential risk factors of COPD exacerbation, only a few clinical factors and one related to medical prescriptions were found to be independently associated with COPD admission. This is the first study integrating such a range of factors, and both positive and negative results deserve further consideration.

LTOT underprescription was found to be a strong independent risk factor of COPD admission. Moreover, LTOT utilization was associated with a lower risk of admission, independently of the clinical and sociodemographic variables. The Medical Research Council (MRC) study (18) did not find significant differences in the number of days spent in hospital due to exacerbations between oxygen-treated and control groups, although the investigators suggested that both groups had been much more supervised than the usual, and early detection of illness could have occurred. On the other hand, LTOT was found to be a risk factor of exacerbation in the univariate analysis of a previous study, although no association remained when adjusting for physiologic parameters, indicating that LTOT was probably a marker of severity in those

patients (7). Our results are in agreement with the better survival found in patients treated with LTOT compared with a control group both in the MRC (18) and in the Nocturnal Oxygen Therapy Trial (NOTT) (19) studies, which included only patients with severe hypoxemia (P_O₂ < 60 mm Hg and < 55 mm Hg, respectively). For COPD patients with moderate hypoxemia (56 to 65 mm Hg), one randomized controlled trial (24) did not find differences in survival among treated and control groups, but exacerbations were not studied. It could be argued against the present results that cases were more hypoxemic than control subjects because some effect of exacerbation could have remained. That would have led to a higher proportion of underprescription in cases. However, all cases in the group of underprescription had blood gases taken more than 3 mo after the exacerbation, and no significant differences were found in mean P_O₂ among cases with tests performed previously to exacerbation and those with tests performed at least 3 mo after the exacerbation (61 mm Hg versus 64 mm Hg, p = 0.46). Although in two patients the lack of LTOT prescription was likely due to current smoking, its exclusion from the model still yields a high OR for LTOT underprescription (OR 22.23, 95% confidence interval [CI] 2.27 to 217.45). It could be said that COPD is poorly managed in the

TABLE 2. ASSOCIATION BETWEEN SOCIODEMOGRAPHIC AND CLINICAL VARIABLES AND HOSPITALIZATION FOR AN EXACERBATION IN PATIENTS WITH COPD

	Cases (n = 86)	Controls (n = 86)	Univariate Model* OR (95% CI)	p	Multivariate Clinical Model† OR (95% CI)	p
Sex						
Men, n (%)	78 (91%)	78 (91%)	1.00			
Women, n (%)	8 (9%)	8 (9%)	1.00 (0.36–2.80)	1.000		
Age, yr, mean (SD)‡	70 (8)	69 (9)	1.01 (0.97–1.04)	0.678		
Marital status						
Married, n (%)	66 (77%)	56 (65%)	1.00			
Other than married, n (%)	20 (23%)	30 (35%)	0.57 (0.29–1.10)	0.095		
Working activity						
Noncurrent workers, n (%)	82 (95%)	81 (94%)	1.00			
Current workers, n (%)	4 (5%)	5 (6%)	0.79 (0.20–3.05)	0.733		
Education						
Primary or more, n (%)	35 (41%)	35 (41%)	1.00			
Less than primary, n (%)	51 (59%)	51 (59%)	1.00 (0.54–1.84)	1.000		
Socioeconomic status						
I–III, n (%)	30 (35%)	20 (23%)	1.00			
IV–V, n (%)	56 (65%)	66 (77%)	0.57 (0.29–1.10)	0.095		
Living alone						
No, n (%)	71 (83%)	75 (87%)	1.00			
Yes, n (%)	15 (17%)	11 (13%)	1.44 (0.62–3.35)	0.396		
COPD admissions in the previous year						
< 3, n (%)	73 (85%)	82 (95%)	1.00		1.00	
≥ 3, n (%)	13 (15%)	4 (5%)	3.65 (1.14–11.69)	0.029	3.82 (1.14–12.75)	0.030
Percentage of predicted FEV ₁ , mean (SD) [§]	34 (16)	43 (19)	0.97 (0.95–0.99)	0.002	0.97 (0.95–0.99)	0.002
Percentage of predicted FEV ₁ /FVC, mean (SD) [§]	44 (14)	50 (13)	0.97 (0.95–0.99)	0.013		
Po ₂ , mm Hg, mean (SD) [§]	63 (13)	70 (14)	0.96 (0.94–0.99)	0.003		
Pco ₂ , mm Hg, mean (SD) [§]	46 (10)	43 (9)	1.04 (1.01–1.08)	0.025		
Self-reported chronic conditions						
0, n (%)	11 (13%)	7 (8%)	1.00			
≥ 1, n (%)	75 (87%)	79 (92%)	0.60 (0.22–1.64)	0.323		
BMI (kg/m ²), mean (SD) [§]	25 (4)	27 (5)	0.92 (0.86–0.99)	0.023		

