



**HOSPITAL  
UNIVERSITARI  
DE VIC**

**UVIC**

**UNIVERSITAT DE VIC  
UNIVERSITAT CENTRAL  
DE CATALUNYA**

# **Estudi MPOC: Classificació fenotípica i comorbiditats d'una població comarcal**

**Memòria de tesi doctoral presentada per**

**Oscar Mascaró Cavaller**

**Sota la direcció del doctor**

**Joan Serra Batlles**



El Dr. Joan Serra i Batlles, Doctor en Medicina per la Universitat de Barcelona i cap de Servei de Pneumologia de l'Hospital Universitari de Vic.

CERTIFICA:

Que la Tesi doctoral titulada: **“Estudi MPOC: Classificació fenotípica i comorbiditats d’una població comarcal”**, presentada per Oscar Mascaró Cavaller per optar al grau de Doctor en Cures Integrals i Serveis de Salut, ha estat realitzada sota la meua direcció i tutela, i considero que reuneix els requisits formals i científics per poder procedir a la seva lectura i defensa pública.

Dr. Joan Serra i Batlles

Vic, Octubre de 2017



***“A n’Elisabet, per sa seua infinita  
paciència i amor incondicional.  
I a n’en Pau i n’Aina, per ser junt  
amb sa mare es pilars de sa meua vida”.***



***“Sa confiança en un mateix,  
és mitja victòria”.***

***M. Barber Caules***





# AGRAÏMENTS

---

La realització d'aquesta Tesi Doctoral ha sigut possible gràcies a la tasca directa o indirecte de moltes persones. A tots ells els hi voldria expressar el meu agraïment, no sols per la col·laboració, sinó per l'efecte constant.

Voldria donar les gràcies de tot cor:

A n'Elisabet, a n'en Pau i n'Aina, per estar sempre al meu costat i animar-me en tot moment. Sense la vostra ajuda, res de tot açò hauria estat possible. Gràcies per ajudar-me a treure temps d'on no n'hi havia i fer malabars per tal que "el papa pugui fer els deures..." Si Pau, al papa encara li posen deures. Sou la meva vida.

A mon pare, ma mare (Joan i Joana) i els meus germans (David, Lisa i Joan), per estar sempre amb jo en sa distància...

Al Dr. Joan Serra i Batlles, per confiar en mi i acompanyar-me en aquesta aventura científica al llarg d'aquests anys. Ha sigut un plaer.

Al Dr. Pere Roura, pel suport estadístic que m'ha brindat... sense la seva ajuda, amb tota probabilitat (amb i sense ajust de Bonferroni) aquest treball no hauria arribat a bon port.

Molt especialment al Servei de Medicina Interna de l'HUV, primer de tot per haver-me format professionalment i ser en bona part responsables del metge que sóc, i en segon lloc per fer que cada dia valgui la pena llevar-se per venir a treballar.

Gràcies a tots els adjunts que formen o han format part del nostre Servei i s'han creuat pel meu camí durant aquests anys, amb un record molt especial pel Dr. Bartomeu Pascal i Calabuig. He après molt de tots vosaltres i espero seguir-ho fent durant molts d'anys.

Als residents de la meva generació, per tot el viscut. Molt especialment a l'Àngels, en Julià i als meus co-R's d'adopció; Socolilla i a n'en Güey...; als congressos ja no són el mateix sense vosaltres.

Al Dr. Gianni. E. Lucchetti, per ser un gran Cap de Servei i millor amic; i al seu predecessor el Dr. Joan Brugués per haver apostat per mi.

A la resta de l'equip de MI, en especial al Dr. Gimenasso, per aguantar-me cada dia, i per què no dir-ho per tenir aquest tipasso. I al Dr. Reynaga, per compartir Mendeley i tenir sempre a punt una resposta per les meves "preguntes mamporreres".

Als residents, en general amb els que he anat coincidint per ajudar-me a créixer professionalment.

Al Servei Tècnic Informàtic Personal; altrament dit Hackers Albert Masramon, Maria Tió i Santi Castejón; gràcies pel suport incondicional...; heu d'entendre que jo sóc de la generació de l'Amstrad 64K amb pantalla verda i vosaltres sou uns theramegacracks.

I Per descomptat, als pacients que amb molta paciència i confiança han volgut participar en aquest estudi.

# ÍNDEX

---

ABREVIATURES I SIGLES .....	15
FIGURES I TAULES .....	19
RESUM.....	25
INTRODUCCIÓ .....	29
MOTIVACIÓ/JUSTIFICACIÓ DE LA TESI .....	33
HIPÒTESI DE TREBALL .....	35

## PART TEÒRICA

1. MPOC i el seu context (visió global) .....	39
1.1. Breu Resum Històric.....	39
1.2. Etiologia de la MPOC .....	48
1.3. Epidemiologia.....	50
1.4. Impacte econòmic de la MPOC .....	58
1.5. MPOC i comorbiditats.....	61
1.6. Microbiota.....	70
1.7. Mortalitat.....	73
1.8. Situació actual i canvis de paradigmes .....	77
1.9. Índexs multidimensionals.....	80
1.10. Fenotips de la MPOC.....	83
2. Objectius .....	93
2.1. Objectiu principal .....	93
2.2. Objectius secundaris .....	93

## PART PRÀCTICA

1. Introducció .....	97
2. Metodologia .....	99
3. Disseny d'estudi.....	103
3.1 Tipus d'estudi .....	103
3.2 Àrea d'estudi.....	103
3.3 Població d'estudi .....	103
3.4 Estratègia de recollida de dades.....	103
3.5 Període d'estudi.....	104
3.6 Criteris d'inclusió .....	104
3.7 Criteris d'exclusió .....	105
3.8 Criteris de retirada .....	105
3.9 Entrevista amb els pacients seleccionats.....	105
4. Variables i instruments de mesura .....	109
4.1 Criteris diagnòstics de la patologia d'estudi .....	109
4.2 Criteris de classificació dels fenotips .....	109
4.3 Instruments de mesura .....	111
4.4 Variables .....	115
4.4.1 Variable de resultat principal .....	115
4.4.2 Variables secundàries .....	116
5. Anàlisi dels pacients geriàtrics .....	121
6. Anàlisi dels pacients amb bronquièctasi.....	123
7. Anàlisi de microbiota.....	125
8. Anàlisi de mortalitat.....	127
9. Anàlisi estadística .....	129
9.1 Determinació de la mida mostral.....	129
9.2 Anàlisi de les variables .....	129
10. Aspectes ètics.....	131

10.1	Avaluació risc-benefici pels pacients que formen part de la investigació	131
10.2	Informació als pacients i consentiment informat .....	131
10.3	Confidencialitat de dades .....	132
10.4	Comitè Ètic de la Investigació Clínica.....	132
11.	Resultats .....	133
12.	Discussió .....	175
13.	Conclusions .....	203
14.	Limitacions de l'estudi.....	207
15.	Bibliografia.....	209
16.	Annexes .....	227



## ABREVIATURES I SIGLES

---

<b>ACO:</b>	<i>“Asthma-COPD Overlap”</i>
<b>ACOS:</b>	<i>“Asthma-COPD Overlap Syndrome”</i>
<b>AMPOC:</b>	Agudització de MPOC
<b>ATB:</b>	Antibiòtic
<b>ATS:</b>	<i>“American Thoracic Society”</i>
<b>BAL:</b>	Rentat broncoalveolar
<b>BAS:</b>	Aspirat broncoalveolar
<b>BC:</b>	Bronquític crònic
<b>BD:</b>	Broncodilatador
<b>BDLD:</b>	Broncodilatadors d'acció prolongada
<b>BODE:</b>	<i>“Body mass index, airflow Obstruction, Dyspnoea, Exercise”</i>
<b>BODEx:</b>	<i>“Body mass index, airflow Obstruction, Dyspnoea, Exacerbations”</i>
<b>BOLD:</b>	<i>“Burden of Obstructive Lung Disease”</i>
<b>CAT:</b>	<i>“COPD Assesment Test”</i>
<b>CB&amp;E:</b>	Bronquitis crònica i emfisema
<b>CCAA:</b>	Comunitats autònomes
<b>CCEE:</b>	Consultes externes
<b>CEIC:</b>	Comitè d'Ètica d'Investigació Clínica
<b>CFPE:</b>	Combinació de fibrosi pulmonar-emfisema
<b>CHV:</b>	ConSORCI hospitalari de Vic
<b>CI:</b>	Corticoteràpia inhalada
<b>Cisq:</b>	Cardiopatia isquèmica
<b>CNPT:</b>	<i>“Comité Nacional para la Prevención del Tabaquismo”</i>
<b>CV:</b>	Capacitat vital
<b>CVasc:</b>	Cardiovascular
<b>CVF:</b>	Capacitat vital forçada
<b>DA:</b>	Dosi acumulada
<b>DM:</b>	Diabetes mellitus sense afectació d'òrgan diana

<b>E:</b>	Emfisematós
<b>FA:</b>	Fibril·lació auricular
<b>FEV1:</b>	Volum d'aire espirat en el primer segon
<b>FVC:</b>	Capacitat vital forçada
<b>GEMA:</b>	“Guía Española de manejo del asma”
<b>GesEPOC:</b>	“Guía Española de la EPOC”
<b>GOLD:</b>	“ <i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i> ”
<b>GRAP:</b>	“Sociedad de Respiratorio en Atención Primaria”
<b>HDM:</b>	Hospital de Dia Mèdic
<b>HTA:</b>	Hipertensió arterial
<b>HTP:</b>	Hipertensió pulmonar
<b>HUV:</b>	Hospital Universitari de Vic
<b>IAM:</b>	Infart agut de miocardi
<b>IB:</b>	Índex de Barthel
<b>IC:</b>	Interval de confiança
<b>ICC:</b>	Insuficiència cardíaca
<b>IC<sub>h</sub>:</b>	Índex de Charlson
<b>IC<sub>hm</sub>:</b>	Índex de Charlson modificat
<b>IDP4:</b>	Inhibidor de la Fosfodiesterasa 4
<b>IMC:</b>	Índex de massa corporal
<b>IRC:</b>	Insuficiència renal crònica moderada / severa
<b>LABA:</b>	“ <i>Long-acting <math>\beta</math> adreceptor agonist</i> ”
<b>LAMA:</b>	“ <i>Long-acting muscarinic antagonists</i> ”
<b>LCFA:</b>	Limitació crònica del flux aeri
<b>LOPD:</b>	Llei orgànica de protecció de dades
<b>MCV:</b>	Malaltia cerebrovascular
<b>MI:</b>	Medicina Interna
<b>mMRC:</b>	“ <i>Medical Research Council modifica<sup>t</sup></i> ”
<b>MPOC:</b>	Malaltia pulmonar obstructiva crònica
<b>MRGE:</b>	Malaltia per reflux gastroesofàgic
<b>MVP:</b>	Malaltia vascular perifèrica



<b>OCD:</b>	Oxigenoteràpia crònica domiciliària
<b>Paq-a</b>	Paquet-any
<b>PBD:</b>	Prova broncodilatadora
<b>SABA:</b>	“ <i>Short-acting beta agonists</i> ”
<b>SAMA:</b>	“ <i>Short-acting muscarinic antagonists</i> ”
<b>SAOS:</b>	Síndrome d'apnees obstructiva del son
<b>SEMER-GEN:</b>	“Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria”
<b>SEMES :</b>	“Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias”
<b>SemFYC:</b>	“Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria”
<b>SEMI:</b>	“Sociedad Española de Medicina Interna”
<b>SEMG:</b>	“Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia”
<b>SEPAR:</b>	“Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica”
<b>SERMEF:</b>	“Sociedad Española de Rehabilitación y Medicina Física”) ”
<b>SGRQ:</b>	“ <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i> ”
<b>SIDA:</b>	Síndrome d'immunodeficiència adquirida
<b>SNS:</b>	“Sistema Nacional de Salud”
<b>SORECAR:</b>	“Sociedad Española de Rehabilitación Cardiorrespiratoria”
<b>TAC:</b>	Tomografia axial computada
<b>TBC:</b>	Tuberculosi
<b>TACBD:</b>	TAC de baixa dosi de radiació
<b>TEP:</b>	Tromboembolisme pulmonar
<b>Th2:</b>	T <i>helper-2</i>
<b>Tm no Mx:</b>	Tumor sense metàstasi
<b>UGA:</b>	Unitat geriàtrica d'Aguts
<b>Ulcus GD:</b>	Ulcus gastroduodenal
<b>UOB:</b>	Unitat d'Observació
<b>UVic:</b>	Universitat de Vic
<b>VMM:</b>	Ventilació màxima voluntària
<b>VO:</b>	Via oral



# FIGURES I TAULES

---

## **Figures:**

**Figura 1.** Portada del llibre d'època del tractat de patologia respiratòria

**Figura 2.** Primer espiròmetre

**Figura 3.** Distribució per sexe de l'ascens de l'hàbit tabàquic al segle XX

**Figura 4.** Corbes clàssiques de declinar del FEV1 segons hàbit tabàquic de Fletcher i Peto

**Figura 5.** Distribució de la gravetat de la MPOC de les ciutats representades a l'estudi EPI-SCAN

**Figura 6.** Infradiagnòstic de la MPOC a nivell Nacional i Internacional

**Figura 7.** Infradiagnòstic de la MPOC a l'estudi EPI-SCAN, per sexe i àrea

**Figura 8.** Costos directes i indirectes de la MPOC a diferents països

**Figura 9.** Comorbiditats més freqüents de la MPOC

**Figura 10.** Teoria del cercle viciós

**Figura 11.** Mortalitat per MPOC ajustat per edat i sexe

**Figura 12.** Taxa de mortalitat de la MPOC ajustada per edat als EEUU (1968-2011)

**Figura 13.** Comorbidoma

**Figura 14.** Canvis de paradigmes

**Figura 15.** Nivells de gravetat de GesEPOC

**Figura 16.** Índex CODEx

**Figura 17.** Corbes del declinar del FEV1

**Figura 18.** Criteris diagnòstics del fenotip Mixt MPOC-Asma

**Figura 19.** Criteris majors i menors per definir ACOS

**Figura 20.** Classificació fenotípica segons GesEPOC2014

**Figura 21.** Distribució fenotípica de MPOC al centre i est d'Europa

**Figura 22.** Índex BODEx

**Figura 23.** Paràmetres valorats pels índexs multidimensionals

**Figura 24.** Tractament farmacològic de la MPOC segons fenotip i gravetat d'acord amb la Guia GesEPOC 2014

**Figura 25.** Consens dels criteris de retirada del CI en la MPOC estable

**Figura 26.** Tabaquisme de la mostra

**Figura 27.** Classificació fenotípica

**Figura 28.** Distribució BODEx/CODEx per fenotips

**Figura 29.** Patologies més freqüents

**Figura 30.** Nº de patologies associades segons ICh

**Figura 31.** Nº de patologies associades segons ICh, HTA i arítmies

**Figura 32.** Relació ICh/IChm per fenotips

**Figura 33.** Impacte CAT en el fenotip No aguditzador

**Figura 34.** Impacte CAT en el fenotip Mixt (MPOC-Asma)

**Figura 35.** Impacte CAT en el fenotip aguditzador E

**Figura 36.** Impacte CAT en el fenotip aguditzador BC

**Figura 37.** Ajust de CAT segons Bonferroni i IC per fenotips

**Figura 38.** Dispnea en el fenotip no aguditzador

**Figura 39.** Dispnea en el fenotip Mixt (MPOC-Asma)

**Figura 40.** Dispnea en el fenotip aguditzador E

**Figura 41.** Dispnea en el fenotip aguditzador BC

**Figura 42.** Ajust de Bonferroni per mMRC i IC per fenotips

**Figura 43.** Adequació terapèutica per fenotips

**Figura 44.** Tabaquisme per grups d'edats: 65-79 i  $\geq 80$  anys

**Figura 45.** Distribució fenotípica per grups 65-79 i  $\geq 80$  anys

**Figura 46.** Microorganismes més freqüents aïllats en mostres respiratòries

**Figura 47.** Microbiota del fenotip No aguditzador

**Figura 48.** Microbiota del fenotip Mixt

**Figura 49.** Microbiota del fenotip Aguditzador E

**Figura 50.** Microbiota del fenotip Aguditzador BC

**Figura 51.** Colonització per *P. aeruginosa* i *Aspergillus* spp. en pacients amb bronquièctasi

**Figura 52.** Distribució dels grups colonitzats i control

**Figura 53.** ICh i IChm dels grups colonitzats i control

**Figura 54.** Índex de BODEx/CODEx dels grups colonitzats i control

**Figura 55.** Distribució fenotípica dels grups colonitzats i control

**Figura 56.** Mortalitat als 12m dels grups colonitzats i control

**Figura 57.** Causes de mortalitat

**Figura 58.** Altres causes de mortalitat

**Figura 59.** Patologies més freqüents en pacients èxits

**Figura 60.** Distribució fenotípica de MPOC al centre i est d'Europa

**Figura 61.** Distribució fenotípica de pacients ambulatoris

**Figura 62.** Resultats de prevalences per *P. aeruginosa* en estudis 1997-2006

## **Taules:**

**Taula I.** Distribució d'IMC (mitjana i % de pacients amb  $IMC \leq 21$ ) segons el fenotip

**Taula II.** Relació fenotip/Gravetat

**Taula III.** Distribució del nº comorbiditats segons el fenotip

**Taula IV.** Relació entre els fenotips i la qualitat de vida (CAT) i dispnea (mMRC)

**Taula V.** Característiques dels grups 65-79 anys i  $\geq 80$  anys

**Taula VI.** Relació fenotip/gravetat en el grup 65-79 anys

**Taula VII.** Relació fenotip/gravetat en el grup  $\geq 80$  anys

**Taula VIII.** Característiques clíniques dels pacients amb bronquièctasi

**Taula IX.** CAT i mMRC dels grups colonitzats i control

**Taula X.** Exacerbacions als 3 i 12m dels grups colonitzats i control





## RESUM

---

La MPOC representa una de les patologies cròniques més prevalents, que comporta un elevat impacte en els pacients per la seva discapacitat i representa la tercera causa de mortalitat a nivell mundial.

Aquest treball té per objectiu aprofundir en l'estudi d'aquests pacients des de l'àmbit hospitalari.

Presentem un dels primers estudis poblacionals de pacients amb MPOC, centrant-nos en el concepte dels nous fenotips descrit per les Guies espanyoles (GesEPOC 2014).

L'objectiu principal d'aquest estudi és fer la classificació fenotípica de pacients amb diagnòstic espiromètric de MPOC que van ingressar a l'Hospital Universitari de Vic (HUV) en un període de temps concret.

Com a objectius secundaris es planteja valorar la gravetat d'aquests pacients (BODE/BODEx/CODEx), classificar als pacients en funció del fenotip/gravetat, estudiar les comorbiditats associades (relació entre fenotip/comorbiditat), així com valorar la qualitat de vida i grau de dispnea de la mostra i estudiar l'adequació terapèutica dels malalts MPOC de la Comarca. També ens hem marcat com a objectius secundaris fer una anàlisi de la població geriàtrica, estudiar el subgrup de pacients amb bronquièctasi, aprofundir en l'estudi microbiològic de les mostres respiratòries d'aquests pacients i distribució segons el fenotip, prestant especial atenció al valor pronòstic de la colonització per *P. aeruginosa* i *Aspergillus* spp., i per últim estudiar la mortalitat de la sèrie inicial.

D'aquest estudi es desprèn que el fenotip més prevalent d'aquesta població hospitalària és el no aguditzador, seguit del fenotip aguditzador bronquític crònic. Respecte a la gravetat són els fenotips aguditzadors els que tendeixen a presentar més gravetat, especialment l'aguditzador emfisematós.

Tots els fenotips presenten repercussió en la qualitat de vida i presenten dispnea significativa excepte el no aguditzador.

Es constata una elevada càrrega de comorbiditat, especialment en el fenotip aguditzador bronquític crònic i no aguditzador, presentant una elevada prevalença de pluripatologia, així com en la majoria, una bona adequació terapèutica.

Referent a l'anàlisi de la població geriàtrica, es constata que no hi ha diferències significatives pel que fa a l'adequació terapèutica en comparar-los amb població més jove. Per contra, es posa de manifest que aquesta població major presenta una pneumopatia menys greu, així com menor història d'exposició tabàquica. Això ens porta a pensar que el mateix declivi de la funció pulmonar acaba condicionant que aquests pacients geriàtrics acabin desenvolupant MPOC, però de gravetat més lleu i que els pacients més fumadors no arribin a edats molt avançades.

L'anàlisi del subgrup de pacients portadors de bronquièctasis objectiva una elevada prevalença d'aquesta broncopatia en les pacients MPOC, situant-se en el 21,43% del total de la mostra i de fins al 36% si l'estudi s'acota als 125 pacients en els quals hi consta TAC toràcica fet a la història clínica. Aquests pacients es caracteritzen per tenir una elevada prevalença de colonització per gèrmens atípics de fins a un 33,2%, essent especialment important la colonització simultània per *P. aeruginosa* i *Aspergillus* spp. de fins a un 13,3%. Així mateix, es caracteritzen per presentar predomini de fenotip aguditzador amb bronquitis crònica, així com una bona adequació terapèutica.

L'estudi microbiològic posà de manifest que els gèrmens que més freqüentment s'aïllaren en les mostres respiratòries en situacions d'exacerbació varen ésser: *H. influenzae*, *C. albicans*, *P. aeruginosa*, *S. pneumoniae*, *A. fumigatus* i *M. catarrhalis*. Essent la *P. aeruginosa* el microorganisme que més freqüentment es va aïllar en pacients aguditzadors emfisematosos.

En estudiar el valor pronòstic de la colonització per *P. aeruginosa* i *Aspergillus* spp., es va objectivar que en pacients colonitzats per aquests microorganismes presentaven major taxa d'exacerbació als 3 mesos respecte a un grup control de les mateixes característiques de gravetat, arribant a la significació estadística als 12 mesos. El mateix succeí amb l'anàlisi de mortalitat a l'any, essent major en els grups colonitzats respecte al control, sense assolir aquest cop significació estadística.

La mortalitat de la sèrie inicial als 3,5-5 anys fou de poc més del 40%. Es tractava de pacients amb MPOC greu, d'edat avançada i amb elevada càrrega de comorbiditat. Fins a un 55% d'aquests èxits eren directament provocats per l'evolució de la MPOC. Entre les altres causes més freqüents de mortalitat d'aquesta sèrie cal mencionar el càncer de pulmó, la sèpsia respiratòria i les malalties cardiovasculars (CVasc).



# INTRODUCCIÓ

---

La malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC) es caracteritza bàsicament per una limitació crònica del flux aeri poc reversible i associada principalment al fum del tabac, tot i que també hi ha factors ambientals i d'altres depenent de l'hoste que hi poden contribuir<sup>1</sup>.

És una patologia crònica, complexa i generalment progressiva; sovint infradiagnosticada (especialment en el sexe femení)<sup>2</sup>, amb una elevada morbimortalitat i amb presentació clínica molt heterogènia. Dins del que avui es defineix com MPOC es poden definir diverses formes clíniques/fenotípiques amb repercussió clínica, pronòstica i terapèutica diferent<sup>3</sup>.

La MPOC suposa un problema de salut pública de gran magnitud, que representa un elevat cost sanitari essent actualment la tercera causa de mortalitat a tot el món<sup>4</sup>. La prevalença estimada a nivell mundial l'any 2010 (darreres dades de les quals disposem) era de l'11,7%<sup>5</sup>, mentre que la prevalença d'aquesta patologia entre la població adulta espanyola d'entre 40-80 anys és segons el darrer estudi epidemiològic a nivell Nacional (EPI-SAN) del 10,2%<sup>6</sup>.

Donades les característiques de patologia crònica i progressiva, la MPOC suposa un cost elevat, tant en consum de recursos sanitaris com amb pèrdua de qualitat de vida relacionada amb la salut dels pacients. L'estimació dels costos de la MPOC a Espanya revisats en el document d'Estratègia en MPOC del "Sistema Nacional de Salut" (SNS) del Ministeri de Sanitat i Consum s'estima en 750-1.000 milions d'euros/any, inclosos els costos directes, indirectes i intangibles<sup>7</sup>. El cost mitjà directe per malalt amb MPOC s'estima entre 1.712 i 3.238 euros/any. Aquests costos directes es distribueixen en despeses hospitalàries (40-45%), fàrmacs (35-40%), seguiment a consultes externes (CCEE) i proves diagnòstiques (15-25%); a aquests costos s'ha d'afegir les despeses indirectes. Òbviament, els pacients que generen més despesa són els més greus i/o aguditzadors freqüents.

En aquest context neix el 2012 la "Guia Española de la EPOC (GesEPOC)"<sup>8-10</sup>, un projecte compartit per les diferents societats científiques implicades SEPAR

("Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica"), semFYC ("Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria"), SEMER-GEN ("Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria"), SEMG ("Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia"), GRAP ("Sociedad de Respiratorio en Atención Primaria"), SEMI ("Sociedad Española de Medicina Interna"), SEMES ("Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias"), SERMEF ("Sociedad Española de Rehabilitación y Medicina Física"), SORECAR ("Sociedad Española de Rehabilitación Cardiorrespiratoria") i CNPT ("Comité Nacional para la Prevención del Tabaquismo"), que té per objectiu principal la valoració integral del pacient MPOC (diagnòstic, caracterització fenotípica i valoració de la gravetat de forma multidimensional) per millorar la presa de decisions i optimitzar el tractament i maneig integral d'aquests pacients. Aquesta Guia va adreçada a personal sanitari metges/infermeria i als mateixos pacients.

Aquesta Guia introdueix un concepte original, desconegut fins aleshores, que és el dels fenotips d'aquests pacients. D'això se'n desprèn que no tots els MPOC són iguals pel que fa a la clínica, evolució, pronòstic i tractament.

GesEPOC identifica quatre fenotips clínics a més d'indicar el tractament diferencial: No aguditzador, Mixt MPOC-asma, aguditzador amb emfisema (E) i aguditzador amb bronquitis crònica (BC). La gravetat s'establirà per les escales multidimensionals BODE/BODEx. Una aproximació a la gravetat també es pot aconseguir a partir de l'obstrucció al flux aeri, la dispnea, el nivell d'activitat física i la història d'aguditzacions.

GesEPOC suposa una nova aproximació al pacient MPOC més individualitzada segons les característiques clíniques dels pacients, però al ser relativament recent està encara poc contrastada amb la realitat clínica.

Així doncs, al moment de plantejar aquest estudi –cap a mitjans de 2013- no disposàvem d'estudis ni d'informació en la literatura científica que ens poguessin dir per exemple, quin percentatge dels pacients MPOC a nivell comarcal, nacional o internacional presentaven gravetat lleu, moderada, greu o molt greu; quina era la distribució per fenotips o quin era el compendi de comorbiditats/multimorbiditats que els acompanyaven. Tampoc disposàvem d'estudis poblacionals que reflectissin la realitat dels pacients amb pneumopatia obstructiva crònica utilitzant aquesta nova eina

que és la Guia GesEPOC. Els anys següents a aquest plantejament han estat molt productius pel que fa a la recerca i publicacions de la MPOC –amb Guies noves incloses i actualitzacions-, això ha fet que els estudis i les publicacions que se n’han derivat des de llavors, així com els resultats obtinguts d’aquest modest estudi que presentem hagin contribuït a respondre aquestes i altres qüestions plantejades.

És universalment conegut que la comorbiditat dels pacients amb MPOC és molt important i són decisòries per valorar la progressió de la malaltia així com el pronòstic i supervivència d’aquests pacients afectes d’una malaltia crònica i progressiva. Tampoc quedava clar a l’inici del present estudi com podien afectar aquestes comorbiditats a les noves classificacions.

En aquest sentit, des de fa anys un grup d’experts (entre els que hi forma part el director d’aquesta Tesi) han participat en l’elaboració de grans estudis epidemiològics com són els d’IBERPOC (1997)<sup>11</sup> i EPI-SCAN (2007)<sup>12</sup>. I és per tot això i seguint aquesta línia, que considerem fonamental la realització d’un gran estudi poblacional que valori aquestes comorbiditats segons la nova classificació fenotípica dels pacients d’una població com Osona de 155.641 habitants -cens de 2016-, ja que seria dels primers estudis en aquesta direcció en l’estat Espanyol i ens ajudaria a entendre millor un gran concepte com és la cronicitat dels nostres pacients afectes d’una malaltia tan severa, de tan alta prevalença, més del 10% de la població nacional, amb un alt nivell de comorbiditats i complexitat i a la que destinem una gran quantitat de recursos socio-sanitaris i econòmics.





## MOTIVACIÓ/JUSTIFICACIÓ DE LA TESI

---

Els motius que m'han portat a prendre la decisió de realitzar aquesta Tesi Doctoral són diversos:

En primer lloc el fet d'assumir un repte intel·lectual d'aquestes dimensions que em faci estar a l'avantguarda d'un tema en concret, que em resulta tan interessant i que ha demostrat ser tan dinàmic, amb opcions d'extreure les meves pròpies conclusions i aportar quelcom al món científic em sembla molt estimulant.

Per altra banda, crec que és molt important el fet d'haver trobat una línia de recerca que fos realment del meu interès; com és la pneumopatia obstructiva crònica. Essent aquesta una patologia amb elevada prevalença, i que ha sigut objecte d'un important creixement pel que fa a la recerca en la darrera dècada. En relativament poc temps, la MPOC ha evolucionat conceptualment, amb introducció de nous conceptes com el dels fenotips (algun d'ells amb més història com la bronquitis crònica o l'emfisema, i d'altres de més recents com el fenotip Mixt), eosinofília, tractament segons símptomes i exacerbacions, doble broncodilatació, retirada de corticoides inhalats... tant és així que un mateix concepte com pot ser el fenotip MPOC-Asma o Mixt, ha arribat a tenir fins a quatre terminologies diferents en el decurs de la present Tesi... que si fenotip B, Mixt, ACOS, ACO..., amb els corresponents canvis de criteris definitoris, és clar. El mateix ha passat amb altres conceptes com els biomarcadors de la MPOC; que sí eosinofília significativa a partir del 2%, 3%, millor 4% en darrers estudis com el WISDOM, per posteriorment treure una nova actualització de la GesEPOC el 2017 i deixar de banda els percentatges per tenir en compte sols el recompte total de cèl·lules eosinofíliques, i posant el punt de tall en 300 cèl·lules/ $\mu$ l.

Aquest fet, que estigui estudiant una àrea de la ciència tan dinàmica –com tant d'altres-, a part de ser estimulant, m'ha servit per accelerar el cronograma i el pla de treball; ja que si no ho enllesteixo l'estudi ràpid molts dels conceptes i resultats em quedaran obsolets...

Així doncs, els pacients que pateixen aquesta pneumopatia han passat de ser malalts amb una patologia respiratòria definida amb conceptes espiromètrics (visió pneumocentrista), a ser pacients valorats de manera global en termes de comorbiditat, dispnea i amb l'ajuda d'índexs multidimensionals que defineixen molt millor aquesta patologia i el seu context amb una visió més integral.

Crec que formar part de l'evolució d'aquests conceptes (doncs la MPOC que se'ns va ensenyar a la carrera de Medicina dista molt del concepte de MPOC tal com la coneixem avui dia), és molt interessant i és la força que m'ha portat a aprofundir en la recerca de la mateixa per tal de poder aportar el meu granet de sorra.

Així mateix, el fet que estem parlant de Guies i conceptes relativament nous, fa que a l'inici de l'estudi no hi hagués massa literatura pel que fa a l'epidemiologia dels nous fenotips i la seva comorbiditat; pel que crec que és necessari aprofundir en aquest estudi.

Així mateix, un punt molt important que m'ha fet decidir a emprendre aquesta aventura, és la possibilitat que se'm brinda de poder fer aquest treball vinculat amb la Universitat de Vic/Consorti Hospitalari de Vic (UVic/CHV); de manera que ho pugui compaginar amb la vida laboral i familiar (essent aquest darrer el motor de combustió incombustible que m'ha animat en tot moment a tirar endavant aquest projecte i no defallir en els moments difícils).

## HIPÒTESI DE TREBALL

---

- ✓ Pel que fa a la distribució per fenotips dels pacients MPOC controlats des de l'àmbit hospitalari, seria esperable que els fenotips aguditzadors (BC i E) fossin els més prevalents, i per l'experiència personal de la pràctica clínica diària m'inclinaria pel fenotip aguditzador BC com el més prevalent.

El fenotip Mixt, per lògica hauria de ser el menys prevalent (és el menys freqüent en la poca literatura científica que hi ha al respecte i el que menys es veu amb diferència en la pràctica clínica quotidiana). Així mateix, el fenotip No aguditzador seria esperable que fos també poc prevalent (doncs seria lògic pensar que en exacerbar poc, el seguiment i maneig es faci des d'Atenció Primària, requerint pocs ingressos hospitalaris).

- ✓ Pel que fa a l'impacte sobre la qualitat de vida valorada mitjançant el qüestionari de qualitat de vida *COPD Assessment Test* (CAT) i el grau de dispnea mesurada per l'escala modificada del *Medical Research Council* (mMRC), hi ha que confirmar que són bons paràmetres de mesura per la valoració de la qualitat de vida i dels símptomes i han de ser pitjors en pacients aguditzadors (reflectint-se amb major puntuació en ambdues escales), respecte als que no ho són.
- ✓ Parlem d'una patologia complexa amb elevada comorbiditat, essent esperable trobar pacients que es controlen en l'àmbit hospitalari per la gravetat de la pneumopatia en si mateixa i per la probable elevada càrrega de comorbiditat associada que segurament condiciona que ingressin més i presentin estades hospitalàries més llargues.

La comorbiditat s'ha de valorar com un factor decisiu i clau en el maneig d'aquests pacients; essent el maneig de dites comorbiditats tan important com el mateix maneig de la MPOC. Seria esperable que els pacients aguditzadors (E i BC), acaparessin major comorbiditat.

- ✓ Essent aquestes noves guies relativament joves, seria d'esperar que no estiguessin encara arrelades en les estructures sanitàries i en el maneig diari

per part dels diferents professionals implicats en el maneig d'aquests pacients (tant en l'àmbit d'Atenció Primària com en l'àmbit Hospitalari) i per tant seria esperable una millorable adequació terapèutica.

L'ús indiscriminat de la corticoterapia inhalada (CI) en pacients que no ho requereixen per fenotip/gravetat (associacions LABA (*long acting  $\beta$  adreceptor agonist*) + CI), hauria de justificar en part aquesta previsible manca d'adequació terapèutica.

Per altra banda, molts dels pacients que requereixen ingrés per la pneumopatia crònica presenten edat avançada i seria plausible pensar que en aquest grup de pacients de major edat l'adequació terapèutica fos encara pitjor per múltiples factors (menys seguiment per part de Pneumologia, menys exploracions complementàries, altres patologies associades que es prioritzen, pacients fràgils amb tractaments més simplificats...).

- ✓ Pneumopatia senil. Els pacients amb edat més avançada (d'edat igual o superior de 80 anys); esperariem que presentessin major gravetat (amb major comorbiditat i més anys d'evolució de la pneumopatia) i que presentessin pitjor adequació terapèutica (en ser pacients crònics amb menys seguiment per part de Pneumologia).
- ✓ Estudi de microbiota. A part de la *P. aeruginosa*; germen de sobres conegut com a indicador de mal pronòstic en aquesta patologia, es valorarà la possibilitat que la colonització per *Aspergillus* spp. també es comporti com a factor de mal pronòstic traduint-se amb augment d'ingressos i major mortalitat.
- ✓ Essent coneixedors que la MPOC és una patologia amb elevada mortalitat, pretenem estudiar la mortalitat d'aquesta patologia a la nostra zona; així com la causa directa de la mortalitat. És a dir, quin percentatge de pacients es moren a conseqüència de l'evolució de la pròpia pneumopatia i quin percentatge ho fa per altres patologies associades, per tal de valorar el paper de la comorbiditat d'aquesta població.

D'entrada seria esperable que la majoria dels èxits foren atribuïbles a l'evolució de la MPOC.

# PART TEÒRICA



# 1. MPOC i el seu context (visió global)

---

## 1.1. Breu Resum Històric

El terme que avui coneixem com MPOC, es va introduir de forma gradual a la dècada dels 60's i 70's; substituint els termes que fins llavors s'utilitzaven per descriure aquesta patologia; bronquitis crònica i emfisema. La història d'aquesta patologia es remunta al segle XIX i tot seguit en farem unes breus pinzellades.

- **MPOC: els inicis**

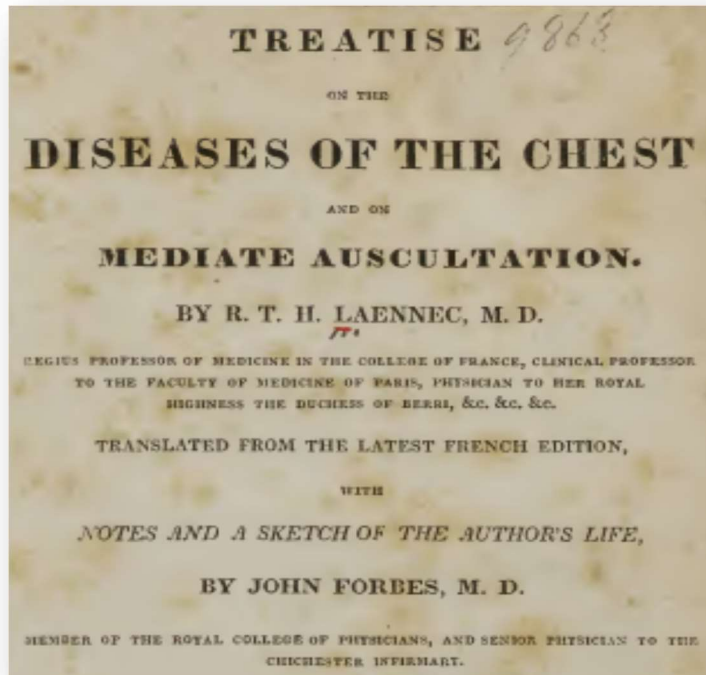
La MPOC tal com la coneixem avui en dia, és una pneumopatia relativament jove; consta de poc més de 200 anys d'història... més o menys el temps que fa que es va introduir de forma massiva el tabac a Europa i Amèrica.

Les clàssiques descripcions de bronquitis crònica i emfisema daten de principis del segle XIX. De fet, la primera vegada que es va utilitzar el terme de bronquitis crònica (documentada) fou cap allà el 1808 de la mà d'un metge anglès, un tal Charles Badham.

L'any 1815, el metge francès **René Laënnec** va inventar l'estetoscopi (rudimentari aparell de l'època; que millorà la tècnica pel que fa a l'auscultació respiratòria; tant la fisiològica com les descripcions fisiopatològiques com per exemple de la bronquitis crònica que en aquell moment va anomenar "catarro bronquial"... ) i va permetre que el 1827 el mateix inventor publicés un tractat sobre patologies respiratòries on descriu les troballes fisiopatològiques a nivell d'auscultació amb tan revolucionari aparell; "*A Treatise on the Diseases of the Chest and on Mediate Auscultation*"<sup>13</sup> (**Figura 1**).

**Figura 1. Portada del llibre d'època del tractat de patologia respiratòria.**

A treatise on the diseases of the chest. René Laënnec 1834<sup>13</sup>



El 1837 **William Stokes**, un metge irlandès, va publicar un llibre de text clàssic sobre el "*Diagnòstic i Tractament de Malalties del Tòrax*"<sup>14</sup>. Stokes feia servir l'estetoscopi i estava familiaritzat amb la descripció d'emfisema de Laënnec, però afirmà categòricament que aquesta malaltia (l'emfisema), era el resultat de l'evolució del que ell anomenà "bronquitis".

Així doncs, se'l pot considerar el pare de la bronquitis (almenys, el primer que va encunyar aquest concepte, i del qual n'hi ha constància escrita).

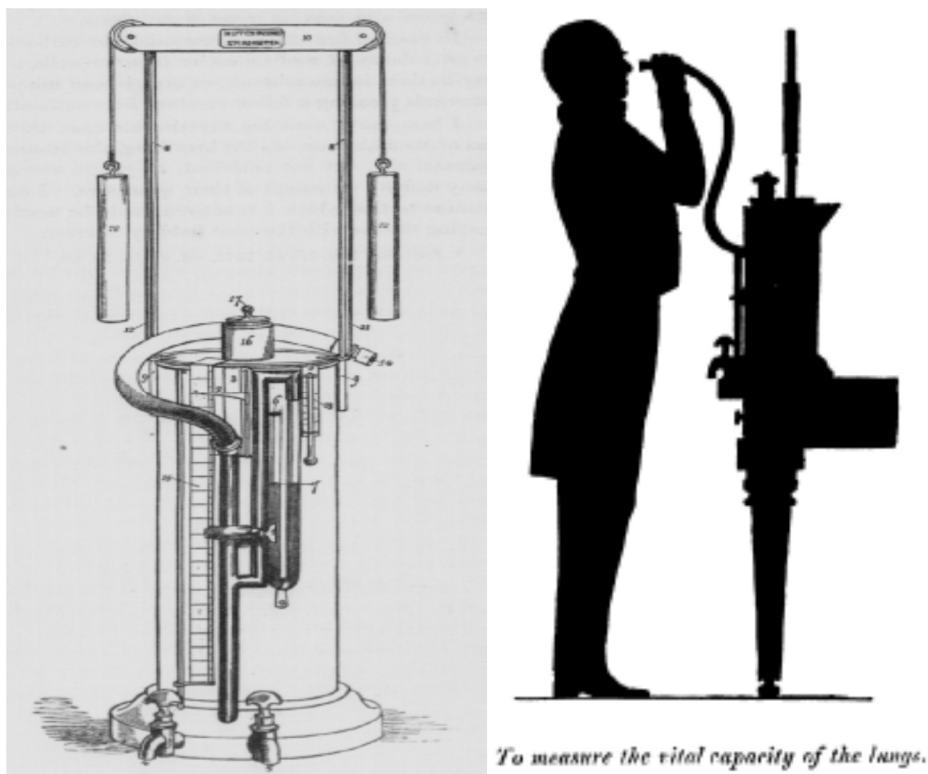
**James Jackson Jnr** (1810-1834), metge Nord-Americà (natural de Boston) format a París (la Meca de la Medicina de l'època) i pupil de Pierre-Charles-Alexandre Louis; fou el primer a descriure una forma familiar d'emfisema en pacients joves<sup>15</sup>; que posteriorment es coneixeria com a dèficit d'alfa1-antitripsina. Així mateix, a aquest metge de vida curta (va morir als 24 anys malalt de disenteria) però fructífera carrera professional se l'atribueix el signe de l'inspiració allargada com a troballa relacionada amb patologies bronquials.



Tot i que alguns científics havien intentat mesurar el volum d'aire total expulsat després d'una inspiració complerta; no va ser fins als anys 1840's que **John Hutchinson** va posar aquesta mesura sobre una base científica i l'anomenà Capacitat Vital (CV).

Per fer-ho va dissenyar un aparell que va anomenar "espiròmetre", que va descriure com un mètode senzill i precís per diagnosticar patologies respiratòries<sup>16</sup>. Això representà un gran avenç pel que fa a l'evolució de la pneumologia i del que fins al moment es coneixia com a CB&E (BC/emfisema) (**Figura 2**).

**Figura 2. Primer espiròmetre.** Capacity of the lungs, and on the respiratory functions, with a view of establishing a precise and easy method of detecting disease by the spirometer. John Hutchinson 1846<sup>16</sup>



La introducció de la radiologia en la pràctica clínica data de finals del segle XIX, i fou especialment útil la radiologia toràcica per detectar estadis avançats de la malaltia CB&E, podent posar de manifest extenses àrees d'emfisema, bulles, entre d'altres.

Entre els anys 1890 i 1920, es va produir un gran desenvolupament en el coneixement de la fisiologia respiratòria. Per exemple, en la mesura de l'oxigen i diòxid de carboni en la sang arterial i l'aire alveolar, es va definir la forma de la corba de dissociació d'oxigen amb l'hemoglobina i la comprensió del paper de diòxid de carboni en la regulació de la ventilació.

Gran part d'aquest progrés fou possible gràcies a la recerca de Christian Bohr i August Krogh, els quals varen rivalitzar sobre la teoria de la difusió de l'oxigen dels alvèols pulmonars als capil·lars. Així, mentre que Christian Bohr defensava que aquest procés era actiu i que comportava una despesa energètica; el seu ajudant i deixeble August Krogh demostrà que es tracta d'un procés passiu. Aquest descobriment li va suposar el Premi Nobel de Fisiologia i Medicina el 1920.

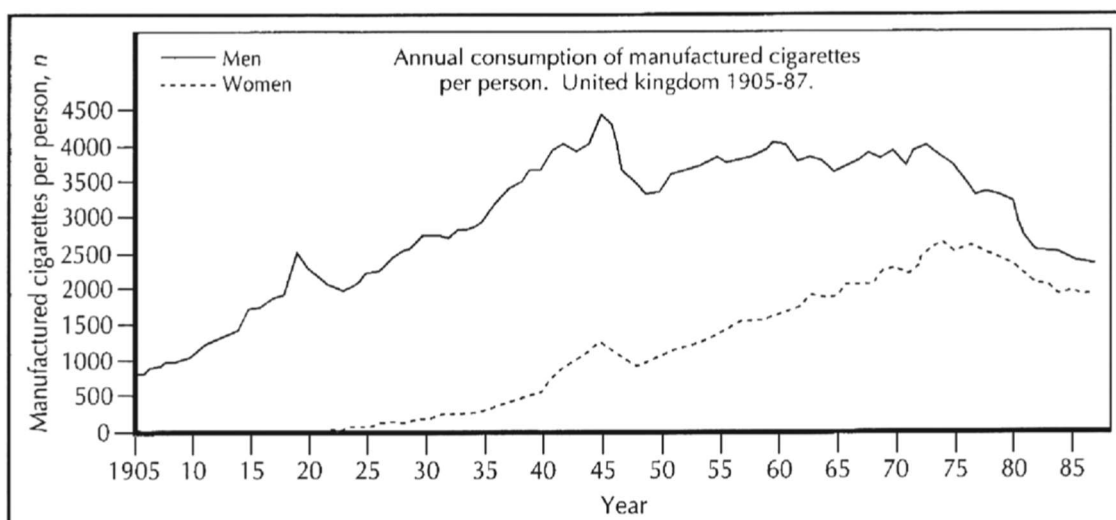
- **Tendències en el consum de tabac**

El consum de tabac no es va considerar com una possible causa de CB&E fins després de la Segona Guerra Mundial. Al segle XIX, el consum de tabac era un hàbit molt extens a la població masculina britànica. Sobretot es fumava en pipa. No va ser fins al 1890 que es va introduir el tabaquisme en forma de cigarretes; poc després que la producció es fes de forma industrial als EEUU (amb maquinària específica per la seva manufactura).

El tabaquisme (cigarretes) va pujar de manera constant durant moltes dècades posteriors en detriment del tabac de pipa.

Aquest ascens fou constant en ambdós sexes fins a la dècada dels 70's, iniciant posteriorment un lleu descens; tot i que la introducció del tabaquisme en el sexe femení fou més tardà (1920-1930 aproximadament) (**Figura 3**).

**Figura 3. Distribució per sexe de l'ascens de l'hàbit tabàquic al segle XX.** Ann Watson et al. COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2016<sup>17</sup>



Durant la I Guerra Mundial i fins a la II Guerra Mundial tant el tabaquisme de cigarretes com el tabac en global (cigarretes i tabac de pipa) va augmentar de manera constant amb ~ 50% d'augment de consum total sobre el nivell abans de la I Guerra Mundial<sup>18</sup>.

- **1930-1960**

Els majors avenços als anys 1930's i després de la II Guerra Mundial, van ser el desenvolupament de noves proves de funció pulmonar; però més important que això va ser l'inici de l'era antibiòtica (després de la II Guerra Mundial).

Altres millores pel que fa a l'epidemiologia, patologia i salut pública no varen arribar fins a la dècada de 1950.

- ✓ **Avenços en la fisiologia pulmonar aplicada:**

De la necessitat per part dels Cirurgians toràcics per valorar la viabilitat de reseccions pulmonars en pacients amb tuberculosi (TBC) o fins i tot amb càncer de pulmó; va sorgir la necessitat de desenvolupar noves proves de mesura de capacitat pulmonar.

La primera prova de capacitat ventilatòria, la mesura de la ventilació màxima voluntària (VMM), en general durant un període de 15-30 segons va ser desenvolupat a Alemanya i s'utilitzà l'espírometre de gravació de Knipping.

VMM es va complementar amb una sofisticada prova de funció pulmonar regional, broncospirometria, que proporcionava una estimació aproximada del volum pulmonar (capacitat ventilatòria) que seria eliminat mitjançant la cirurgia.

A principis dels anys 1930's Christie va estandaritzar la tècnica de mesura mitjançant el mètode de rentat de nitrogen i també mesurà l'elasticitat pulmonar utilitzant catèters intrapleurals.

La contribució més famosa de Cournand, Richards i col·legues en aquest període va ser la introducció clínica de la cateterització cardíaca dreta, amb la qual van guanyar el Premi Nobel de Medicina i Fisiologia el 1956. Aquesta tècnica té la seva importància a l'hora d'entendre la fisiopatologia del cor pulmonale.

El 1947 un farmacèutic clínic francès anomenat Tiffenau introduí l'espírometria d'inspiració forçada. En pocs anys el test de VMM va caure en desús i fou substituït per FEV1 i la relació FEV1/FVC, com a tests pel diagnòstic i seguiment de les patologies respiratòries obstructives.

- **A partir de 1960**

El Simpòsium de CIBA de 1959 i el Comitè Americà de la Societat Toràcica (ATS) sobre patrons diagnòstics del 1962, varen ser les primeres trobades científiques en les quals es va descriure el concepte de MPOC. L'ATS definí la bronquitis crònica en termes clínics, tal com es coneix avui dia com a tos crònica que perdura almenys durant tres mesos durant dos anys consecutius. Així mateix, es definí l'emfisema en termes anatòmics, com augment d'espais alveolars com a resultat de pèrdua de paret alveolar.

**William Briscoe** es creu que va ser la primera persona que va utilitzar el terme MPOC en la 9<sup>è</sup> Conferència d'Emfisema d'Aspen el 1965.

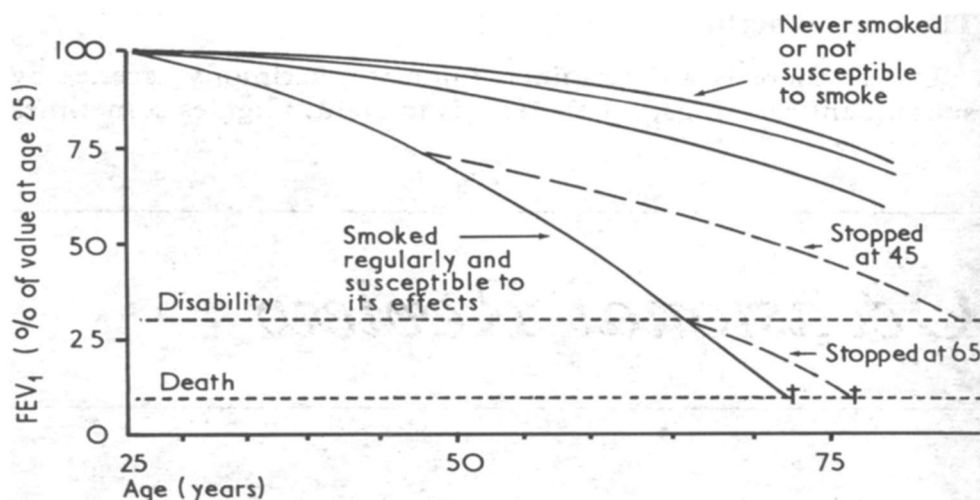
Una troballa inesperada el 1963 fou el descobriment de l'associació d'una proteïna sèrica, alfa-1-antitripsina i l'inici de l'emfisema per Laurell i Eriksson.

- **Història natural de la MPOC**

Charles Fletcher va dedicar la seva vida a l'estudi de la història natural de la MPOC. Postulava que cap a l'edat de 25 anys era quan s'arribava a la plenitud de funció pulmonar màxima desenvolupada (FEV1 100%), iniciant a partir d'aquí el declivi de la funció pulmonar, que podia ser més o menys accelerat en funció de diferents factors. Va reconèixer el risc de fumar i l'acceleració del ritme de descens de la FEV1 en fumadors susceptibles<sup>19</sup>. Ell i els seus col·legues van reconèixer que deixar de fumar podria retardar la velocitat de disminució del FEV1, presentant una corba de disminució del FEV1 que s'aproximaria a la que presentarien altres pacients de la mateixa edat no fumadors (Peto et al, 1983). Això va establir la base científica per deixar de fumar a qualsevol etapa de la malaltia (**Figura 4**).

Aquesta hipòtesi que tota la població parteix d'un FEV1 del 100% i les gràfiques clàssiques del declinar del FEV1 han estat vigents fins fa relativament poc. Des del 2015 i de la mà de Lange, Celli, Agustí et al<sup>20</sup>, ha agafat força la teoria que els anomenats factors limitants (factors genètics, factors ambientals a la infància com infeccions, tabaquisme durant l'embaràs entre d'altres), condicionen que el desenvolupament pulmonar màxim assolit del qual es parteix no sigui el 100% per tota la població.

**Figura 4. Corbes clàssiques de declinar del FEV1 segons hàbit tabàquic de Fletcher i Peto.** Fletcher et al. British Medical Journal 1977<sup>19</sup>



- **Tractament de la MPOC**

Abans dels anys 1960's el tractament de la MPOC s'havia basat en l'ús d'antibiòtic (ATB) quan es considerava indicat, iodur de potassi com a mucolític i productes combinats amb efedrina, teofil·lina i associació amb sedants per contrarestar l'efecte de l'efedrina.

A principis dels 1960's s'introduí el tractament broncodilatador inhalat de la mà de l'isoproterenol. En aquesta època l'oxigen encara es considerava contraindicat i a aquests malalts se'ls prohibia fer exercici. En aquesta dècada es desenvolupà la ventilació mecànica no invasiva, pel maneig agut de les aguditzacions greus de la MPOC, amb millora de la supervivència<sup>21</sup> i varen proliferar els estudis sobre l'oxigenació crònica, com a tractament de la hipertensió pulmonar (HTP) i millora de la tolerància a l'exercici. En aquest context varen sorgir estudis sobre l'oxigenació nocturna. L'estudi del *Medical Research Council* (cas/control) sobre l'oxigenoteràpia de 15h en pacient amb cor pulmonale, demostrà augment de supervivència en els pacients als qui s'aplicava aquesta teràpia<sup>22</sup>. Junts, aquests dos estudis van establir la base científica del que avui es coneix com a teràpia d'oxigen a llarg termini o domiciliaria, que és l'únic tractament que ha demostrat que pot alterar el curs de la malaltia i el pronòstic dels pacients amb MPOC avançada.

- **Nova terminologia**

El 1979 la 9ª revisió de la CIE va introduir el terme "obstrucció crònica al flux aeri" substituint els anteriors termes de bronquitis crònica i d'emfisema. Aquests nous termes impliquen una afecció diagnosticada únicament mitjançant la demostració d'una obstrucció crònica del flux aeri. El terme "malaltia pulmonar obstructiva crònica" (MPOC) es va introduir en la dècada de 1970, fent-se ràpidament popular i utilitzat de forma quotidiana pel personal sanitari.

Tot i que el seu diagnòstic és espiromètric, no fou fins a la introducció dels criteris del "Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease" (GOLD) de 1999<sup>23</sup> que es parla de criteris definitoris de MPOC (límits espiromètrics). El 1989 Snider<sup>24</sup> suggereix que la MPOC:

*"és un procés caracteritzat per la presència de la bronquitis crònica o emfisema que poden conduir al desenvolupament de l'obstrucció de les vies respiratòries; l'obstrucció de les vies respiratòries no necessàriament ha d'estar present en totes les etapes del procés; l'obstrucció de les vies respiratòries pot ser parcialment reversible"...*

## 1.2. Etiologia de la MPOC

La MPOC és una de les patologies més prevalents de la nostra societat, amb una elevada càrrega de morbimortalitat, aquest fet s'explica en part perquè es tracta d'una pneumopatia que tendeix a la cronicitat conseqüència de les millores constants dels tractaments tant de la patologia en si mateixa, com de les múltiples comorbiditats que freqüentment presenten aquests pacients.

Es tracta d'una malaltia que comporta un important deteriorament durant anys de l'estat de salut dels pacients que la pateixen i representa un elevat cost sanitari.

Aquesta situació és conseqüència d'una altra epidèmia estesa a tot el món i que s'anomena tabaquisme. Des de la dècada de 1950 es coneix que el tabac és el factor de risc més important en el desenvolupament de la MPOC. Aquesta relació causal s'ha establert mitjançant diversos estudis prospectius de cohorts, entre ells el del *British Medical Research Council*<sup>19</sup> i del *Framingham Heart Study Offspring*<sup>25</sup>.

En estudis de cohorts prospectius s'estima que el risc absolut de desenvolupar MPOC en els fumadors és de 9 a 10 vegades superior que entre els no fumadors<sup>26,27</sup>. Així i tot, sols el 50% dels fumadors desenvoluparà al llarg de la seva vida una MPOC diagnosticada espiromètricament. A més s'ha demostrat que el risc és proporcional al consum acumulat del tabac (dosi acumulada (DA)), de manera que el risc passa del 26% en els fumadors de 15-30 paq-any, al 51% en els fumadors de més de 30 paq-any.

El consum de tabac està molt estès tant en els països industrialitzats com en els països en vies de desenvolupament. A Espanya segons les dades del "Informe Anual del Sistema Nacional de Salut de 2015"<sup>28</sup>, el 24% de la població major de 15 anys fuma; el 3,1% ho fa ocasionalment i el 19,6% es declara exfumador (ha deixat de fumar fa almenys un any). Per sexe, el percentatge de fumadors diaris fou del 27,9% en homes i del 20,2% en dones. La prevalença de fumadors entre els joves de 15 a 24 anys és del 21,7%, sense observar diferències entre homes (22,5%) i dones (21%). El grup d'edat entre 25 i 54 anys, la població d'homes fumadors supera el 30% i la de dones oscil·la entre el 28 i el 30%. Respecte al consum dels fumadors diaris, el 28,7% consumeix entre 1 i 9 cigarretes/dia, el 35,8% fuma entre 10 i 19 i el 35,5% consumeix més de 20 cigarretes al dia.



A escala mundial, la cosa no està gaire millor, essent el tabac una de les majors amenaces per a la salut pública que ha hagut d'afrontar el món. El tabac i les patologies que se'n deriven mata a gairebé 6 milions de persones l'any, de les quals més de 5 milions són consumidors directes i més de 600.000 són no fumadors exposats al fum. Gairebé el 80% dels més de mil milions de fumadors que hi ha al món viuen en països d'ingressos baixos o mitjans, on és major la càrrega de morbiditat i mortalitat associada al tabac.

Una proporció de casos de MPOC es donen en persones que no han fumat mai. El percentatge de pacients amb MPOC que no han sigut fumadors pot oscil·lar, segons les diferents sèries, entre el 15 i el 30%.

Entre aquestes persones no fumadores<sup>29</sup>, el tabaquisme passiu és un factor de risc que s'ha implicat en la patogènia de la MPOC. El tabaquisme passiu, altrament dit fum ambiental del tabac, és la inhalació involuntària del fum d'una altra persona que fuma tabac. Tot i que es produeixen riscos de salut inferiors als del tabaquisme actiu, òbviamment, aquests no sols són evitables, sinó involuntaris.

Dels estudis observacionals que han demostrat que el tabaquisme passiu s'associa a un major risc de MPOC n'hi ha un de definitiu realitzat a Guanzhou, Xina<sup>30</sup>. Es tracta d'un estudi de més de 6.000 participants no fumadors. La majoria (89,6%) eren dones d'edat mitjana de 61 anys, més de la meitat de participants eren fumadors passius, i la durada del tabaquisme passiu es va relacionar directament amb el risc de MPOC.

Un altre factor que s'ha relacionat amb el desenvolupament de la MPOC a nivell mundial és la crema de combustible biomassa, això es dona sobretot en zones rurals (molt freqüent a Amèrica del Sud). Tot i que un fet semblant està descrit a les zones del Nord d'Espanya, en un estudi realitzat fa poc a Galícia, fins a un 24% dels pacients amb MPOC tenia com a factor etiològic l'exposició a fum de biomassa<sup>31</sup>.

Altres factors de risc coneguts per desenvolupar MPOC són la contaminació atmosfèrica, l'exposició ocupacional, la tuberculosi pulmonar i factors genètics (especialment el dèficit d'alfa-1-antitripsina).

### 1.3. Epidemiologia

- **Grans estudis epidemiològics**

Les darreres guies GOLD 2017<sup>32</sup> han fet una anàlisi de la prevalença de la MPOC d'acord amb el programa BOLD (*The Burden of Obstructive Lung Disease*) i altres sèries d'estudis epidemiològics i s'estimà que el 2010 hi havia 384 milions de casos de MPOC arreu del món, el que representa una prevalença mundial de l'11,7%<sup>5</sup>.

Les tendències segueixen en ascens i donat el creixement de l'hàbit tabàcic en països en vies de desenvolupament i l'envelliment de la població mundial es preveu que aquesta xifra augmenti i se situí el 2030 en 4,5 milions.

La repercussió d'aquesta patologia a l'Amèrica Llatina és més marcada com va demostrar l'estudi PLATINO (*The Latin American Project for the Investigation of Obstructive Lung Disease*) el 2002<sup>33</sup>. L'objectiu principal d'aquest va ser descriure l'epidemiologia de la MPOC en cinc grans ciutats d'Amèrica Llatina: Sao Paulo (Brasil), Santiago (Xile), Ciutat de Mèxic (Mèxic), Montevideo (Uruguai) i Caracas (Veneçuela). Les taxes brutes de la MPOC van variar de 7,8% a la Ciutat de Mèxic a 19,7% a Montevideo. Després d'ajustar per factors de risc, la prevalença de la MPOC a la Ciutat de Mèxic es va mantenir significativament més baixa que en altres ciutats.

En l'àmbit nacional hi ha bàsicament dos grans estudis epidemiològics sobre la MPOC. El primer d'ells data del 1997 i es va publicar l'any 2000; és l'IBERPOC<sup>11</sup>. Deu anys després (el 2007), es va realitzar el segon gran estudi poblacional; l'EPI-SCAN<sup>34</sup>.

#### 1. IBERPOC

Es tracta d'un estudi multicèntric, poblacional que es portà a terme en set àrees de la geografia espanyola. La ciutat de Manlleu representà Catalunya en aquest estudi, essent la resta de ciutats espanyoles objectes d'estudi: Oviedo, Burgos, Càceres, Madrid, Sevilla i Biscaia.

Un total de 4.035 pacients amb edats compreses entre 40-69 anys, van ser seleccionats a l'atzar d'una població de 236.412 persones que van participar en l'estudi.

La prevalença de MPOC fou de 9,1% (Interval de confiança (IC) del 95%, 8,1 al 10,2%), 15% en els fumadors (IC del 95%, 12,8-17,1%), el 12,8% dels exfumadors (IC del 95%, 10,7- 14,8%), i el 4,1% en els no fumadors (IC del 95%, 3,3-5,1%). La prevalença en els homes va ser del 14,3% (IC del 95%, 12,8-15,9%) i el 3,9% en les dones (IC del 95%, 3,1-4,8%).

Es van observar marcades diferències entre sexes pel que fa al tabaquisme. El percentatge dels no fumadors va ser del 23% en homes i 76,3% en les dones ( $p < 0,0001$ ). La prevalença de la MPOC va variar entre les diferents àrees, que van des del 4,9% (IC del 95%, 3,2-7,0%) en l'àrea de la menor prevalença i que corresponia a Càceres fins al 18% (IC del 95%, el 14,8- 21,2%) en l'àrea de la més alta que corresponia a Manlleu.

No hi havia cap diagnòstic previ de MPOC en el 78,2% dels casos (284 de 363). Només el 49,3% dels pacients amb MPOC greu, l'11,8% dels pacients amb MPOC moderada, i el 10% dels pacients amb MPOC lleu estaven rebent algun tipus de tractament per a la MPOC.

L'anàlisi multivariada va mostrar que els individus tenien una major probabilitat d'haver sigut diagnosticats prèviament de MPOC si vivien en zones urbanes, eren de sexe masculí, tenien més de 60 anys, tenien nivells d'educació superior, tenien història de tabaquisme amb dosi acumulada superior a 15 paquet-any (paq-a), o tenien símptomes de la bronquitis crònica.

Aquest estudi conclou que la MPOC és una malaltia molt freqüent a Espanya, i que presenta importants variacions geogràfiques, així com un nivell molt baix de diagnòstic (s'introdueix el concepte d'infradiagnòstic, que en aquest estudi se situà al voltant del 78%) i tractament previ, fins i tot en els casos més avançats.

D'aquest estudi crida l'atenció el fet que la ciutat de Manlleu, essent la que presenta major índex de no fumadors, sigui la ciutat que presenta major prevalença de MPOC. Aquest fet probablement es pot explicar pel fet que aquesta ciutat sigui una àrea amb

marcada tradició històrica pel que fa a la indústria tèxtil, presentant aquesta població probablement major exposició a tòxics derivats de la pràctica laboral.

## 2. EPI-SCAN

Deu anys després d'aquest primer estudi, se'n va dissenyar un segon. Aquest cop Catalunya es va veure representada per la ciutat de Vic en aquest nou estudi multicèntric.

Es tracta de l'EPI-SCAN (de l'anglès "*The Epidemiologic Study of COPD in Spain*"). Aquest estudi pretén conèixer la prevalença de la MPOC en població de 40 a 80 anys resident a Espanya (s'amplia la franja d'edat de la població objecte d'estudi, que en l'anterior es limità a pacients amb edats entre 40-69 anys). Així mateix, pretenen descriure la prevalença de tabaquisme, l'evolució de la prevalença de la MPOC respecte a estudis previs, el tractament rebut pels pacients, la qualitat de vida i l'índex BODE, i determinar marcadors inflamatoris en sang i en condensat exhalat.

EPI-SCAN és un estudi epidemiològic de base poblacional, transversal, d'àmbit nacional, dut a terme en població general de 40 a 80 anys resident a Espanya.

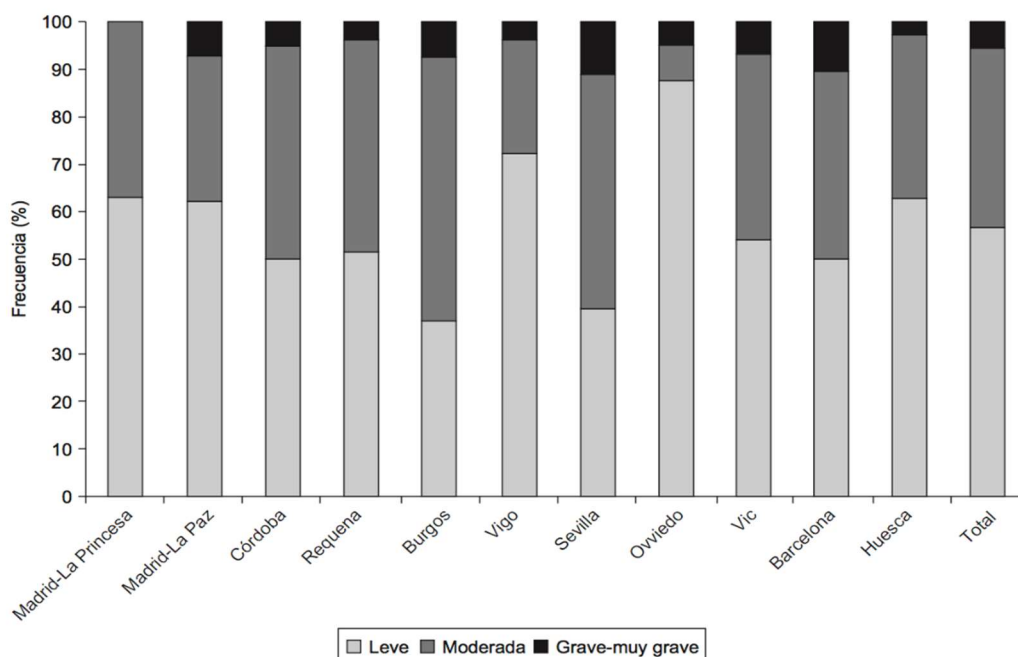
Les àrees participants van ser: Barcelona, Burgos, Còrdova, Osca, Madrid, Oviedo, Sevilla, València, Vic i Vigo. Tots els participants van emplenar un qüestionari sociodemogràfic i clínic extens, i van realitzar una espirometria lenta i forçada abans i després d'una prova broncodilatadora (PBD). A més, alguns participants seleccionats van realitzar les següents proves: prova de la marxa dels 6 minuts, mesura de la qualitat de vida mitjançant qüestionaris específics i genèrics, i d'activitats de la vida diària, recollida del condensat d'aire exhalat i obtenció d'una mostra de sang per mesura de biomarcadors i diferents paràmetres inflamatoris (**Figura 5**).

Aquest estudi va concloure que la prevalença de MPOC a Espanya segons els criteris GOLD era de 10,2% (IC 95% 9,2-11,1) entre la població de 40-80 anys. Així mateix, també va posar de manifest un elevat infradiagnòstic d'aquesta patologia de fins a un 73%.

Tot i que en aquest període de 10 anys, aquests estudis objectiven un augment de la prevalença de la MPOC; aquests resultats s'han d'analitzar amb cautela, doncs la franja d'edat estudiada en aquest segon estudi (EPI-SCAN) és més ample que en

l'estudi IBERPOC (40-80 anys, respecte a 40-69 anys). Per altra banda, a aquest fet també hi pot haver contribuït l'augment de l'hàbit tabàquic experimentat en les darreres dècades per part de les dones.

**Figura 5. Distribució de la gravetat de la MPOC de les ciutats representades a l'estudi EPI-SCAN.** Soriano et al. Archivos Bronconeumologia 2010<sup>35</sup>



### 3. EPI-SCAN II

Actualment està en marxa un nou estudi epidemiològic. Dinou centres hospitalaris i clíniques de les 17 comunitats autònomes (CCAA) i 10.200 persones participaran en aquest nou projecte anomenat EPI-SCAN II, el major estudi poblacional que es farà a Espanya i que oferirà la possibilitat de conèixer els canvis en la prevalença d'aquesta malaltia, tendències i factors associats a la MPOC.

Aquest estudi proporcionarà una informació molt valuosa sobre la situació actual de la MPOC a Espanya. Fins ara s'havien realitzat dos estudis de prevalença d'aquesta malaltia en la població espanyola fa 10 i 20 anys: l'any 1997 l'estudi IBERPOC va identificar que el 78% de la MPOC no havia estat diagnosticada, i posteriorment, l'any 2007, l'estudi EPI-SCAN va mostrar que només es va reduir aquesta xifra al 73%. A

més, aquestes dades confirmaven l'elevada prevalença de la MPOC a Espanya amb un 10,2% de la població espanyola entre 40 i 80 anys afectada, és a dir, més de 2,1 milions de persones.

Les dades d'EPI-SCAN han servit de referència per a nombroses investigacions posteriors en aquest camp. Avui dia la població espanyola és més longeva, fuma menys; a més, s'observa que la MPOC s'està feminitzant i la seva mortalitat sembla disminuir, de manera que els pacients viuen més amb aquesta patologia, ja que la MPOC és una malaltia crònica. Per això, i per tenir una visió el més adequada possible, EPI-SCAN II, 10 anys després, amplia el llindar d'edat, sense límit a partir dels 40 anys, per disposar d'una millor estimació en la població geriàtrica.

- **Infradiagnòstic**

En l'actualitat, la MPOC suposa ja la tercera causa de mort a nivell mundial<sup>4</sup>. És una malaltia respiratòria que es produeix per la inflamació dels pulmons, que produeix una obstrucció de les vies respiratòries, dificultant l'entrada i sortida d'aire i, per tant, disminueix la quantitat d'oxigen que arriba a la sang. El fum del tabac és la principal causa del desenvolupament de la MPOC, i els seus símptomes són la sensació de manca d'aire i dificultat per respirar; la tos persistent, normalment als matins; i la producció i expulsió de mucositat amb la tos.

L'infradiagnòstic en la MPOC és un fet freqüent que pot ser explicat en part, pel fet que aquesta patologia en fase inicial/lleu dona escassa repercussió clínica i únicament dona simptomatologia en fer exercici.

Això, juntament amb el fet que es faci un ús subòptim de les tècniques diagnòstiques (especialment l'espirometria), contribueixen a aquest infradiagnòstic. Un altre aspecte a tenir en compte és que en ser una patologia de clar predomini masculí, tot sovint és un diagnòstic que d'entrada s'infravalora en les dones que consulten per clínica respiratòria als professionals sanitaris.

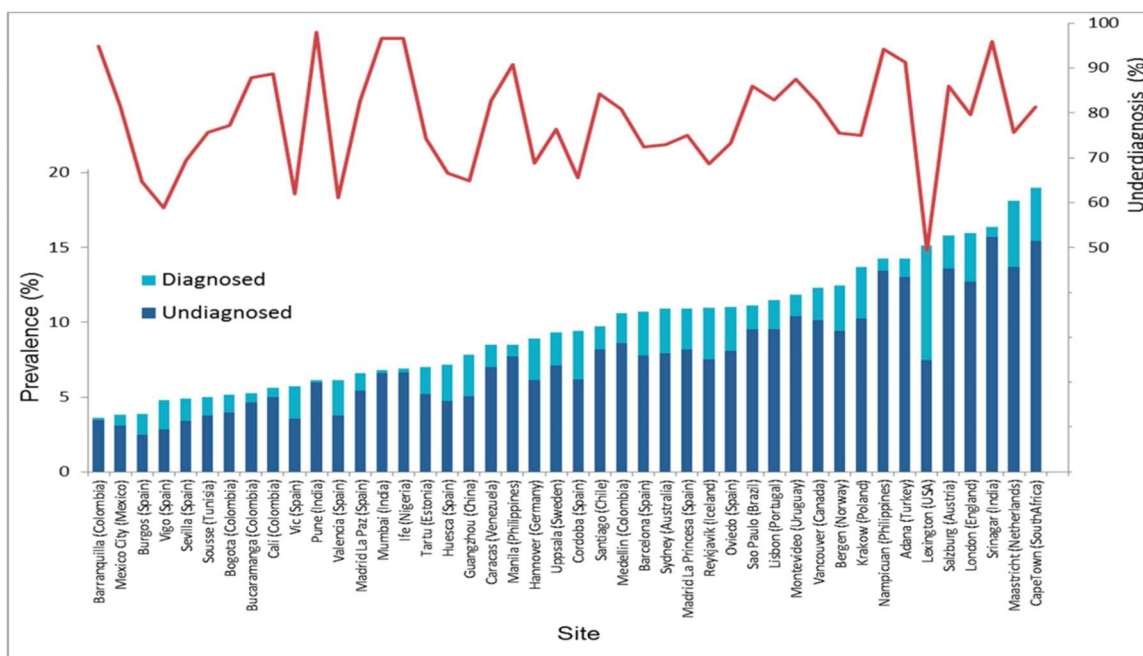
Aquest problema es va abordar en un estudi publicat el 2015 (Lamprecht, MD et al)<sup>36</sup>, en el que es pretenia avaluar l'infradiagnòstic de la MPOC i seus determinants en les enquestes nacionals i internacionals de la població general<sup>36,37</sup> (Figura 6).

Es van analitzar unes sèries de pacients d'edat igual o superior a 40 anys, d'estudis previs realitzats a diferents zones geogràfiques de tot el món.

Per aquesta anàlisi, es van utilitzar les dades de 30.874 participants de diferents enquestes epidemiològiques representatives de 44 ciutats de 27 països: BOLD<sup>38</sup>, PLATINO<sup>33</sup>, EPI-SCAN<sup>6</sup> i PREPOCOL<sup>39</sup>.

L'anàlisi multivariable mostra les característiques més freqüents que presenten els pacients amb infradiagnòstic entre les quals destaquen: sexe masculí, joves, no fumadors o fumadors ocasionals, menor nivell educatiu, sense espirometria prèvia, poca simptomatologia i limitació al flux aeri menys severa.

**Figura 6. Infradiagnòstic de la MPOC a nivell Nacional i Internacional.** Bernd Lamprecht, MD et al. Chest 2015<sup>36</sup>



Per altra banda a pesar de l'augment de la prevalença de les dones fumadores en les darreres dècades a Espanya, això no ha suposat un augment significatiu en la prevalença de la MPOC femení (passant del 3,9% el 1998 al 5,6% el 2009). Darrere d'aquestes xifres probablement s'hi amaga l'infradiagnòstic que tractem en aquest apartat.

Per tal de quantificar aquest problema, el 2013 es va portar a terme un estudi observacional que tenia com a objectiu principal valorar la magnitud del problema de l'infradiagnòstic en les dones a nivell de l'estat espanyol<sup>2</sup>.

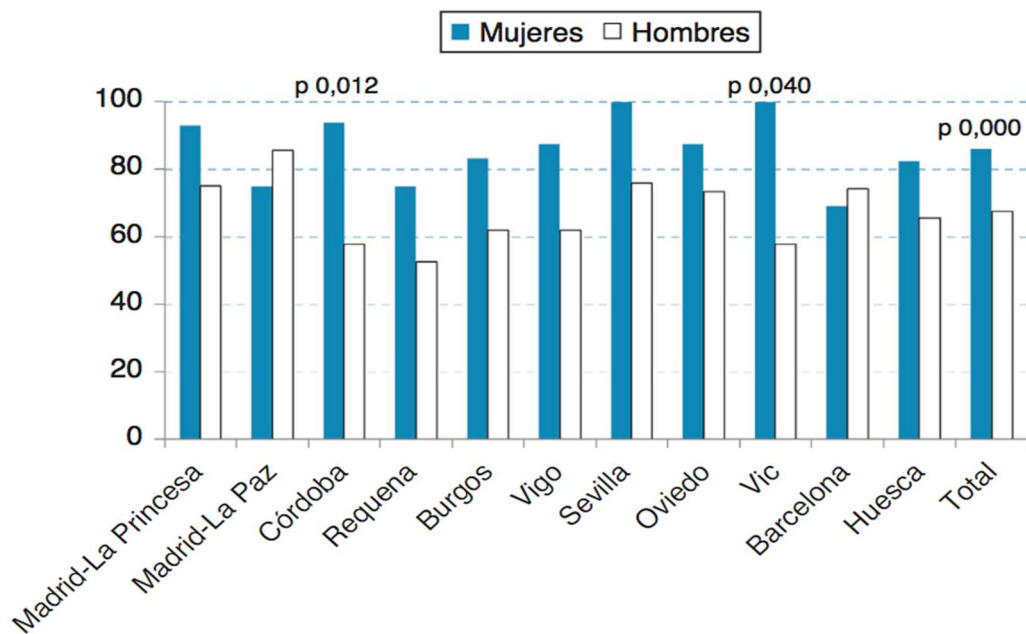
En aquest treball es descriuen les taxes de MPOC i s'extrapola la càrrega poblacional a partir dels 3.802 participants de l'estudi EPI-SCAN. En aquest es va obtenir una prevalença de MPOC inferior en dones (5,7%) que en homes (15,1%). El 73% dels pacients amb criteris de MPOC van ser infradiagnosticats, i aquest percentatge es distribueix de forma desigual per sexe, essent 1,27 vegades més freqüent en dones (86%) que en homes (67,6%).

En dues ciutats de l'estudi EPI-SCAN, Sevilla i Vic, el 100% de les dones que hi varen participar i que es diagnosticaren durant l'estudi de MPOC no estaven diagnosticades prèviament (infradiagnosticades) (**Figura 7**).

Extrapolant les taxes de prevalença i infradiagnòstic de MPOC a la població, s'estima que a Espanya entre les dones amb edats compreses entre 40 i 80 anys existirien 628.102 dones amb MPOC, de les quals 540.168 encara estarien sense diagnosticar. La MPOC està més infradiagnosticada en dones que en homes a Espanya.



**Figura 7. Infradiagnòstic de la MPOC a l'estudi EPI-SCAN, per sexe i àrea.**  
Ancochea et al. Arch. Bronconeumologia 2013<sup>2</sup>



#### 1.4. Impacte econòmic de la MPOC

La MPOC representa una càrrega econòmica significativa. A la Unió Europea, els costos directes totals de malalties respiratòries consumeixen al voltant del 6% del pressupost total de l'assistència sanitària, la MPOC representa el 56% (38,6 bilions d'euros) del cost de la malaltia respiratòria<sup>40</sup>. Als Estats Units els costos directes estimats de la MPOC són de 32 bilions de dòlars i els costos indirectes 20,4 bilions<sup>40</sup>. Les exacerbacions de la MPOC representen la major proporció d'aquesta càrrega econòmica per part del Sistema de Salut.

Com era d'esperar, hi ha una relació directa entre la gravetat de la MPOC i el cost de l'atenció, i la distribució dels costos va canviant a mesura que avança la malaltia. Per exemple, els costos de l'hospitalització i l'oxigenoteràpia s'eleva a mesura que augmenta la gravetat de la MPOC.

Qualsevol estimació de les despeses mèdiques directes per a la cura al domicili infraestima el veritable cost de l'atenció domiciliària que representa per la societat, perquè no es té en compte el valor econòmic de l'atenció rebuda per membres de la família a les persones amb MPOC.

A nivell Nacional d'estudis de repercussió econòmica de la MPOC no n'hi ha gaires, de fet el més recent data del 2004<sup>41</sup>. D'aquest estudi se'n desprèn que l'assistència hospitalària representa el cost més elevat (41% del cost total), seguit del tractament farmacològic (37%). El cost per pacient per aquelles dates representava 98,39 €, i per pacient prèviament diagnosticat de 909,5 €. El cost de la MPOC greu per persona fou més de tres vegades el cost de la MPOC moderada i més de set vegades el cost de la MPOC lleu. El cost anual estimat de la MPOC a Espanya fou de 238,82 milions d'euros (informació referida a 1997).

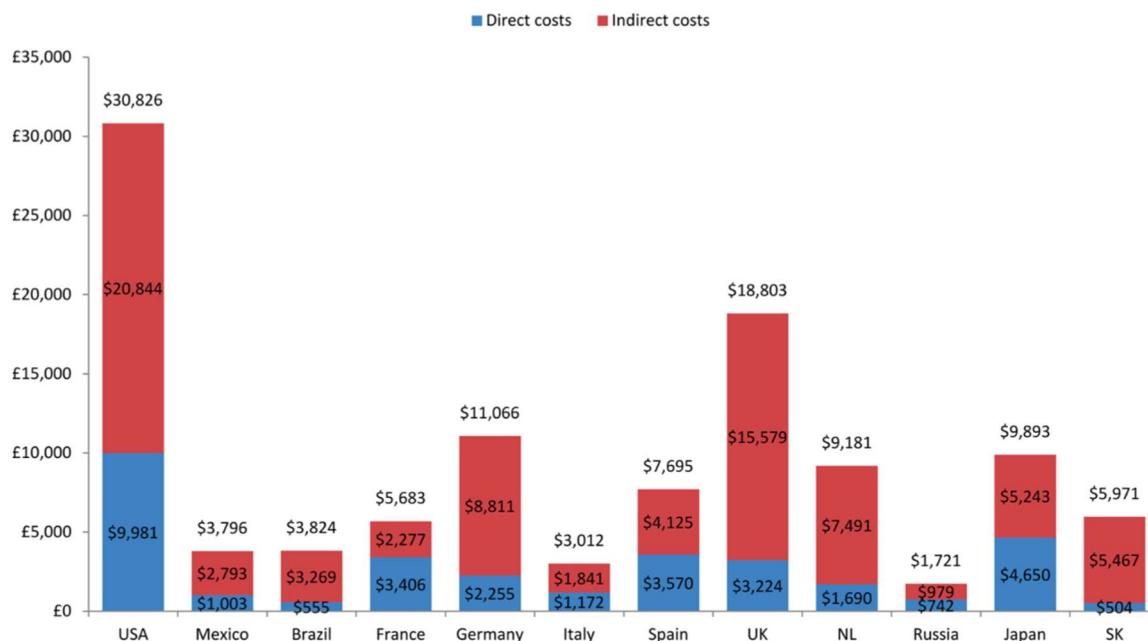
A nivell internacional el "*Continuing to Confront COPD International Patient Survey*"<sup>42</sup> estimà la prevalença i la càrrega de la MPOC en 12 països. Utilitzant les dades d'aquesta enquesta es va avaluar l'impacte econòmic de la MPOC en aquests països (on s'inclou Espanya entre d'altres).

Aquest estudi poblacional va analitzar i entrevistar a 4.343 pacients majors de 40 anys, amb diagnòstic previ de MPOC. Les mesures de costos directes es varen basar en les exacerbacions de la MPOC (tractaments, visites a urgències i / o hospitalització), contacte amb professionals de la salut i medicaments. Els costos indirectes es van calcular a partir de les baixes laborals i incapacitats que generaven, utilitzant l'escala de productivitat laboral. Els costos directes i indirectes combinats, permetien estimar el cost social per cada pacient.

Els costos directes anuals de la MPOC van ser de 504 \$ (Corea del Sud) a 9.981\$ (EEUU), amb hospitalitzacions (5 països) i oxigenoteràpia domiciliària (3 països) essent els principals responsables dels costos directes. La proporció de baixes/incapacitats laborals a causa de la MPOC va oscil·lar entre 6% (Itàlia) a 52% (EEUU i Regne Unit) amb 8 països que informen que estimen aquest fet en més del 20%. Els costos totals de la societat per pacient variaven àmpliament de 1.721 \$ (Rússia) a 30.826 \$ (EEUU), però es va objectivar un patró consistent en tots els països que mostrava majors costos entre els que presentaven major gravetat de MPOC (síntomes, estat de salut i la malaltia més greu) i un major nombre de comorbiditats (**Figura 8**).

La càrrega econòmica de la MPOC és considerable entre aquests països, i requereix de més recursos per optimitzar la gestió de la MPOC, millorar el control dels símptomes, la prevenció d'exacerbacions i tractament efectiu de les comorbiditats. Aquestes estratègies de millora que puguin permetre mantenir al pacient afecte de MPOC amb una vida laboral activa, és important per tal de poder fer front als importants costos socials que se'n deriven.