Definition of abbreviation: BMI = body mass index.

* Each line is a single model.

† The entire column is a single model.

‡ OR means change in risk for 1 yr in age, 1 percentual unit in both FEV₁ and FEV₁/FVC, 1 mm Hg in both Po₂ and Pco₂, and 1 kg/m² in BMI.

§ Some individuals had missing values in the following variables: FEV₁: 7 cases and 2 control subjects; FEV₁/FVC ratio: 7 and 2; Po₂: 14 and 5; Pco₂: 13 and 5; BMI: 3 and 0.

area where patients come from. However, a sustained effort has been made in Catalonia for the last 10 yr to study LTOT utilization patterns and to improve its effectiveness (25, 26).

Surprisingly, current smoking, compared with ex-smoking, was negatively associated with admission. A previous study (7) found no differences between smokers and noncurrent smokers in the risk of COPD admission. One possible explanation has been proposed by Anthonisen, who has suggested that severely ill patients with COPD spontaneously quit smoking, probably in response to their symptoms and disability, and do not do well afterwards (27). Prospective studies including a wider range of COPD severity would be helpful to clarify this issue.

Neither age nor sex was related to COPD admission, as in previous studies (2, 7, 9). Lower values of percentage of predicted FEV₁ were found associated with hospitalization for a COPD exacerbation. Some studies have reported a lack of association between this variable and COPD exacerbation or admission (6, 7, 9), whereas another has found FEV₁ to be predictive of COPD admission (8). The small number of subjects in some studies (6, 7) and the use of categorized FEV₁ instead of continuous in some analyses (7, 8) could explain these differences. Moreover, FEV₁ is one of the variables more consistently related to mortality of patients with COPD (28), which makes our results more coherent. To have three or more COPD admissions in the previous year was also found to be a risk factor of admission, as in a previous study (2). It could be argued that previous admissions is an intermediate variable and that its inclusion in the final model may lead to a

certain degree of overadjustment. However, results for the remaining factors did not change when we excluded previous admissions from the model. Low body mass index (BMI) was associated with admission in the univariate analysis, in agreement with a previous study (7), and consistently with its relation to prognosis of COPD (29).

Oral corticosteroids were related to a higher risk of admission in the crude analysis. The lack of association in the adjusted models suggests that their intake could be interpreted as a marker of disease severity. Influenza vaccination could be acting as another marker of severity, because it was associated with a higher risk of admission in the crude analysis, contrarily to expected (10), whereas it did not show any relation in the adjusted models. Physical scale of health-related quality of life was related to COPD admission in the crude analysis, as in previous studies (2, 9), and maintained an association (although nonsignificant) in the clinical model adjusted analysis (Table 3). However, when we included dyspnea in this model, the relation was lost, suggesting that the association between physical quality of life and admission was confounded by dyspnea. Unfortunately, we have only available a retrospective measure of dyspnea, which is of doubtful validity, and for this reason has not been included in the analysis.