**Figura 8. Costos directes i indirectes de la MPOC a diferents països.** FooJ et al. PLoS One 2016<sup>42</sup>



**Fig 2. Annual societal costs per patient of COPD in each country (using exchange rates): Continuing to Confront COPD International Patient Survey, 2012–13.** Abbreviations: USA, United States of America, UK, United Kingdom, NL, Netherlands; SK, South Korea

## 1.5. MPOC i comorbiditats

La MPOC és una patologia que tendeix a la cronicitat i en conseqüència els pacients que la pateixen acostumen a tenir una elevada càrrega de comorbiditat. Això, en part és degut a l'envelliment d'aquests pacients, així com pel fet que aquesta i altres patologies (especialment les cardiovasculars) comparteixen factors de risc com és el tabaquisme.

Els pacients amb MPOC presenten més freqüentment que la població general altres afeccions associades, que augmenten amb la progressió de la malaltia<sup>43-45</sup>, en el que alguns autors han anomenat MPOC amb component sistèmic o síndrome inflamatori crònic<sup>46,47</sup>. Entre aquestes malalties associades destaquen les patologies cardiovasculars i les neoplàsies<sup>48</sup>. Aquestes comorbiditats empitjoren el pronòstic, augmenten les estades hospitalàries, els reingressos, i són una causa freqüent de mortalitat d'aquests malalts<sup>49,50</sup>.

Tècnicament es considera comorbiditat una patologia associada a una malaltia concreta en estudi, en aquest cas la MPOC. Per tant en aquesta aproximació clàssica hi ha una malaltia principal a la qual s'afegeixen unes patologies satèl·lits. De totes maneres, l'augment de l'esperança de vida i les millores en els tractaments de les patologies cròniques han condicionat que en els darrers anys hi hagi un augment de la població afectada per diverses d'aquestes patologies cròniques de forma simultània. Al presentar-se en els mateixos individus, aquestes malalties interactuen entre elles dificultant el seu diagnòstic i tractament, i empitjorant el pronòstic, pel que alguns autors consideren que els termes pluripatologia o multimorbiditat són més adequats en aquests pacients que el de comorbiditat<sup>51</sup>.

L'impacte de les comorbiditats en la qualitat de vida, mortalitat i opcions terapèutiques ha sigut objecte d'estudi per múltiples autors<sup>52,53</sup>.

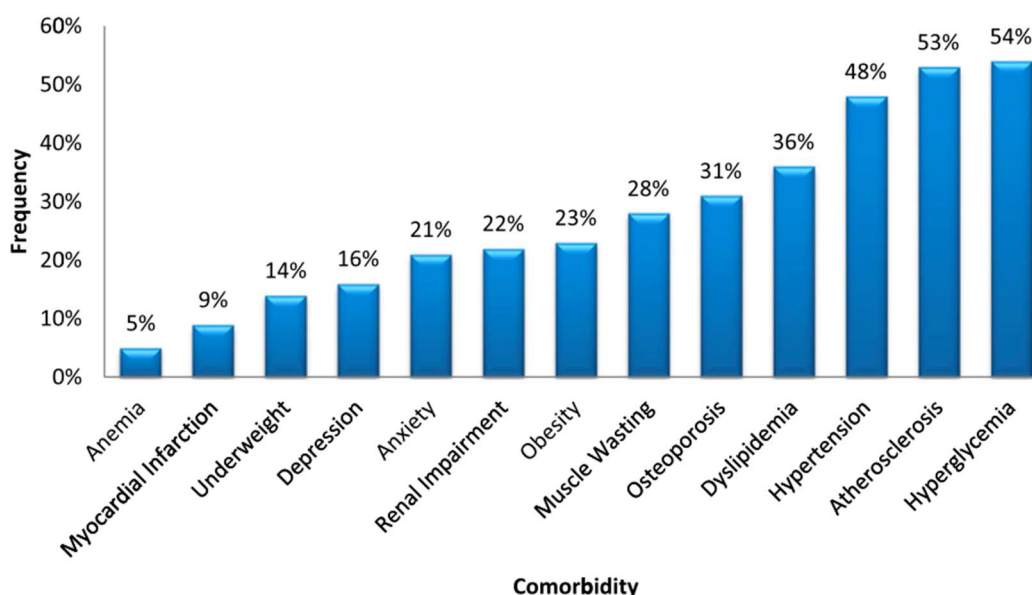
Establir la prevalença real de les comorbiditats de la MPOC i la seva relació amb la gravetat de la MPOC és difícil i hi ha diversos factors de confusió:

1. Factors de risc compartits entre la MPOC i altres patologies<sup>54</sup>
2. Infradiagnòstic de la MPOC
3. Infradiagnòstic de les comorbiditats

4. Certes característiques de les comorbiditats es poden superposar amb característiques utilitzades per definir la gravetat de la MPOC

A pesar d'això, la majoria d'estudis coincideixen que les comorbiditats més freqüents inclouen l'ansietat/depressió, insuficiència cardíaca, cardiopatia isquèmica, hipertensió pulmonar (HTP), sd metabòlic, diabetis, osteoporosi, reflux gastroesofàgic, insuficiència renal crònica (IRC), hipertensió arterial (HTA) i càncer de pulmó (**Figura 9**).

**Figura 9. Comorbiditats més freqüents de la MPOC.** Vanfleteren et al. AJRCCM 2013<sup>52</sup>



Per altra banda múltiples comorbiditats s'associen a augment d'exacerbacions, entre d'altres cal destacar la malaltia per reflux gastroesofàgic (MRGE), ansietat, depressió, HTP, tromboembolisme pulmonar (TEP) i malalties cardiovasculars. I com és lògic, a major nombre de comorbiditats associades, major és la probabilitat de requerir ingrés hospitalari en patir una exacerbació de la pneumopatia<sup>55</sup>.

Així doncs, no és infreqüent que pacients amb fenotip No aguditzador, però que presentin una elevada càrrega de comorbiditat, requereixin ingrés en presentar alguna

agudització (ja que la descompensació de la MPOC pot descompensar altres de les comorbiditats associades, especialment les cardiovasculars i en especial la insuficiència cardíaca (ICC), i magnificar la gravetat de l'agudització de la pneumopatia).

- **Comorbiditats més freqüents**

1. ***Ansietat i depressió:***

La depressió és un problema freqüent entre els pacients amb MPOC, amb importants conseqüències en el seu estat de salut. Les revisions sistemàtiques estimen la prevalença dels símptomes de depressió en els pacients amb MPOC entorn del 25%<sup>56-59</sup>.

L'ansietat també és molt freqüent. Els trastorns generalitzats d'ansietat es presenten de mitjana en el 16% dels pacients amb MPOC. La prevalença dels atacs de pànic s'estima en un 21%, amb un rang que oscil·la entre el 0 i el 41% segons els diferents treballs<sup>60</sup>.

Com a factors de risc més freqüents per aquestes comorbiditats s'han de tenir en compte la discapacitat física, l'oxigenoteràpia crònica, la dispnea, sexe femení, fumadors actiu, baix nivell socioeconòmic, viure sol i baixa qualitat de vida<sup>43, 61-65</sup>.

La presència de depressió i / o ansietat en la MPOC s'ha relacionat amb una menor adherència a la rehabilitació i als tractaments respiratoris, una disminució de la capacitat d'exercici, falta d'adherència al tractament, pitjor qualitat de vida<sup>43,62,64,66,67</sup> i major consum de recursos sanitaris, inclosa una major estada de les hospitalitzacions<sup>64,68,69,70,71</sup> i augmenten la mortalitat<sup>62,64,72</sup>.

2. ***Insuficiència cardíaca (ICC):***

La prevalença de la ICC en pacients MPOC, s'estima entre 5,3-24,4% entre les diferents sèries<sup>73-75</sup>. Aquesta disparitat probablement respon al fet que hi ha pocs estudis de pacients MPOC amb dita comorbiditat.

Les dades dels estudis ECCO i ESMI<sup>57</sup> van mostrar una prevalença de ICC en pacients amb MPOC del 27-32%<sup>58</sup>.

Tant la MPOC com la ICC comparteixen factors etiològics, tals com l'edat avançada i el tabaquisme. Així mateix, la inflamació sistèmica subjacent es creu que pot contribuir i accelerar l'aterosclerosi i d'aquesta manera augmentar el risc de ICC<sup>76-77</sup>.

La ICC disminueix significativament la qualitat de vida i estat de salut independentment de l'edat, sexe, raça i altres comorbiditats associades. D'altra banda l'estudi ECLIPSE va demostrar que la ICC concomitant en pacients MPOC augmenta la mortalitat i la dispnea<sup>78</sup>.

### **3. Cardiopatia isquèmica:**

La cardiopatia isquèmica (CIsq) en la MPOC presenta una prevalença que oscil·la entre 16,1%-53%<sup>72,79</sup>. Aquest terme inclou malaltia arterial coronària, angina i infart de miocardi.

La majoria dels estudis han trobat un augment estadísticament significatiu de la CIsq en pacients MPOC. Així mateix, també han demostrat un augment del risc de patir isquèmia de miocardi tant en fase d'estabilitat<sup>75</sup>, agudització<sup>80,81</sup> i postagudització<sup>82</sup> de la pneumopatia.

La combinació d'augment de factors de risc en pacients MPOC<sup>43</sup>, l'aterosclerosi accelerada per la inflamació crònica, la disfunció endotelial vascular<sup>83,84</sup>, l'estrès fisiològic de les comorbiditats i la inflamació aguda després de l'exacerbació són factors que probablement estan involucrats en el mecanisme d'interacció que fa que la prevalença de la CIsq estigui augmentada en aquests pacients.

En aquest context, en una metanàlisi recent s'ha suggerit que el tractament amb antiagregants pot disminuir la mortalitat de la MPOC, tot i que fan falta assajos clínics prospectius per establir la verdadera utilitat<sup>85</sup>.



#### **4. Hipertensió pulmonar (HTP):**

És difícil de determinar l'abast d'aquesta patologia amb certesa en pacients MPOC. S'estima que la prevalença deu oscil·lar en pacients MPOC moderats-severs entre 10,2%-91%<sup>72,86-90</sup>. Com és lògic, la prevalença de la HTP augmenta amb la gravetat de la MPOC.

La hipòxia és el factor determinant en la patogènesi de la HTP<sup>86,91</sup>, i almenys en part, explica la correlació entre gravetat de la MPOC i el desenvolupament de HTP.

La presència de HTP en pacients MPOC s'associa a una disminució a la tolerància a l'exercici<sup>90</sup>, augment d'hospitalitzacions i augment de mortalitat<sup>92,93</sup>. La HTP és un predictor més fiable de mortalitat i d'exacerbacions que el mateix FEV1.

#### **5. Càncer de pulmó:**

Els pacients amb MPOC tenen un risc de desenvolupar càncer de pulmó entre 2 i 4 vegades superior que la resta de la població. La seva incidència s'ha estimat al voltant de 16,7 casos per 1.000 habitants-any en pacients MPOC<sup>50</sup>. Els pacients amb càncer de pulmó, presenten una prevalença de MPOC molt elevada. Young et al<sup>94</sup> va demostrar que fins a un 50% dels pacients amb diagnòstic de càncer de pulmó presentaven MPOC vs. el 8% dels controls (fumadors). Així doncs, la MPOC es considera un factor de risc independent pel desenvolupament del càncer de pulmó<sup>95-97</sup>.

Les dues malalties comparteixen el tabaquisme com a agent etiològic fonamental, però el fet que tan sols una minoria de pacients desenvolupin una de les dues malalties o totes dues, suggereix que és probable que hi hagi un component genètic de predisposició a cadascuna o les dues malalties<sup>50,98</sup>.

L'augment en l'ús de la tomografia axial computada (TAC) ha permès als investigadors analitzar l'emfisema pulmonar com abans no podia fer-se. De Torres et al van analitzar la cohort P-IELCAP (*International Early Lung Cancer Action Program*)<sup>99</sup>, formada per fumadors i exfumadors asimptomàtics que participaren en un estudi de detecció precoç de càncer de pulmó mitjançant TAC de baixa dosi de radiació (TACBD)<sup>100,101</sup>. En aquesta anàlisi, van observar

que les persones que tenien emfisema visible a la TACBD tenien un risc tres vegades major de desenvolupar càncer de pulmó, independentment de l'historial de tabaquisme, l'edat i el sexe.

## **6. Fibrosi pulmonar:**

El concepte de combinació de fibrosi pulmonar-emfisema (CFPE) s'introduí l'any 1990<sup>102</sup>. Divo et al<sup>72</sup> parla d'una prevalença de la combinació de MPOC-fibrosi pulmonar del 6,1%.

La patogènesi de CFPE és incerta. No queda clar si els pacients desenvolupen la fibrosi pulmonar i la MPOC de forma casual o aquest fenotip combinat representa una resposta patològica en aquells pacients amb una susceptibilitat genètica<sup>103-104</sup>. Essent el tabaquisme un factor de risc clau per desenvolupar CFPE, fins al punt que fins a un 98% d'aquests pacients són fumadors o exfumadors.

CFPE s'associa a un augment de prevalença de càncer de pulmó i HTP (més del 50%), respecta dels pacients afectes sols d'emfisema o fibrosi pulmonar<sup>105</sup>.

## **7. Obesitat i Sd metabòlic:**

És conegut que la MPOC augmenta el risc de desenvolupar diabetis i HTA<sup>106</sup>. En pacients amb MPOC la prevalença varia entre 10-25% per la diabetis<sup>107-110</sup>, 35,2-55% per HTA<sup>52,73,108,109</sup>, 36-52% per dislipèmia<sup>52,72,108</sup> i 23% per obesitat<sup>52,73</sup>, fent que el sd metabòlic sigui freqüent en pacients MPOC<sup>111</sup>.

A Espanya, diversos estudis situen la prevalença d'obesitat en els pacients amb MPOC en un 25% en un estudi realitzat a atenció primària<sup>112</sup> i del 22,1% en un estudi amb pacients ingressats per agudització<sup>113</sup>.

En la MPOC, l'obesitat s'ha relacionat amb el sexe femení i amb la inactivitat física<sup>114-115</sup>. S'ha observat que l'obesitat és més freqüent en els pacients amb menor deteriorament de la funció pulmonar.

Els pacients amb MPOC i obesitat tenen més dispnea i pitjor qualitat de vida, utilitzen més medicaments inhalats i consumeixen més recursos sanitaris<sup>115</sup>. La

Sd Metabòlic també s'ha associat amb major grau de dispnea<sup>113</sup> i amb un major nombre d'exacerbacions<sup>116</sup>.

No obstant això s'ha observat que l'obesitat exerceix un efecte protector enfront de la mortalitat<sup>117</sup>. Aquesta paradoxa de l'obesitat en la MPOC es pot explicar per un efecte protector envers el deteriorament de la funció pulmonar<sup>118</sup>.

## **8. Osteoporosi:**

La presència de l'osteoporosi en malalts MPOC s'estima que és de 2 a 5 vegades més elevada que en la població sense pneumopatia obstructiva ajustada per edat i sexe<sup>112,113</sup>. Així i tot, ens trobem davant una ampla varietat de prevalença i depenent de les sèries varia entre 8,4 i el 69%<sup>52,72,107,108,119-121</sup>, essent més elevat en les dones<sup>122</sup>. Graat-Verboom et al<sup>119</sup>, demostrà que la prevalença d'aquesta comorbiditat és més elevada en pacients MPOC respecte a controls sans (32% vs. 11,4%;  $p < 0,001$ ).

La prevalença de la fractura vertebral es multiplica per 2,6 si els pacients han rebut corticoides<sup>120,123,124</sup>.

Els pacients MPOC, tot sovint presenten els factors de risc que s'associen a l'osteoporosi; com per exemple edat, tabaquisme, dieta baixa en calç, inactivitat física, ús de corticoides entre d'altres<sup>43,52,125,126</sup>. Això, juntament amb els efectes de la inflamació sistèmica fan que alguns mediadors inflamatoris com ara la Metaloproteïna-9, TNF- $\alpha$ , IL-1B i IL-6, interaccionin amb el sistema OPG/RANK/RANKL els quals controlen part del remodelat ossi activant la reabsorció òssia<sup>43,127</sup>.

Els corticoides són la causa més freqüent d'osteoporosi secundària. L'impacte dels corticoides inhalats (CI) en l'osteoporosi no queda clara i en aquest sentit hi ha treballs que mostren resultats contradictoris<sup>128</sup>.

## **9. Malaltia per reflux gastroesofàgic (MRGE):**

La malaltia per reflux gastroesofàgic (MRGE) afecta el 20% de la població general i és probablement la malaltia més freqüent de l'aparell digestiu<sup>129,130</sup>. Disposem d'estudis que demostren que els símptomes de la MRGE són més

habituals en els pacients amb MPOC i que a més es relacionen amb la freqüència i gravetat de les exacerbacions<sup>130-132</sup>.

És difícil determinar en quina mesura la MRGE influeix de forma directa en les exacerbacions dels pacients amb MPOC. No obstant això, hi han estudis ben dissenyats que demostren que en el pacient amb MPOC la presència de símptomes de reflux es relaciona amb una major freqüència i gravetat de les exacerbacions<sup>130,131,133-135</sup>.

Estudis recents mostren que els pacients diagnosticats de MPOC i que presenten MRGE tenen pitjor funció pulmonar mesurada pel FEV1 i major atrapament aeri<sup>136</sup>. Silva et al<sup>137</sup> va objectivar que els pacients afectes de MPOC sever, presenten major prevalença d'ulcus pèptic i *H. pylori*.

#### **10. Insuficiència renal crònica (IRC):**

Existeixen múltiples estudis que han avaluat les comorbiditats de la MPOC<sup>48,72,138-140</sup>, però són escassos els que fan referència a la IRC com a comorbiditat en aquests pacients<sup>138,140-142</sup>. Fins i tot les normatives nacionals i internacionals de pràctica clínica en la MPOC no la consideren una comorbiditat destacada<sup>32,143-145</sup>.

Diversos estudis han comunicat que la prevalença de la IRC és més gran entre els pacients amb MPOC, variant entre el 6,5 i el 26,2% segons diferents autors. L'estudi ECCO<sup>45</sup> va observar una incidència d'insuficiència renal moderada del 6,5% i l'estudi PROFUND<sup>146</sup>, realitzat en pacients pluripatològics hospitalitzats, del 22%. En l'estudi ESMI<sup>140</sup> la prevalença d'insuficiència renal en general va ser del 16,8%.

#### **11. Fibril·lació auricular no valvular (FA):**

En els estudis ECCO i ESMI, en els que es descriuen les comorbiditats de la població hospitalitzada per MPOC en els serveis de Medicina Interna espanyols, la incidència d'arítmia, sobretot la FA, apareix recollida en el 27% i el 25,8%, respectivament<sup>140</sup>. La coexistència de les dues entitats augmenta l'estada hospitalària i, encara més important, la mortalitat en pacients

ingressats per MPOC aguditzada (mortalitat del 3,5% en MPOC amb FA front a l'1,8% en MPOC sense FA).

La incidència d'aquestes arítmies és major en els graus més severos de MPOC i quan coexisteixen amb altres comorbiditats (HTA, ICC, Cisiq o síndrome d'apnea obstructiva del son).

## 1.6. Microbiota

El pulmó sempre ha estat considerat com un òrgan estèril, però recentment se sap que també té una microbiota funcional i estable. La microbiota del tracte respiratori inferior no ha estat prou estudiada, ja que gairebé sempre s'analitza en l'esput induït que no és una mostra representativa. L'obtenció de mostres adequades, com són el rentat broncoalveolar o les biòpsies de teixit pulmonar, són de difícil aplicació en tractar-se de procediments invasius<sup>147</sup>. Tampoc hi ha prou estudis que analitzin la variació de la microbiota pulmonar en relació a factors externs ambientals i del propi hoste. Alguns treballs han posat de manifest la semblança en composició de la microbiota del tracte respiratori inferior amb la de la via respiratòria superior, però amb menor densitat i diversitat. S'han descrit fins a 314 espècies diferents que formen part de diferents gèneres Bacteroidetes (*Prevotella* i *Bacteroides*), Firmicutes (*Veillonella*, *Streptococcus* i *Staphylococcus*), i Proteobacteria (*Pseudomonas*, *Haemophilus*, *Moraxella*, *Neisseria* i *Acinetobacter*).

En aquest sentit els darrers anys va agafar força la teoria del cercle viciós<sup>148</sup> (**Figura 10**); la qual postula que els microorganismes que colonitzen la via respiratòria (o els seus antígens) contribueixen al desenvolupament de la inflamació de forma directa o indirecta amplificant la resposta inflamatòria de l'hoste i a la progressió de la malaltia. És per això, que essent tan important la microbiota en el desenvolupament de la MPOC i en les seves exacerbacions, que he cregut necessari dedicar-n'hi un capítol en el present treball.

En aquest context, els descobriments recents del Projecte de Microbioma Humà han aportat nova llum sobre la importància i la riquesa de la microbiota bacteriana en diferents llocs del cos dels éssers humans. La microbiota té un paper especialment important en el desenvolupament i la integritat funcional del sistema immunitari. Els canvis o les modificacions de la microbiota poden provocar malalties. La MPOC, de fet, està parcialment provocada per respostes immunes inapropiades al fum del tabac i altres insults ambientals. Encara que tradicionalment el pulmó era concebut com un òrgan estèril, mitjançant l'ús de tècniques genòmiques molt sensibles, els estudis recents han identificat diverses comunitats bacterianes en el pulmó humà que poden canviar en la MPOC<sup>149</sup>.



La infecció fúngica invasiva i l'aspergiloma són entitats ben conegudes, però no succeeix el mateix en la bronquitis crònica relacionada amb fongs. L'*Aspergillus* spp. pot interaccionar amb la via aèria de diverses maneres (colonització sense infecció activa, invasió de la mucosa o provocació d'una resposta al·lèrgica)<sup>151</sup>. L'*A. fumigatus* i altres fongs es troben habitualment en els esputs de pacients amb bronquièctasis<sup>152</sup>. Tot i que la seva rellevància no queda clara, l'evidència més recent en la fibrosi quística suggereix que *A. fumigatus* pot actuar com un verdader patògen<sup>153</sup>. La colonització persistent es pot observar també en altres malalties bronquials cròniques, com ara l'asma o el MPOC.

L'augment de la severitat de la MPOC s'associa a una reducció de la diversitat microbiana. Tot i que l'estructura comunitària microbiana no canvia amb l'exacerbació, hi ha notables canvis en la seva composició<sup>154</sup>. Així, la composició del microbioma pulmonar es veu modificat pel tabaquisme, la gravetat de la MPOC, canvia durant les exacerbacions i també es veu modificat per l'ús de fàrmacs com corticoides i/o antibiòtics.

La comprensió del paper del microbioma en la progressió de la malaltia i en el desenvolupament d'exacerbacions, serà fonamental per tal d'elaborar noves estratègies terapèutiques<sup>155</sup>.



## 1.7. Mortalitat

Entre 1990 i 2010, la MPOC ha passat de la quarta a la tercera posició en el rànquing de causes de mortalitat a nivell mundial<sup>4</sup>, sols per darrere de les patologies cardíaques isquèmiques i els accidents cerebrovasculars<sup>156</sup>, essent actualment la cinquena causa pel que fa a anys de vida viscuts amb discapacitat.

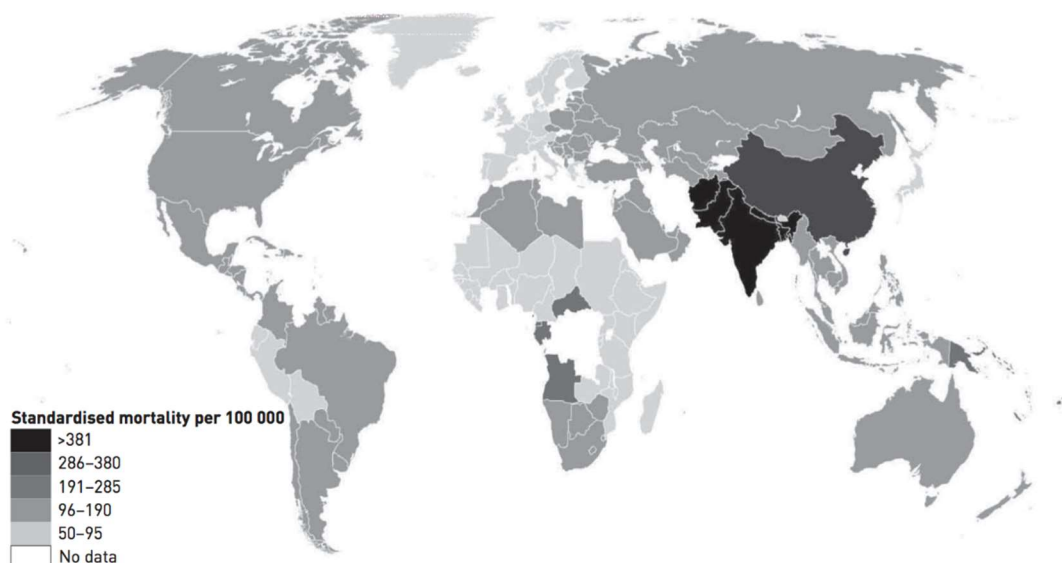
Utilitzant les dades del programa “*Global Burden of Disease*” es varen valorar els canvis regionals pel que fa al nombre de morts per MPOC i les taxes de mortalitat de la MPOC entre 1990 i 2010.

Malgrat una disminució substancial en les taxes de mortalitat de la MPOC, les morts per MPOC es va reduir només lleugerament, de tres milions el 1990 a 2,8 milions en 2010, probablement a conseqüència de l'augment de l'edat mitjana de la població. El nombre de morts per MPOC el 2010 hauria augmentat a 5,2 milions si les taxes de mortalitat per edat i sexe haguessin romàs constant (**Figura 11**).

Els canvis en l'hàbit tabàquic han condicionat que sols s'hagi produït un petit ascens en les taxes de mortalitat ajustades per edat i sexe.

Aquest augment de la mortalitat relacionada amb la MPOC ha estat condicionat principalment per l'expansió de l'epidèmia del tabaquisme; així com la reducció de la mortalitat per altres causes comunes (per exemple, cardiopatia isquèmica, les malalties infeccioses); l'envelliment de la població mundial, especialment als països d'ingressos elevats; i la manca de teràpies eficaces modificadores de la malaltia.

**Figura 11. Mortalitat per MPOC ajustat per edat i sexe.** Peter G. JBurney et al. Eur Respir J 2015<sup>4</sup>



En aquest context, el 2015 es varen revisar les tendències de mortalitat als EEUU en les darreres dècades (1968-2011)<sup>157</sup>, presentant resultats en consonància amb els resultats esmentats.

Entre tots els adults, la taxa de mortalitat ajustada per edat va augmentar de 29,4 per 100.000 habitants el 1968 a 67,0 per 100.000 habitants el 1999 i després va disminuir a 63,7 per 100.000 habitants el 2011.

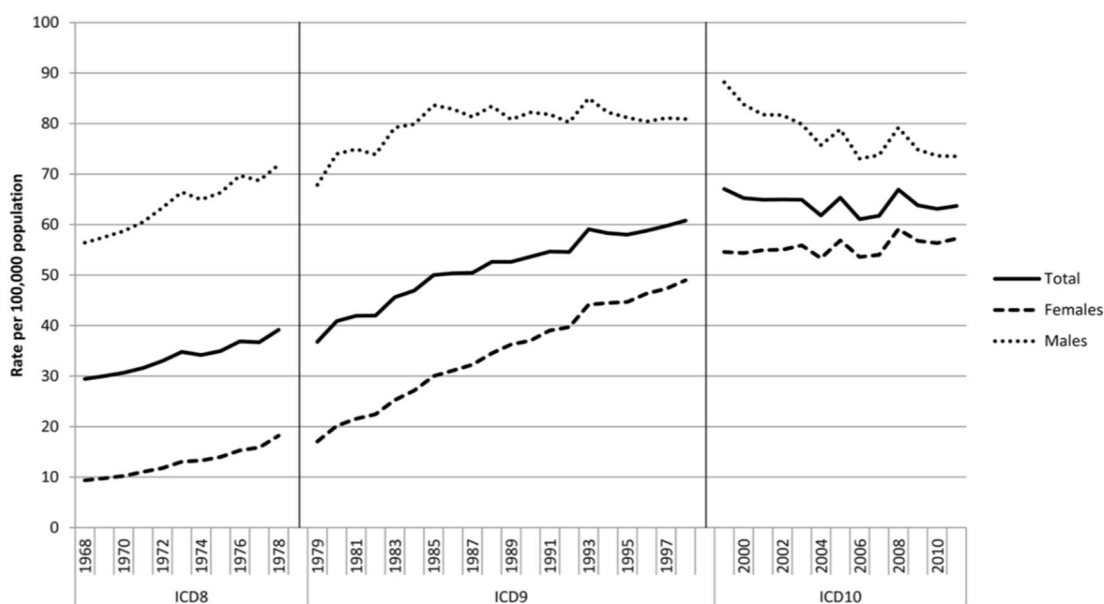
La taxa de mortalitat ajustada per edat entre els homes assolí el seu punt màxim el 1999 i després va disminuir, mentre que la taxa de mortalitat ajustada a l'edat entre les dones va augmentar de 2000-2011, aconseguint un màxim el 2008 (**Figura 12**).

Tot i disminuir la diferència entre sexes, les taxes de mortalitat en els homes van seguir superant a les de les dones.

Així doncs segons aquests estudis als Estats Units, la taxa de mortalitat per MPOC ha disminuït des de 1999 en els homes, però sembla que continua augmentant en les dones, encara que a un ritme més lent.

**Figura 12. Taxa de mortalitat de la MPOC ajustada per edat als EEUU (1968-2011).**

Earl S et al. Chest 2015<sup>157</sup>



Pel que fa a les tendències de mortalitat a Espanya, l'any 2012 es va produir un important increment de les morts per malalties respiratòries, ocupant el 2013 el tercer lloc per morts (91,4 morts per 100.000 habitants) i la tercera causa per alta hospitalària (11,2%) el 2014.

En els últims anys, en els països occidentals ha baixat la prevalença de fumadors, ha millorat la sanitat i l'economia, així com l'arsenal terapèutic i les condicions de vida dels pacients amb MPOC. Tot això ha propiciat que les taxes estandarditzades de mortalitat per la MPOC estiguin disminuint a Europa, però la importància de la MPOC en el segle XXI seguirà sent un problema cada vegada més gran per diferents factors, com indiquen López Campos et al<sup>158</sup>.

Les principals causes de mort en pacients amb MPOC lleu són les malalties cardiovasculars i el càncer de pulmó. Per contra, quan la malaltia és més greu, la principal causa de mort és la pròpia evolució de la malaltia. Del 50 al 80% dels nostres pacients amb MPOC moren de causa respiratòria, bé sigui per agudització de la malaltia (30-50%), per neoplàsia de pulmó (8-13%) o per altres causes d'origen respiratori. Les principals causes de mort en pacients amb MPOC greu són:

respiratòries (80,9%), cardíques (5,6%), accidents cerebrovasculars (12,4%) i altres (6,7%).

En relació amb els resultats esmentats recentment s'ha publicat un estudi, que tenia per objectiu estudiar la mortalitat dels pacients MPOC, aquest és l'estudi SUMMIT (*Study to Understand Mortality and Morbidity*)<sup>159</sup>, en el que va participar l'HUV. Aquest estudi prospectiu de seguiment a tres anys tenia per objectiu valorar si el tractament amb Fluticasona/Vilanterol millorava la supervivència de pacients MPOC moderat amb augment de risc cardiovascular (CVasc). Així doncs el primer *endpoint* de l'estudi era el temps transcorregut fins a ser èxits i el segon l'evolució del FEV1 en funció del tractament i els accidents CVasc.

Entre les causes de mortalitat d'aquesta cohort es varen objectivar: 43% per procés CVasc, 23% per càncer i 13% per patologia respiratòria. En aquest estudi de pacients amb MPOC moderat amb elevat risc CVasc; el tractament amb Fluticasona/Vilanterol no afectà la mortalitat o accidents CVasc. Sols demostrà millora en el risc d'exacerbacions i millorà el descens del FEV1.

## 1.8. Situació actual i canvis de paradigmes

La MPOC tal com la coneixem avui en dia, és el resultat de l'evolució d'un concepte dinàmic que ha anat evolucionant al llarg del temps en la mesura que s'ha aprofundit en el coneixement de la mateixa i s'ha estudiat en el seu global.

Així doncs, des dels inicis d'aquesta malaltia fou concebuda des d'una visió estrictament pneumocentrista; en el que la malaltia es definia en termes purament espiromètrics. Així va romandre durant molts d'anys, i no fou fins al 2004 que s'introduïren els índexs multidimensionals (que són índexs que combinen diferents variables) per definir la gravetat de la malaltia. En aquesta època, es comença a donar pes a altres variables com són l'índex de massa corporal (IMC), la dispnea i la tolerància a l'exercici i neix així la classificació BODE de la GOLD.

Seguint en aquesta tònica, i de la mà de la GesEPOC el 2012, neix el concepte de fenotips; que no són més que pacients MPOC que comparteixen característiques clíniques. Es pretén fer una valoració integral dels pacients, per tal de poder-ne optimitzar el tractament.

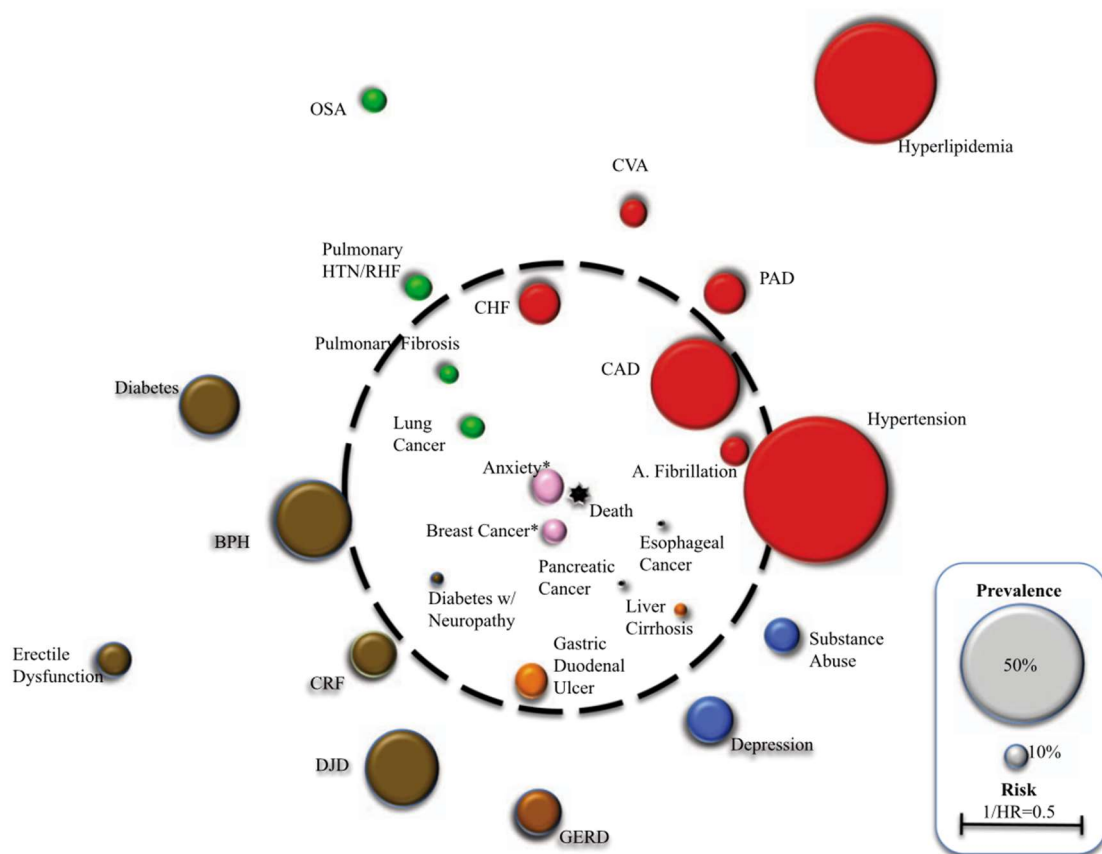
Aquests són conceptes que han anat agafant pes en els darrers anys, i el fet que tractem una patologia que tendeix a la cronicitat ha fet que en els darrers anys les guies s'hagin centrat en les comorbiditats associades i que interactuen amb la pneumopatia marcant també el pronòstic d'aquesta.

Tant és així, que en els darrers anys han sorgit diferents teories que pretenen explicar com interaccionen dites comorbiditats entre elles i com marquen el pronòstic de la MPOC i com s'associen a la mortalitat, com són la teoria del comorbidoma i del diseasoma de Divo et al<sup>72,160</sup> (**Figura 13**). Aquest comorbidoma no és més que una representació gràfica del conjunt de patologies més prevalents en pacients MPOC, il·lustrades per cercles de colors segons l'aparell que representen. El tamany d'aquestes és proporcional a la prevalença de cada patologia. La proximitat d'aquests cercles/patologies respecte del centre (que representa la mort), expressa la força d'associació entre la patologia i el risc de mort.

Mentre que el diseasoma és una altra representació gràfica de la xarxa de comorbiditats i la interrelació entre elles.

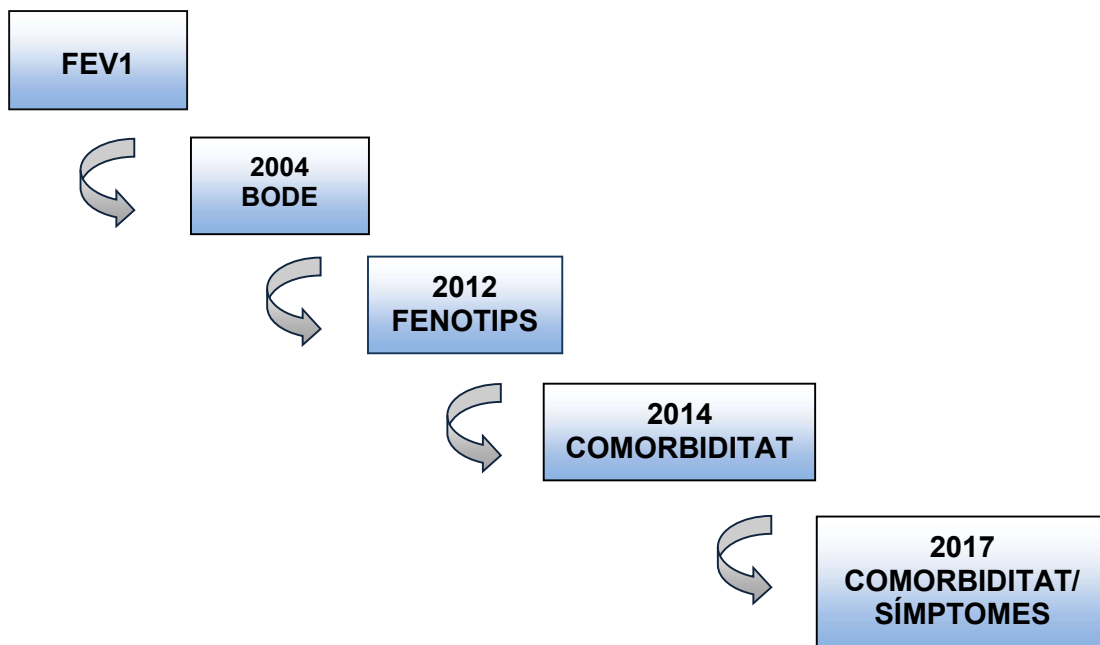
La versió espanyola del concepte del comorbidoma, es recull en el treball de 2015 d'Almagro et al<sup>161</sup>. Aquest es base en l'anàlisi retrospectiva de les comorbiditats dels pacients de l'estudi ESMI ("Estudio EPOC en los Servicios de Medicina Interna" i que consta d'uns 606 pacients)<sup>162</sup>, per tal de poder reproduir el comorbidoma. Aquest estudi reforçà la utilitat del comorbidoma com a representació gràfica de la prevalença i impacte de les comorbiditats en pacients hospitalitzats per MPOC. En aquest es descriuen les comorbiditats més prevalents d'aquests pacients que ingressen per exacerbació de MPOC, entre les quals en destaquen la HTA, DM, dislipèmia i ICC.

**Figura 13. Comorbidoma.** Divo et al. AJRCCM 2012<sup>72</sup>



S'ha passat doncs, d'una malaltia el concepte de la qual era estrictament pneumològica (els pacients es classificaven i es tractaven segons el FEV1), a una patologia amb clara tendència a la cronicitat per diversos motius (augment de l'esperança de vida, millora dels tractaments...) i la comorbiditat dels quals ha passat a primer pla; essent tan important per aquests pacients el maneig de la MPOC com de les seves comorbiditats. És a dir una valoració integral (**Figura 14**).

**Figura 14. Canvis de paradigmes**



## 1.9. Índexs multidimensionals

Fruit de l'evolució dels coneixements de la MPOC i de la necessitat de valorar-la d'una forma més global, neix el concepte dels índexs multidimensionals.

Aquests són un conjunt de variables independents combinades, que ens donen una idea aproximada de la situació global del pacient pel que fa a gravetat i ens serveixen com a predictors de mortalitat.

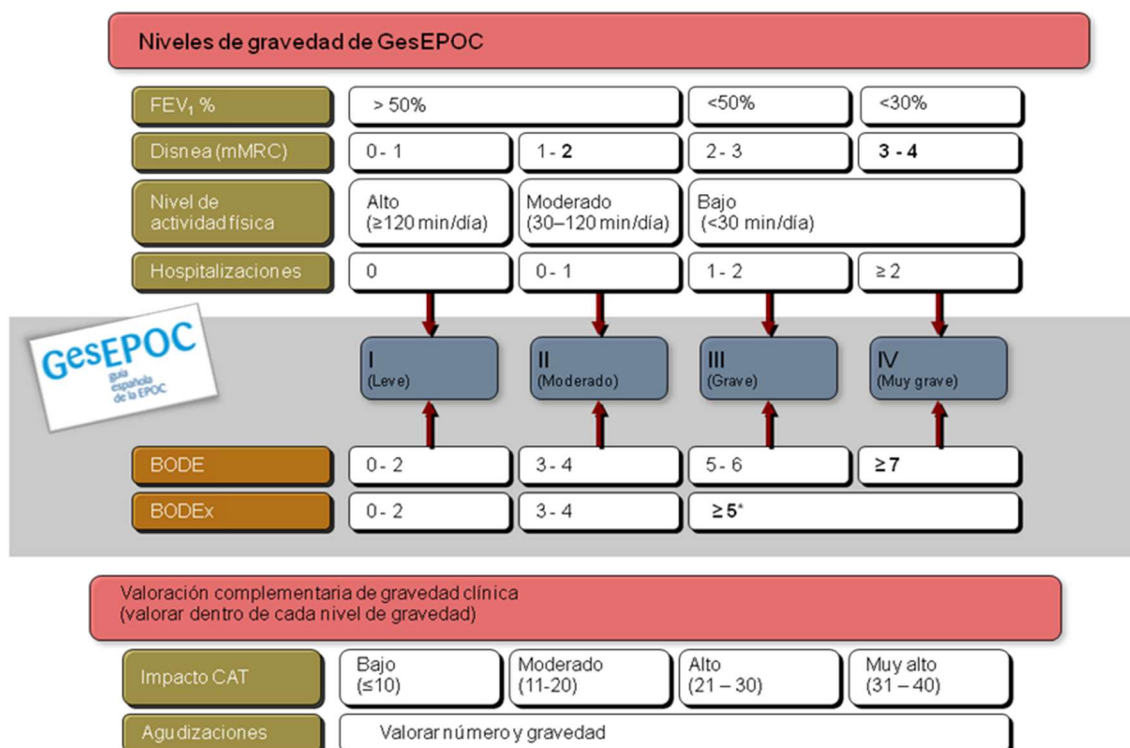
El BODE<sup>163</sup> és l'índex multidimensional per excel·lència. És el que utilitzen tant la normativa GOLD com la guia GesEPOC per classificar la gravetat dels pacients MPOC i en aquest es combinen quatre variables fàcils de recollir i que prediuen la mortalitat. Es compon de l'IMC (puntuant aquells pacients amb  $IMC \leq 21\text{Kg/m}^2$ ; ja que es considera que els que tenen menys massa corporal tenen major risc de mortalitat), el grau d'obstrucció al flux aeri (mesurat pel FEV1), la dispnea (mesurada segons l'escala de dispnea *Medical Research Council*) i la capacitat d'exercici (mesurada mitjançant el test de la marxa dels sis minuts)<sup>164</sup>.