Inhaled corticosteroids did not show an association with COPD admission, according to a previous trial (17), and in contrast with another one (15). The effects of pneumococcal vaccination and respiratory rehabilitation could not be tested because of the small number of subjects and the distribution of such factors in our sample. Other variables related to medi-

TABLE 3. INDIVIDUAL AND CLINICAL MODEL ADJUSTED ASSOCIATIONS BETWEEN RELEVANT FACTORS* AND HOSPITALIZATION FOR AN EXACERBATION IN PATIENTS WITH COPD

	Cases (n = 86)	Controls (n = 86)	Crude OR (95% CI) [†]	p	Adjusted OR (95% CI) by Clinical Model [‡]	p
Oral corticosteroids						
No, n (%)	65 (76%)	75 (87%)	1.00		1.00	
Yes, n (%)	21 (24%)	11 (13%)	2.20 (0.99–4.91)	0.053	1.98 (0.85–4.60)	0.113
Influenza vaccination						
Yes, n (%)	68 (79%)	57 (66%)	1.00		1.00	
No, n (%)	18 (21%)	29 (34%)	0.52 (0.26–1.03)	0.062	0.63 (0.30–1.33)	0.230
LTOT utilization						
No, n (%)	60 (70%)	60 (70%)	1.00		1.00	
Yes, n (%)	26 (30%)	26 (30%)	1.00 (0.52–1.92)	1.000	0.56 (0.26–1.17)	0.123
Appropriateness of LTOT [‡]						
Appropriate (Po ₂ ≤ 55 mm Hg, LTOT; Po ₂ > 60 mm Hg, no LTOT), n (%)	51 (71%)	64 (79%)	1.00		1.00	
Underprescription (Po ₂ ≤ 55 mm Hg, no LTOT), n (%)	9 (12%)	1 (1%)	11.29 (1.39–92.09)	0.024	14.66 (1.54–139.75)	0.020
Overprescription (Po ₂ > 60 mm Hg, LTOT), n (%)	5 (7%)	11 (14%)	0.57 (0.19–1.75)	0.326	0.37 (0.10–1.29)	0.117
Doubtful prescription (Po ₂ = 55–60 mm Hg), [§] n (%)	7 (10%)	5 (6%)	1.76 (0.53–5.86)	0.359	1.45 (0.40–5.24)	0.574
Smoking [†]						
Ex-smoker not exposed to passive smoking, n (%)	55 (65%)	48 (56%)	1.00		1.00	
Ex-smoker exposed to passive smoking, n (%)	11 (13%)	7 (8%)	1.37 (0.49–3.82)	0.545	1.71 (0.56–5.17)	0.343
Current smoker, n (%)	12 (14%)	23 (27%)	0.46 (0.20–1.01)	0.053	0.45 (0.19–1.05)	0.063
Never-smoker, n (%)	7 (8%)	8 (9%)	0.76 (0.26–2.26)	0.626	0.78 (0.22–2.68)	0.690
Health-related quality of life: physical scale SF-12, mean (SD)	34.9 (8.8)	38.3 (9.9)	0.96 (0.93–0.99)	0.020	0.97 (0.94–1.01)	0.104

* Variables of Table 1 with p value < 0.25. See text for explanation. Results for the remaining factors of Table 1 are available from the authors.

[†] Each line is a single model. Clinical model includes: previous COPD admissions, and FEV₁.

[‡] Some individuals had missing values in the following variables: LTOT appropriateness: 14 cases and 5 control subjects; smoking: 1 and 0; physical quality of life: 2 and 3.

[§] No information was available about the presence of pulmonary hypertension, cor pulmonale, polycythemia, or nocturnal hypoxemia.

cal care, such as the type of physician who controls the disease, were not associated with admission, this being consistent with the observed lack of association with mortality in a previous study (30). This is the first study assessing effects of poor compliance in patients with COPD, and more attention should be given to this issue even though we did not find an association with admission.

As in most epidemiologic studies, nonresponse (selection) bias can not be excluded. The comparison of responders and nonresponders among cases showed a higher prevalence of LTOT utilization in nonresponders, but information about the nonparticipating controls was not available. If the difference in LTOT utilization among responders and nonresponders of case and control groups was the same, the point estimate would go toward the null value, reinforcing our findings of LTOT being a protective factor. It is true that our results can

only be extrapolated to patients with COPD who have suffered previous COPD admissions. However, in our opinion this is not a limitation, as emphasis on the attempt to make a valid comparison yields a stronger study design than the attempt to make subjects representative. The group of patients with COPD previously admitted is not a small population, and is responsible for high health expenditure.

One additional limitation of our study is that we have not used an operational definition of COPD exacerbation. In fact, it does not exist in epidemiologic studies nor in the clinical setting (31). Other studies have also used the COPD admission as a surrogate of exacerbation (6, 7, 9). In our study, an administrative database was used *a posteriori* to classify discharge diagnosis following ICD-9 in cases, with the aim of validating COPD diagnosis. Results showed that approximately 95% of patients were classified as having chronic bronchitis, emphy-

TABLE 4. ADJUSTED RISK FACTORS* OF HOSPITALIZATION FOR AN EXACERBATION IN PATIENTS WITH COPD

	Cases (n = 69)	Controls (n = 81)	Nonconditional model OR (95% CI) [†]	p	Conditional Model OR (95% CI) [‡]	p
COPD admissions in the previous year						
< 3, n (%)	57 (83%)	77 (95%)	1.00		1.00	
≥ 3, n (%)	12 (17%)	4 (5%)	6.21 (1.60–24.07)	0.008	21.10 (1.55–288.00)	0.022
Percentage of predicted FEV ₁ , mean (SD)	33 (14)	43 (19)	0.96 (0.93–0.98)	0.000	0.93 (0.89–0.97)	0.001
Appropriateness of LTOT prescription						
Appropriate (Po ₂ ≤ 55 mm Hg, LTOT; Po ₂ > 60 mm Hg, no LTOT), n (%)	49 (71%)	64 (79%)	1.00		1.00	
Underprescription (Po ₂ ≤ 55 mm Hg, no LTOT), n (%)	9 (13%)	1 (1%)	22.64 (2.31–221.88)	0.007	26.92 (1.89–382.59)	0.015
Overprescription (Po ₂ > 60 mm Hg, LTOT), n (%)	4 (6%)	11 (14%)	0.31 (0.08–1.18)	0.086	0.96 (0.18–5.11)	0.959
Doubtful prescription (Po ₂ = 55–60 mm Hg), n (%)	7 (10%)	5 (6%)	1.71 (0.44–6.68)	0.442	6.66 (0.83–53.19)	0.074
Smoking						
Ex-smoker not exposed to passive smoking, n (%)	44 (64%)	45 (55%)	1.00		1.00	
Ex-smoker exposed to passive smoking, n (%)	9 (13%)	7 (9%)	1.81 (0.54–6.08)	0.335	2.89 (0.53–15.75)	0.219
Current smoker, n (%)	10 (14%)	22 (27%)	0.30 (0.11–0.84)	0.022	0.20 (0.04–0.94)	0.042
Never smoker, n (%)	6 (9%)	7 (9%)	0.90 (0.23–3.58)	0.883	0.72 (0.12–4.17)	0.712

* The most parsimonious multivariate model.

[†] The entire column is a single model.

[‡] Nine concordant pairs (18 individuals) are dropped.

sema, or COPD. In addition, patients excluded owing to high FEV₁/FVC ratio according to ERS criteria (3) meant only 1% of cases and 2% of controls. Therefore, misclassification, if any, is likely to be small and nondifferential. The exclusion of patients with a positive bronchodilator test could be argued, owing to the possible existence of bronchodilator reversibility in some patients with COPD. This exclusion criterion sought to avoid the inclusion of patients whose primary diagnosis could be asthma, because of potential differences between asthma and COPD in some of the variables examined, such as medical treatment or compliance. However, we must keep in mind that the interpretation of our results needs to be limited to COPD patients with negative bronchodilator test.

In summary, among a wide range of potential risk factors we have found that only previous admissions, lower FEV₁, and underprescription of LTOT are independently associated with a higher risk of admission for a COPD exacerbation. Caution is needed in the interpretation of these results, as the case-control approach should be followed by longitudinal studies. Further confirmation of such negative findings would suggest that the risk of exacerbation in patients with severe COPD is not affected by the studied factors, and that, possibly, most of the risk will be attributable to respiratory infections.