Està més que demostrat que el pronòstic dels pacients afectes de MPOC està clarament lligat a la presència, freqüència i intensitat de les exacerbacions; augmentant la mortalitat d'aquells que presenten major nombre d'exacerbacions a l'any. A més, afegint la variable exacerbació a l'índex BODE es millora la seva capacitat predictiva<sup>55</sup>. Per això, s'ha afegit aquesta variable a l'índex multidimensional BODEx, que és especialment útil quan no es pot calcular el test de la marxa (per gravetat, en moment d'exacerbacions, entre d'altres...) i aquest se substitueix pel nombre d'exacerbacions a l'any. Tant el BODE com el BODEx presenten una alta fiabilitat pronòstica en la valoració de la gravetat<sup>165</sup>.

Aquests índexs són els que s'utilitzen per valorar la gravetat (I-IV) d'aquests pacients segons la Guia GesEPOC (**Figura 15**).



**Figura 15. Nivells de gravetat de GesEPOC.** Miravittles et al. Arch Bronconeumol 2014<sup>8</sup>



Les comorbiditats són una càrrega habitual en la MPOC. En l'estudi ESMI<sup>162</sup>, es va observar que la comorbiditat mesurada per l'Índex de Charlson (ICh) era un factor predictor independent en pacients ingressats per reagudització de la MPOC.

És en aquest context que neix l'índex CODEx, que es pot considerar l'evolució del BODEx. En aquest se substitueix l'IMC per la comorbiditat mesurada mitjançant l'Índex de Charlson modificat/ajustat per edat (IChm). Aquest índex ha estat validat com a predictor de mortalitat/reingrés a curt termini i mig termini (3 mesos/1 any) en pacients ingressats per agudització<sup>166</sup> (**Figura 16**).

**Figura 16. Índex CODEX.** Almagro et al. Chest 2014<sup>166</sup>

CODEX	Dominio	Variable	0	1	2	3
C	Comorbilidad	Charlson <sup>a</sup>	0-4	5-7	≥8	
O	Obstrucción	FEV <sub>1</sub> %PBD	≥65	50-64	36-49	≤35
D	Disnea	mMRC	0-1	2	3	4
EX	Exacerbaciones	Exacerbaciones <sup>b</sup>	0	1-2	≥3	

CODEX: comorbilidad, obstrucción, disnea, exacerbaciones; mMRC: escala de disnea modificada de Medical Research Council; PBD: posbroncodilatación.

<sup>a</sup> Índice de Charlson añadiendo un punto por cada década a partir de los 50 años

<sup>b</sup> Exacerbaciones graves en el último año (ingreso hospitalario o visita en urgencias por exacerbación de EPOC)

## 1.10. Fenotips de la MPOC

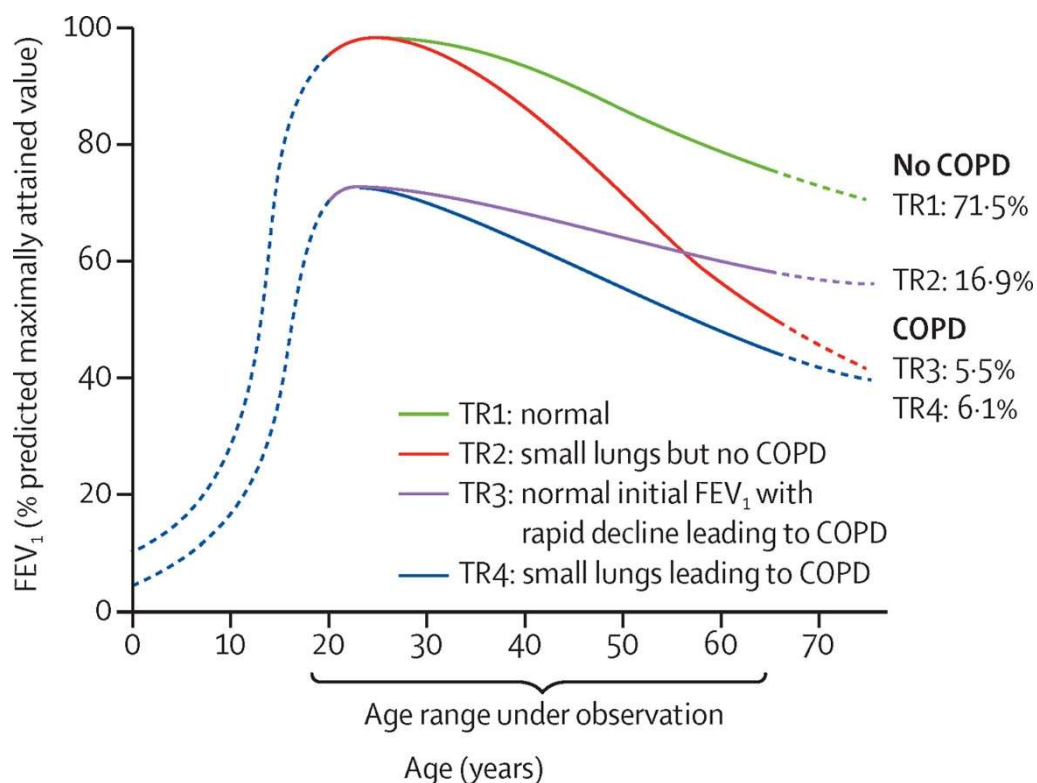
La MPOC és una malaltia heterogènia. Tradicionalment, la història natural de la MPOC s'ha basat en l'evolució de la caiguda del FEV1 al llarg del temps en els fumadors susceptibles.

Fins fa relativament poc ha estat vigent la teoria del declinar del FEV1 postulat el 1977 per Fletcher i Peto; els quals defensaven que a partir dels 25 anys, que era quan s'arribava al màxim desenvolupament de la capacitat pulmonar, s'iniciava un deteriorament més o menys accelerat del FEV1 segons hàbit tabàquic i susceptibilitat al mateix.

Recentment, des del 2015, ha anat agafant força la teoria del declinar de la funció pulmonar proposada per Lange, Celli, Agustí et al<sup>20</sup>; en la qual es postula que en arribar als 25 anys, no tota la població presenta un 100% de la capacitat pulmonar. Així doncs, hi ha factors dependents de l'hoste (genètics, intrauterins, ambientals com infeccions repetides durant la infantesa) que poden contribuir a un desenvolupament pulmonar anòmal. De manera que aquests, poden condicionar una menor funció pulmonar màxima desenvolupada, amb el conseqüent major risc de desenvolupar MPOC en exposar-se al tabac (**Figura 17**).

Així doncs, els processos que es donen durant la gestació, el part i les exposicions durant la infància i l'adolescència poden afectar el creixement dels pulmons<sup>167</sup>. La reducció de la funció pulmonar màxima desenvolupada (mesurada per espirometria) identifica a aquelles persones amb major risc de patir MPOC<sup>168,169</sup>. Els factors presents en la infància, denominats "limitants" poden ser tan influents en la predicció de la funció pulmonar adulta, com un excessiu consum de tabac<sup>170</sup>. En un estudi longitudinal que va incloure a tres poblacions independents es trobà que un 50% dels pacients va desenvolupar MPOC per un deteriorament accelerat del volum màxim d'aire espirat en el primer segon (FEV1), mentre que en l'altre 50%, la MPOC es presentà per un creixement i un desenvolupament pulmonars anòmals.

**Figura 17. Corbes del declinar del FEV<sub>1</sub>.** Lange, Celli et al. NEJM 2015<sup>20</sup>



Avui, però, sabem que un 40% dels pacients amb MPOC no perden funció pulmonar<sup>171</sup> i que existeixen diferents factors que poden influir en la història natural de la malaltia i la resposta al tractament. L'atrapament aeri, la freqüència d'exacerbacions, la coexistència d'asma, la presència d'inflamació sistèmica, la comorbiditat o la bronquitis crònica han estat associades a diferent pronòstic en pacients amb similar funció pulmonar, el que ha portat a la recerca d'índexs multidimensionals que permetin caracteritzar i tractar millor als pacients, més enllà del grau d'obstrucció al flux aeri. La freqüència d'exacerbacions ja s'incorporava en les guies de tractament com un aspecte a considerar a l'hora de triar el tractament basant-se en estudis que demostraven uns efectes beneficiosos dels corticoides inhalats en els pacients greus (ISOLDE, *Lung Health Study*<sup>172</sup>, TORCH<sup>173</sup>). L'índex BODE<sup>163</sup>, va permetre diferenciar grups de pacients amb diferent pronòstic.

Aquesta aproximació va donar lloc a l'aparició del concepte de fenotips clínics, definit com una combinació de característiques clíniques de la malaltia que descriuen diferències entre pacients amb MPOC i que es relacionen amb desenllaços clínics

rellevants, símptomes, exacerbacions, resposta al tractament, progressió de la malaltia o mort<sup>174</sup>.

D'acord amb les implicacions pronòstiques i terapèutiques diferencials, es poden distingir tres grups de pacients amb característiques predominants de bronquitis crònica, d'emfisema o d'asma concomitant, que són excloents entre si. A més, una característica que pot coexistir en qualsevol dels tres anteriorment citats és la presència d'exacerbacions. Així doncs, la guia GesEPOC<sup>8</sup> reconeix quatre fenotips amb característiques clíniques, pronòstiques i de resposta als tractaments diferents. Aquests fenotips són: No aguditzador, Mixt MPOC-Asma, Aguditzador amb emfisema i Aguditzador amb bronquitis crònica. Tot seguit se'n fa una breu descripció de cadascun:

- **Fenotip no exacerbador**, amb bronquitis crònica o emfisema.

Es refereix a tot pacient amb MPOC que presenti menys de 2 aguditzacions moderades o greus a l'any, definides com aquelles que precisen almenys tractament amb corticoides sistèmics i / o antibiòtics, o una hospitalització per agudització de la malaltia. Es tracta de pacients de menor risc de deteriorament de la qualitat de vida, de pèrdua de funció pulmonar o de mortalitat respecte dels aguditzadors.

- **Fenotip mixt MPOC-asma**, amb o sense exacerbacions<sup>10</sup>.

El fenotip Mixt de la MPOC es defineix en la Guia GesEPOC del 2012<sup>10</sup> com una obstrucció no completament reversible al flux aeri acompanyada de símptomes o signes d'una reversibilitat augmentada de l'obstrucció<sup>175,176</sup>. En altres normatives se'ls coneix com "pacients amb MPOC amb component asmàtic prominent"<sup>144</sup> o com a "asma que complica la MPOC"<sup>177</sup>.

Per al diagnòstic de fenotip Mixt, un grup d'experts va consensuar uns criteris que es presenten a la **Figura 18**. Criteris majors: 1. Prova broncodilatadora molt positiva > 400 ml; 2. Eosinofília en esput; 3. Antecedents d'asma. Criteris menors: 1. Xifres elevades d'Ig E total; 2. Antecedents d'atòpia; 3. Prova broncodilatadora positiva en almenys dues ocasions, increment del FEV1 > 12% i > 200 ml. Pel diagnòstic s'han de complir dos criteris majors o un de major i dos menors<sup>178</sup>. Aquesta classificació és restrictiva per la falta d'evidència concloent entre la relació dels diferents criteris i la resposta al tractament en la MPOC.

**Figura 18. Criteris diagnòstics del fenotip Mixt MPOC-Asma.** Miravittles et al. Atención primaria / Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria 2012<sup>8</sup>

**Tabla 1** Criterios mayores y menores para establecer el diagnóstico de fenotipo mixto EPOC-asma en la EPOC<sup>20</sup>

***Criterios mayores***

Prueba broncodilatadora muy positiva (incremento del FEV<sub>1</sub> > 15% y > 400 ml)

Eosinofilia en esputo

Antecedentes personales de asma

***Criterios menores***

Cifras elevadas de IgE total

Antecedentes personales de atopía

Prueba broncodilatadora positiva en al menos 2 ocasiones (incremento del FEV<sub>1</sub> > 12% y > 200 ml)

L'actualització de la Guia d'asma GEMA ("Guia Española de manejo del asma") també contempla un solapament d'aquestes dues malalties, encara que amb diferents algorismes diagnòstics<sup>179,180</sup>.

Tot i que l'asma i la MPOC són malalties diferents, molts pacients comparteixen característiques de les dues patologies<sup>181</sup>. L'estudi COPDGene<sup>182</sup> va trobar una prevalença del 13% de la síndrome de fenotip mixt MPOC-Asma (en anglès ACOS: *Asthma-COPD Overlap Syndrome*)<sup>181</sup>. Aquests pacients poden tenir una història clínica natural diferent, presentant més símptomes i amb exacerbacions més freqüents i greus, però amb millor supervivència, així com una resposta al tractament diferent. És per això que es recomana la introducció precoç de corticoides inhalats en aquests pacients<sup>8</sup>.

Aquestes xifres són similars a les reportades en l'estudi PLATINO<sup>183</sup>: 12% de prevalença del fenotip mixt i més risc d'exacerbacions en aquests pacients (OR 3,01). A pesar d'això, l'evidència és escassa, per la qual cosa cal avaluar l'existència del fenotip mixt en un estudi independent i ben dissenyat on es determini la seva prevalença i es validi la seva diferent evolució i pronòstic.

Posteriorment aquests criteris han estat redefinits (**Figura 19**) utilitzant l'eosinofília en sang perifèrica major de 5% a una àmplia cohort de pacients

amb EPOC<sup>175</sup>. Posteriorment, un document conjunt de consens entre la GINA i la GOLD estableix el terme ACOS i el defineixen en base a limitació de flux aeri persistent amb diverses característiques generalment associades amb l'asma i altres associades amb la MPOC<sup>184</sup>.

**Figura 19. Criteris majors i menors per definir ACOS.** B. Cosio et al. CHEST 2016<sup>175</sup>

Major Criteria	Minor Criteria
Previous history of asthma	IgE > 100 IU, or
Bronchodilator response to salbutamol > 15% and 400 mL	History of atopy,
	2 separated bronchodilator responses to salbutamol > 12% and 200 mL
	Blood eosinophils > 5%

ACOS = asthma-COPD overlap syndrome.

Diferents estudis han demostrat que la presència d'eosinofília significativa en una mostra d'esput induït prediu una bona resposta als corticoides inhalats en la MPOC en general i especialment en els pacients amb fenotip mixt<sup>185,186</sup>. Recentment, s'ha utilitzat també l'eosinofília en sang perifèrica com a marcador de resposta als corticoides inhalats<sup>187</sup>.

Tot i que aquest estudi es fonamenta en l'aplicació de la Guia GesEPOC vigent en el moment de dissenyar i portar a terme l'estudi; això és la GesEPOC revisió de 2014, en la que es defineixen els fenotips tal com s'han descrit anteriorment. Crec que val la pena esmentar que recentment s'ha publicat la nova revisió d'aquesta Guia (06/2017), la GesEPOC 2017<sup>28</sup>.

En aquesta nova actualització s'han redefinit els criteris diagnòstics del fenotip Mixt, arran del document de consens entre les Guies de MPOC i Asma (GesEPOC-GEMA)<sup>188</sup>, i se li dóna el nom d'ACO (*Asthma-COPD Overlap*). Així doncs es defineix l'ACO com l'existència d'una limitació crònica al flux aeri

persistent en un pacient fumador o exfumador, que presenta característiques d'asma (limitació crònica del flux aeri, història de tabaquisme i característiques pròpies d'asma) <sup>175,189,190</sup>.

En el present treball, ens seguirem referint a aquest fenotip com a fenotip MPOC-Asma o Mixt, donat que és la terminologia que s'estableix en la versió de la GesEPOC 2014 que s'ha utilitzat per fer aquest estudi. De la mateixa manera, els criteris diagnòstics del mateix seran els descrits en el document esmentat.

- **Fenotip exacerbador amb emfisema (E).**

El fenotip emfisema inclou a aquells pacients amb MPOC amb diagnòstic clínic / radiològic / funcional d'emfisema que presenten dispnea i intolerància a l'exercici com a símptomes predominants. Els pacients amb fenotip emfisematós presenten una tendència a tenir un IMC més baix de la mitjana. No s'ha de confondre el diagnòstic de fenotip emfisema amb la presència d'emfisema, que pot estar present en qualsevol dels fenotips, i fins i tot en fumadors sense criteris de MPOC.

El fenotip emfisema sol tenir menys aguditzacions que el fenotip bronquitis crònica, però no és infreqüent que pacients amb emfisema siguin també exacerbadors, especialment aquells amb formes més greus de la malaltia<sup>191</sup>. L'emfisema greu també s'associa a un mal pronòstic en ser predictiu d'un major descens anual del FEV1<sup>192</sup>.

Aquest fenotip es refereix a aquells pacients amb diagnòstic clínic /radiològic / funcional d'emfisema que presenten dispnea i intolerància a l'exercici com a símptomes predominants i criteris d'exacerbador, definits prèviament.

De vegades poden coexistir característiques de diversos fenotips en el mateix pacient, i el seu tractament s'haurà d'orientar a la característica predominant que més impacte clínic tingui sobre el pacient, símptomes, exacerbacions, etc.

A causa de la particular rellevància de caracteritzar correctament els tres fenotips que tenen una implicació rellevant en el maneig terapèutic, aprofundim



en l'estudi dels fenotips mixt MPOC-asma, fenotip emfisematós i fenotip bronquitis crònica.

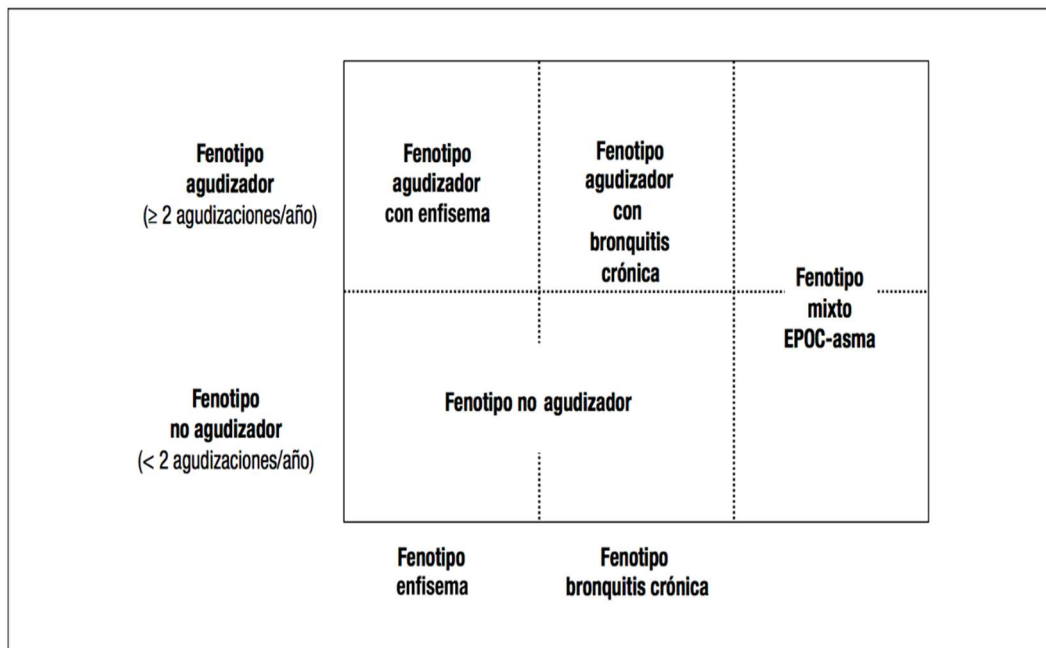
- **Fenotip exacerbador amb bronquitis crònica (BC).**

La bronquitis crònica es va definir en el Simpòsium de CIBA el 1958 (ratificat per l'Organització Mundial de la Salut (OMS) el 1961 i per la “*American Thoracic Society*” (ATS) un any després), com la presència de tos productiva o expectoració durant més de tres mesos a l'any i durant més de dos anys consecutius. El fenotip bronquitis crònica identifica el pacient amb MPOC en el qual la bronquitis crònica és la síndrome predominant. La hipersecreció bronquial en la MPOC s'ha associat a una major inflamació en la via aèria i major risc d'infecció respiratòria, el que pot explicar que els pacients amb bronquitis crònica tinguin una major freqüència d'aguditzacions que els pacients sense expectoració crònica<sup>193-195</sup>. Un nombre significatiu de pacients amb bronquitis crònica i aguditzacions repetides poden ser portadors de bronquièctasis que es pot posar de manifest si se sotmeten a una exploració per TAC de tòrax d'alta resolució<sup>196-197</sup>.

Així doncs aquest fenotip fa referència a aquells pacients, que presenten dues o més aguditzacions moderades o greus a l'any, definides com aquelles que necessiten almenys tractament amb corticoides sistèmics i / o antibiòtics, i separades almenys quatre setmanes des de l'últim episodi tractat d'exacerbació, o sis setmanes des de l'inici si no va ser tractat (**Figura 20**).

Des de la introducció de la Guia GesEPOC el 2012, aquesta s'ha anat consolidant com una Guia de referència en l'àmbit nacional. Aquesta ha estat objecte de revisions i millores en les posteriors actualitzacions de 2014 i recentment de 2017.

**Figura 20. Classificació fenotípica segons GesEPOC 2014.** Miravittles et al. Arch Bronconeumol 2014<sup>198</sup>



A pesar de ser una Guia relativament jove, es pot considerar com la Guia de referència que s'ha introduït en la pràctica clínica diària dels professionals de la Salut. Així quedà reflectit en l'estudi que audità a quasi 18.000 pacients de 59 centres d'arreu de la geografia espanyola. En aquest estudi EPOCOLSUL<sup>199</sup>, es va corroborar que fins a un 46,3% dels casos revisats presentaven fenotipificació d'acord amb la Guia GesEPOC, respecte d'un 21,9% dels casos en els quals s'havia utilitzat les recomanacions de la GOLD.

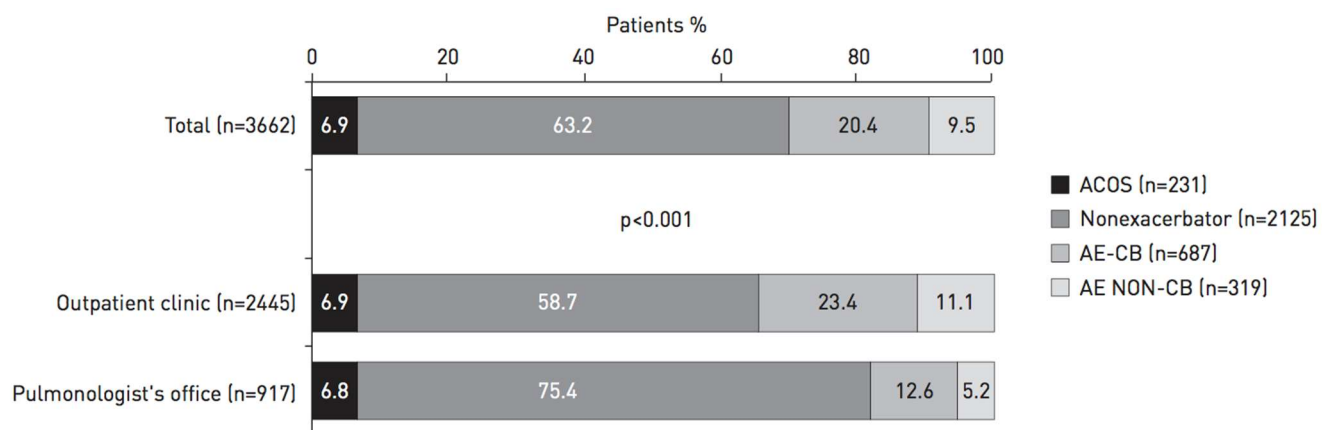
L'impacte de la GesEPOC 2012 a nivell internacional també ha sigut remarcable<sup>200</sup>. Fins al punt que ha servit d'inspiració per altres guies nacionals que l'han versionat i l'han introduït en la seva pràctica diària; com és el cas de la República Txeca<sup>201</sup> i Finlàndia<sup>202</sup>, que han adoptat obertament part dels seus postulats. Tant és així, que en una publicació recent, Young RP et al, proposen anomenar al fenotip Mixt (ACO) com a fenotip "E", en honor a les Guies espanyoles GesEPOC que foren les primeres a descriure aquest fenotip.

Seguint amb l'esmentat impacte de la Guia GesEPOC a nivell internacional, recentment s'han publicat els resultats de l'estudi POPE<sup>203</sup>. Aquest és un estudi

de prevalença i distribució dels fenotips de pacients amb MPOC del centre i est d'Europa estudiats en fase d'estabilitat. En aquest estudi s'objectiva un marcat predomini del fenotip no aguditzador, essent el menys freqüent amb diferència el fenotip mixt (que no arribava al 7%) (**Figura 21**).

**Figura 21. Distribució fenotípica de MPOC al centre i est d'Europa.**

Koblizek et al. ERJ 2017<sup>203</sup>





## 2. Objectius

---

### 2.1. Objectiu principal

- Estudiar una població de pacients amb MPOC que consulten a un Hospital comarcal i fer una anàlisi segons la guia GesEPOC (2014), fent la classificació fenotípica de pacients amb diagnòstic espiromètric de MPOC que van ingressar a l'Hospital Universitari de Vic (HUV) en un període de temps concret.

### 2.2. Objectius secundaris

- Valorar la gravetat segons BODE (Body mass index, airflow Obstruction, Dyspnoea, Exercise)<sup>163</sup> / BODEx (Exacerbations)<sup>204</sup> / CODEx<sup>205-207</sup>.

- Classificar als pacients en funció del fenotip/gravetat.

- Estudi de comorbiditats associades. Valorar la relació entre fenotip/comorbiditat.

- Valorar la qualitat de vida segons el qüestionari de qualitat de vida *COPD Assessment Test* (CAT)<sup>208</sup> i la dispnea segons l'escala de dispnea modificada del *Medical Research Council* (mMRC)<sup>209</sup> en funció del fenotip que presentin.

- Valorar l'adequació terapèutica dels malalts MPOC de la Comarca (d'acord amb la guia GesEPOC 2014 i el document de consens de retirada dels CI)<sup>210</sup>.

- Anàlisi dels pacients geriàtrics.

- Estudi de microbiota. Anàlisi microbiològica de les mostres respiratòries dels pacients i distribució dels gèrmens segons fenotip. Valor pronòstic de la colonització per *P. aeruginosa* i *Aspergillus* spp.

- Anàlisi de mortalitat de la sèrie inicial.



# PART PRÀCTICA





## 1. Introducció

---

Després d'aquesta part teòrica per tal de situar-nos i definir els conceptes bàsics de la patologia a estudi, ens endinsarem en la part pràctica.

En aquesta s'explica de forma detallada l'estudi que s'ha dissenyat i que s'ha portat a terme, així com el treball de camp laboriós que amb molta dedicació i paciència s'ha desenvolupat durant uns quatre anys aproximadament. Tot això s'ha fet a fi i efecte de poder donar resposta a les inquietuds i preguntes, així com poder assolir els objectius que ens hem plantejat sobre aquesta patologia crònica que tant interès suscita en el món científic.



## 2. Metodologia

---

Per portar a terme aquest estudi s'ha contactat amb el Servei de Codificació de l'HUV, per tal d'obtenir una sèrie de pacients que havent ingressat en els Serveis de Medicina Interna (MI), Unitat d'Observació (UOB) i Unitat Geriàtrica d'Aguts (UGA) en el període 12/2009-03/2017, presentessin diagnòstic a l'alta de MPOC (CIE 9: 491.22).

D'aquesta sèrie, que consta de més de 1.000 codificacions; s'han revisat un número significatiu de la mateixa fins a obtenir la mida mostral necessària. Durant el procés de revisió s'ha constatat que moltes codificacions eren errònies, ja que sota aquesta codificació hi consten molts pacients afectes d'altres pneumopaties (essent les més habituals la pneumopatia restrictiva i la limitació crònica del flux aeri (LCFA)) o simplement pacients amb criteris clínics de BC però sense espirometria que confirmes que realment fossin MPOC, que òbviament s'han exclòs de l'estudi.

Així mateix, també s'han exclòs de l'estudi principal els pacients que constaven com a èxits al moment de la revisió, uns 130 aproximadament.

De la sèrie inicial, finalment han entrat a formar part de l'estudi 210 pacients. Cada pacient s'ha identificat amb un nombre dissociat per tal de respectar l'anonimat tal com es va consensuar amb el Comitè d'Ètica i per tal de respectar les lleis vigents de protecció de dades (LOPD)<sup>211</sup> (essent el nombre d'identificació el corresponent número d'història clínica invertit). De cada cas s'ha fet un recull de dades exhaustiu:

- Administratives: nombre d'identificació (dissociat respecte al nombre d'història clínica), data d'ingrés i d'alta, circuit a l'alta, estada mitjana hospitalària, residència prèvia a l'ingrés.
- Epidemiològiques: sexe, edat.
- Situació basal: classificant-los com a independent, parcialment dependent i dependent.
- Clíniques: ingressos per MPOC/any exacerbats, patologies associades (patologies contemplades per l'Índex de Charlson), ICh, IChm, HTA, arítmia,

tabaquisme (fumador actiu, exfumador, no fumador; incloent-hi en aquest subgrup fumador passiu, indústria tèxtil, crema de biomassa...), Dosi acumulada (DA), oxigenoteràpia crònica domiciliària (OCD), sd d'apnea obstructiva del son (SAOS), motiu d'exacerbació (sobreinfecció respiratòria/ pneumònia, altres...), TAC toràcica (emfisema, bronquièctasis), pes, talla, IMC, espirometria (FEV1, capacitat vital forçada (CVF), prova broncodilatadora), antecedents d'asma o atòpia, fenotip i gravetat.

- Índexs multidimensionals de gravetat: BODEx, CODEx.  
Tot i que els primers 50 casos estudiats, es calculava el BODEx i el BODE si era possible (es va poder fer el test de la marxa dels 6 minuts (*Walking Test*) a 30 d'aquests 50 pacients podent calcular el BODE); posteriorment es va optar per calcular sols el BODEx, ja que és més pràctic i fàcil, i a part en casos de pacients ingressats el *Walking Test* no és valorable (al presentar exacerbació en aquell moment).
- Qüestionari de qualitat de vida/dispnea: CAT, mMRC.
- Microbiota: colonització per *P. aeruginosa*, *Aspergillus* spp., aïllament de gèrmens en esput/BAS/BAL.
- Tractament actual: corticodepenent (Si/No), SAMA (short-acting muscarinic antagonists), SABA (short-acting beta agonists), LAMA (long-acting muscarinic antagonists), LABA (long-acting beta agonists), corticoides inhalats (CI), CI indicats, corticoides via oral (vo), Inhibidor de la Fosfodiesterasa 4 (IDP4), macròlid, adequació terapèutica.

Tota aquesta informació s'ha obtingut de la història clínica i de l'entrevista que s'ha mantingut amb cada pacient. L'estudi en sí mateix, no ha generat cap exploració complementària. S'han revisat les dades administratives, epidemiològiques, clíniques, història microbiològica de les mostres respiratòries de cada pacient, en cas que n'hi constessin a la història clínica (revisant els cultius d'esput/BAS/BAL)<sup>212</sup> i fent especial èmfasi en la colonització per *Pseudomonas aeruginosa* i *Aspergillus* spp.

Així mateix s'han revisat les proves radiològiques (s'han revisat les TAC toràciques) realitzades en els darrers anys dels malalts de l'estudi per tal d'estudiar-ne les característiques clíniques (patró emfisematós, bronquièctasis o no entre d'altres...); però no se n'ha sol·licitat cap amb la finalitat de completar dades del mateix. De la mateixa manera s'han revisat les espirometries d'aquests malalts; i en cas de no presentar-ne de recents (els darrers 12 mesos) s'ha procedit a actualitzar-ho fent una espirometria a CCEE (fent ús d'un espiròmetre model "Datospir 200", del que també se'n feia càrrec l'investigador/doctorand).

En l'entrevista, a part de complementar dades clíniques i confirmar la medicació actual pel que fa a la pneumopatia, es procedia a realitzar un qüestionari de qualitat de vida (CAT) i escala de dispnea (mMRC), així com a realitzar el test de la marxa dels 6 minuts en els primers 50 pacients de l'estudi en els que dita prova era viable. Amb tota la informació obtinguda es calculaven els índexs multidimensionals de gravetat BODEx/CODEx i es procedia a classificar fenotípicament als pacients i valorar-ne la gravetat així com l'adequació terapèutica.



### **3. Disseny d'estudi**

---

#### **3.1 Tipus d'estudi**

Estudi transversal (prospectiu), no intervencionista.

#### **3.2 Àrea d'estudi**

L'estudi s'ha portat a terme a les dependències de l'HUV.

#### **3.3 Població d'estudi**

La població d'estudi fou la sèrie de pacients MPOC amb ingrés al nostre centre i codificació a l'alta de MPOC configurada entre 12/2009-03/2017.

Inicialment es proposà una sèrie de pacients amb codificació a l'alta de MPOC menys extensa (12/2009-12/2011), però en iniciar l'estudi es va constatar una elevada mortalitat de la sèrie inicial (52,15%), pel que es va optar per ampliar la mateixa a fi i efecte de poder aconseguir els casos necessaris per a assolir una mostra estadísticament significativa.

#### **3.4 Estratègia de recollida de dades**

Recollida de dades de la història clínica i entrevista amb el pacient.

Inicialment, els candidats a entrar a l'estudi (pacients de la sèrie comentada que un cop revisada la història clínica es constatés que presentessin criteris d'inclusió/sense criteris d'exclusió) es feia un primer contacte telefònic (on se'ls hi explicava resumidament l'estudi i se'ls convidava a participar). Als candidats que accedien a participar eren citats a CCEE (seguint aquesta metodologia es va fer amb els primers 50 pacients que formaren part de la mostra definitiva).

Posteriorment, al veure que el treball de camp era molt lent i laboriós, es va optar per ampliar les vies de reclutament de pacients que complissin criteris. Així que la mateixa metodologia es va fer extensible als pacients que entraren a formar part

de l'estudi i procedien de planta d'hospitalització (pacients ingressats per aguditzacions de MPOC (AMPOC) en el Servei d'Urgències (URG), Medicina Interna (MI), Unitat Geriàtrica d'aguts (UGA) i Unitat d'Observació (UOB)), CCEE de Pneumologia, Hospital de Dia Mèdic (HDM) i entrevista via telefònica.

### **3.5 Període d'estudi**

Les activitats de l'estudi (treball de camp del projecte) es varen iniciar en el moment que el Comitè d'Ètica d'Investigació Clínica (CEIC) del CHV aprovés el projecte (11/2013) i s'han allargat fins al 03/2017.

### **3.6 Criteris d'inclusió**

S'han inclòs en l'estudi un número significatiu dels pacients que formen part de la sèrie que s'ha referenciat. La sèrie consta de més 1.000 pacients i s'ha contactat amb un número significatiu d'aquesta mostra. Les característiques que s'han tingut en compte a l'hora d'incloure'ls en la mostra d'estudi són les següents:

- Malalts amb diagnòstic espiromètric previ de MPOC ( $FEV1/FVC < 0,7$  postbroncodilatador), amb ingrés a MI/UGA/UOB durant el període 12/2009-03/2017.
- Malalt fumador o exfumador o amb antecedents d'exposició crònica a fum (fumador passiu/ocupacional).
- Malalt que autoritza la participació en l'estudi mitjançant la signatura del consentiment informat per escrit.
- Malalt capaç de complimentar els qüestionaris de qualitat de vida i dispnea.



### **3.7 Criteris d'exclusió**

Serán exclosos de l'estudi els pacients que:

- Per situació basal/comorbiditat (deteriorament cognitiu, immobilitat...) no es pugui fer espirometria
- Malalts amb altra patologia respiratòria concomitant greu (com per ex: fibrosi pulmonar, neoplàsia pulmonar...)
- Malalts que hagin sigut èxits
- També serán exclosos de l'estudi els pacients amb barreres idiomàtiques importants o pacients que rebutgin participar-hi

### **3.8 Criteris de retirada**

En aquest estudi no es preveu l'existència d'abandonaments donat que no existeix seguiment prospectiu dels pacients i l'única excepció seria la retirada del consentiment per part del pacient, un cop recollides les dades. El pacient es considerarà inclòs en l'estudi quan un cop signat el consentiment de participació, s'hagin recollit les dades corresponents i s'hagi procedit a l'entrevista personal. No hi ha cap seguiment posterior, pel que no existeix la possibilitat d'abandonaments prematurs. De totes maneres, si en qualsevol moment el pacient, un cop signat el consentiment i s'hagin recollit les dades, decideix que no vol que les seves dades siguin incloses en l'anàlisi de l'estudi, aquestes serán retirades. En aquest hipotètic cas no es considerarà al pacient avaluable i les seves dades no es tindran en compte per cap anàlisi.

### **3.9 Entrevista amb els pacients seleccionats**

Amb els pacients de la sèrie que finalment entraren a formar part de l'estudi, es va mantenir una única entrevista per tal de poder obtenir la informació necessària, que ajudés a assolir els objectius fixats.

Aquesta entrevista s'estructurà de la següent manera:

- **Presentació:** primer de tot es procedeix a presentar l'investigador principal (el doctorand), així com el Servei implicat en aquest projecte (Servei de Pneumologia).
- **Informació sobre l'estudi:** tot seguit es dóna informació detallada i de forma comprensible de l'estudi que s'està portant a terme, així com dels aspectes ètics del mateix i se'ls fa entrega d'un full informatiu on s'explica de forma resumida i comprensible en què consisteix l'estudi.
- **Preguntes/dubtes:** es convida al pacient a resoldre qualsevol dubte que tota la informació brindada hagi pogut generar.
- **Consentiment informat:** tot seguit i abans d'entrar en matèria, se'ls fa signar un consentiment informat (en el que queda reflectit que es poden retirar de l'estudi en qualsevol moment i sense donar explicacions si ho creuen oportú). Aquest document no ha estat signat en quatre casos en què, per problemes de mobilitat/disponibilitat, l'entrevista s'ha fet per via telefònica; però previ a l'inici de la mateixa se'ls demana explícitament consentiment verbal a participar-hi de forma voluntària i se'ls informa que es respectarà el seu anonimat en tot moment.
- **Dades antropomètriques:** primer de tot es procedeix a pesar i tallar els pacients per tal de poder-ne calcular l'IMC i fer l'espirometria ajustada per aquests paràmetres, a no ser que consti una espirometria recent i aquestes dades ja quedin reflectides a l'informe pertinent de la prova.
- **Espirometria:** es realitza aquesta prova pre i post tractament broncodilatador (BD), a no ser que n'hi hagi una de recent al darrer any.
- **Entrevista clínica:** per tal de completar dades que no quedin reflectides a la història clínica. Prestant especial atenció a les següents dades: antecedents laborals, antecedents d'asma o atòpia, confirmar el tractament actual,

síntomes respiratoris (tos crònica, expectoració diària, dispnea d'esforç...) i nombre d'exacerbacions/ingressos l'any previ.

- **Qüestionari de qualitat de vida CAT i escala de dispnea mMRC:** se'ls hi explica en què consisteixen aquests qüestionaris i se'ls hi fa contestar, d'acord amb el seu estat basal quotidià.
- **Fenotipificació dels pacients/gravetat/adequació terapèutica.**
- **Estudi de comorbiditats:** es revisaven els antecedents de la història clínica i posteriorment es procedeix a fer una anamnesi dirigida al pacient per tal de confirmar la informació extreta d'aquesta. Es valoren les 19 patologies recollides a l'ICH, així com la HTA i la FA (permanent o paroxística).
- **Test de la marxa dels 6 minuts:** s'informa els pacients en què consisteix dita prova i aquesta es realitza a les dependències de l'Hospital. Com ja s'ha comentat, aquesta prova va formar part de l'estructura de l'entrevista dels primers 50 pacients. Es va deixar de fer al ser una prova laboriosa, i en incloure a partir de llavors pacients procedents de planta d'hospitalització, en els quals dita prova (en situació d'exacerbació) no era viable.



## 4. Variables i instruments de mesura

---

### 4.1 criteris diagnòstics de la patologia d'estudi

El diagnòstic de la MPOC s'establirà en pacients majors de 40 anys, fumadors o exfumadors o amb antecedents d'exposició crònica al fum i amb obstrucció del flux aeri confirmat per espirometria que mostri un quocient FEV1/FVC post-broncodilatador inferior a 0,7. En cas de PBD inviable, es considerarà obstrucció la demostració d'un FEV1/FVC < 0,7 i un FEV1 < 80% del predeterminat.

En cas de no disposar de PBD en l'espirometria més recent, es tindrà en compte dita prova en l'espirometria més recent en la que si hi consta.

### 4.2 criteris de classificació dels fenotips

La GesEPOC classifica la MPOC en 4 fenotips

- 1. Fenotip no aguditzador:** format per aquells pacients que han presentat 0 o 1 agudització l'any previ i que no compleixen criteris de fenotip mixt MPOC-asma.
- 2. Fenotip mixt MPOC-asma (ACO):** obstrucció no completament reversible al flux aeri acompanyat de símptomes o signes d'una reversibilitat augmentada de l'obstrucció.

\* Diagnòstic: dos criteris majors o un criteri major i dos criteris menors.

- Criteris majors
  - PBD molt positiva (increment del FEV1 > 15% i > 400 ml)
  - Eosinofília en esput
  - Antecedents personals d'asma
- Criteris menors
  - Xifres elevades d'IgE total (> 100 UI/ml)
  - Antecedents personals d'atòpia

-Prova broncodilatadora positiva en almenys dues ocasions (increment del FEV1 > 12% i > 200 ml)

3. **Fenotip aguditzador amb emfisema:** inclou als malalts que presenten almenys dues aguditzacions l'any previ, que requeriren tractament amb corticoides sistèmics i/o ATB, que no presenten criteris de bronquitis crònica i que presenten dispnea com a símptoma principal. Es requereix la presència de signes clínics i/o radiològics d'emfisema.
  
4. **Fenotip aguditzador bronquític crònic:** inclou als malalts que presenten almenys dues aguditzacions en l'any anterior que han requerit tractament amb corticoides sistèmics i/o ATB i que a més presenten criteris de bronquitis crònica (tos amb expectoració almenys tres mesos a l'any durant dos anys consecutius).

**Casos de fenotip no aclarit:** poden existir casos de difícil classificació, que compartissin característiques pròpies de més d'un fenotip. En aquests casos, a l'hora d'establir l'actitud terapèutica ens centrarem en el problema principal pel malalt (dispnea/tos). Si presenta aguditzacions freqüents, s'ha de dirigir el tractament a la prevenció. Si presenta signes de fenotip mixt, s'ha de tractar el component inflamatori.

S'han proposat altres possibles fenotips com el declinador ràpid, l'infecció<sup>213</sup>, les bronquièctasis o el sistèmic, però la seva transcendència a l'hora de dirigir el tractament no està establerta, o altres que per la seva escassa prevalença (dèficit d'alfa-1-antitripsina) no es consideren de manera específica en la guia GesEPOC.

### 4.3 Instruments de mesura

#### **- Espirometria:**

Es determina la FVC i el FEV1 i es calcula el quocient FEV1/FVC. Els resultats s'expressen com a percentatge del valor de referència utilitzant els valors normals per persones del mateix sexe, edat i talla. Es recolliren les dades de les espirometries realitzades durant la visita o l'espirometria més recent de CCEE; realitzant-se sempre en fase d'estabilitat clínica. Així mateix, també es recollí el resultat de la prova broncodilatadora segons el protocol de la SEPAR<sup>214</sup>. Els valors teòrics utilitzats són els de la població mediterrània ja instal·lats a l'aparell SIBEL tipus Datospir.

Per realitzar dita prova a CCEE s'ha utilitzat un espiròmetre model "Datospir 200", i l'investigador principal responsable de realitzar aquestes proves ha estat instruït en la tècnica de la mateixa per part del personal del Servei de Pneumologia del CHV<sup>215,216</sup>. En total sols s'han fet unes 40 espirometries per part de l'investigador. La resta han estat realitzades des de CCEE de Pneumologia.

#### **- Walking Test:**

Durant la visita s'ha realitzat el test de marxa dels 6 minuts, que consisteix a mesurar la distància recorreguda en aquest interval de temps. Aquesta prova necessària per calcular el BODE, sols s'ha realitzat a uns 30 pacients. A la resta (la majoria), dita prova ha estat substituïda pel nombre d'exacerbacions, per tal de poder calcular el BODEx, tal com ja s'ha comentat.

#### **- Índexs multidimensionals per valorar gravetat:**

##### **▪ Índex BODE:**

Combina quatre variables en una sola puntuació; (B) índex de massa corporal, (O) obstrucció del flux aeri mesurat mitjançant el volum espiratori forçat en el primer segon de l'espirometria (FEV1), (D) dispnea mesurada per l'escala MRC modificada i (E) la capacitat d'exercici mesurada amb la prova de la marxa dels sis minuts (*Walking Test*). La puntuació final té un interval entre 0-10, essent les puntuacions més altes indicadores de major gravetat.

- **Índex BODEx:**

En aquesta se substitueix la prova del *Walking Test* (en els casos en què no es pot realitzar de forma habitual) per la incorporació d'un índex que mesura la freqüència d'aguditzacions greus. La puntuació final té un interval entre 0-9, essent les puntuacions més altes indicadores de major gravetat (**Figura 22**).

**Figura 22. Índex BODEx.** Soler-Cataluña et al. Arch Bronconeumol 2012<sup>217</sup>

Marcadores		Puntuación			
		0	1	2	3
B	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	> 21	≤ 21		
O	FEV <sub>1</sub> (%)	≥ 65	50-64	36-49	≤ 35
D	Disnea (mMRC)	0-1	2	3	4
Ex	Exacerbaciones graves	0	1-2	≥ 3	

IMC: índice de masa corporal; mMRC: escala modificada de la MRC; Ex: exacerbaciones graves (se incluyen únicamente visitas a urgencias hospitalarias o ingresos).

- **Índex CODEx:**

Índex multidimensional de recent validació, en el que es substitueix la B (IMC) del BODEx per la C de Comorbiditat; essent aquest l'Índex de Charlson modificat per l'edat (IChm). En aquest es valora les 19 patologies de l'Índex de Charlson i se suma un punt per cada dècada d'edat a partir dels 50 anys. ICh: 0-4 = 0 punts, 5-7= 1 punt, ≥ 8 = 2 punts. Puntua més alt que el BODEx, ja que la Comorbiditat puntua 0-2, mentre que l'IMC (B) sols 0-1 (**Figura 16**) (**Figura 23**).



**Figura 23. Paràmetres valorats pels índexs multidimensionals.** Marcos-Fosch et al. Revista Clínica Española 2015<sup>206</sup>

**Tabla 1** Variables incluidas en diferentes índices pronósticos

Índice	Factores de riesgo							
	Obstrucción	Disnea	IMC	Ejercicio	Exacerbaciones	Edad	Tabaco	Comorbilidad
BODE	Sí	Sí	Sí	Si	-	-	-	-
BODEx	Sí	Sí	Sí	-	Sí	-	-	-
ADO	Sí	Sí	-	-	-	Sí	-	-
DOSE	Sí	Sí	-	-	Sí	-	Sí	-
CODEX	Sí	Sí	-	-	Sí	-	-	Sí

ADO: Age, Dyspnea and airflow Obstruction; BODE: Body-mass index or BMI, airflow Obstruction, Dyspnea and Exercise; BODEx: Body-mass index or BMI, airflow Obstruction, Dyspnea and Exacerbation; CODEX: comorbilidad, obstrucción al flujo aéreo, disnea y exacerbaciones; DOSE: Dyspnea, Obstruction, Smoking, Exacerbation; IMC: índice de masa corporal.

**- Qualitat de vida mitjançant l'escala validada CAT (COPD Assessment Test)<sup>208</sup>**

És un qüestionari curt (de 8 ítems) i senzill que valora l'impacte que suposa la MPOC en la qualitat de vida relacionada amb la salut del malalt.

Ha demostrat tenir bones propietats psicomètriques, pel que proporciona determinacions fiables i vàlides de l'impacte de la MPOC en el benestar i la vida diària del pacient. Cada ítem puntua de 0 a 5, oscil·lant la puntuació total entre 0 i 40. La puntuació total de l'escala CAT es calcula com la suma de les respostes de cada ítem i es considera que hi ha repercussió sobre la qualitat de vida quan presenten una puntuació  $\geq 10$ . Si hi ha més de dues respostes que falten ( $> 2$  *missing*), no es pot calcular la puntuació total del CAT. En cas d'1-2 *missing* es considera com a puntuació de cada ítem *missing* la mitjana de les puntuacions dels ítems presents (**Annex 1**).

**- Escala de dispnea mMRC<sup>209</sup>:**

Aquesta és una escala que puntua el grau de dispnea entre 0 i 4, de manera que a major puntuació en aquesta escala es tradueix en forma de major grau de dispnea percebuda pel pacient (essent 0, absència de dispnea excepte en realitzar exercici intens i 4, dispnea que impedeix sortir de casa) (**Annex 2**).

**- Índex de Charlson i Índex de Charlson modificat (ICh i IChm):**

Índexs de comorbiditats que serveixen per valorar la càrrega de comorbiditat d'aquests pacients. En aquest estudi s'ha utilitzat l'ICh, que de fet és el més universal i utilitzat en assajos clínics. Aquest índex valora fins a 19 patologies i puntua entre 0-33 punts. També s'ha utilitzat l'IChm; que és el mateix que l'anterior però ajustat per edat, de manera que a la puntuació obtinguda a l'ICh se li suma un punt per cada dècada a partir dels 50 anys que presenta el pacient.

**- TAC toràcica:**

Amb especial atenció amb la presència de patró emfisematós, que ens pugui ajudar a definir el fenotip aguditzador E; tot i que aquest patró radiològic no és un requisit "*sine qua non*" per definir aquest fenotip. Així mateix es valorarà la presència de bronquièctasis, per tal de valorar la correlació d'aquestes troballes radiològiques amb colonitzacions per *P. aeruginosa* i *Aspergillus* spp.

**- Cultiu de mostres respiratòries:**

Per tal d'estudiar la història microbiològica de les mostres respiratòries d'aquests malalts i poder valorar la colonització per *P. aeruginosa* i *Aspergillus* spp., i el pronòstic pel que fa a exacerbacions i mortalitat en relació a aquestes colonitzacions. En el moment de l'entrevista es farà una revisió de la història microbiològica dels esputs/BAS/BAL que consti en el laboratori del nostre centre fins aquell moment.

Es consideren colonitzats per *P. aeruginosa*, si presenten antecedents de cultiu d'esput o BAS/BAL positiu per aquest germen. En canvi per discernir les colonitzacions de les contaminacions per *Aspergillus* spp., es considerarà que estaven colonitzats si presentaven més d'un esput positiu per aquesta família de fongs en el decurs d'una mateixa exacerbació, o que s'aïllés aquest germen en una sola mostra obtinguda mitjançant BAS o BAL.

## 4.4 Variables

### 4.4.1 Variable de resultat principal

Amb la finalitat de poder classificar als malalts en funció del seu fenotip de MPOC es consideraran les següents variables.

- Nombre d'aguditzacions l'any previ que varen requerir tractament amb corticoides i/o antibiòtics. Entenent-se com a reagudització a un canvi agut en la situació clínica basal del pacient més enllà de la variabilitat diària, que cursa amb un augment de la dispnea i l'expectoració, expectoració purulenta, o qualsevol combinació d'aquests tres símptomes, i que precisa un canvi terapèutic<sup>145</sup>. Aquesta informació s'obtindrà de la revisió de la història clínica i l'entrevista clínica amb els pacients.
- Increment significatiu FEV1 en la PBD (si/no). Aquesta prova mesura l'augment del FEV1 en l'espirometria després de 15 minuts d'administrar fàrmacs broncodilatadors inhalats (betadrenèrgics d'acció ràpida inhalats) al pacient que se sotmet a l'exploració. Aquesta prova es considera positiva si presenta un increment del 9% sobre el FEV1 teòric i un increment del 12% sobre el FEV1 basal.
- Presència de bronquitis crònica (si/no/no disponible, definida com a tos amb expectoració almenys durant tres mesos a l'any durant dos anys consecutius).
- Nombre total d'aguditzacions moderades/greus l'any previ.
- Antecedents personals d'asma (si/no). Informació obtinguda de la història clínica i entrevista amb el pacient.
- Antecedents personals d'atòpia (si/no). Informació obtinguda de la història clínica i entrevista amb el pacient.

#### 4.4.2 Variables secundàries

Aquesta informació s'ha obtingut de la recerca de les històries clíniques dels malalts i s'ha completat amb l'entrevista que s'ha realitzat a cada pacient que ha format part de l'estudi.

- Dades sociodemogràfiques: edat (anys), sexe (home/dona), mortalitat (data)
- Dades antropomètriques: pes (kg), talla (m), IMC (kg/m<sup>2</sup>)
- Síntomes respiratoris (tos crònica, expectoració diària, dispnea d'esforç)
- Nombre d'aguditzacions que requeriren ingrés hospitalari (MI/UGA/UOB)
- Nombre d'aguditzacions que requeriren atenció a Urgències (de l'HUV o bé d'Atenció Primària) sense hospitalització, i que es van tractar amb corticoides i/o ATB
- Proves diagnòstiques disponibles:
  - Analítiques: reconta d'eosinòfils en sang en cas de presentar fenotip Mixt
  - TAC toràcica: es revisaran els TAC realitzats en els darrers anys dels malalts de l'estudi, per valorar patró emfisematós i presència de bronquièctasis dels mateixos
  - Espirometries: FEV1 i Capacitat Vital Forçada (FVC) pre i post-broncodilatació (en ml) i de FEV1/FVC
  - Cultiu de mostres respiratòries: aïllament de microorganismes en cultiu d'esput/BAS/BAL recollit en episodis d'aguditzacions (URG/MI/UGA/UOB), prestant especial atenció a la colonització per *P. aeruginosa* i *Aspergillus* spp.
- Índex BODE/BODEx/CODEx (calculat amb FEV1 de l'espirometria que es realitzarà a la visita de control, o la més recent que es disposi a la història clínica)
- Comorbiditats actuals (ICh): malalties descrites per l'ICh, és a dir infart agut de miocardi, insuficiència cardíaca congestiva, malaltia arterial perifèrica, malaltia

cerebrovascular, demència, malaltia del teixit connectiu, ulcus gastroduodenal, hepatopatia crònica lleu, diabetes mellitus (sense complicacions), hemiplegia, insuficiència renal crònica moderada/severa, diabetis amb lesió sobre òrgan diana, tumor no metastàtic/amb metastasi, hepatopatia crònica moderada/severa, leucèmia, limfoma, síndrome d'immunodeficiència adquirida (SIDA). Així com altres patologies freqüents com HTA i arítmies, no reflectides per l'ICH.

Les definicions de les patologies que formen part de la comorbiditat estudiada, queden recollides a l'**Annex 3**.

- Grau de dispnea del pacient segons l'escala mMRC
- Qualitat de vida dels pacients mitjançant l'escala CAT
- Insuficiència respiratòria crònica actual i portador d'OCD (si/no)
- Tractament de la MPOC (comparant tractament actual amb el recomanat segons GesEPOC per tal de valorar l'adequació terapèutica) (**Figura 24**).
- Microbiota: microorganismes aïllats en cultius previs d'esput/BAS/BAL
- Mortalitat

**Figura 24. Tractament farmacològic de la MPOC segons fenotip i gravetat d'acord amb la Guia GesEPOC 2014.** Miravittles et al. Arch Bronconeumol 2014<sup>198</sup>

Tratamiento farmacológico de la EPOC según fenotipos y niveles de gravedad (para estadios de gravedad I a IV)

Fenotipo	Estadio de gravedad			
	I	II	III	IV
No agudizador	LAMA o LABA SABA o SAMA*	LAMA o LABA LAMA+ LABA	LAMA + LABA	LAMA + LABA + teofilina
Mixto EPOC-asma	LABA + CI	LABA + CI	LAMA + LABA + CI	LAMA + LABA + CI (valorar añadir teofilina o IPE4 si expectoración y agudizaciones)
Agudizador con enfisema	LAMA o LABA	LABA+ CI LAMA + LABA LAMA o LABA	LAMA + LABA + CI	LAMA + LABA + CI (valorar añadir teofilina)
Agudizador con BC	LAMA o LABA	LABA + CI LAMA + LABA LAMA o LABA (LAMA o LABA) + IPE4	LAMA + LABA + (CI o IPE4) (LAMA o LABA) + CI + IPE4 (valorar añadir carbocisteína)	LAMA + LABA + (CI o IPE4) LAMA + LABA + CI + IPE4 (valorar añadir carbocisteína) Valorar añadir teofilina Valorar añadir antibiòtic

BC: bronquitis crónica; CI: corticosteroide inhalado; IPE4: inhibidor de la fosfodiesterasa 4; LABA: beta-2 agonista de larga duración; LAMA: anticolinérgico de larga duración; SABA: beta-2 agonista de corta duración; SAMA: anticolinérgico de corta duración.

\*En caso de síntomas intermitentes.

Per tal de valorar l'adequació terapèutica d'aquests pacients, a part de guiar-nos per les recomanacions que fa explícitament la Guia GesEPOC segons el fenotip i gravetat que presentin, també s'ha tingut en compte el document de consens sobre l'ús adequat dels corticoides inhalats publicat el 2015 per part d'un grup d'experts, alguns d'ells membres de l'equip de la GesEPOC<sup>210</sup>, fent especial atenció a una sèrie de recomanacions pel que fa a la retirada de la corticoteràpia inhalada en pacients en fase d'estabilitat clínica.

A Espanya hi ha diferents estudis<sup>218-220</sup> que han demostrat que un percentatge superior al 60% dels pacients amb MPOC lleu, rebia tractament amb CI (sols o en associació amb broncodilatadors d'acció prolongada (BDLD)), normalment a dosis altes, sense que hi hagués diferències entre les prescripcions realitzades en els diferents àmbits assistencials. Aquest percentatge d'utilització contrasta amb els estudis que indiquen que el fenotip mixt MPOC-asma s'identifica en menys d'un 20% de pacients<sup>221</sup> i que el fenotip aguditzador freqüent engloba només al voltant d'un terç dels pacients<sup>222</sup>.

En alguns casos, els pacients amb MPOC reben tractament combinat CI-BDLT sense indicació clara, o bé, després d'una indicació inicial correcta, recuperen l'estabilitat clínica però mantenen el tractament de forma perllongada en el temps.

En aquest context, es desenvolupà aquest document de consens amb l'objectiu de conèixer el grau d'acord en diverses àrees d'incertesa sobre l'ús dels CI associats a BDLT perquè es puguin establir criteris per a l'ús apropiat del CI en la MPOC estable.

Sobre els criteris que havien de complir per poder indicar la retirada del CI en la MPOC estable, es va obtenir el consens entre els participants en l'absència d'aguditzacions en els dos anys previs i en l'absència de criteris de fenotip mixt MPOC-asma, amb un menor grau d'acord en l'absència de prova broncodilatadora positiva ( $> 200$  ml i  $> 12\%$  de millora en el FEV1) en el moment de l'avaluació i l'absència de deteriorament en el pas de dosis altes a dosis mitjanes. A la vista d'aquests resultats, es pot concloure que hi ha una opinió generalitzada que la retirada de CI és possible en absència de dades de fenotip mixt MPOC-asma, en absència d'aguditzacions en els dos anys previs i, amb un menor grau d'acord, en absència de la PBD positiva i en absència de deteriorament després del pas de dosis altes a dosis mitjanes de CI (**Figura 25**).

Així doncs a l'hora de valorar l'adequació terapèutica pel que fa a l'ús de CI, a part dels criteris de la GesEPOC s'han tingut en compte aquestes recomanacions.

**Figura 25. Consens dels criteris de retirada del CI en la MPOC estable.**

Alcázar et al. Arch. Bronconeumol 2015<sup>210</sup>

Criterios para la retirada del CI en la EPOC estable, con el grado de acuerdo y la recomendación final del grupo de expertos

Criterio	% acuerdo	Recomendación
Ausencia de exacerbaciones en los 2 años previos	96,1	Criterio recomendable
No evidencia de fenotipo mixto EPOC-asma	92,3	Criterio recomendable
Ausencia de prueba broncodilatadora positiva (> 200 ml y > 12%) en tratamiento	86,6	Criterio recomendable
Ausencia de deterioro tras el paso de dosis altas a dosis bajas	80,7	Criterio recomendable
Ausencia de eosinofilia en esputo	65,3	
Ausencia de eosinofilia en sangre periférica	61,5	
Estabilidad sintomática medida por impresión del clínico	61,5	
Estación del año	53,8	
Estabilidad sintomática medida por cuestionarios específicos (CAT®)	50	
Grado de obstrucción medido por el FEV1	46,1	
Óxido nítrico en aire exhalado	46,1	



## 5. Anàlisi dels pacients geriàtrics

---

Durant el procés de treball de camp de recollida de dades s'ha constatat que hi ha una part important dels pacients que formen part de la sèrie que presenten edat avançada (entenent com a tal a pacients amb edat igual o superior a 80 anys).

Això té certa lògica, ja que estem estudiant una patologia crònica, que condiciona que pel propi envelliment fisiològic i anatòmic dels pulmons es produeixi un declivi de la funció pulmonar i del FEV1<sup>20</sup>, i amb el pas dels anys aquest perfil de pacients siguin més susceptibles d'acabar desenvolupant una pneumopatia obstructiva. De fet la MPOC és una de les patologies cròniques més freqüents en l'ancià, i cada cop ens trobem amb més pacients d'edat avançada afectes d'aquesta patologia en part per la mencionada tendència a la cronicitat de la mateixa patologia, així com per les millores en els tractaments de la pneumopatia i de les seves comorbiditats.

De fet hi ha alguns autors que consideren la MPOC en si mateixa com un envelliment pulmonar (més o menys accelerat per factors externs), i descriuen aquests canvis com "Emfisema senil" <sup>223,224</sup>.

Tot això, i el fet que part dels pacients que entren a formar part de l'estudi provinquin de plantes d'hospitalització de MI i UGA, fa que aquest perfil de pacients sigui prevalent.

Partint d'aquesta premissa, es planteja estudiar l'adequació terapèutica d'aquest subgrup de pacients, respecta de pacients més joves.

La hipòtesi nul·la és que aquests pacients geriàtrics, que són més fràgils amb major càrrega de comorbiditat, fan menys seguiment per part de Pneumologia i amb menys exploracions complementàries (sovint no hi consten gaires espirometries, tenen més dificultat per fer-les o simplement l'estat basal no ho permet...)<sup>225</sup>. En aquest context, seria raonable pensar que aquests pacients presentessin pitjor adequació terapèutica respecta de pacients amb franges d'edat més baixes.

Així mateix, també tindria certa lògica pensar que aquest grup de pacients amb major comorbiditat i multimorbiditat, presentin una pneumopatia de major gravetat (en

presentar, presumptament, més anys d'evolució de la MPOC) amb major grau de dispnea i pitjor qualitat de vida.

Per realitzar aquesta anàlisi, s'ha fet un estudi observacional prospectiu en el qual s'ha comparat dos subgrups de la mostra inicial que consta de 210 pacients. Es pretén comparar el grup de pacients d'edat igual o superior de 80 anys amb el grup de pacients de la mostra inicial que tinguin edat compresa entre 65-79 anys.

Així doncs, es pretén comparar als pacients d'edat igual o superior a 80 anys amb els de franja menor, excloent als menors de 65 anys per tal d'evitar biaix de selecció de pacients joves amb seguiment més estricte per part de Pneumologia.

L'objectiu principal és comparar l'adequació terapèutica d'aquests dos subgrups.

Com a objectius secundaris:

- ➔ Plantegem comparar la distribució fenotípica d'aquests subgrups
- ➔ Comparar la gravetat dels mateixos mitjançant Fenotip/gravetat i BODEx, i valorant també paràmetres indirectes indicadors de gravetat com l'OCD, colonització per *P. aeruginosa*, ingressos MPOC/any i IMC  $\leq 21$ . En aquest cas no s'utilitzarà l'índex multidimensional de gravetat CODEx, ja que aquest porta implícit la comorbiditat valorada per l'IChm (modificat per l'edat, que representaria un biaix).

De la mostra inicial s'han fet dos grups. Un grup de pacients d'edat igual o superior a 80 anys, que consta de 57 pacients i un altre grup de pacients d'edat entre 65-79 anys, en aquest segon grup hi consten 108 pacients per tal de comparar-ne les característiques i valorar si hi ha diferències pel que fa a l'adequació terapèutica.

## 6. Anàlisi dels pacients amb bronquièctasi

---

Essent les bronquièctasis (no fibrosi quística) una broncopatia que de forma habitual presenten els pacients MPOC, i donat que el fet de ser-ne portadors confereix a aquests pacients unes característiques especials pel que fa a colonitzacions per gèrmens atípics i exacerbacions freqüents, he cregut necessari analitzar de forma detallada aquests pacients.

Així doncs es farà una anàlisi exhaustiva des del punt de vista epidemiològic, clínic, anàlisi de gravetat, microbiològic, distribució fenotípica i adequació terapèutica dels pacients de la sèrie en els que hi hagi constància que siguin portadors de bronquièctasi mitjançant TAC toràcica.



## 7. Anàlisi de microbiota

---

Es farà una anàlisi dels microorganismes més freqüents aïllats en els cultius de les mostres respiratòries realitzats durant les exacerbacions d'aquests pacients. També s'analitzarà la prevalença d'aquests gèrmens en funció del fenotip que presentin.

Essent la colonització per *P. aeruginosa* i altres gèrmens multiresistents un factor de mal pronòstic pel que fa a la taxa d'exacerbacions freqüents en pacients aguditzadors, i que es relaciona amb la mortalitat d'aquests pacients; en aquesta alçada de l'estudi ens plantegem estudiar el pronòstic dels pacients de la nostra mostra pel que fa a taxa d'exacerbacions i mortalitat en relació a la colonització per *P. aeruginosa* i l'*Aspergillus* spp. Així mateix, s'analitzarà la colonització d'aquests gèrmens en els pacients en els quals hi hagi constància que siguin portadors de bronquièctasi.

Per fer-ho ens planegem estudiar la prevalença de la colonització de dos gèrmens freqüents en els pacients aguditzadors com són la *P. aeruginosa* i l'*Aspergillus* spp., amb especial èmfasi amb aquest segon germen donada la percepció subjectiva de què la colonització d'aquest fong en els pacients amb MPOC de la nostra Comarca és alta.

Així doncs, pretenem valorar si hi ha diferències significatives pel que fa a les exacerbacions i mortalitat als tres mesos i a l'any de l'aïllament d'aquests gèrmens en els pacients d'aquesta mostra.

Per portar a terme aquest subestudi s'han analitzat els cultius de les mostres respiratòries dels pacients i s'han fet quatre subgrups:

- Pacients colonitzats per *P. aeruginosa*
- Pacients colonitzats per *Aspergillus* spp.
- Pacients colonitzats per ambdós gèrmens
- Pacients sense colonitzacions: Grup control (pacients sense colonitzacions i amb gravetat equiparable als grups anteriors)

Els del primer grup, es consideren tots aquells pacients que en decurs d'una agudització de MPOC (AMPOC), s'hagi aïllat aquest germen. Pel que fa al segon grup, s'han considerat aquells pacients que en la mateixa AMPOC s'hagi aïllat alguna soca

d'*Aspergillus* spp. (*fumigatus*, *flavus* o *niger*) en almenys dues mostres d'esput o en una de qualitat (entenent com a tal a una mostra obtinguda mitjançant BAS o BAL). El tercer grup estarà representat per pacients amb evidència de colonització dels dos gèrmens i el quart grup serà una mostra representativa dels 165 pacients MPOC en els que no consta en els registres de laboratori l'aïllament de cap d'aquests microorganismes. D'aquests s'han agafat aleatòriament 45 pacients amb característiques comparables amb els grups anteriors pel que fa a gravetat (valorada per Fenotip/gravetat), amb intenció de buscar dades de comparació amb les dades recollides en els grups colonitzats que no constaven en els no colonitzats com per exemple exacerbació als 3 i 12 mesos o mortalitat.

Per cada grup s'ha valorat el nombre d'exacerbacions als 3 mesos i el total d'exacerbacions a l'any d'aïllar el germen/gèrmens en qüestió (en els casos en què s'han aïllat els dos gèrmens, s'ha tingut en compte la data de l'aïllament del primer germen).

Així mateix, s'ha valorat la mortalitat a l'any de la documentació de la colonització i s'ha comparat amb el grup que no té colonitzacions documentades.

Pel que fa al grup control, s'han tingut en compte les exacerbacions i la mortalitat a partir de la data que varen tenir contacte hospitalari en entrar a formar part de l'estudi.

## 8. Anàlisi de mortalitat

---

En revisar la sèrie inicial de pacients amb MPOC es va objectivar una elevada mortalitat de la mateixa i es va analitzar.

L'objectiu d'aquest subestudi és analitzar la mortalitat d'aquesta sèrie de pacients amb MPOC, dilucidar la causa de la mortalitat i valorar si la patologia respiratòria crònica és la responsable directa d'aquestes morts, així com l'anàlisi de la seva comorbiditat associada, per tal de poder comparar els resultats obtinguts amb altres sèries.

Per fer-ho s'ha dissenyat un estudi descriptiu retrospectiu de casos de pacients MPOC ingressats en el Servei de MI, UGA i UOB de l'HUV en el període comprès entre Desembre de 2009 i Juny de 2011.

Es varen revisar les històries clíniques d'aquest període de pacients donats d'alta amb el diagnòstic de MPOC (que constés codificació a l'alta segons CIE 9: 491.22) i amb confirmació del diagnòstic per espirometria i que en el moment de la revisió (11/2014) constés que haguessin sigut èxits per qualsevol motiu, per a posteriorment poder valorar la causa de la mortalitat i la comorbiditat associada (segons el ICh). Es varen excloure tots aquells pacients, amb codificació errònia, els que no constés espirometria o aquells que presentessin espirometria però sense criteris espiromètrics de MPOC.

Es va considerar que els èxits eren directament atribuïbles al MPOC, si hi havia constància de què la mort es produís durant l'ingrés hospitalari per reagudització (HUV, Sociosanitari o Medicina pal·liativa domiciliària) o hagués transcorregut tres mesos com a màxim des de l'últim ingrés per exacerbació respiratòria.





## 9. Anàlisi estadística

---

### 9.1 Determinació de la mida mostral

El projecte es fonamenta en la utilització d'una sèrie de pacients configurada amb uns 1.000 subjectes diagnosticats de MPOC que han estat hospitalitzats a l'HUV. La guia GesEPOC (en la que, de fet, es basa aquest projecte) no dona informació sobre les prevalences de la distribució fenotípica i aquesta dada no s'ha trobat en la bibliografia consultada al moment d'iniciar l'estudi. Si, però, que des d'un punt de vista clínic, es pot dir que la prevalença del fenotip menys freqüent (el mixt) es pot situar entorn del 10%.

Amb aquest supòsit, acceptant un risc alfa de 0,95 per una precisió de +/- 0,03 unitats en un contrast bilateral cal una mostra de 210 subjectes, assumint que la cohort té un mínim de 500 subjectes. Això és, que una mostra de 210 subjectes permetria identificar inclús la prevalença del fenotip menys prevalent. Aquest càlcul mostral s'ha dut a terme amb el programari de distribució lliure GranMo® per al càlcul de mides mostrals dissenyat per l'Institut Municipal d'Investigació Mèdica de Barcelona (Hospital del Mar).

### 9.2 Anàlisi de les variables

Amb el programari d'anàlisi estadística SPSS 19.0, es descriuran totes i cada una de les variables que classifiquen els pacients inclosos en l'estudi i a cadascun d'ells se'ls assignarà el fenotip que resulti. Es calcularan les prevalences per a cadascun dels fenotips i se n'obtidran els estimadors puntuals i els corresponents intervals de confiança. Es descriuran els tractaments que reben els pacients per a cadascun dels fenotips assignats i es determinarà l'associació entre el fenotip del malalt i el tractament farmacològic de la MPOC segons la GesEPOC.

L'anàlisi univariada de les variables qualitatives es presentarà amb la distribució dels seus valors per les seves freqüències absolutes i els seus percentatges. Les variables quantitatives es resumiran amb els estadístics de tendència central si tenen una

distribució normal o amb la seva distribució percentil·lar si els seus valor tenen un comportament asimètric.

Es farà una anàlisi estadística bivariada per provar si es poden establir diferents associacions entre les característiques basals dels pacients i els resultats obtinguts. El contrast entre una variable quantitativa i una variable qualitativa es farà mitjançant la prova T de Student si la quantitativa segueix una distribució normal i la qualitativa és dicotòmica; si és policotòmica es farà servir l'anàlisi de la varianza i l'ajust de Bonferroni. Si la variable quantitativa no segueix una distribució normal es faran servir els seus equivalents no paramètrics com són, respectivament, la prova U de Mann-Whitney i la prova H de Kruskal-Wallis. Per provar la normalitat o no de les variables quantitatives es farà servir la prova de Kolmogorov-Smirnov. El contrast entre variables qualitatives es farà amb la prova Xi quadrada; en el cas que les dues variables a contrastar siguin dicotòmiques, si en alguna cel·la hi ha menys de 5 casos esperats, s'aplicarà la correcció de Yates. Amb els contrastos que siguin significatius es provarà un model predictiu del fenotip basat en les tècniques de regressió logística que incorpori les variables relacionades.

Es fixa un nivell de probabilitat inferior a 0,05 per acceptar els contrastos estadístics tal com és habitual en el camp de la recerca clínica i sanitària.

## 10 Aspectes ètics

---

### 10.1 Avaluació risc-benefici pels pacients que formen part de la investigació

Pel seu disseny de recollida de dades retrospectives i tall transversal (previsió d'una sola visita), el present estudi no genera cap risc pel pacient, ni obliga a realitzar cap diagnòstic o tractament diferent de l'habitual de la patologia d'estudi (MPOC). El benefici serà futur i guardarà relació amb la classificació clínica dels fenotips de la MPOC i l'avaluació del tractament.

### 10.2 Informació als pacients i consentiment informat

Els pacients rebien informació verbal del projecte en el moment que es contactava amb ells per a convidar-los a participar. En el cas que acceptessin se'ls citava (dia, hora i lloc) per dur a terme la visita. Aquí se'ls informava de nou sobre les característiques de l'estudi, objectius d'aquest, procediments, durada estimada i els potencials beneficis relacionats amb la participació en l'estudi.

Cada participant era advertit que la seva participació en l'estudi era totalment voluntària i anònima i que podia abandonar l'estudi en qualsevol moment.

En aquest moment, se'ls lliurava un full d'informació i un model de consentiment informat en suport de paper. Solament en cas que acceptessin la seva participació en el projecte es procedia a enquestar-los i a obtenir dades. El mateix procediment es portava a terme pels pacients que entraren a l'estudi procedent de CCEE, pacients hospitalitzats o procedents d'URG o HDM.

Com ja s'ha comentat, sols els quatre pacients que han format part de l'estudi i s'ha fet l'entrevista via telefònica s'ha sol·licitat el consentiment de forma verbal.

### **10.3 Confidencialitat de dades**

La confidencialitat de les dades de cada pacient va ser respectada en tot moment. L'investigador és l'única persona que podia i havia de conèixer l'origen de les dades recollides i associar-les al pacient.

Els qüestionaris que es van fer servir per a la recollida de dades foren amb informació dissociada tal com preveu la normativa actualment vigent (Llei de protecció de dades de caràcter personal) <sup>226</sup> i l'investigador ha fet servir la informació obtinguda amb l'única finalitat de respondre els objectius de l'estudi.

### **10.4 Comitè Ètic de la Investigació Clínica**

El projecte va ser avaluat per part del CEIC del CHV el 09/2013; obtenint un informe favorable.

El protocol, el formulari de consentiment informat proposat i el full d'informació per a pacients varen ser revisats pel CEIC. L'investigador ha estat a disposició del comitè atenent els seus suggeriments per al millor desenvolupament del projecte.

## 11 Resultats

---

La mostra consta d'un total de 210 pacients, que és el mínim necessari de subjectes que ha de tenir la mostra per tal que el fenotip menys freqüent es vegi representat estadísticament.

Aquests pacients s'han inclòs en l'estudi durant el període de treball de camp de recollida de dades que compren entre 12/2013-03/2017.

La distribució pel que fa a la procedència dels mateixos és la següent: pacients ambulatoris mitjançant contacte telefònic 24,29% (51), URG 0,48% (1), pacients hospitalitzats 52,38% (110), HDM 3,81 (8), CCEE Pneumologia 17,14% (36) i entrevista telefònica 1,91% (4).

Referent al Servei de procedència d'aquests pacients hospitalitzats, un 10% (11) procedien de UOB, un 69,09% (76) eren pacients ingressats a MI i un 20,91% (23) foren reclutats durant el decurs d'un ingrés a UGA.

Pel que fa a l'índex de participació, va ser molt alt de fins al 96,55%.

Aquests pacients presenten les següents característiques:

### ✓ **Resultats Epidemiològics:**

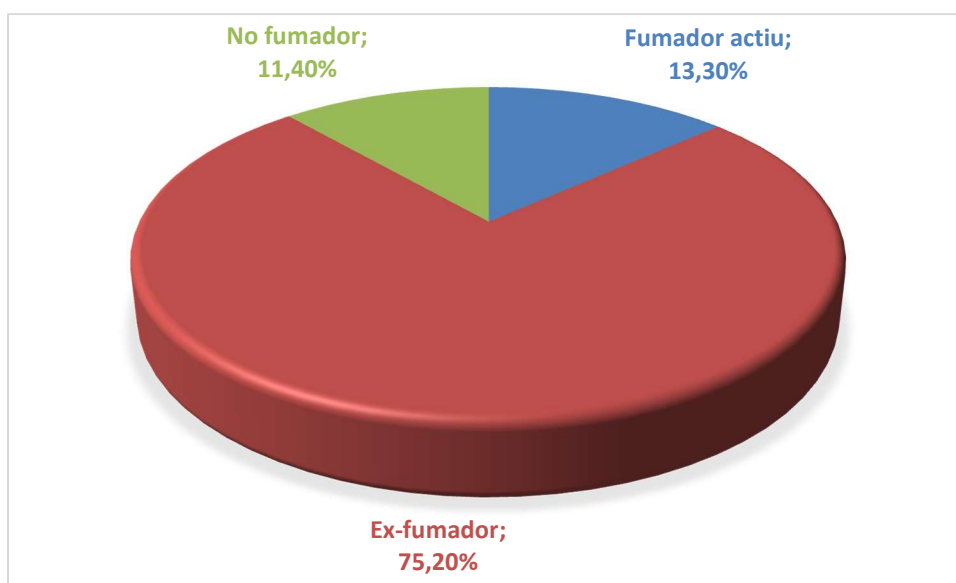
La distribució de la mostra pel que fa al sexe és de clar predomini masculí, essent homes 183 del total de pacients (87,1%), respecte a 27 dones (12,9%). L'edat mitjana d'aquests pacients és de 72,72 anys (43-96), sense presentar diferències significatives en relació al sexe (homes 72,85 anys (48-93) i dones 71,89 anys (43-96)).

La mitjana de FEV1 d'aquesta mostra és de 49,01%, sense presentar tampoc diferències significatives segons el sexe (homes: 49,07% i dones 48,55%). Pel que fa a les característiques indirectes de gravetat, val a dir que fins a un 21,4% (45) són

portadors d'OCD i un 16,7% (35) constava en el moment de la revisió que estaven colonitzats per *P. aeruginosa* i un 9,05% (19) ho estaven per *Aspergillus* spp.

L'anàlisi de l'hàbit tabàquic d'aquests pacients fou el següent. Un 13,3% (28) eren fumadors actius, enfront d'un 75,2% (158) que eren exfumadors i un 11,4% (24) no fumadors (fumador passiu, ocupacional, ambiental). D'aquest grup de no fumadors hi havia un clar predomini de dones. Així, 11 dones de les 27 que participaren en l'estudi i que representà un 40,74% eren dones no fumadores. Mentre que d'homes no fumadors hi constaven 13 del total de 183 homes de la mostra i que representaven el 7,10%. La dosi acumulada mitjana dels pacients fumadors se situa en 45,9 paq-any (Figura 26).

**Figura 26. Tabaquisme de la mostra**



Aquests pacients presenten un índex d'ingrés MPOC/any per exacerbació d'1,42, amb una estada hospitalària mitjana de 6,82 dies.

La comorbiditat mitjana valorada mitjançant l'IC<sub>h</sub> fou de 2,40 (homes: 2,42, dones: 2,22), essent l'IC<sub>hm</sub> de 5,18 (homes: 5,23, dones: 4,82).

La mitjana de l'IMC de tots els pacients que entraren a formar part de la mostra fou de 27,27 Kg/m<sup>2</sup> (15,24-42,19).

La distribució de l'IMC segons el fenotip presentà la següent distribució: No aguditzador 28,21 Kg/m<sup>2</sup>, Mixt 28,44 Kg/m<sup>2</sup>, Aguditzador E 25,33 Kg/m<sup>2</sup>, Aguditzador BC 27 Kg/m<sup>2</sup>. Essent el percentatge de pacients amb IMC ≤ 21 Kg/m<sup>2</sup> el següent: No aguditzador 6,02% (5), Mixt 10,53% (2), Aguditzador E 16,28% (7), Aguditzador BC 7,69% (5) (**Taula I**).

**Taula I. Distribució d'IMC (mitjana i % de pacients amb IMC ≤ 21) segons el fenotip**

	IMC	IMC ≤ 21
No aguditzador	28,21	6,02%
Mixt	28,44	10,53%
Aguditzador E	25,33	16,28%
Aguditzador BC	27	7,69%

S'objectiva menor IMC i major percentatge de pacients amb IMC ≤ 21 en els pacients corresponents al fenotip aguditzador E amb significació estadística.

S'identifiquen diferències estadísticament significatives quan es compara l'IMC quantitatiu pels diferents fenotips, no essent així quan es comparen IMC categoritzats (≤ 21).

✓ **Resultats d'Objectiu Principal:**

✓ **Classificació fenotípica**

La classificació fenotípica dels pacients d'aquesta mostra fou la següent: No aguditzador 39,5% (83), Mixt 9% (19), Aguditzador E 20,5% (43), Aguditzador BC 31% (65) (**Figura 27**).

**Figura 27. Classificació fenotípica**

	Fenotip emfisema	Fenotip bronquitis crònica	
Fenotip aguditzador (≥ 2 aguditzacions/any)	20,5 %	31 %	9 %
< 2 aguditzacions/any (No aguditzador)	39,5 %		
			Fenotip mixt MPOC-asma

✓ **Resultats d'Objectius Secundaris:**

- **Distribució BODEx/CODEx per fenotips**

La distribució de la gravetat d'aquests pacients segons el fenotip que presenten, valorada mitjançant els índexs multidimensionals BODEx i CODEx fou la següent:

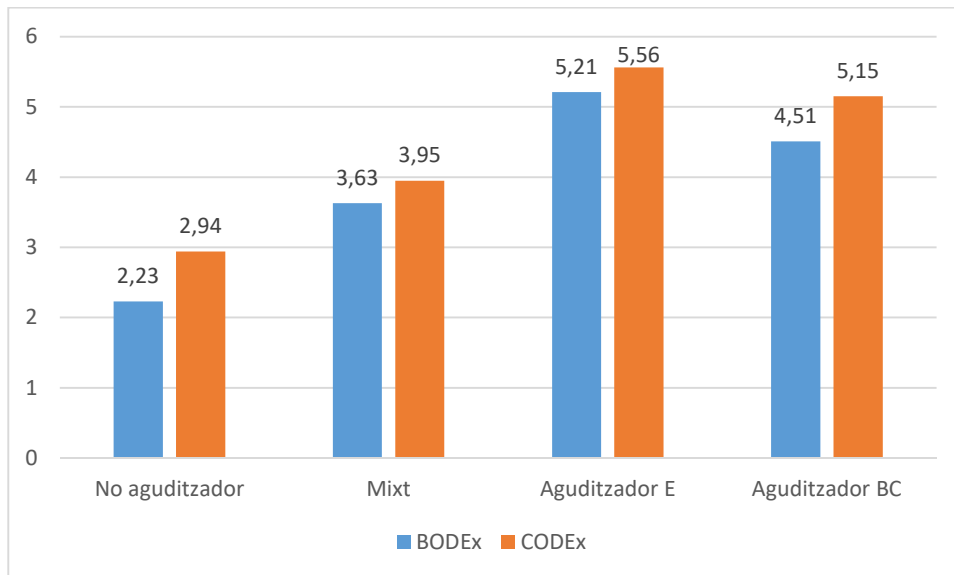
Pel que fa a la distribució de la gravetat mesurada mitjançant el BODEx fou: No aguditzador 2,23; Mixt 3,63; Aguditzador E 5,21 i Aguditzador BC 4,51.