Acknowledgment: The authors thank Marta Macharé, Milors Maresma, Ana Martín, M^a José Rodríguez, Sandra Alonso, Rosa Reinón, Roser Pedreny, Núria Soler, and Angela Roig for their help in the fieldwork.

References

- Connors AF, Dawson NV, Thomas C, Harrel FE Jr, Desbiens N, Fulkerson WJ, Kussin P, Bellamy P, Goldman L, Knaus WA. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:959-967.
- Seemungal TAR, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1418-1422.
- Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J, Howard P, Yernault JC, Decramer M, Higenbottam T, Postma DS, *et al.* Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1995;8:1398-1420.
- American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(Suppl):S77-S120.
- Fagon JY, Chastre J. Severe exacerbations of COPD patients: the role of pulmonary infections. *Semin Respir Infect* 1996;11:109-118.
- Decramer M, Gosselink R, Troosters T, Verschueren M, Evers G. Muscle weakness is related to utilization of health care resources in COPD patients. *Eur Respir J* 1997;10:417-423.
- Kessler R, Faller M, Fourgaut G, Mennecier B, Weitzenblum E. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:158-164.
- Collet JP, Shapiro P, Ernst P, Renzi T, Ducruet T, Robinson A, the PARI-IS Study Steering Committee and Research Group. Effects of an immunostimulant agent on acute exacerbations and hospitalizations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1719-1724.
- Osman LM, Godden DJ, Friend JAR, Legge JS, Douglas JG. Quality of life and hospital re-admission in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997;52:67-71.
- Nichol KL, Baken L, Nelson A. Relation between influenza vaccination and outpatient visits, hospitalisation, and mortality in elderly persons with chronic lung disease. *Ann Intern Med* 1999;130:397-403.
- Anderson HR, Spix C, Medina S, Schouten JP, Castellsague J, Rossi G, Zmirou D, Touloumi G, Wojtyniak B, Ponka A, *et al.* Air pollution and daily admissions for chronic obstructive pulmonary disease in 6 European cities: results from the APHEA project. *Eur Respir J* 1997;10:1064-1071.
- Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Meffe F, Sankey SS, Weissfeld LA, Detsky AS, Kapoor WN. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994;154:2666-2677.
- 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.
- Celli BR. Is pulmonary rehabilitation an effective treatment for chronic obstructive pulmonary disease? Yes. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:781-783.
- Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000;320:1297-1303.
- Paggiaro PL, Dahle R, Bakran I, Frith L, Hollingworth K, Efthimiou J. Multicentre randomised placebo-controlled trial of inhaled fluticasone propionate in patients with chronic obstructive pulmonary disease. International COPD Study Group. *Lancet* 1998;351:773-780.
- Vestbo J, Sorensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum K. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:1819-1823.
- Medical Research Council. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet* 1981;1:681-686.
- Nocturnal Oxygen Therapy Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxaemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann Intern Med* 1980;93:391-398.
- García-Aymerich J, Barreiro E, Farrero E, Marrades RM, Morera J, Antó JM, and the EFRAM investigators. Patients hospitalized for COPD have a high prevalence of modifiable risk factors for exacerbation (EFRAM study). *Eur Respir J* 2000;16:1037-1042.
- Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CPW, Hershfield ES, Harding GKM, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106:196-204.
- Pearce N, Grainger J, Atkinson M, Crane J, Burgess C, Culling C, Windom H, Beasley R. Case-control study of prescribed fenoterol and death from asthma in New Zealand, 1977-81. *Thorax* 1990;45:170-175.
- Hosmer DW, Lemeshow S. Applied logistic regression. New York: John Wiley & Sons; 1989.
- Gorecka D, Gorzelak K, Sliwinski P, Tobiasz M, Zielinski J. Effect of long term oxygen therapy on survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease with moderate hypoxaemia. *Thorax* 1997;52:674-679.
- Escarrabill J, Estopa R, Hugué M, Manresa F. Domiciliary oxygen therapy [letter]. *Lancet* 1985;2:779.
- Granados A, Escarrabill J, Borrás JM, Sánchez V, Jovell AJ. Utilización apropiada y efectividad: la oxigenoterapia crónica domiciliar en Cataluña. *Med Clin (Barc)* 1996;106:251-253.
- Anthonisen NR. Smoking, lung function and mortality. *Thorax* 2000;55:729-730.
- Burrows B. Predictors of loss of lung function and mortality in obstructive lung disease. *Eur Respir Rev* 1991;1:340-345.
- Landbo C, Prescott E, Lange P, Vestbo J, Almdal TP. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1856-1861.
- Regueiro CR, Hamel MB, Davis RB, Desbiens N, Connors AF, Phillips RS. A comparison of generalist and pulmonologist care for patients hospitalized with severe chronic obstructive pulmonary disease: resource intensity, hospital costs, and survival. *Am J Med* 1998;105:366-372.
- Madison JM, Irwin RS. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1998;352:467-473.