Mentre que la gravetat mesurada mitjançant l'índex CODEx presentà la següent distribució: No aguditzador 2,94; Mixt 3,95; Aguditzador E 5,56 i Aguditzador BC 5,15 (**Figura 28**).



Hi ha diferències amb significació estadística pel que fa a la distribució d'aquests índexs multidimensionals de gravetat pels diferents fenotips.

**Figura 28. Distribució BODEx/CODEx per fenotips**



- **Classificació dels pacients en funció de fenotip/gravetat**

La relació entre la gravetat en funció del fenotip que presenten queda reflectida de forma detallada i més visual en la **Taula II**.

Així, el fenotip No aguditzador presenta gravetat lleu en un 55,4% (46) dels pacients, moderada en un 36,1% (30), greu en un 7,2% (6) i molt greu en un 1,2% (1). El fenotip Mixt presenta gravetat lleu en un 36,8% (7), moderada en un 31,6% (6), greu i molt greu en un 15,8% (3) respectivament. Referent al fenotip aguditzador E presenta gravetat lleu en un 4,7% (2), moderada en un 25,6% (11), greu en un 20,9% (9) i molt greu en un 48,8% (21). Per últim el fenotip aguditzador BC presenta gravetat lleu en un 7,7% (5), moderada en un 40% (26), greu en un 26,2% (17) i molt greu en un 26,2% (17).

Feta la correcció de Yates, s'ha confirmat una relació amb significació estadística, pel que fa a l'associació del fenotip No aguditzador amb gravetat més lleu.

**Taula II. Relació fenotip/Gravetat**

		FENOTIP			
		No aguditzador (N: 83)	Mixt MPOC – Asma (N: 19)	Aguditzador E (N: 43)	Aguditzador BC (N:65)
GRAVETAT	I (Lleu) (N: 60)	55,4% (46)	36,8% (7)	4,7% (2)	7,7% (5)
	II (Moderat) (N: 73)	36,1% (30)	31,6% (6)	25,6% (11)	40% (26)
	III (Greu) (N: 35)	7,2% (6)	15,8% (3)	20,9% (9)	26,2% (17)
	IV (Molt greu) (N: 42)	1,2% (1)	15,8% (3)	48,8% (21)	26,2% (17)

- **Estudi de comorbiditat**

Les patologies associades (segons ICh) per ordre de prevalença varen ser les següents: Insuficiència cardíaca (ICC) 19,5% (41 pacients), DM sense afectació d'òrgan diana (DM) 18,6% (39), tumor sense metàstasi (Tm no Mx) 12,4% (26), infart agut de miocardi (IAM) 11,9% (25), malaltia vascular perifèrica (MVP) 7,1% (15), ulcus gastroduodenal (ulcus GD) 7,1% (15), malaltia cerebrovascular (MCV) 6,7% (14), hepatopatia lleu 5,7% (12), IRC moderada / severa (IRC) 4,8% (10), demència 4,3% (9), malaltia del teixit connectiu 4,3% (9), DM amb afectació d'òrgan diana 2,9% (6), leucèmia 1,4%

(3), tumor amb metàstasi 1% (2), limfoma 0,5% (1), hepatopatia crònica moderada/severa 0,5% (1), SIDA 0,5% (1) (**Figura 29**).

Dels pacients amb diagnòstic de tumors amb o sense mx, no n'hi constava cap que presentés càncer de pulmó; doncs aquest era un dels criteris d'exclusió per entrar a formar part de l'estudi (es varen excloure els que presentaven patologia respiratòria concomitant greu, com és el càncer de pulmó).

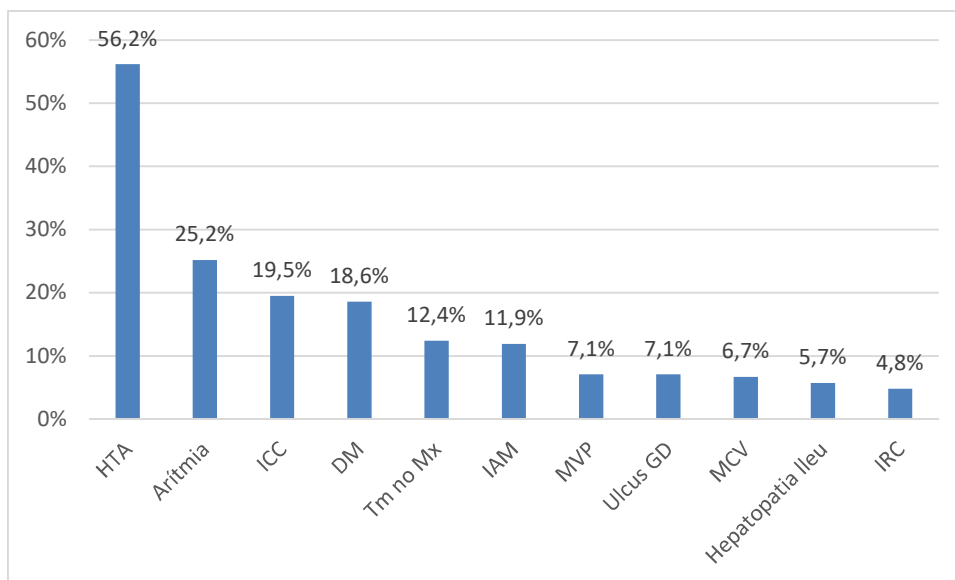
Un 27,2% (57) presentava dues o més comorbiditats (segons ICh) i fins a un 55,7% (117) si es tenien en compte altres patologies no reflectides en l'ICh i que són més freqüents en aquest tipus de malalts que les altres contemplades per l'ICh, com són la HTA 56,2% (118) i les arítmies 25,2% (53); essent l'HTA la comorbiditat comuna més freqüent en tots els fenotips<sup>72,160</sup>.

El 35,7% (75) no presentà cap comorbiditat associada segons l'ICh, però aquesta manca de comorbiditat associada es redueix fins a un 17,6% (37) si es tenen en compte a part de les patologies reflectides per l'ICh altres patologies freqüents en aquest perfil de malalts com la HTA i les arítmies.

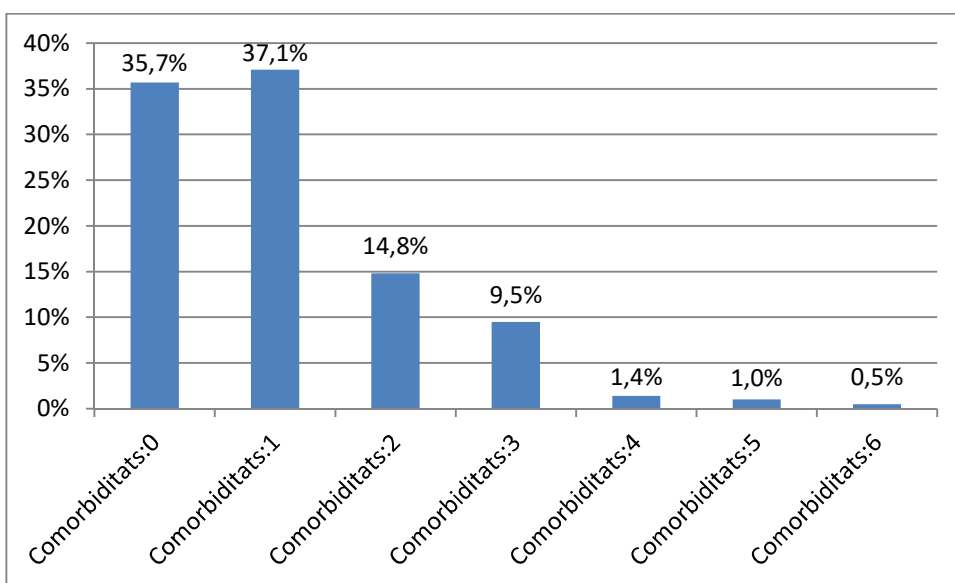
Pel que fa al nombre de comorbiditats associades segons l'ICh val a dir que un 37,1% (78) presentava una patologia associada, dues patologies associades fins a un 14,8% (31), tres patologies associades un 9,5% (20) i de quatre a sis patologies associades hi havia 1,4% (3), 1% (2) i 0,5% (1) respectivament. I destaquem també que el 35,7% (75) no presentava cap comorbiditat (**Figura 30**).

Mentre que les comorbiditats associades tenint en compte les patologies contemplades per l'ICh més la HTA i les arítmies, presentà la següent distribució. No presentava cap comorbiditat el 17,6% (37). Un 26,7% (56) presentava una sola comorbiditat associada, dues patologies associades en el 26,2% (55), tres patologies associades en el 16,2% (34%) i de quatre a vuit patologies associades hi havia 6,7% (14), 4,8% (10), 1,4% (3), 0%, 0,5% (1) respectivament (**Figura 31**).

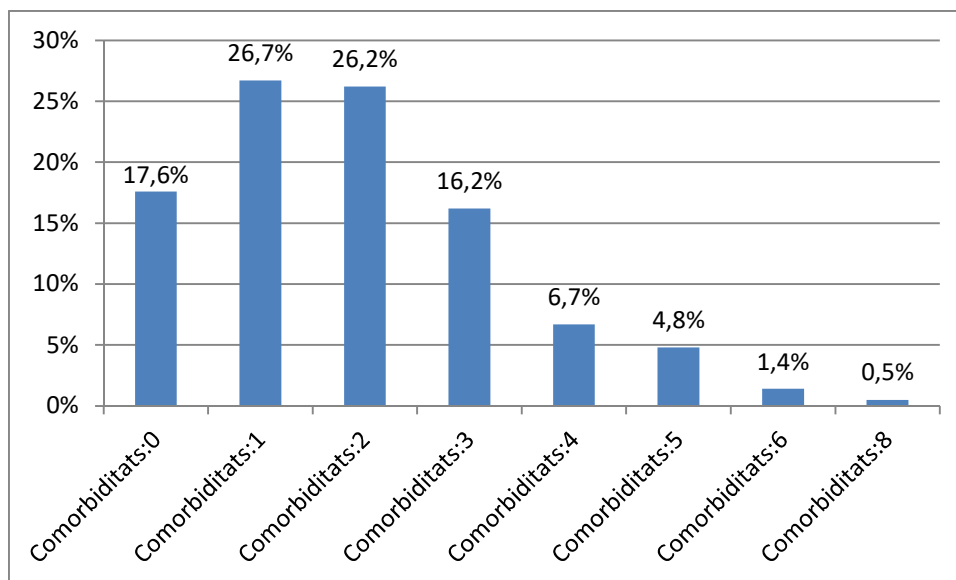
**Figura 29. Patologies més freqüents**



**Figura 30. N° de patologies associades segons ICh**



**Figura 31. N° de patologies associades segons ICh, HTA i arítmies**



- **Relació fenotip/comorbiditat (ICh i IChm)**

Cap dels dos Índexs de Charlson segueixen una distribució paramètrica; és per això que es contrasten les puntuacions de l'ICh i de l'IChm amb la prova H de Kruskal-Wallis i s'obté significació estadística quan es contrasten les puntuacions d'aquests índexs contra els diferents fenotips. És a dir que els diferents fenotips puntuen ICh i IChm de manera diferent.

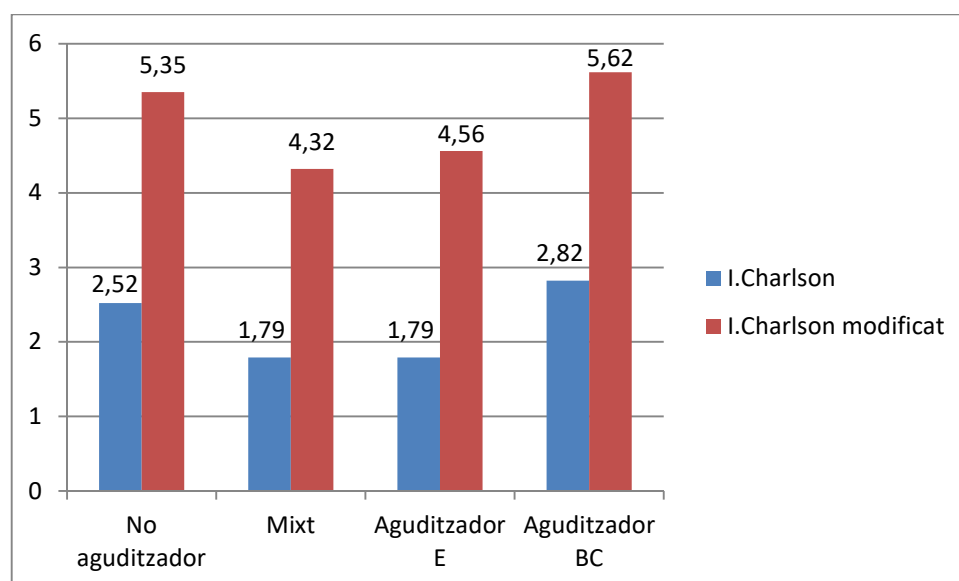
La relació entre fenotip i la comorbiditat (valorada mitjançant els índexs de comorbiditat ICh i IChm) objectivà les següents dades:

La càrrega de comorbiditat mesurada amb l'ICh fou la següent: No aguditzador 2,52; Mixt 1,79; Aguditzador E 1,79; Aguditzador BC 2,82.

En mesurar la comorbiditat amb l'ICm (modificada per edat), es varen obtenir els següents resultats: No aguditzador 5,35; Mixt 4,32; Aguditzador E 4,56; Aguditzador BC 5,62 (**Figura 32**).

Essent el fenotip Aguditzador BC el que presenta major comorbiditat, seguit de prop pel No aguditzador.

**Figura 32. Relació ICh/ICm per fenotips**



En analitzar la relació entre comorbiditats associades (patologies valorades per l'ICh més HTA i arítmies), s'objectiva la següent distribució per fenotips.

Així, els pacients amb fenotip No aguditzador no presentaven cap comorbiditat en un 6,19%, és a dir en 13 pacients, un 10% (21) constava una comorbiditat, un 10,48% (22) en presentava dues, fins a un 7,62% (16) presentaven 3 comorbiditats. Sols un 2,86% (6) presentava quatre comorbiditats i 2,38% (5) cinc o més comorbiditats associades.

Pel que fa al fenotip Mixt; sols un 2,38% (5) dels pacients no constava cap comorbiditat, 2,38% (5) fou també el percentatge de pacients que presentaven una i dues comorbiditats. La resta 1,91% (4), presentaven 3 comorbiditats. No constaven pacients amb aquest fenotip amb més de tres comorbiditats.

Referent al fenotip Aguditzador E; no presentaven cap comorbiditat en un 6,19% (13), constava una sola comorbiditat en un 6,67% (14), dues comorbiditats en un 3,81% (8), fins a tres comorbiditats en un 1,43 (3), quatre comorbiditats en un 0,95% (2) i cinc o més comorbiditats en el restant 1,43% (3).

En el fenotip Aguditzador BC, no hi constava cap comorbiditat en un 2,86% (6) dels pacients, constant una sola comorbiditat en un 7,62% (16). Presentaven dues comorbiditats en un 9,52% (20) i tres en un 5,24% (11). Fins a un 2,86% (6) presentaven quatre comorbiditats i cinc o més comorbiditats associades en un 2,86% (6) (**Taula III**).

**Taula III. Distribució del nº comorbiditats segons el fenotip**

Comorbiditats	No Aguditzador	Mixt	Aguditzador E	Aguditzador BC
0	6,19%	2,38%	6,19%	2,86%
1	10%	2,38%	6,67%	7,62%
2	10,48%	2,38%	3,81%	9,52%
3	7,62%	1,91%	1,43%	5,24%
4	2,86%	0%	0,95%	2,86%
≥5	2,38%	0%	1,43%	2,86%

- **Qualitat de vida/dispnea segons el fenotip**

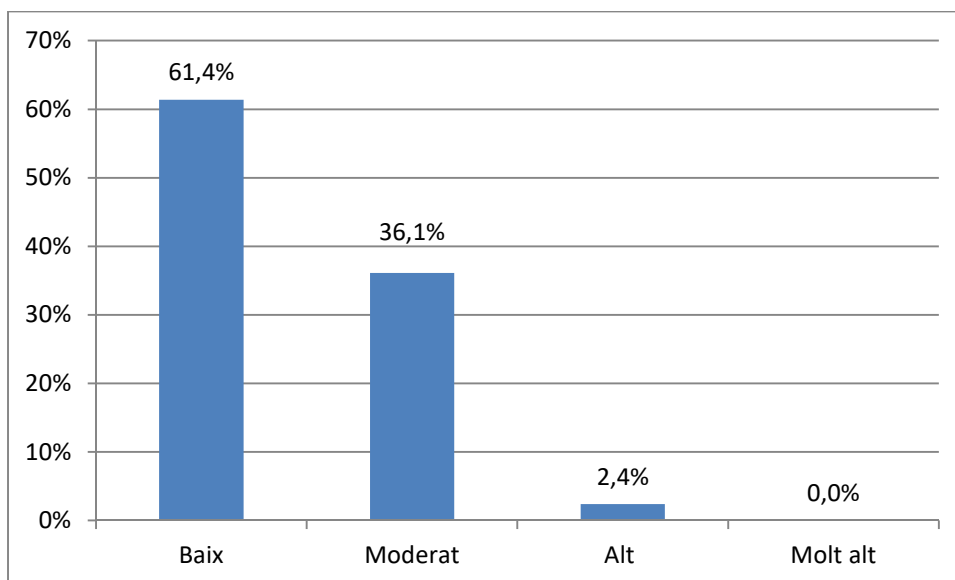
- **Impacte de qualitat de vida (CAT) segons el fenotip**

L'impacte sobre la qualitat de vida es valora segons el qüestionari validat CAT. Aquest presenta vuit preguntes clíniques que puntuen cadascuna de 0 a 5 (de menor a major simptomatologia), així les puntuacions oscil·len entre 0-40 i se subdivideixen segons la puntuació/grau d'impacte en la qualitat de vida en CAT baix (puntuació 0-10), moderat (11-20), alt (21-30) i molt alt (> 30). Es considera que hi ha repercussió significativa en la qualitat de vida a partir de puntuacions ≥ 10.

En el fenotip No aguditzador la mitjana de CAT va ser de 9,93, predominant l'impacte de qualitat de vida baix (fins a un 61,4%, que correspon a 51 pacients), seguit del

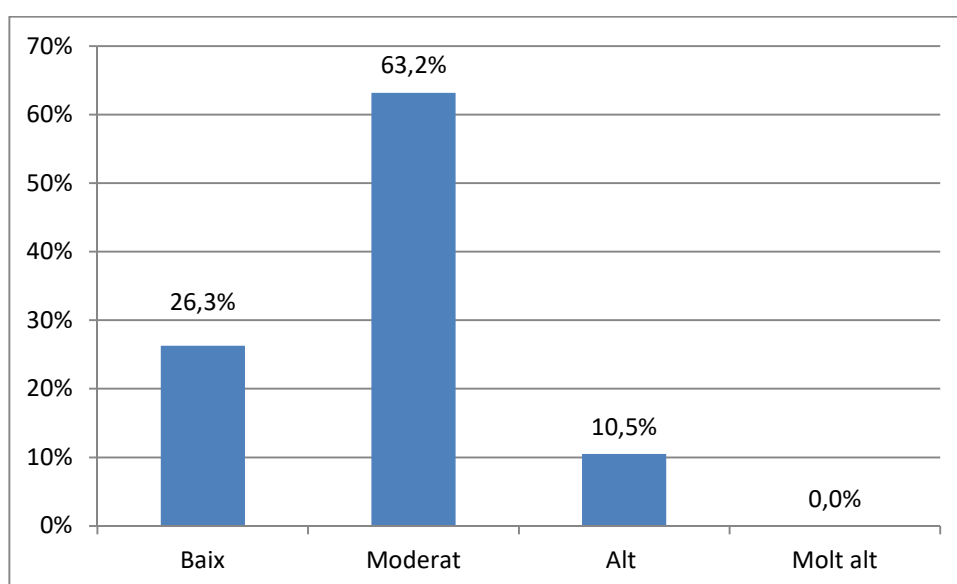
moderat en un 36,1% (30) i alt solament un 2,4% (2). Així doncs, es tracta de pacients la majoria dels quals no presenten repercussió sobre la qualitat de vida (**Figura 33**).

**Figura 33. Impacte CAT en el fenotip No aguditzador**



En el fenotip Mixt la mitjana de CAT fou de 14, predominant l'impacte de CAT moderat en un 63,2% (12), seguit del CAT baix en un 26,3% (5) i en menor proporció i fins a un 10,5% (2) presenten un CAT alt (**Figura 34**).

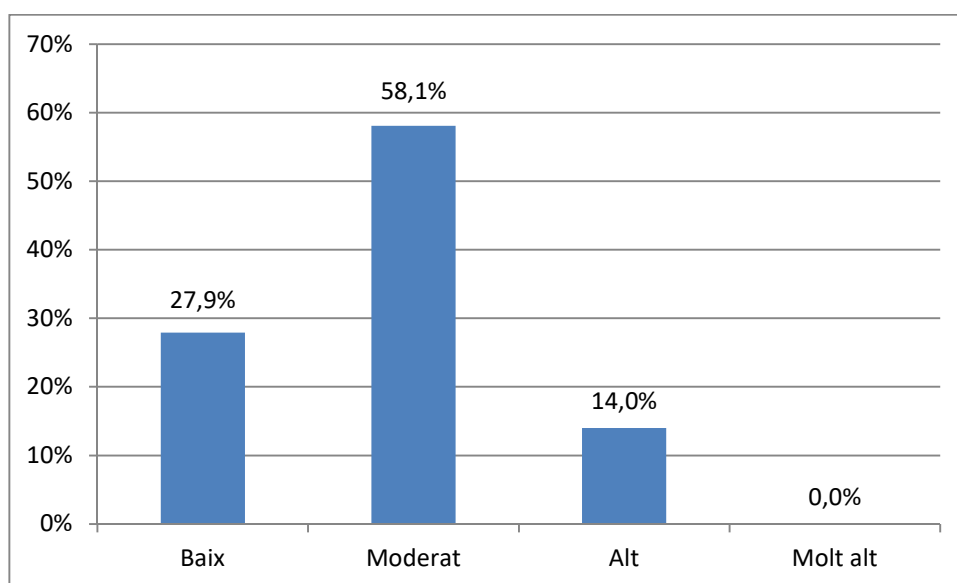
**Figura 34. Impacte CAT en el fenotip Mixt (MPOC-Asma)**





El fenotip Aguditzador E amb una mitjana de CAT de 14,65 hi ha un clar predomini d'impacte CAT moderat en un 58,1% (25), seguit d'un CAT baix en un 27,9% (12) i sols un 14% (6) amb CAT alt (**Figura 35**).

**Figura 35. Impacte CAT en el fenotip aguditzador E**

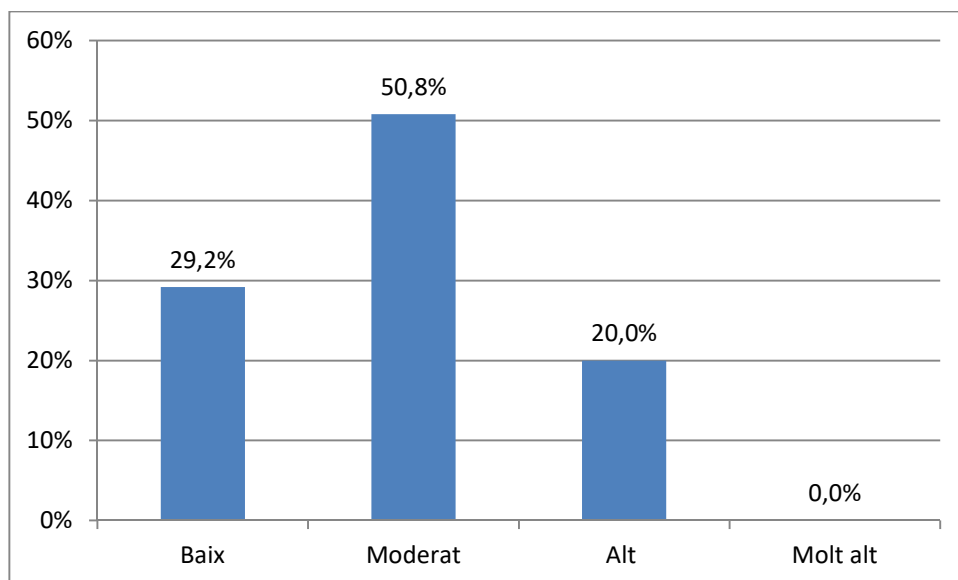


El fenotip Aguditzador BC que presenta una mitjana de CAT de 14,31, predomina el CAT moderat en un 50,8% (33), seguit del CAT baix en un 29,2% (19) i en menor proporció el CAT alt en un 20% (13) (**Figura 36**).

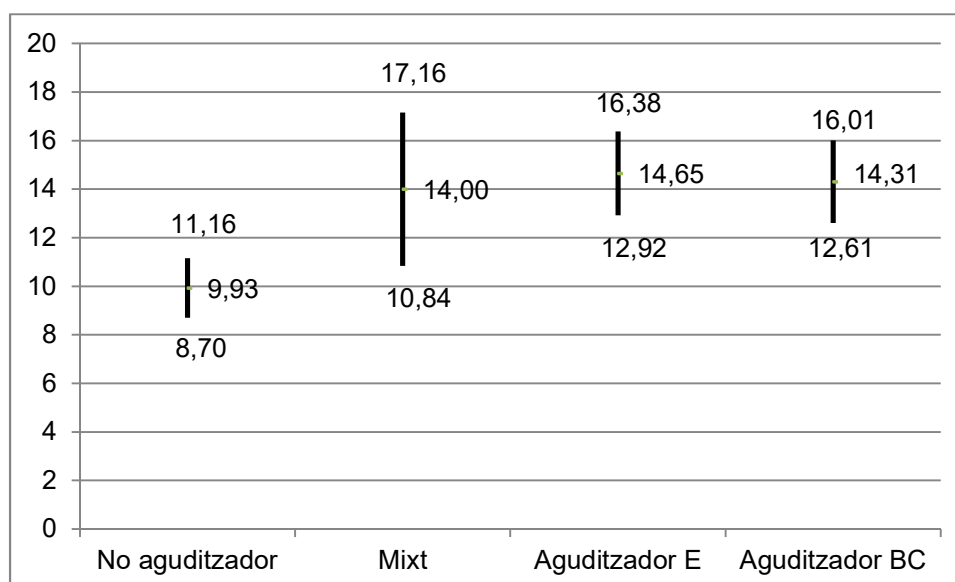
En cap dels fenotips hi ha representació de CAT molt alt.

L'ajust de Bonferroni identifica que la puntuació del CAT és significativament diferent entre el fenotip No aguditzador i els fenotips aguditzadors. És a dir, que la puntuació mitjana de 9,93 (IC 0,95: 8,70-11,16) del fenotip No aguditzador és significativament diferent de les puntuacions de 14,65 (IC 0,95: 12,92-16,38) i 14,31 (IC 0,95: 12,61-16,01) dels fenotips aguditzadors E i BC. En canvi, les puntuacions de CAT del fenotip No aguditzador en comparació a la puntuació del fenotip Mixt (IC 0,95: 10,84-17,16) no són significativament diferents (**Figura 37**).

**Figura 36. Impacte CAT en el fenotip aguditzador BC**



**Figura 37. Ajust de CAT segons Bonferroni i IC per fenotips**



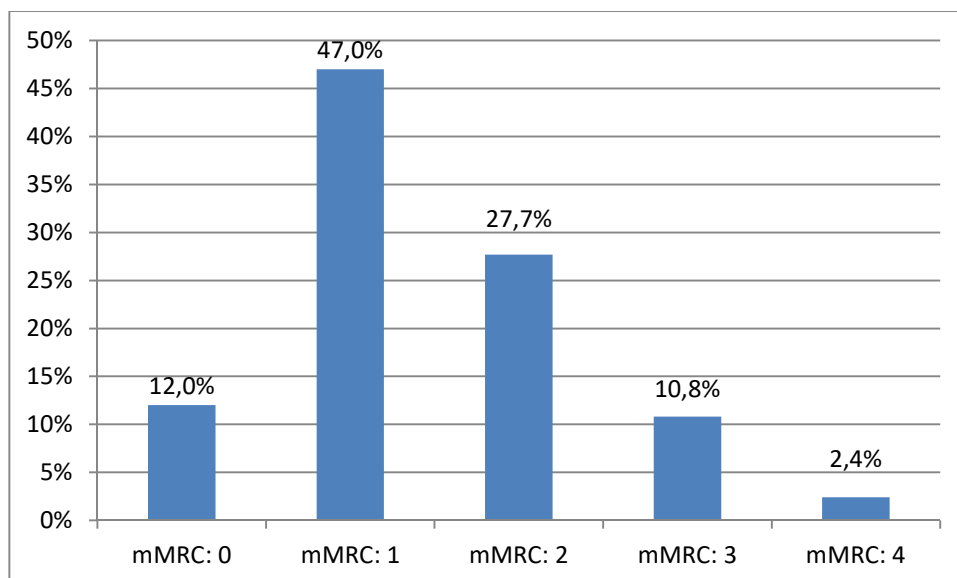
### ➤ Impacte de la dispnea (mMRC) segons el fenotip

Els resultats de l'impacte de la dispnea en relació amb els diferents fenotips és la següent. El fenotip No aguditzador presenta una dispnea mesurada segons l'escala validada de dispnea mMRC d'1,45, essent la del fenotip Mixt de 2. El fenotip aguditzador E presenta una mitjana de mMRC de 2,47 i l'aguditzador BC de 2,26.

A continuació, s'analitza de forma més detallada l'impacte de la dispnea per cada fenotip.

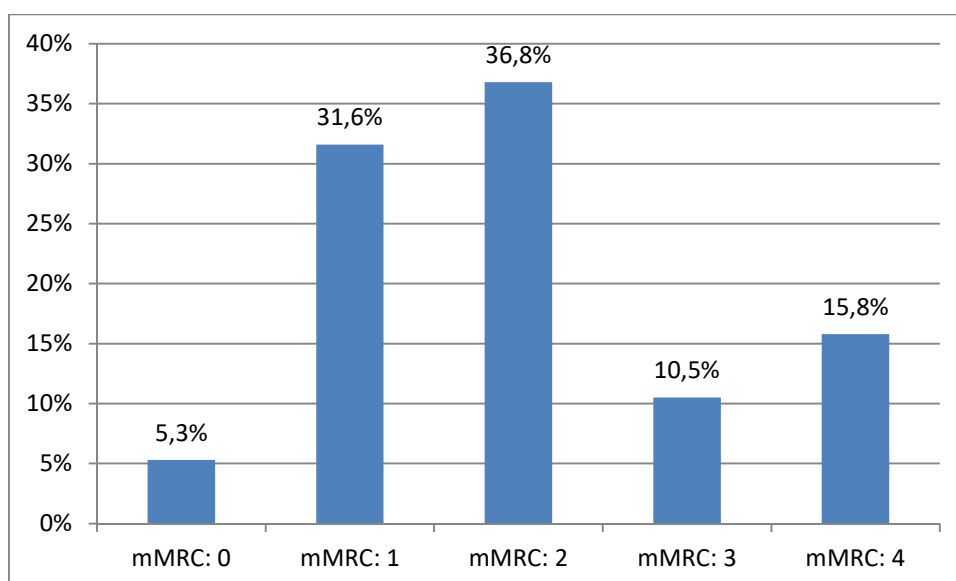
La majoria de pacients amb fenotip No aguditzador presenten dispnea 1-2 fins en un 74,7% (dispnea 1: 47% (39) i dispnea 2: 27,7% (23)). Sols un 13,2% presenten dispnea 3-4 (dispnea 3: 10,8% (9) i dispnea 4: 2,4% (2)). Hi ha un 12% (10) d'aquest grup que no presenten dispnea (dispnea 0) (**Figura 38**).

**Figura 38. Dispnea en el fenotip No aguditzador**



Els pacients amb fenotip Mixt presenten una distribució que guarda certa semblança a la descrita pel fenotip No aguditzador; de manera que concentren la majoria de pacients en dispnees 1-2 fins a un 68,4% (dispnea 1: 31,6% (6), dispnea 2: 36,8%(7)). Així mateix, un 10,5% (2) presenta dispnea 3 i fins a un 15,8% (3) dispnea 4. Sols un 5,3% (1) no presenten dispnea (**Figura 39**).

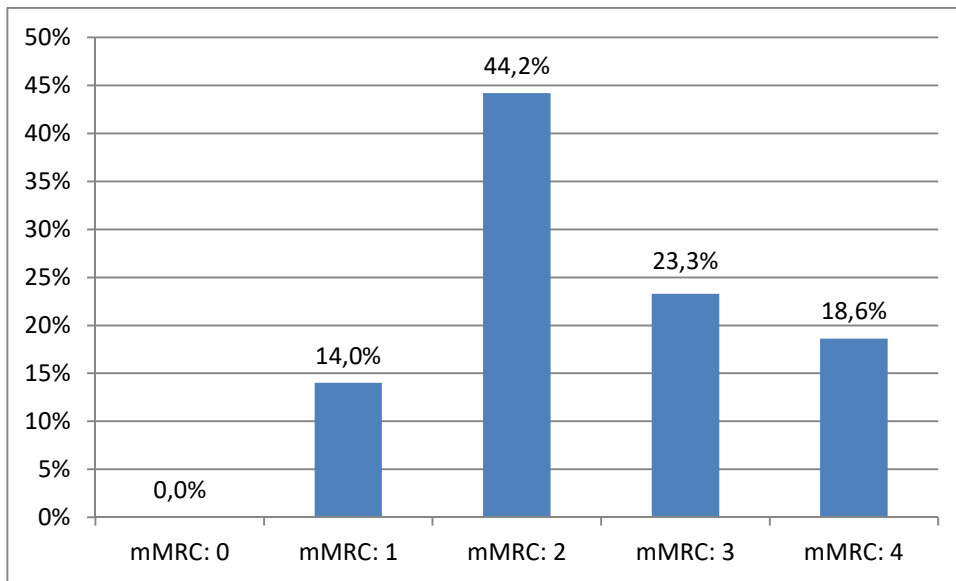
**Figura 39. Dispnea en el fenotip Mixt (MPOC-Asma)**



Els fenotips aguditzadors es caracteritzen per presentar graus de dispnea més elevats, i en ambdós fenotips presenten una distribució semblant, amb tendència a concentrar la majoria de pacients en graus de dispnea 2-4. En cap d'ells hi ha representació de pacients sense sensació dispneica (és a dir, amb dispnea grau 0).

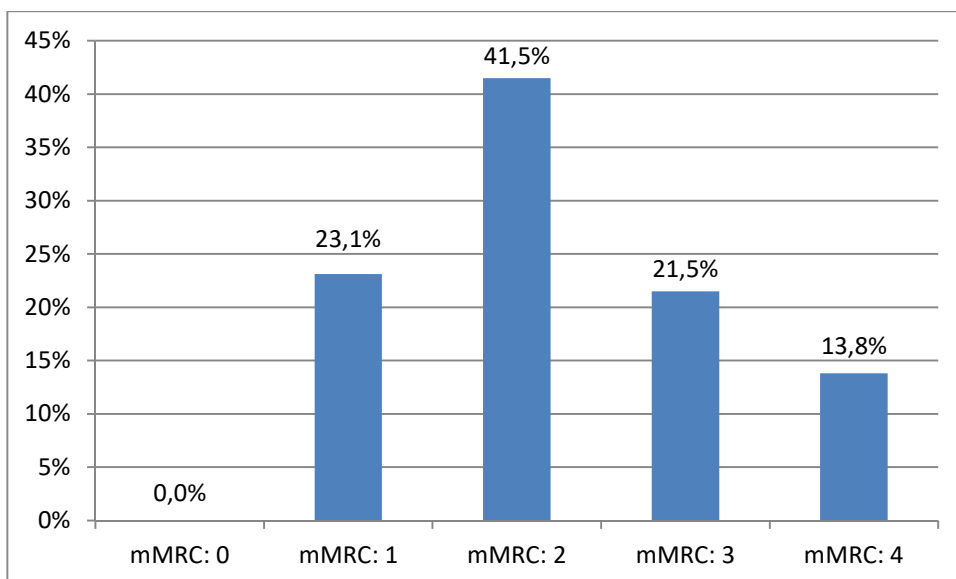
Així doncs, el fenotip aguditzador E presenta un predomini de dispnea 2: 44,2% (19), presentant graus de dispnea alts (3-4) fins a un 41,9% (dispnea 3: 23,3% (10) i dispnea 4: 18,6% (8)). No hi ha representació de pacients sense dispnea i de pacients amb dispnea 1 sols hi ha un 14% (6) (**Figura 40**).

**Figura 40. Dispnea en el fenotip aguditzador E**



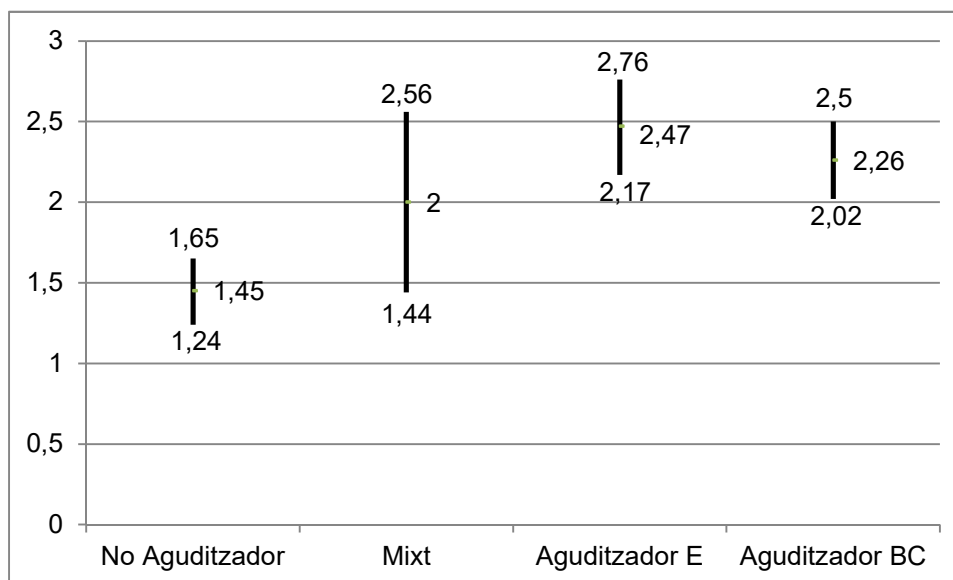
Pel que fa al fenotip aguditzador BC presenta una distribució de grau de dispnea molt semblant al previ. En aquest fenotip també hi ha predomini de grau de dispnea 2: 41,5% (27), presentant graus de dispnea alts (3-4) de 35,3% (dispnea 3: 21,5% (14) i dispnea 4: 13,8% (9)) i dispnea 1 fins a un 23,1% (15). No hi ha pacients amb dispnea 0 (**Figura 41**).

**Figura 41. Dispnea en el fenotip aguditzador BC**



L'ajust de Bonferroni identifica que la puntuació de dispnea mMRC és significativament diferent entre el fenotip No aguditzador i els dos fenotips aguditzadors. És a dir, que la puntuació promig d'1,45 (IC 0,95: 1,24-1,65) del fenotip No aguditzador és significativament diferent de les puntuacions de 2,47 (IC 0,95: 2,17-2,76) i 2,26 (IC 0,95: 2,02-2,5) dels fenotips aguditzadors. En canvi, la puntuació promig de dispnea de 2 (IC 0,95: 1,44-2,56) del fenotip Mixt no es diferencien de les puntuacions dels altres fenotips (**Figura 42**).

**Figura 42. Ajust de Bonferroni per mMRC i IC per fenotips**



#### ✓ Resultats de qualitat de vida i dispnea

Tot seguit es resumeix d'una manera gràfica i visual tota la informació referent a la distribució de la repercussió sobre la qualitat de vida (CAT) i el grau de dispnea (mMRC) pels diferents fenotips en la **Taula IV**.

Els fenotips aguditzadors presenten major repercussió sobre la qualitat de vida (major puntuació en el qüestionari CAT) i major grau de dispnea. Especialment el fenotip aguditzador E, és el que presenta puntuacions més altes en aquests qüestionaris,

seguit molt de prop pel fenotip aguditzador BC. El fenotip Mixt segueix als aguditzadors pel que fa a l'impacte de dispnea i qualitat de vida.

Excepte el fenotip No aguditzador, tots tenen repercussió sobre la qualitat de vida (CAT  $\geq$  10). Quelcom semblant succeeix amb el grau de dispnea; doncs, excepte el fenotip No aguditzador, tots tenen un grau de dispnea significatiu (mMRC  $\geq$  2).

**Taula IV. Relació entre els fenotips i la qualitat de vida (CAT) i dispnea (mMRC)**

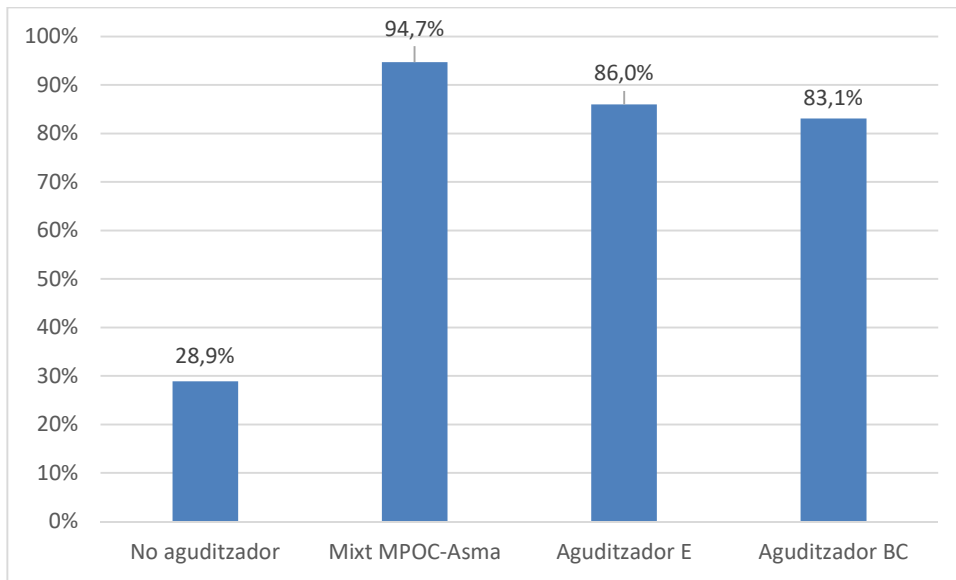
	CAT	mMRC
No aguditzador	9,93	1,45
Mixt MPOC - Asma	14,00	2,00
Aguditzador emfisematós	14,65	2,47
Aguditzador bronquític crònic	14,31	2,26

#### ✓ Adequació terapèutica

L'adequació terapèutica global d'aquesta mostra de pacients hospitalaris segons les guies GesEPOC 2014, se situa en un 63,3% (133).

La distribució de l'adequació terapèutica pels diferents fenotips fou la següent. El fenotip No aguditzador presentà una adequació terapèutica del 28,9% (24), el Mixt del 94,7% (18), l'aguditzador E 86% (37) i l'aguditzador BC 83,1% (54) ( **Figura 43**).