METHODS

During the hospitalization, patients were asked to complete a questionnaire and anthropometric measurements were made. At least 3 mo after hospitalization, and during a clinically stable period of COPD, patients performed a forced spirometric test and provided arterial blood to measure gas tensions. Neither spirometry nor blood gases were repeated if the results were already available within the 3 mo prior to hospitalization, during a period of clinical stability. Controls completed all the tests during a visit close to the date of admission of the corresponding patient.

Most of the content of the questionnaire was obtained from previously validated instruments, while some questions were developed and pilot tested. Sociodemographic data and a list of 11 chronic conditions, were obtained from questions used in health surveys in Barcelona (E1). Socio-economic status was assigned according to occupation, using an adapted version of the British Registrar General's Social Classes (E2). Factors related to health services were as follows: characteristics and content of visits to the physician monitoring the disease, number of hospitalisations and emergency and doctor's visits during the previous year; current pharmacological treatment; influenza and pneumococcal vaccination; pulmonary rehabilitation; and long-term oxygen therapy (LTOT).

For most of the above, we developed an *ad hoc* questionnaire which was piloted for understanding and feasibility. COPD admissions in the previous year were self-reported by the patient and taken from the medical history. Usual medication (that is, previous to the onset of the patients' exacerbation, and current in the controls) was self-reported by the patient and taken from tablets and inhalers by the interviewer. It was classified as "yes/no" to the following groups of drugs: β_2 -agonists; anticholinergics; methylxanthines; inhaled and oral corticosteroids; and antibiotics. Influenza and pneumococcal vaccinations were self-reported by the patient and taken from the vaccination card whenever available. Rehabilitation was defined as when the patient reported doing rehabilitation exercises or respiratory gymnastics, including blowing up balloons or balls. Appropriateness of long-term oxygen therapy was classified as: appropriate prescription (either "patients with $PO_2 \leq 55$ mmHg using LTOT" or "patients with $PO_2 > 60$ mmHg not using LTOT"), underprescription ("patients with $PO_2 \leq 55$ mmHg not using LTOT"), overprescription ("patients with $PO_2 > 60$ mmHg using LTOT"), and doubtful prescription ("patients with $PO_2 = 55$ to 60 mmHg, because no information was available regarding the presence of pulmonary hypertension, cor pulmonale, polycythemia or nocturnal hypoxemia).

Noncompliance with LTOT was defined if the patient reported using it less than 15 h/day. The Medication Adherence Scale (MAS) and Inhaler Adherence Scale (IAS) (E3) were short questionnaires used to measure adherence to oral and inhaled respiratory medication. They were classified in our study as compliant (all correct answers in the scale) and non-compliant (some mistake in the scale). Inhaler compliance was measured with inhaler-specific checklists (E4), and the three items considered essential for metered dose inhalers (MDI) were: "shaking before use," "inhaling slowly while simultaneously activating the canister," and "inhaling slowly throughout discharge" (E4). Other exposures included: active and passive smoking (E5); alcohol consumption (E1); sedative consumption; and physical exercise. We defined current smokers as those who had smoked during the month

prior to hospitalization. Passive smoking was defined as if somebody smoked regularly in the patient's house. Smoking was classified as follows: active smoker; ex-smoker exposed to passive smoking; ex-smoker not exposed to passive smoking; and never-smoker. "Usual physical activity" was measured as the number of metabolic equivalent tax (METs), the ratio of work metabolic rate to resting metabolic rate (E6). "No physical activity" was defined as when the patient did not walk, climb stairs, do any other physical exercise, or attend respiratory rehabilitation. Health-related quality of life (SF-12) and the mental health inventory five-item version included in the SF-36 were measured using the validated Spanish version (E7). Difficulty taking medication (E8) and social support (E9) were also included in the questionnaire.

Physical examination included weight, height and tricipital skin-fold thickness.

Spirometry and the bronchodilator test were measured with standard techniques (E10). FEV₁ was expressed as percentage of predicted. Reference FEV₁ values were obtained from selected volunteers from the Barcelona region (E11). Blood gas tensions were measured breathing room air. Cut-off points for PO₂ were taken from the guidelines for the administration of LTOT in patients with COPD (E12, E13).

References

- E1. Alonso, J., and J.M. Antó. 1989. Enquesta de Salut de Barcelona 1986. Barcelona.
- E2. Alvarez-Dardet, C. J. Alonso, A. Domingo, E. Regidor. 1995. La Medición de la Clase Social en Ciencias de la Salud. SG Editores, Barcelona.
- E3. Brooks, C.M., J.M. Richards, C.L. Kohler, S.J. Soong, B. Martin, R.A. Windsor, W.C. Bailey. 1994. Assessing adherence to asthma medication and inhaler regimens: a psychometric analysis of adult self-report scales. *Med Care* 32:298-307.
- E4. Van der Palen, J., J.J. Klein, A.H.M. Kerkhoff, C.L.A. Van Herwaarden. 1995. Evaluation of the effectiveness of four different inhalers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 50:1183-1187.
- E5. Burney, P.G.J., C. Luczynska, S. Chinn, D. Jarvis. 1994. The European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* 7:954-960.
- E6. Ainsworth, B.E., W.L. Haskell, A.S. Leon, D.R.Jr., Jacobs, H.J. Montoye, J.F. Sallis, R.S.Jr., Paffenbarger. 1993. Compendium of physical activities: classification of energy costs of human physical activities. *Med Sci Sports Exerc* 25:71-80.
- E7. Alonso, J., L. Prieto, M. Ferrer, G. Vilagut, J.M. Broquetas, J. Roca, J.S. Batlle, J.M. Antó. 1998. Testing the measurement properties of the Spanish version of the SF-36 Health Survey among male patients with chronic obstructive pulmonary disease. Quality of Life in COPD Study Group. *J Clin Epidemiol* 51:1087-1094.
- E8. Ferrer, M., R. Lamarca, F. Orfila, J. Alonso. 1999. Comparison of performance-based and self-rated functional capacity in Spanish elderly. *Am J Epidemiol* 149:228-235.
- E9. Berkman, L., L. Leo-Summers, R.I. Horwitz. 1992. Emotional support and survival after myocardial infarction. A prospective, population-based study of the elderly. *Ann Intern Med* 117:1003-1009.
- E10. Grupo de trabajo de la SEPAR para la práctica de la espirometría en clínica. 1985. Normativa para la espirometría forzada. Ed. Doyma, Barcelona.
- E11. Roca, J., J. Sanchis, A. Agusti-Vidal, F. Segarra, D. Navajas, R. Rodriguez-Roisin, P. Casan, S. Sans. 1986. Spirometric reference values from a Mediterranean population. *Bull Eur Physiopath Respir* 22:217-224.
- E12. Siafakas, N.M., P. Vermeire, N.B. Pride, P. Paoletti, J. Gibson, P. Howard, J.C. Yernault, M. Decramer, T. Higenbottam, D.S. Postma, J. Rees. 1995. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 8:1398-1420.
- E13. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 152:S77-S120.