**Figura 43. Adequació terapèutica per fenotips**



Es va objectivar una bona adequació terapèutica pels diferents fenotips, excepte pel fenotip No aguditzador, comprovant-se que aquesta manca d'adequació terapèutica per aquest fenotip en concret era en gran part degut a la corticoteràpia inhalada (CI) en combinació amb els broncodilatadors, que en les darreres guies i recomanacions (2017) no està indicada. Això probablement està en relació amb el fet que abans dels anys 2014-2016 la tendència de la pràctica clínica diària era tractar a tot pacient MPOC, encara que fos no exacerbador, amb la combinació de broncodilatador més corticoide inhalat de forma fixa, per tal d'estabilitzar al pacient i evitar noves exacerbacions.

És per això que es va procedir a analitzar la proporció de pacients portadors de tractament amb CI no indicats, d'acord amb els criteris actuals. Aquest subgrup representava uns 60 pacients (28,57%) del total de la mostra.

En analitzar aquest subgrup de pacients que estava en tractament amb CI no indicats (segons criteris actuals), ja que s'haurien d'haver retirat passats uns mesos de l'estabilitat clínica, s'objectivà la següent distribució pels diferents fenotips: No aguditzador 91,7% (55), Mixt 0, Aguditzador E 3,3% (2), Aguditzador BC 5% (3).



✓ **Anàlisi dels pacients geriàtrics**

De la mostra inicial (que consta de 210 pacients), se n'han obtingut dos subgrups de franges d'edat diferents per tal d'analitzar-ne les característiques clíniques i funcionals, així com l'adequació terapèutica.

Un grup de pacients d'edat igual o superior a 80 anys i que consta de 57 pacients s'ha comparat amb un grup de pacients d'edat compresa entre 65-79 anys i que està format per 108 pacients (**Taula V**).

**Taula V. Característiques dels grups 65-79 anys i  $\geq$  80 anys**

	Grup 65-79 anys	Grup $\geq$ 80 anys
Pacients	108	57
Homes	86,10%	87,70%
Dones	13,90%	12,30%
No fumadors	8,40%	26,70%
Exfumadors	80%	71,10%
Fumadors	11,60%	2,20%
DA	42,48	33,4
FEV1	47,71%	53,68%
OCD	23,10%	15,80%
<i>P. aeruginosa</i>	19,40%	19,30%
Taxa ingrés MPOC/any	1,44	1,44
ICh	2,45	2,63
BODEx	3,79	3,42
mMRC	1,96	1,91
CAT	12,57	12,39
Adequació terapèutica	63%	61,40%
Fenotip No aguditzador	36,10%	43,90%
Fenotip Mixt	9,30%	8,80%
Fenotip Aguditzadorz E	22,20%	15,80%
Fenotip Aguditzador BC	32,40%	31,60%

Els dos grups presenten un clar predomini de sexe masculí (grup 65-79 anys: homes 86,1% (93) i dones 13,9% (15) i grup  $\geq$  80 anys: homes 87,7% (50) i dones 12,3% (7)).

Pel que fa a l'estat basal, es considerarà que els pacients eren independents si presentaven un Índex de Barthel (IB) major de 80/100. Es considerarà que eren parcialment depenents els pacients que presentaven un IB entre 50-80/100 i es consideraren depenents els pacients que presentaven un IB inferior a 50/100.

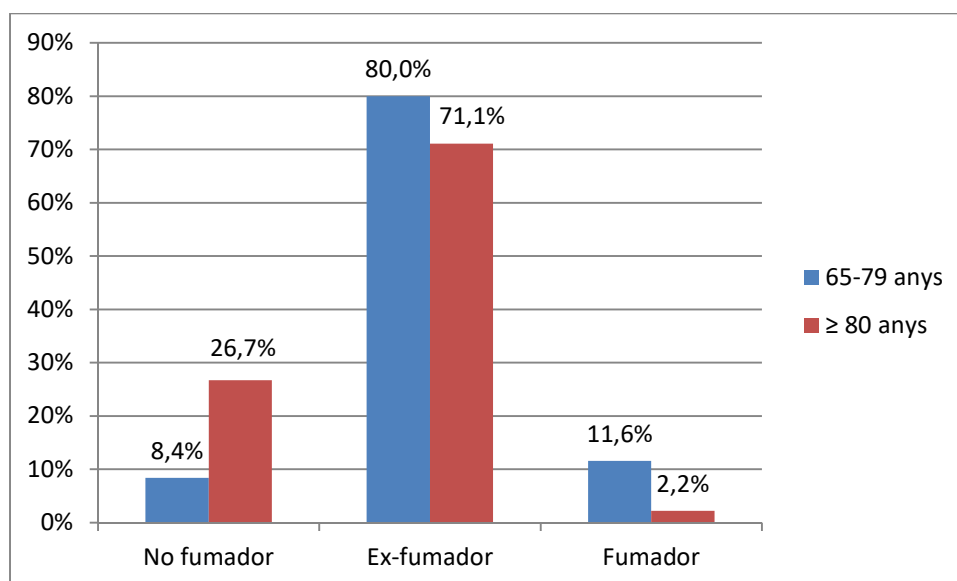
Així doncs, en el grup 65-79 anys eren independents un 83,18% (90), parcialment dependent un 14,02% (15) i dependent un 2,80% (3). El grup d'edat igual o superior a 80 anys, eren independents un 67,86% (39), parcialment dependent 30,36% (17) i dependent un 1,79% (1). S'han objectivat diferències significatives pel que fa a l'estat basal entre els dos grups, a expenses de la dependència moderada.

L'anàlisi del tabaquisme d'aquests grups va objectivar les següents dades. Del grup de 65-79 anys un 8,4% (9) eren no fumadors, un 80% exfumadors (86) i un 11,6% fumadors actius (13). El tabaquisme en el grup d'edat igual o superior a 80 anys mostrà que el 26,7% (15) eren no fumadors, un 71,1% (41) exfumadors i sols un 2,2% (1) eren fumadors actius **(Figura 44)**.

La DA mitjana d'aquests pacients fou la següent; el grup més jove presentava DA 42,48 paq-a, mentre que el grup senil la DA era de 33,4 paq-a.

Així doncs, també s'han identificat diferències amb significació estadística pel que fa a l'hàbit tabàquic entre els dos grups, a expenses de major prevalença de no fumadors i menys fumadors actius en el grup de pacients majors. Per contra la diferència en la DA que s'ha objectivat en els dos grups no presenta significació estadística.

**Figura 44. Tabaquisme per grups d'edats: 65-79 i ≥ 80 anys**



La mitjana de FEV1 del grup més jove fou de 47,71%, mentre que el grup major presentava un FEV1 de 53,68%, havent-hi diferències amb significació estadística entre ambdós grups.

Així mateix, en analitzar les característiques d'aquests pacients es posà de manifest que fins a un 23,1% (25) del grup 65-79 anys era portador d'OCD enfront d'un 15,8% (9) en el grup de major edat. Referent a la colonització per *P. aeruginosa*, no s'objectivaren diferències significatives; 19,4% (21) i 19,3% (11) respectivament (molt lleu predomini del grup més jove).

La taxa d'ingrés per MPOC/any fou igual per ambdós grups (1,44), essent l'estada mitjana hospitalària lleugerament major en el grup de pacients més joves (7,57 respecta 6,54 dies en el grup senil).

La gravetat mesurada mitjançant l'índex multidimensional BODEx fou de 3,79 en el grup de 65-79 anys i de 3,42 en el grup igual o superior a 80 anys. Essent la comorbiditat associada segons l'Ich de 2,45 en el grup més jove respecte de 2,63 en el grup senil. Pel que fa a les patologies associades, el grup de menys edat presentava una mitjana d'1,94 patologies associades, essent aquestes de 2,35 en el grup de major edat.

En valorar el nombre de patologies associades, es posà de manifest que eren MPOC purs (sense altra comorbiditat associada segons l'Ich) fins a un 13% (14) en el grup de

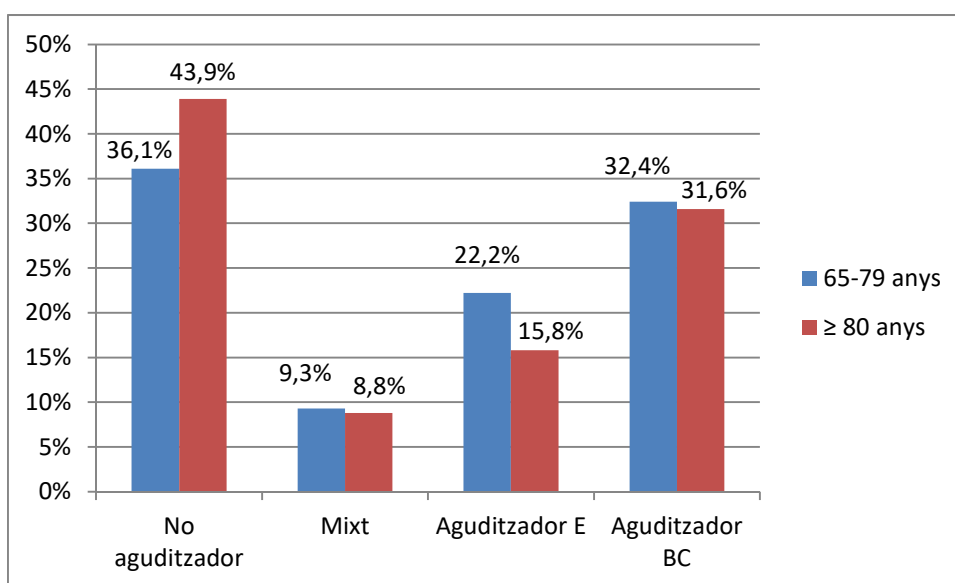
65-79 anys i 8,8% (5) en el grup de més edat. Amb una sola patologia associada hi havia un 30,6% (33) respecte 21,1% (12), predominant el grup més jove i constava que eren pluripatològics (entenen com a tal als pacients amb dues o més patologies associades) un 56,5% (61) del grup més jove i fins a un 70,2% (40) en el grup senil.

El grau de dispnea (mMRC) i l'impacte en la qualitat de vida (CAT), objectivaren els següents resultats. El grup més jove presentà una dispnea mesurada per mMRC d'1,96 i una repercussió en la qualitat de vida segons el CAT de 12,57. Mentre que el grup igual o superior a 80 anys presentà una dispnea segons mMRC 1,91 i un impacte de qualitat de vida de 12,39.

L'adequació terapèutica en el grup de pacients d'edat igual o superior a 80 anys fou del 61,4% (35), essent la del grup de pacients de 65-79 anys del 63% (68).

Pel que fa a la distribució fenotípica dels dos subgrups és bastant semblant. Presentant predomini en ambdós subgrups de fenotip No aguditzador (grup 65-79 anys: 36,1% (39) i grup  $\geq$  80 anys: 43,9% (25)). A aquest el segueix el fenotip aguditzador BC (grup 65-79 anys: 32,4% (35) i grup  $\geq$  80 anys: 31,6% (18)), seguit pel fenotip aguditzador E (grup 65-79 anys: 22,2% (24) i grup  $\geq$  80 anys: 15,8% (9)), essent el menys prevalent en els dos subgrups el fenotip Mixt (grup 65-79 anys: 9,3% (10) i grup  $\geq$  80 anys: 8,8% (5)) (**Figura 45**).

**Figura 45. Distribució fenotípica per grups 65-79 i  $\geq$  80 anys.**



En valorar la relació entre el fenotip i la gravetat en els dos subgrups, s'observen certes diferències. Així; pel fenotip No aguditzador ambdós subgrups tendeixen a gravetats més lleus (I-II fins a un 97,4% (gravetat I: 53,8% (27), gravetat II: 43,6% (17) i gravetat III: 2,6% (1)) en el grup més jove i 88% en el grup senil (gravetat I: 56% (14) i gravetat II: 32% (8) i gravetat III: 12% (3)). En el fenotip Mixt ambdós grups tendeixen a gravetat I-II fins al 60%; presentant el grup més jove gravetat I: 30% (3), gravetat II: 30% (3), gravetat III: 20% (2) i gravetat IV: 20% (2). Mentre que en el grup de major edat dels 5 pacients amb fenotip Mixt, 2 d'ells presentaven gravetat I, essent la gravetat II-IV, representada per un pacient respectivament.

El grup més jove amb fenotips aguditzadors, tendeixen a presentar gravetats més altes (III-IV) que el grup de més edat. En aquest sentit, el fenotip aguditzador E presenta gravetat III-IV fins a un 79,2% del grup més jove (gravetat I: 4,2 (1), gravetat II: 16,7% (4), gravetat III: 29,2% (7) i gravetat IV: 50% (12)); respecte d'una tendència a presentar gravetat II-III fins a un 77,8% en el grup  $\geq 80$  anys (gravetat I: 11,1% (1), gravetat II: 55,6% (5), gravetat III: 22,2% (2) i gravetat IV: 11,1% (1)).

Un fet semblant es descriu pel fenotip aguditzador BC; de manera que fins a un 51,4% del grup 65-79 anys presenten gravetat III-IV (gravetat I: 5,7% (2), gravetat II: 42,9% (15), gravetat III i IV amb 25,7% (9) respectivament), mentre que el 77,7% del grup  $\geq 80$  anys presenta gravetat II-III (gravetat II: 44,4% (8), gravetat III: 33,3% (6)) i gravetat IV: 22,2% (4) (**Taula VI i VII**).

**Taula VI. Relació fenotip/gravetat en el grup 65-79 anys**

65-79 anys	No Aguditz	Mixt	Aguditz E	Aguditz BC
Gravetat I	53,8%	30,0%	4,2%	5,7%
Gravetat II	43,6%	30,0%	16,7%	42,9%
Gravetat III	2,6%	20,0%	29,2%	25,7%
Gravetat IV	0,0%	20,0%	50,0%	25,7%

**Taula VII. Relació fenotip/gravetat en el grup d'edat igual o superior a 80 anys**

$\geq 80$ anys	No Aguditz	Mixt	Aguditz E	Aguditz BC
Gravetat I	56,0%	40,0%	11,1%	0,0%
Gravetat II	32,0%	20,0%	55,6%	44,4%
Gravetat III	12,0%	20,0%	22,2%	33,3%
Gravetat IV	0,0%	20,0%	11,1%	22,2%

✓ **Anàlisi de pacients amb bronquièctasi:**

De la mostra inicial, es va objectivar que hi havia elevada prevalença de pacients portadors de bronquièctasi. Al moment de fer la revisió hi havia constància radiològica (confirmat mitjançant TAC toràcica) de bronquièctasi (no fibrosi quística) en 45 dels 210 pacients que formen part de la sèrie, és a dir un 21,43%.

Però, en analitzar sols els pacients de la sèrie en els que en la història clínica constés la realització de TAC toràcic, és a dir 125 pacients i que representa el 59,52% del total; la prevalença de pacients amb bronquièctasi se situa en el 36%.

Donada la importància d'aquesta broncopatia en els pacients MPOC, que condiciona colonitzacions i exacerbacions més freqüents, he cregut oportú fer una anàlisi d'aquest subgrup de pacients per tal d'estudiar-ne les característiques clíniques, microbiològiques, fenotípiques i terapèutiques (**Taula VIII**).

Així doncs, en analitzar aquests 45 pacients s'objectivà que tenien una mitjana d'edat de 73,84 anys. Essent predominant el sexe masculí; amb un 80% (36) d'homes respecte d'un 20% (9) de dones. Pel que fa a l'hàbit tabàquic, fins a 13 pacients eren no fumadors (28,89%), eren exfumadors 31 pacients (68,89%) i sols constava un pacient fumador actiu (2,22%). La DA mitjana fou de 30,62 paq-a.

Presentaven una mitjana d'IMC de 25,23 i un FEV1 de 46,61%. Constava que eren portadors d'OCD fins a 16 d'aquests pacients, això és el 35,56%. Presentaven una taxa d'ingrés per MPOC/any d'1,38 i la comorbiditat mesurada amb l'Ich fou de 2,44, mentre que l'Ichm de 5,33.

Aquests pacients presentaven una gravetat mesurada segons els índexs BODEx/CODEx de 4,02/4,51. Referent a la dispnea, presentaven un promig de mMRC de 2,02 i la repercussió sobre la qualitat de vida mesurada mitjançant el CAT presentava una puntuació promig de 13,33.

L'anàlisi microbiològica posà de manifest les següents dades. Hi havia constància de colonització per *P. aeruginosa* en 7 d'aquests pacients (15,5%), estant colonitzats per

*Aspergillus* spp. 2 pacients (4.4%). Així mateix, hi havia constància de colonització per ambdós gèrmens en 6 pacients, és a dir el 13,3%.

La distribució fenotípica d'aquest grup de pacients fou la següent. Presentava fenotip No aguditzador 14 d'aquests pacients (31,11%), amb sols 3 pacients amb fenotip Mixt (6,67%). Pel que fa als fenotips aguditzadors, fins a 8 pacients eren aguditzadors E (17,78%) i els 20 restants eren aguditzadors BC (44,44%).

Pel que fa a l'adequació terapèutica, un total de 30 pacients d'aquest subgrup presentaven un tractament adequat d'acord amb les Guies GesEPOC; això és un 66,67%.

**Taula VIII. Característiques clíniques dels pacients amb bronquièctasi**

Pacients	45
Edat	73,84
Homes	80%
Dones	20%
No fumadors	28,89%
Exfumadors	68,89%
Fumadors	2,22%
IMC	25,23
DA	30,62
FEV1	46,61%
OCD	35,56%
<i>P. aeruginosa</i>	15,50%
<i>Aspergillus</i> spp.	4,40%
<i>P. aeruginosa</i> + <i>Aspergillus</i> spp.	13,30%
Taxa ingrés MPOC/any	1,38
ICh	2,44
IChm	5,33
BODEx	4,02
CODEx	4,51
mMRC	2,02
CAT	13,33
Adequació terapèutica	66,67%
Fenotip No aguditzador	31,11%
Fenotip Mixt	6,67%
Fenotip Aguditzador E	17,78%
Fenotip Aguditzador BC	44,44%

## ✓ Anàlisi de microbiota

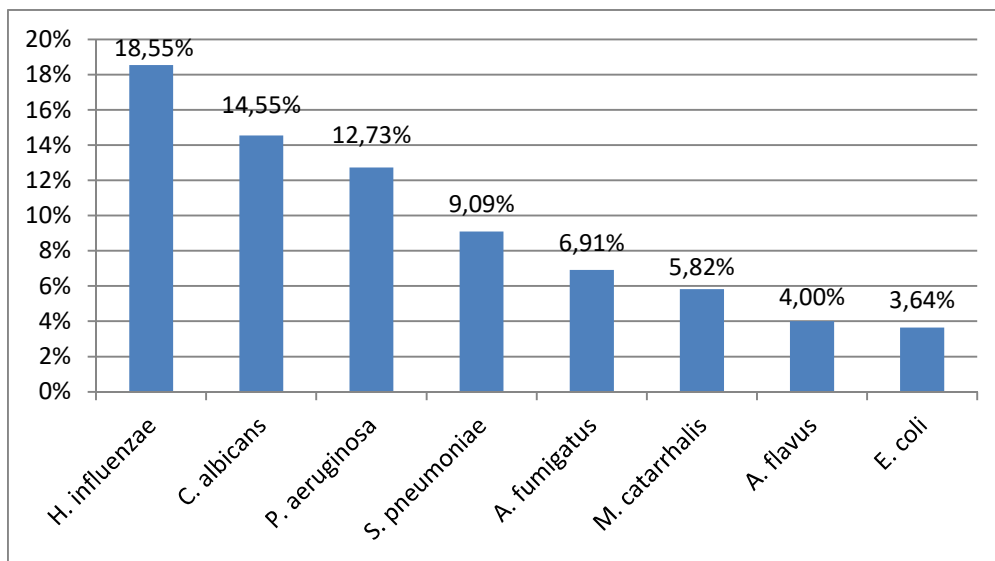
### • Anàlisi microbiològica global i per fenotips

Es va revisar la història microbiològica dels cultius de les mostres respiratòries dels 210 pacients recollides en situació d'exacerbació, per tal de valorar els gèrmens més prevalents responsables de dites exacerbacions. Així mateix, es procedí a fer la mateixa valoració pels diferents fenotips per tal de valorar si hi havia diferències significatives entre ells i respecte del global.

En total en van valorar 275 cultius (d'esput predominantment fins a un 80%, i BAS i BAL la resta).

D'aquests fins a 51 (18,55%) corresponien a *H. influenzae*, essent el més prevalent. A aquest el seguia la *C. albicans* amb 40 cultius positius (14,55%), essent la tercera posició per la *P. aeruginosa* amb 35 cultius (12,73%). El *S. pneumoniae* s'aïllà en 25 cultius (9,09%), l'*A. fumigatus* s'aïllà en 19 cultius (6,91%) mentre que el *M. catarrhalis*, l'*A. flavus* i l'*E. coli* en 16, 11 i 10 cultius respectivament i que representa el 5,82%, 4% i 3,64% respectivament. Tots aquests gèrmens descrits corresponen a pràcticament el 75% del total, essent el restant 24,73% representat per altres 35 gèrmens molt menys freqüents (**Figura 46**).

**Figura 46. Microorganismes més freqüents aïllats en mostres respiratòries**

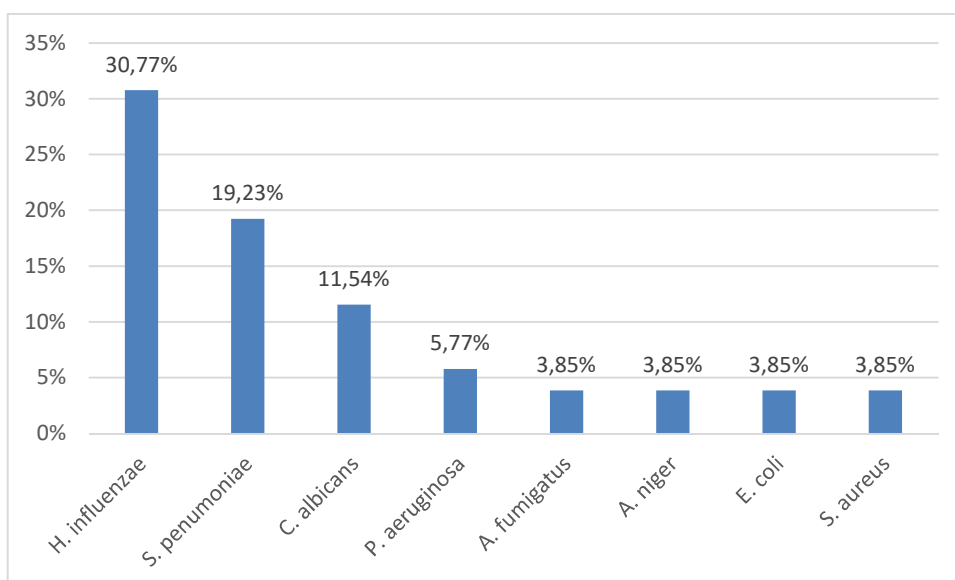




En fer la mateixa anàlisi pels diferents fenotips es varen obtenir les següents dades. Així, en estudiar el fenotip No aguditzador, es constatà que hi havia un total de 52 cultius de mostres respiratòries.

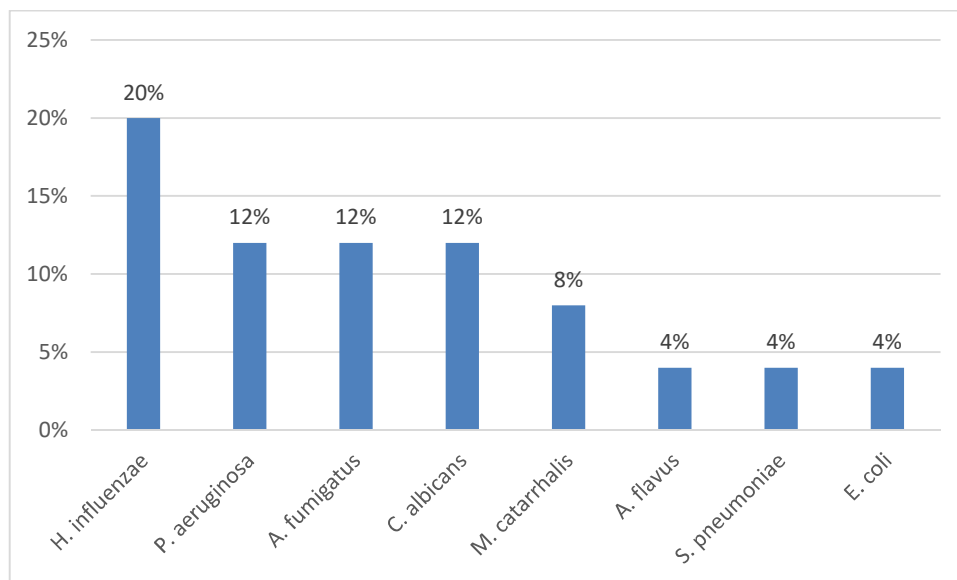
D'aquestes fins a 16 corresponien a *H. influenzae* que representa un 30,77%. A aquest el seguia en ordre de prevalença el *S. pneumoniae* amb 10 cultius positius (19,23%). El tercer germen més prevalent fou la *C. albicans* aïllat en 6 dels cultius (11,54%), la *P. aeruginosa* s'aïllà en 3 cultius (5,77%) i l'*A. fumigatus*, *A. niger*, *E. coli* i *S. aureus* es varen aïllar en 2 cultius per cada germen i que representa un 3,85% per cadascun d'aquests microorganismes. Tots aquests gèrmens descrits representen el 82,69%, corresponent el 17,31% restant a altres 9 gèrmens menys prevalents (**Figura 47**).

**Figura 47. Microbiota del fenotip No aguditzador**



Referent al fenotip Mixt, es varen valorar un total de 25 cultius objectivant els següents resultats. En 5 dels cultius es va aïllar *H. influenzae* (20%); mentre que la *P. aeruginosa*, *A. fumigatus* i *C. albicans* es va aïllar en 3 cultius respectivament i que representa un 12% per cadascun d'aquests gèrmens. La *M. catarrhalis* es va aïllar en 2 cultius (8%) i es constatà un cultiu positiu per *A. flavus*, *S. pneumoniae* i *E. coli* respectivament i que correspon a un 4% per cada germen. Aquests 8 microorganismes representen el 76% dels microorganismes aïllats en aquest fenotip. El 24% restant està representat per altres 6 gèrmens menys prevalents (**Figura 48**).

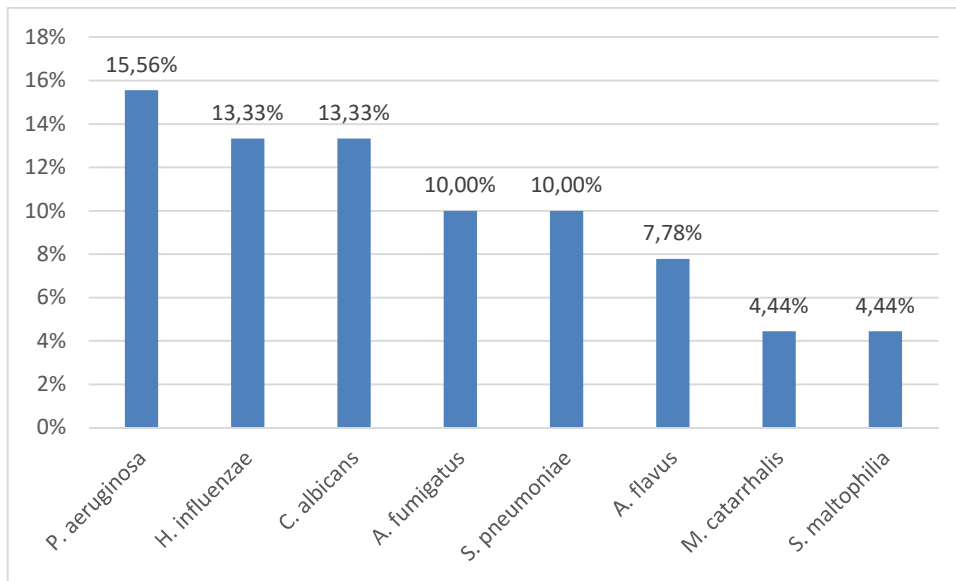
**Figura 48. Microbiota del fenotip Mixt**



Per analitzar la microbiota del fenotip Aguditzador E, es varen revisar un total de 90 cultius; essent la *P. aeruginosa* el germen predominant amb 14 cultius positius (15,56%). A aquest el segueix el *H. influenzae* i *C. albicans* havent-se aïllat en 12 cultius en cada cas i que correspon a un 13,33% per cada germen. L'*A. fumigatus* i *S. pneumoniae* s'aïllà en 9 cultius per cada germen que correspon a un 10% per cadascun. L'*A. flavus* s'aïllà en 7 cultius (7,78%), mentre que la *M. catarrhalis* i la *S. maltophila* presentà cada una 4 cultius positius representant un 4,44% cadascun.

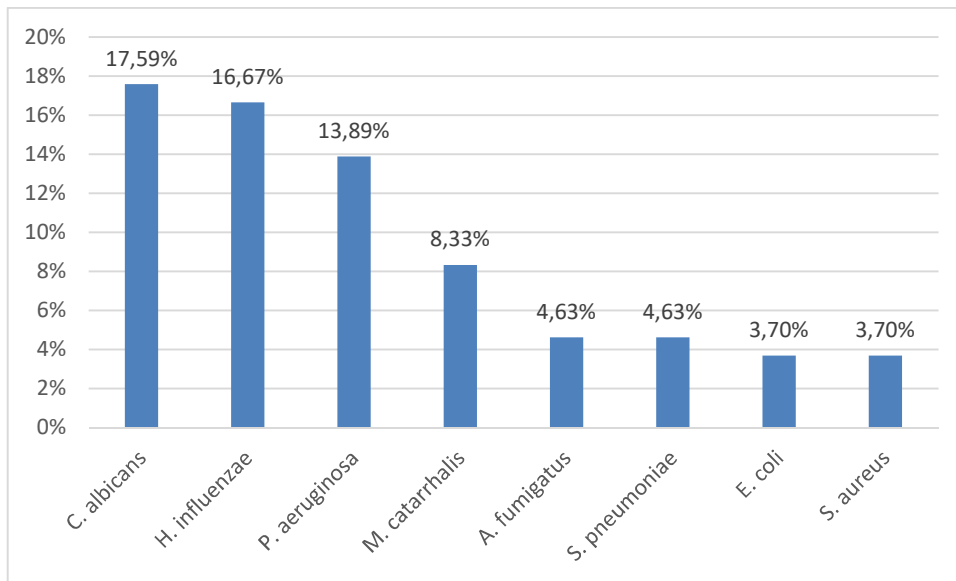
Aquests 8 gèrmens descrits representen el 78,89% del total de gèrmens aïllats en aquest fenotip. El 21,11% està representat per altres 14 gèrmens menys representatius (**Figura 49**).

**Figura 49. Microbiota del fenotip Aguditzador E**



L'anàlisi de la microbiota del fenotip Aguditzador BC consta d'un total de 108 cultius. D'aquests el germen que més freqüentment es va aïllar va ser la *C. albicans* amb 19 cultius (17,59%), seguit de prop per la *H. influenzae* amb 18 cultius positius (16,67%). La *P. aeruginosa* se situa en la tercera posició amb un total de 15 cultius positius (13,89%), mentre que la *M. catarrhalis* s'aïllà en 9 cultius (8,33%). L'*A. fumigatus* i *S. pneumoniae* s'aïllaren en 5 cultius cadascun que correspon a un 4,63% per cada germen. L'*E. coli* i *S. aureus* presentà 4 cultius positius per cada microorganisme, que correspon a un 3,7% per cadascun. Aquests 8 gèrmens descrits representen un 73,15% del total, essent el 26,85% restant representat per un total d'altres 29 gèrmens (Figura 50).

**Figura 50. Microbiota del fenotip Aguditzador BC**



- **Colonització per *P. aeruginosa* i *Aspergillus* spp.**

Tant la *P. aeruginosa* com l'*Aspergillus* spp., són gèrmens que freqüentment colonitzen pacients amb MPOC evolucionat que solen ser portadors de bronquièctasi i que en condicionen exacerbacions freqüents i sovint de difícil maneig. És per això, que se'n fa una anàlisi a part d'aquests gèrmens.

La prevalença de colonització per aquests microorganismes en la nostra sèrie no és gens menyspreable. Així, consta que estan colonitzats per *P. aeruginosa* un 16,7% i per *Aspergillus* spp. un 9,05%. No hem de perdre de vista però, que aquesta mostra és una mostra de pacients hospitalaris.

Així doncs, començarem per analitzar la colonització per aquests gèrmens en pacients portadors de bronquièctasis.

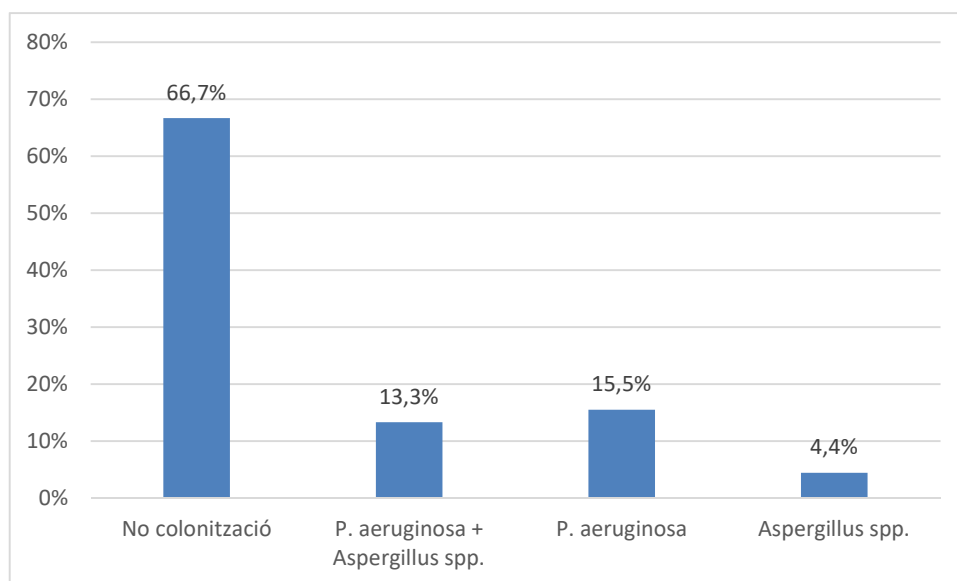
Del total dels 210 pacients de la mostra n'hi ha 45 que són portadors de bronquièctasis (documentat per TAC toràcica en el moment de la revisió), el que representa un

21,43% del total. Aquest percentatge arriba fins al 36%, si es tenen en compte els pacients que tenen TAC toràcica fet de la sèrie. És a dir, 125 pacients.

D'aquests 45 pacients amb bronquièctasi, n'hi ha 7 en els quals consta en la seva història microbiològica colonització per *P. aeruginosa* (15,5%), constava colonització per *Aspergillus* spp. en 2 pacients (4,4%) i colonització per ambdós gèrmens en 6 casos (13,3%). Sense colonització per cap d'aquests microorganismes en 30 d'aquests pacients, que representa el 66,66%.

Dels portadors de bronquièctasis fins a un 33,33% hi ha constància de colonització per algun d'aquests gèrmens (**Figura. 51**).

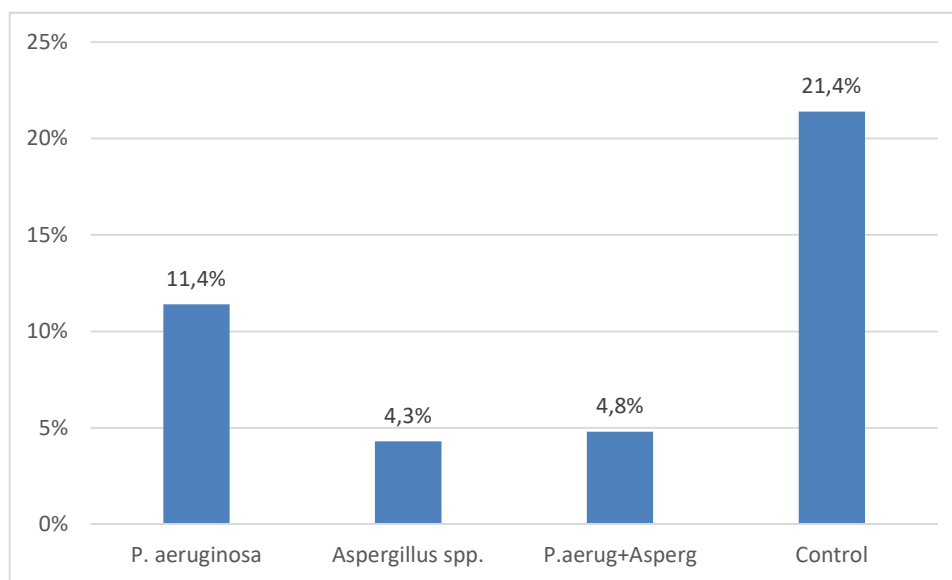
**Figura 51. Colonització per *P. aeruginosa* i *Aspergillus* spp. en pacients amb bronquièctasi**



Per estudiar el pronòstic i mortalitat dels pacients colonitzats per aquests gèrmens; de la mostra inicial es varen fer quatre subgrups. Un primer grup de pacients colonitzats per *P. aeruginosa*, format per 24 pacients i que representà un 11,4% del total. Un segon grup de pacients colonitzats per *Aspergillus* spp. en el que hi constaven 9 pacients, això és un 4,3% del total. Un tercer grup de pacients colonitzats per ambdós gèrmens format per 10 pacients, que correspon al 4,8% del total; i un darrer grup control, sense evidència de colonització per cap d'aquests dos gèrmens i amb gravetat

equiparable als grups anteriors, format per 45 pacients i que representà un 21,4% de la mostra inicial (**Figura 52**).

**Figura 52. Distribució dels grups colonitzats i control**



Les característiques d'aquests quatre grups de pacients, els tres grups de pacients colonitzats i el grup control que en total engloben a 88 pacients foren les següents. Presentaven una mitjana d'edat de 73,68 anys, sense objectivar diferències significatives pels diferents grups. Així, aquestes edats oscil·laven entre 72,38 anys en el grup control, fins a 76,8 anys en el grup colonitzat per ambdós gèrmens. El grup colonitzat per *P. aeruginosa* presentava una mitjana d'edat de 75,08 i el de l'*Aspergillus* spp. de 73 anys.

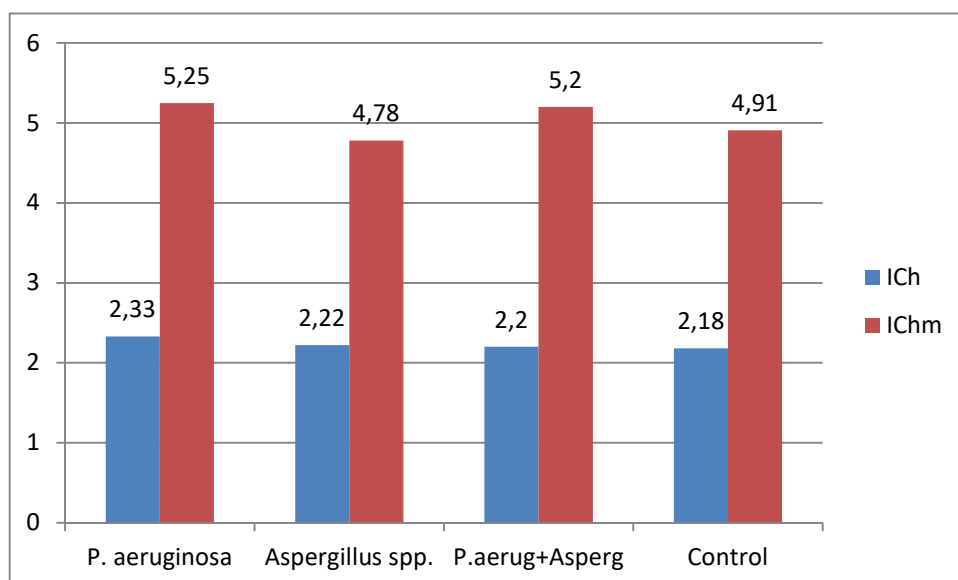
Pel que fa a l'obstrucció al flux aeri s'objectivaren diferències amb significació estadística entre els diferents grups. Presentaven un FEV1 de 33,22% el grup d'*Aspergillus* spp., mentre que el grup de *P. aeruginosa* era de 44,17%. El grup colonitzat pels dos gèrmens presentava un FEV1 de 43% i el grup control de 52,14%.

Referent a l'OCD no s'identificaren diferències amb significació estadística en els diferents grups; així n'eren portadors 2 dels 9 pacients colonitzats per *Aspergillus* spp. que representa un 22,22%. Fins a un 29,17% (7 dels 24 pacients) n'era portador dels pacients colonitzats per *P. aeruginosa*, mentre que la meitat dels 10 pacients

colonitzats per ambdós gèrmens (50%) portava OCD. Del grup control constava que fos portador d'OCD el 13,33%.

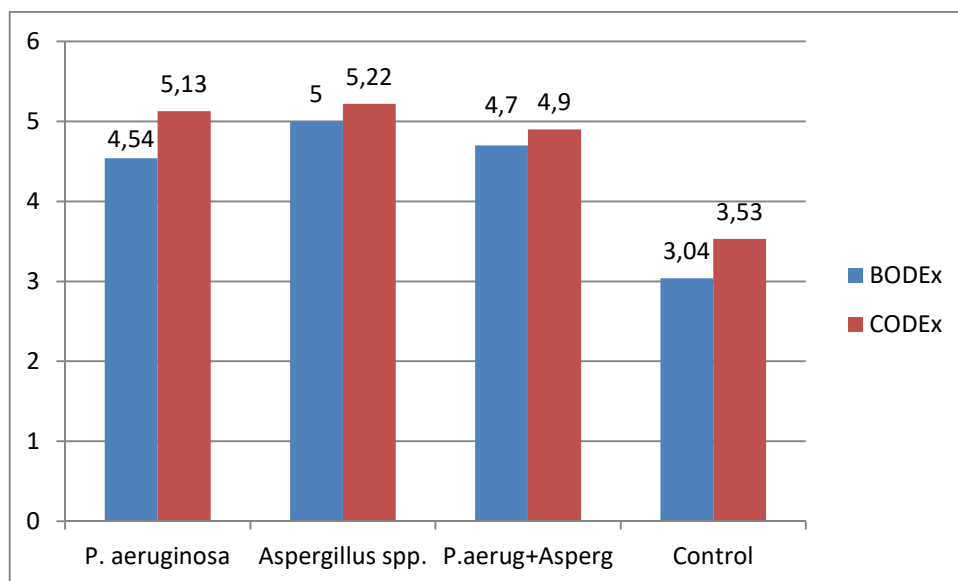
La càrrega de comorbiditat mesurada mitjançant l'Ich i l'Ichm, presentà la següent distribució sense identificar-se diferències significatives. El grup de *P. aeruginosa* presentava Ich/ICHm de 2,33/5,25, el grup *Aspergillus* spp. 2,22/4,78, el grup colonitzat pels dos gèrmens 2,20/5,20 i el grup control 2,18/4,91 (**Figura 53**).

**Figura 53. Ich i Ichm dels grups colonitzats i control**



La gravetat dels diferents grups valorada mitjançant els índexs multidimensionals BODEx/CODEx, fou la següent. Pel grup de la *P. aeruginosa* presentaven BODEx/CODEx de 4,54/5,13. El grup d'*Aspergillus* spp. 5/5,22; el grup colonitzat pels dos gèrmens 4,7/4,9 i el grup control 3,04/3,53. S'han objectivat diferències amb significació estadística entre aquests índexs en relació als grups colonitzats respecte del grup control (**Figura 54**).

**Figura 54. Índex de BODEx/CODEx dels grups colonitzats i control**



Pel que fa a la distribució de l'impacte sobre la qualitat de vida (CAT) i el grau de dispnea (mMRC) dels diferents grups, es va observar la següent distribució. El grup colonitzat per *P. aeruginosa* presentava CAT/mMRC 14/2,13. El grup de l'*Aspergillus* spp. 13,44/1,89. El grup amb doble colonització presentava CAT/mMRC 14/2,5 i el grup control 10,91/1,71. No s'objectivaren diferències amb significació estadística (Taula IX).

**Taula IX. CAT i mMRC dels grups colonitzats i control**

	CAT	mMRC
<i>P. aeruginosa</i>	14,00	2,13
<i>Aspergillus</i> spp.	13,44	1,89
<i>P. aeruginosa</i> + <i>Aspergillus</i> spp.	14,00	2,50
Control	10,91	1,71



En analitzar els fenotips dels diferents subgrups s'objectivà la següent distribució.

El grup colonitzat per *P. aeruginosa*, presentà la següent distribució fenotípica: No aguditzador 8,33% (2), Mixt 4,16% (1), Aguditzador E 37,5% (9), Aguditzador BC 50% (12).

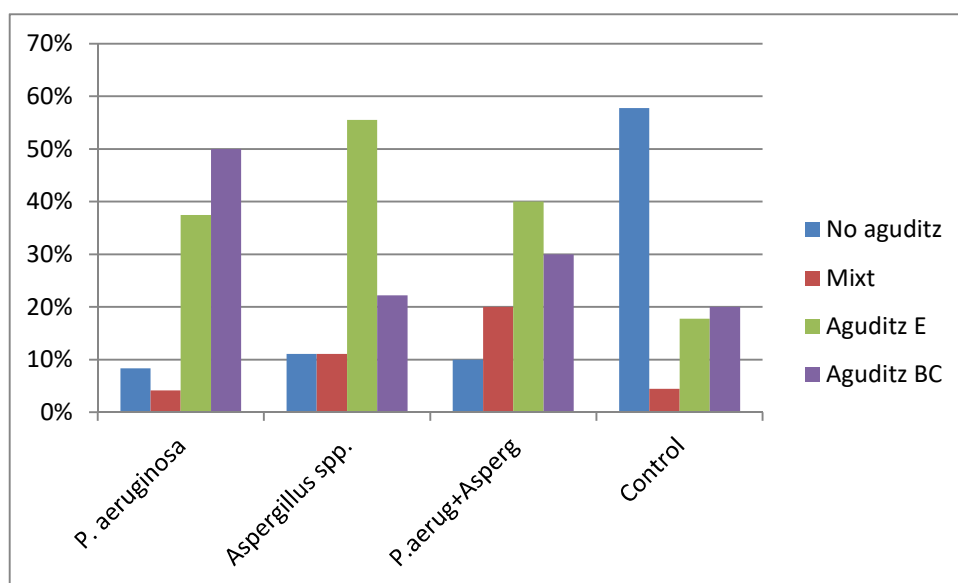
El grup colonitzat per *Aspergillus* spp.: No aguditzador 11,11% (1), Mixt 11,11% (1), Aguditzador E 55,55% (5), Aguditzador BC 22,22% (2).

El grup colonitzat per *P. aeruginosa* i *Aspergillus* spp.: No aguditzador 10% (1), Mixt 20% (2), Aguditzador E 40% (4), Aguditzador BC 30% (3).

El grup control: No aguditzador 57,78% (26), Mixt 4,44% (2), Aguditzador E 17,78% (8), Aguditzador BC 20% (9) (**Figura 55**).

La correcció de Yates confirma la relació estadísticament significativa entre el fenotip i la colonització per aquests gèrmens, de manera que els pacients del grup control (sense colonització) pertanyen majoritàriament al fenotip No aguditzador.

**Figura 55. Distribució fenotípica dels grups colonitzats i control**



Les exacerbacions d'aquests pacients als 3 mesos d'aïllar-se aquests microorganismes, fou la següent. El grup colonitzat per *P. aeruginosa* presentà una mitjana d'1,25 exacerbacions, el grup colonitzat per *Aspergillus* spp. 1,22, el grup colonitzat per ambdós gèrmens 0,8 i el grup control 0,24.

Referent al total d'exacerbacions als 12 mesos, els diferents grups varen presentar la següent distribució. El grup colonitzat per *P. aeruginosa* presentà una mitjana d'1,92 exacerbacions, el grup colonitzat per *Aspergillus* spp. 2, el grup colonitzat per ambdós gèrmens 1,8 i el grup control 0,56 (**Taula X**).

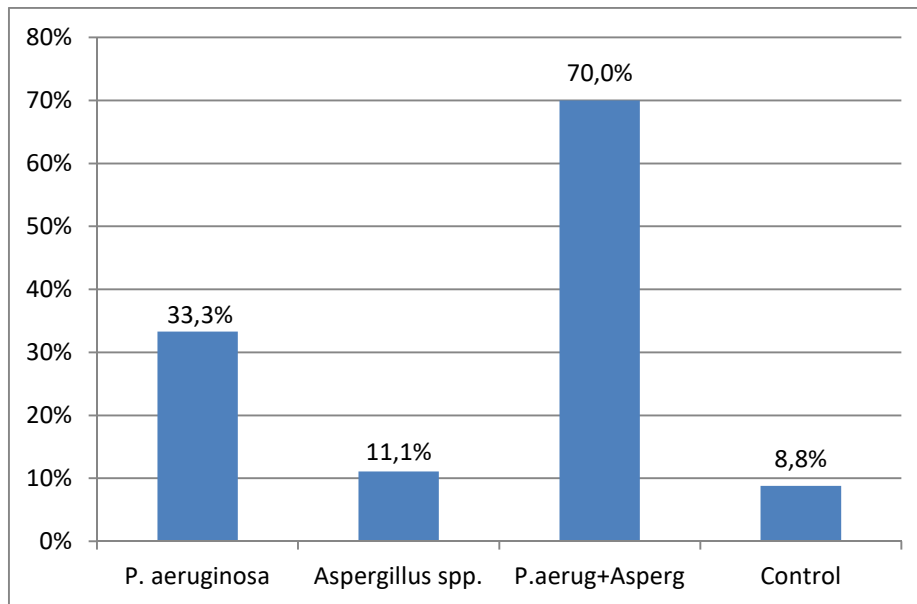
**Taula X. Exacerbacions als 3 i 12m dels grups colonitzats i control**

	Exacerb 3m	Exacerb 12m
<i>P. aeruginosa</i>	1,25	1,92
<i>Aspergillus</i> spp.	1,22	2
<i>P.aeruginosa</i> + <i>Aspergillus</i> spp.	0,8	1,8
Control	0,24	0,56

En analitzar la mortalitat d'aquests pacients a l'any d'aïllar-se aquests gèrmens, així com la mortalitat a l'any del contacte hospitalari del grup control, es va objectivar que dels 88 pacients que formaren part dels quatre grups al cap d'un any fins a 20 havien sigut èxits. Així doncs, la mortalitat global se situa en un 22,73%.

La distribució d'aquesta mortalitat pels diferents grups fou la que es descriu a continuació. El grup colonitzat per *P. aeruginosa* constava que havien sigut èxits 8 dels 24 pacients, el que representa un 33,3%. Pel que fa al grup colonitzat per *Aspergillus* spp. sols havia sigut èxits un dels 9 pacients i que correspon a l'11,1%. Del grup colonitzat per *P. aeruginosa* i *Aspergillus* spp., constaven 7 èxits dels 10 pacients; és a dir el 70%, mentre que el grup control representat per 45 pacients, sols hi constaven 4 èxits a l'any corresponent a un 8,8% (**Figura 56**).

**Figura 56. Mortalitat als 12m dels grups colonitzats i control**



#### ✓ Anàlisi de mortalitat

En el període comprés entre 12/2009 i 06/2011 (període que inicialment es pretenia estudiar per tal d'obtenir-ne la mostra de pacients), un total de 302 casos van ser ingressats per MPOC exacerbats (corroborat per història clínica i amb espirometria compatible).

D'aquests, fins a 131 pacients constaven com èxits en el moment de fer la revisió (12/2014); el que suposa una mortalitat del 43,38% als 3,5-5 anys. Es va procedir a revisar 100 d'aquests casos de forma aleatòria obtenint els següents resultats.

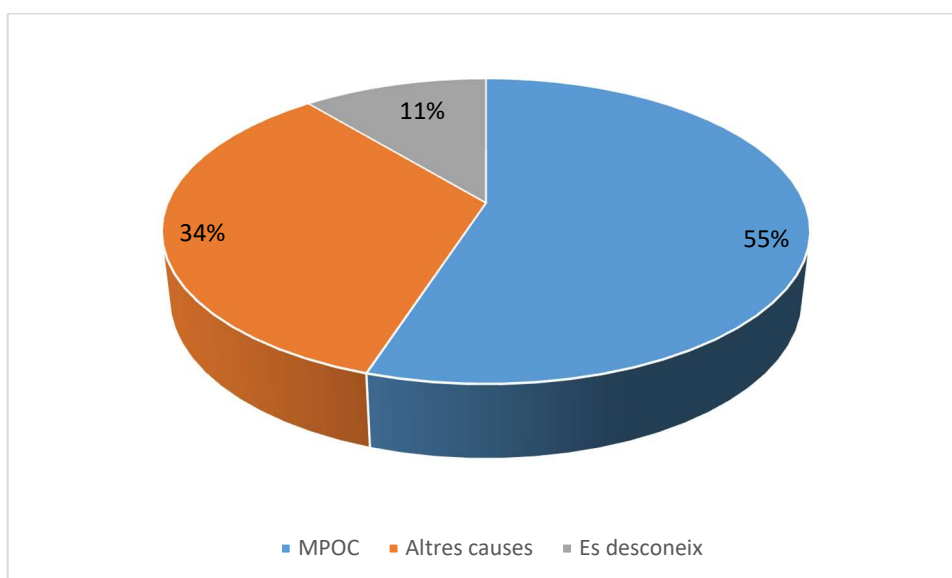
La mitjana d'edat d'aquesta subpoblació, va ser de 78,02 anys (52-93), presentant clar predomini masculí de fins a un 97%. La taxa mitjana d'ingressos per MPOC/any fou de 2,07 i el FEV1 de 48,27%.

Referent als criteris indirectes de gravetat, cal remarcar que fins a un 39% eren portadors d'OCD i fins a un 34% constava que estaven colonitzats per *P. aeruginosa*.

Pel que fa a l'estat basal, un 40% constava que eren independents, respecte a un 38% que eren parcialment depenents i un 21% depenents (l'1% restant no constava a la història clínica i no es va poder obtenir informació al respecte).

La mortalitat d'aquests pacients era atribuïble a la patologia respiratòria en un 55%, enfront d'un 34% que havia sigut èxitus per altres causes i en un 11% dels casos no es va poder dilucidar la causa de la mort, en ser l'èxitus extrahospitalaris i no quedar reflectit a la història d'Atenció Primària (**Figura 57**).

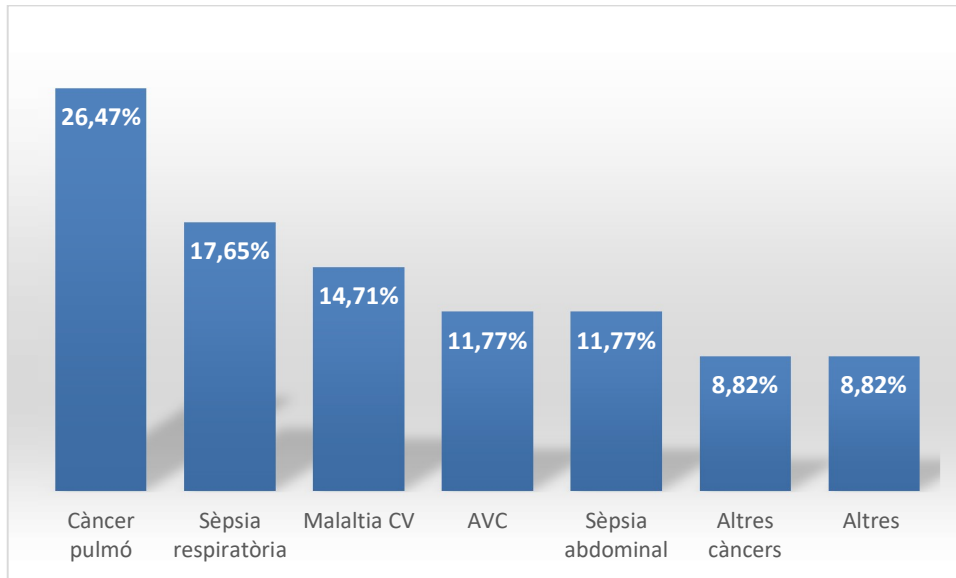
**Figura 57. Causes de mortalitat**



Entre les altres causes documentades responsables de la mortalitat d'aquests pacients (no atribuïbles a la progressió de la MPOC) en destacaren les següents.

El càncer de pulmó fou la més freqüent amb 9 casos (26,47%), essent la segona més prevalent la sèpsia respiratòria, documentada en 6 casos (17,65%). Fins a 5 casos foren èxitus per patologies cardiovasculars (un cas per Cisc i la resta per ICC refractària) (14,71%)<sup>227</sup> i secundàries a patologies cerebrovasculars en 4 casos (11,77%). Els processos sèptics de focus abdominal varen provocar la mort de 4 dels pacients d'aquesta sèrie (11,77%) i un total de 3 pacients foren èxitus per altres processos neoplàsics (8,82%). Els 3 casos restants foren èxitus per altres patologies poc freqüents (**Figura 58**).

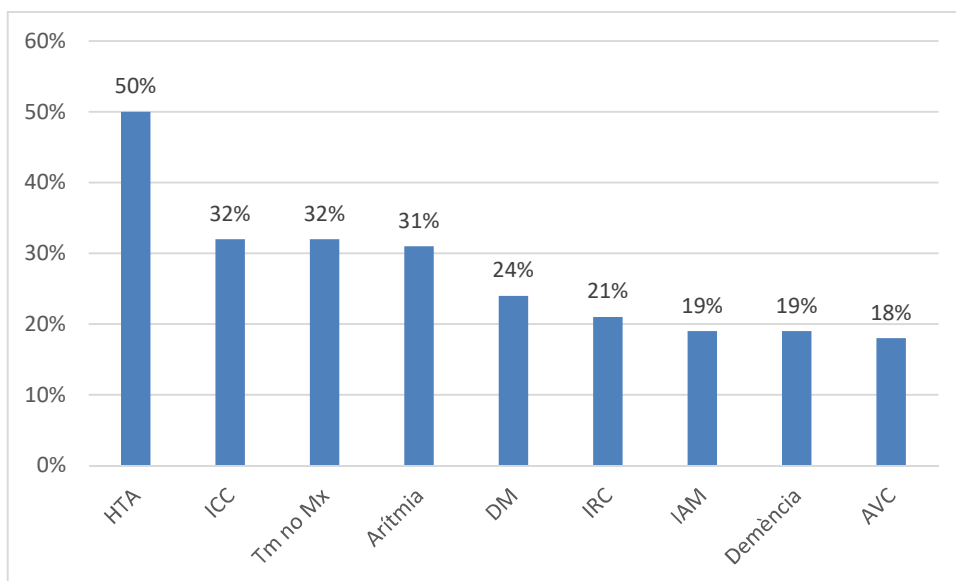
**Figura 58. Altres causes de mortalitat**



Pel que fa a la comorbiditat mitjana d'aquesta sèrie, mesurada mitjançant l'ICH fou de 4,59. Les patologies més prevalents van ser la HTA (50%), ICC (32%), tumor no metastàtic (32%), arítmia (31%), DM sense afectació d'òrgan diana (24%), insuficiència renal (21%), IAM (19%), demència (19%) i AVC (18%) (**Figura 59**).

La majoria d'aquests pacients eren pluripatològics, presentant el 77% d'ells tres o més comorbiditats i fins a un 61% quatre o més comorbiditats. Només el 3% no presentava cap comorbiditat associada, podent-se considerar MPOC purs.

**Figura 59. Patologies més freqüents en pacients èxits**



## 12 Discussió

---

Els resultats del nostre estudi confirmen que la majoria dels pacients MPOC de la nostra sèrie, segons criteris de la GesEPOC 2014, pertanyen al fenotip No aguditzador. És a dir, que probablement aquest sigui el fenotip més prevalent per aquesta patologia, ja que la nostra mostra està configurada per pacients hospitalaris (això és amb història d'ingrés previ per exacerbació); i així i tot el fenotip més prevalent és el No aguditzador. En aquest estudi s'han exclòs els que mai han requerit d'ingrés per exacerbació, que òbviament pertanyen també al fenotip No aguditzador.

Per tal de confeccionar aquesta mostra s'han utilitzat diverses vies de reclutament, essent la més important la procedència de pacients hospitalitzats (fins a un 52,38% de la mostra final), seguit de pacients ambulatoris (contacte telefònic), procedents de CCEE Pneumologia i HDM i sols un pacient procedent d'URG, representant aquestes altres vies de reclutament el 47,62% restant.

Tot i l'elevat percentatge de pacients reclutats en el decurs d'una hospitalització, molts d'ells pertanyen al fenotip No aguditzador segons criteris GesEPOC 2014, en constar aquesta com a única exacerbació en els darrers dos anys.

Cal remarcar l'elevat índex de participació de l'estudi de fins a un 96,55%. De fet els pocs pacients que han rebutjat acudir a CCEE per ser entrevistats i fer espirometria ho han fet per problemes de mobilitat (mostrant interès per participar en tots els casos).

Som conscients que el fet de reclutar pacients procedents d'hospitalització pot condicionar un biaix, doncs està descrit que els pacients, en el decurs d'una AMPOC, tendeixen a puntuar més alt en els qüestionaris de qualitat de vida i dispnea; ja que aquests són fàcilment susceptibles de l'estat anímic del pacient al moment de contestar. Tant és així, que en la darrera actualització de la Guia GesEPOC 2017<sup>28</sup>, no es tenen en compte l'escala CAT per valorar al pacient.

És per això, i essent conscients d'aquest fet i per tal de minimitzar-lo que no s'ha entrevistat als pacients hospitalitzats fins que feia mínim 48-72h de l'hospitalització (per tal de donar temps a millorar la clínica i la simptomatologia) i en cada entrevista s'ha insistit molt abans de passar els qüestionaris que s'havia de respondre i puntuar

pensant en la situació basal del pacient, no en la que presentaven en moments d'exacerbacions.

Es tracta de pacients amb edat mitjana elevada, d'uns 72 anys, de clar predomini masculí i exfumadors, com era d'esperar en aquest perfil de patologia estudiada i similar a altres grans estudis revisats.

Pel que fa a les dones, són predominantment fumadores passives o ocupacionals. Aquest fet es va evidenciar en l'estudi IBERPOC<sup>11</sup> amb l'elevada incidència de dones afectes de MPOC i que havien estat en contacte amb la indústria tèxtil, molt prolífera a la ciutat de Manlleu a la dècada dels 1990's. De fet, fins a un 40,74% de la població femenina de la mostra estudiada eren no fumadores, respecte del 7,1% de la població masculina de la mateixa i que constava que foren no fumadors.

Referent a l'hàbit tabàquic, el 88,6% eren fumadors actius o exfumadors amb una DA elevada de 45,9 paq-a. Això confirma l'etiologia tabàquica d'aquesta patologia tant prevalent. Sols l'11,4% eren no fumadors, essent la majoria fumadors passius o afectes de patologia ambiental o ocupacional, com s'ha comentat.

Aquesta sèrie de pacients presenta clars criteris de gravetat, tant per la mitjana de FEV1 (< 50%), com per paràmetres indirectes de gravetat com l'elevat percentatge de pacients portadors d'OCD i colonitzats per *P. aeruginosa*. És un perfil de pacient reingresador (> 1 ingrés / any) i amb una càrrega de comorbiditat associada gens menyspreable.

La distribució d'IMC és homogènia per als diferents fenotips, excepte per al fenotip aguditzador E; que és clarament menor (essent aquest el fenotip amb major percentatge de pacients amb IMC  $\leq$  21) com era previsible, ja que aquesta és una condició clínica inherent a aquest fenotip emfisematós. En aquest sentit, hi ha diferències estadísticament significatives pel que fa a l'IMC quantitatiu del fenotip aguditzador E respecte dels altres; no mantenint-se dita significació en analitzar l'IMC categoritzat ( $\leq$  21).

Destaquem en aquesta sèrie de pacients MPOC una elevada comorbiditat, ja que s'ha constatat una mitjana d'Ich de 2,4 i Ichm de 5,18.



Referent a la classificació fenotípica del conjunt de la mostra, que de fet era l'objectiu principal de l'estudi, el fenotip més freqüent d'aquesta població hospitalària és, en contra del que es podria esperar, el No aguditzador (gairebé un 40%). Això es pot explicar pel fet que tot i que aquests pacients són els que presenten menor gravetat pel que fa a la MPOC, són els que presenten major càrrega de comorbiditat juntament amb els aguditzadors BC. Això, probablement condiona que exacerbacions més lleus, descompensin altres patologies associades i requereixin en el seu conjunt d'ingrés hospitalari per al seu maneig integral.

Així, després del fenotip No aguditzador, el segueixen en ordre de prevalença els aguditzadors; essent el BC més prevalent respecte a l'E. El menys representatiu d'aquesta mostra com era previsible, i tal com està descrit a la literatura de la qual disposem<sup>203,228,229</sup>, és el fenotip Mixt (**Figura 60**).

Per tal de comparar amb altres estudis recents sobre la distribució fenotípica, és complicat; ja que els estudis dels quals disposem són sèries de pacients ambulatoris (amb seguiment a CCEE Pneumologia). Tant l'estudi CHAIN<sup>228</sup>, com l'estudi FyCEPOC i les dades obtingudes del "Observatorio EPOC" objectiven clar predomini del fenotip No aguditzador (oscil·lant entre 44-66%, segons l'estudi que es valori). La resta de fenotips són clarament menys prevalents i presenten prevalences més homogènies i de distribució similar a la nostra sèrie.

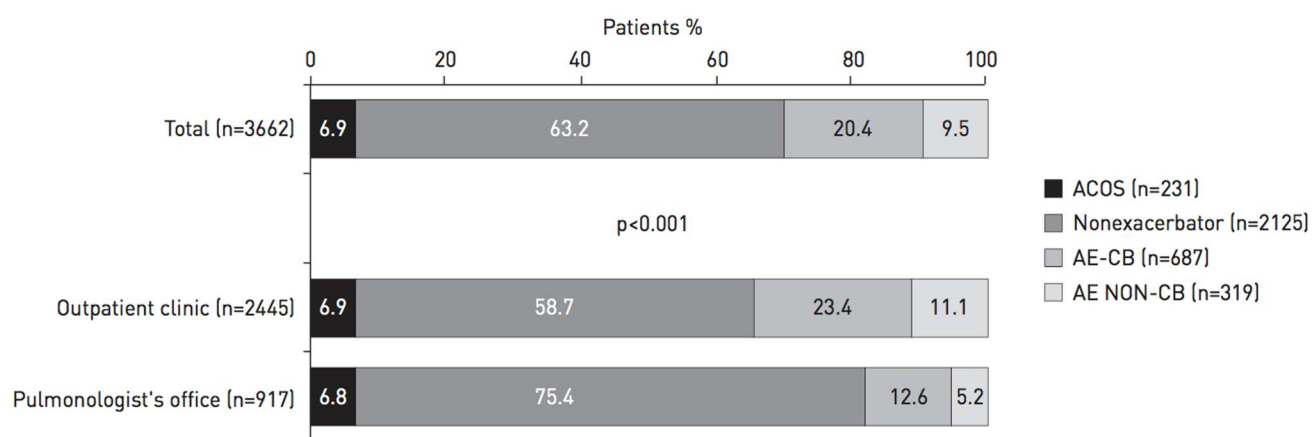
Així, en aquests estudis la prevalença del fenotip Mixt oscil·la entre el 15% (estudi CHAIN) i el 19% (estudi FyCEPOC), situant-lo des del "Observatorio EPOC" en el 15%. Referent als fenotips aguditzadors, en tractar-se de pacients ambulatoris, presenten prevalences clarament menors respecte als observats en el present estudi (situant al fenotip aguditzador E entre 3-18%, i l'aguditzador BC entre el 12-23%.

A nivell Nacional, doncs, l'estudi CHAIN publicat el 2016, és un dels pocs estudis poblacionals de distribució fenotípica realitzat a Espanya dels que en tenim dades. En aquest es va estudiar la distribució dels fenotips en 831 pacients de diferents ciutats d'Espanya en fase d'estabilitat clínica, d'acord amb els criteris GesEPOC. La distribució de prevalences pels diferents fenotips fou la següent; No aguditzador 66,2%, Mixt/ACO 15%, Aguditzador E 4,6% i Aguditzador BC 11,9%.

Les diferències més remarcables amb la mostra de la nostra Comarca, són que en la nostra s'ha fet un estudi transversal, mentre que en l'estudi CHAIN s'ha analitzat una

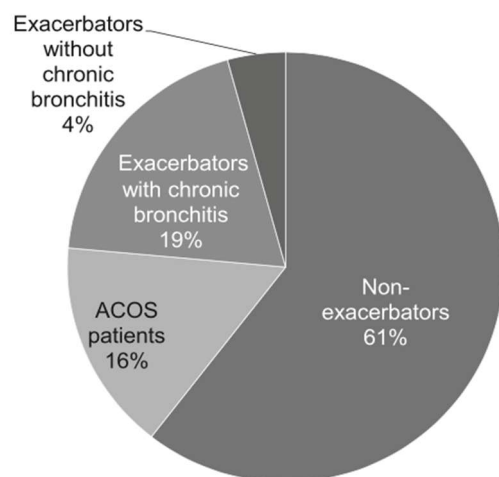
cohort amb seguiment durant un any. Per altra banda, l'elevada prevalença del fenotip No aguditzador a expenses de baixes prevalences de fenotips Aguditzadors, probablement respon al fet que en l'estudi CHAIN es va fer un estudi poblacional en fase d'estabilitat clínica, mentre que l'estudi de la població d'Osona ha tingut com a objectiu l'estudi d'una població hospitalària i hi havia representació de pacients hospitalitzats en la meitat de la mostra. Per contra la prevalença del fenotip Mixt és sensiblement major en aquest estudi CHAIN, respecte de la nostra població. Aquesta diferència, probablement es pot explicar pel fet que en el nostre estudi no s'ha pogut comptar amb tots els criteris diagnòstics d'aquest fenotip, de manera que probablement estigui infradiagnosticat.

**Figura 60. Distribució fenotípica de MPOC al centre i est d'Europa.** Koblizek et al. ERJ 2017<sup>203</sup>



En aquest sentit, els resultats de l'estudi CHAIN són molt semblants als obtinguts en l'altre estudi Nacional de què disposem, l'estudi publicat el 2015 per Miravittles et al<sup>229</sup>. Essent aquest últim un estudi transversal observacional de 3.125 pacients ambulatoris valorats també en fase d'estabilitat clínica. En aquest estudi la distribució fenotípica fou la següent: No aguditzador 60,6%, Mixt/ACO 15,9%, Aguditzador E 4,3% i Aguditzador BC 19,3% (**Figura 61**).

**Figura 61. Distribució fenotípica de pacients ambulatoris.** Miravittles et al. The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease 2015<sup>229</sup>



A nivell internacional, disposem dels resultats d'un estudi recentment publicat el 2017 sobre fenotipificació de pacients MPOC en fase d'estabilitat clínica a nivell d'Europa Central i de l'Est, aquest és l'estudi POPE<sup>203</sup>. Aquest estudi va incloure 3.362 pacients d'onze països (Àustria, Bulgària, Croàcia, República Txeca, Hongria, Lituània, Polònia, Rússia, Sèrbia, Eslovènia i Eslovàquia), la majoria dels quals es reclutaren des de centres hospitalaris. Els fenotips proposats pel comitè estaven en consonància amb els proposats per la Guia espanyola i Txeca (No aguditzador, ACO, Aguditzador amb BC i Aguditzador sense BC), amb certs matisos pel que fa als criteris de l'ACO. Aquest fou definit amb els criteris de diagnòstic previ d'asma o prova BD positiva amb història d'atòpia. En aquest estudi tampoc es varen valorar per tal de definir el fenotip ACO, ni l'eosinofília en esput ni nivells d'IgE, paràmetres poc utilitzats en la pràctica clínica diària.

Així, salvant les distàncies de les poblacions estudiades, doncs la mostra de l'estudi POPE presenta una "n" molt més ample, amb major potència estadística i els pacients estudiats es trobaven en fase d'estabilitat clínica, mentre que en el present estudi com ja s'ha esmentat es tracta d'una població hospitalària en la qual fins a un 52% dels pacients estudiats foren reclutats durant d'hospitalització per exacerbació. Tot això, deu haver contribuït al fet que l'estudi realitzat a la població d'Osona presenti major

prevalença de fenotips aguditzadors en detriment del fenotip No aguditzador en comparar-lo amb l'estudi POPE, però amb escassa diferència pel que fa al fenotip Mixt i mantenint l'ordre de prevalences dels diferents fenotips<sup>203</sup>.

En aquest sentit el fenotip més prevalent és en ambdós estudis el No aguditzador (Osona/POPE: 39,5%/63%), seguit de l'Aguditzador BC (31%/20,4%), a aquest el segueix el que han anomenat com Aguditzador No BC (que seria l'equivalent de l'Aguditzador E) (20,5%/9,5%) i en darrer lloc se situa el fenotip Mixt/ACO (9%/6,9%).

Cal remarcar que en els dos estudis el fenotip més freqüent amb diferència és el No aguditzador, i que en estudiar el fenotip Mixt excloent els criteris diagnòstics poc accessibles, com són l'eosinofília en esput i els nivells d'IgE en plasma, la prevalença d'aquest fenotip és molt semblant en les dues poblacions estudiades.

Revisant la literatura actual sobre la prevalença del fenotip Mixt de forma més detallada, es constata que hi ha una àmplia variació de la mateixa en funció del tipus de població analitzada (anàlisi de bases de dades o estudis clínics), els diferents criteris utilitzats per identificar el fenotip Mixt i la definició d'asma i MPOC<sup>230</sup>. Així aquesta prevalença pot superar el 50% en els estudis retrospectius que analitzaren bases de dades i en els que l'únic criteri diagnòstic de fenotip Mixt, fos haver estat diagnosticat prèviament d'asma.

En una metanàlisi publicat recentment<sup>231</sup> que va incloure 19 estudis, la prevalença de fenotip Mixt fou del 27% en estudis poblacionals i del 28% en estudis de pacients hospitalaris. En altres treballs recents oscil·la entre l'11% i el 25% depenent de la definició<sup>232</sup>. A Espanya els resultats del recent estudi CHAIN<sup>228</sup>, que va incloure 831 pacients amb MPOC procedents de 36 hospitals universitaris va mostrar una prevalença d'ACO (utilitzant criteris específics majors i menors modificats de GesEPOC) del 15%<sup>175</sup>. Altres dos estudis observacionals realitzats en poblacions espanyoles de 3.125 i 331 pacients amb MPOC varen constatar prevalences del 15,9%<sup>229</sup> i del 12,1%<sup>233</sup>, respectivament. Aquests resultats són semblants als de l'estudi "COPDGene", que fou del 13%<sup>228</sup> i els de MAJORICA (cohorte poblacional de Balears), del 18,3%<sup>234</sup>.

En definitiva, si bé la prevalença del fenotip Mixt és mot variable en funció de la població estudiada i el criteri utilitzat per definir-lo, es pot situar entre l'1,6 i el 4,5% de

la població general i entre un 15 i un 25% de la població adulta amb obstrucció crònica del flux aeri.

Així doncs, els resultats que hem obtingut estan en consonància amb el que hi ha descrit en aquests estudis recents. Doncs en tractar-se la població estudiada, d'una població hospitalària i tenint en compte que s'utilitzaren els criteris definitoris de la GesEPOC 2014 (més estrictes que els proposats en la nova revisió de 2017) i dels quals no es va poder aplicar l'eosinofília en esput ni els nivells d'IgE. És probable que s'hagi produït un infradiagnòstic en la mostra estudiada; i així i tot la prevalença s'ha situat en el 9% (que s'acosta al 15-25% descrit per aquests altres treballs).

Essent conscient de la importància de l'eosinofília, considerant-se aquesta un biomarcador d'immunoinflamació Th2(T *helper*-2) i probable predictor d'exacerbacions que ha anat agafant força en els darrers temps<sup>235,236</sup>. De fet, ha proliferat molta literatura al respecte als darrers anys, per tal de poder definir el llindar d'eosinofília en sang perifèrica que pugui predir una bona resposta a la retirada dels CI o que justifiqui mantenir aquest tractament<sup>237</sup>.

Així, hi ha hagut certa controvèrsia respecte a l'eosinofília a partir de la qual es podia considerar com a llindar d'inflamació que justificués iniciar/mantenir CI. Tot i que inicialment es proposà que aquest llindar estava en el 2%<sup>238,239</sup>, estudis més recents que han analitzat la sèrie de WISDOM<sup>235</sup> situen aquest punt de tall en el 4%.

La nova revisió de la GesEPOC 2017<sup>28</sup>, no es posiciona en el percentatge d'eosinòfils, sinó que parla de recompte total d'eosinòfils. Considerant el punt de tall en 300 cèl·lules/ $\mu$ l. I de fet és el punt de tall que han fet servir a l'algoritme per tal de redefinir aquest fenotip en el document de consens GesEPOC-GEMA<sup>188</sup>; substituïnt-se en aquesta actualització el nom de fenotip MPOC-Asma o Mixt pel d'ACO (*Asthma COPD Overlap*)<sup>180,188</sup>.

En aquest context, i donada la importància de l'eosinofília; s'han revisat els 19 casos de la mostra que presenten fenotip Mixt per tal d'estudiar-ne els nivells d'eosinòfils durant l'exacerbació (essent conscients que aquests nivells són molt làbils i variables depenent de la situació basal/exacerbació)<sup>240</sup>.

L'eosinofília mitjana d'aquests pacients fou de 4,55% (0,8-17). En analitzar el percentatge de pacients que presentaven una eosinofília  $\geq 2\%$ , es va objectivar que es complia en 12 dels 19 pacients, que representa un 63,16%.

El mateix es va fer per llindars més alts. De manera que en situar el límit en  $\geq 3\%$ , la proporció de pacients fou més reduït (8 pacients), objectivant un 42,11%. En moure el llindar d'eosinofília a  $\geq 4\%$  i  $\geq 5\%$ , la proporció en ambdós casos es va mantenir constant, obtenint 5 pacients que representa 26,32%.

En fer el mateix càlcul pel recompte total d'eosinòfils  $\geq 300$  cèl·lules/ $\mu\text{l}$ ; es varen objectivar les següents dades. Presentaven una mitja de 365,58 cèl·lules/ $\mu\text{l}$  (100-1.500), i del total de pacients amb fenotip Mixt (19 casos), fins a 7 presentaven eosinofília  $\geq 300$  cèl·lules/ $\mu\text{l}$  (en moment d'agudització), el que representa un 36,84%.

Així doncs, tot i que el nombre de casos de MPOC Mixt analitzats és molt reduït, sembla que es confirma novament que l'eosinofília en sang perifèrica es comporta com a marcador d'immunoinflamació presentant la majoria d'ells certa eosinofília (variable segons el punt de tall utilitzat). A l'hora de fixar el punt de tall en  $\geq 300$  cèl·lules/ $\mu\text{l}$ , poc més de la tercera part d'aquests malalts complien aquest nou criteri diagnòstic.

En analitzar la gravetat mesurada amb els índexs multidimensionals BODEx/CODEx en funció del fenotip que presenten, s'ha objectivat que els pacients que presenten major gravetat (mesurat mitjançant BODEx / CODEx) són els que corresponen a fenotips aguditzadors (especialment el fenotip emfisematós, seguit del BC). A aquests el segueix en ordre de gravetat el fenotip Mixt, essent els que menor gravetat presenten els pacients que pertanyen al fenotip No aguditzador.

Això també era previsible, ja que els aguditzadors són per definició pacients amb MPOC més greu, fet que els hi condiciona exacerbacions i ingressos més freqüents respecte dels no aguditzadors.

Així també queda reflectit, en la relació fenotip / gravetat amb diferències amb significació estadística; doncs els fenotips No aguditzador i Mixt tendeixen a presentar gravetats I-II (lleu-moderada) en un 91,6% i 68,4% respectivament; essent especialment marcat en el fenotip No aguditzador (presentant gravetat lleu en més de la meitat dels pacients d'aquest fenotip (55,4%)). De fet, la correcció de Yates

confirma dita relació estadística entre el fenotip i la gravetat. De manera que, el fenotip No aguditzador s'associa a menor gravetat.

Mentre que els fenotips aguditzadors presenten major gravetat i de nou especialment l'emfisematós (tendeix a presentar gravetat III-IV en pràcticament el 70%), i gairebé la meitat dels pacients d'aquest fenotip presenten gravetat IV (molt greu). En canvi l'Aguditzador BC, tot i tendir a presentar major gravetat (encara que menys que l'aguditzador E) concentra fins a un 40% en la gravetat II i distribueix per igual en la gravetat III-IV a més de la meitat de pacients (fins a un 52,4%). En ambdós fenotips aguditzadors la representació de la gravetat lleu és molt baixa.

Aquests resultats van en consonància amb el que s'ha comentat anteriorment. Doncs aquests pacients aguditzadors presenten exacerbacions freqüents, ja que presenten una pneumopatia greu, i així queda reflectit en els indicadors de gravetat.

Referent a l'estudi de comorbiditats associades i la relació fenotip/comorbiditats; el fenotip que presenta major comorbiditat segons l'ICH és l'aguditzador BC, seguit de prop com s'ha comentat anteriorment pel No aguditzador.

Això també té la seva lògica, doncs el fenotip aguditzador BC, és dels aguditzadors el que presenta major comorbiditat. En aquest fenotip aguditzador BC aquestes comorbiditats són crucials en l'evolució i el pronòstic de la MPOC d'aquests pacients. Mentre que el fenotip aguditzador E presenta clarament major gravetat a expenses de la patologia respiratòria (són pacients respiratoris amb símptomes més greus), i que és el que condiciona i té més pes en el pronòstic de la MPOC d'aquests pacients (sense ser tan importants les comorbiditats associades).

El fenotip Mixt, que juntament amb el No aguditzador, és el que presenta menys gravetat, també és el que presenta menys comorbiditat associada.

Entre les patologies associades més freqüents cal destacar la HTA i les arítmies, essent aquestes patologies les més prevalents per als diferents fenotips, i essent especialment prevalent l'HTA (56,2% del total de la mostra). Aquestes patologies no queden reflectides en l'índex de comorbiditat més utilitzat i universal, l'ICH.

Entre les comorbiditats més freqüents recollides per aquest índex se situen la ICC, DM sense afectació d'òrgan diana, tumor sense metàstasi, IAM, MVP, Ulcus GD, MCV,

hepatopatia lleu i IRC; sense objectivar canvis significatius referents a la distribució d'aquestes patologies en els diferents fenotips.

Es constata que hi ha una elevada prevalença de pacients pluripatològics (amb dos o més comorbiditats), encara que el percentatge és molt dispar en funció de si es tenen en compte estrictament les patologies valorades per l'Ich o si a aquestes se li afegeixen altres patologies (en aquest cas l'HTA i les arítmies).

Així doncs, els pacients pluripatològics segons l'Ich se situa al voltant del 27%. Però aquesta xifra es dobla (fins a arribar al 55%) si a la comorbiditat mesurada per l'Ich es tenen en compte també l'HTA i les arítmies.

El mateix succeeix a l'hora d'estudiar la relació de pacients sense comorbiditat associada (MPOC estrictes). Doncs, segons l'Ich aquesta xifra se situaria al voltant del 37%; mentre que en incloure l'HTA i les arítmies en l'estudi de comorbiditat aquesta xifra cau al 17%.

Aquest fet ens porta a pensar que, tot i que l'Ich és l'índex de comorbiditat més utilitzat i validat per valorar la comorbiditat i probabilitat de mortalitat (com a valor predictiu de la mateixa) dels pacients subjectes a estudis i assajos clínics<sup>241</sup>, aquest no sigui l'índex més adequat per valorar la complexitat i comorbiditat de pacients MPOC. Però de fet, actualment no disposem d'altres índexs que valorin amb més detall i aprofundeixin en les patologies més prevalents dels pacients MPOC.

Aquest índex (Ich), que recull fins a 19 comorbiditats, n'exclou d'altres de tant prevalents en els pacients MPOC i que estan descrites en diferents treballs i reflectides en el comorbidoma<sup>72</sup>, com són les comentades HTA, arítmies, i d'altres com la dislipèmia, osteoporosi, ansietat, depressió, SAOS,...

De fet l'índex de Charlson va ser descrit el 1986 com un mètode per mesurar de manera prospectiva l'impacte de la comorbiditat sobre la mortalitat. Essent aquest molt útil per valorar el risc de mortalitat en pacients hospitalitzats, afectes de patologies cròniques. Però aquest índex no recull altres comorbiditats que sense condicionar de manera directa la mortalitat en aquests pacients són molt prevalents en aquests malalts; en aquest sentit l'Ich infravalora la comorbiditat d'aquests pacients.



En analitzar l'impacte sobre la qualitat de vida i el grau de dispnea en relació amb els diferents fenotips en destaquen els següents fets i dades. Pel que fa a la repercussió sobre la qualitat de vida mesurada segons el qüestionari CAT, el fenotip No aguditzador presenta impacte CAT de clar predomini baix; és a dir que la majoria de pacients d'aquest fenotip no presenten o presenten escassa repercussió sobre la qualitat de vida. I dels que en presenten (poc més de la tercera part), ho fan amb una repercussió moderada. En aquest fenotip es podria dir que és anecdòtica la representació de repercussió alta en la qualitat de vida.

La resta de fenotips presenten una distribució de CAT molt semblant. Així, tant el fenotip Mixt com els aguditzadors, presenten clar predomini de CAT moderat, seguit per CAT baix, i amb menys representació el CAT alt. En cap dels fenotips es veu representat el CAT molt alt i essent el fenotip aguditzador E el que tendeix a presentar major CAT, corroborant així que l'emfisematós presenta pitjor qualitat de vida.

Referent a la classificació de dispnea valorada pel qüestionari validat mMRC, val a dir que el fenotip No aguditzador tendeix clarament a graus de dispnea més baixos, concentrant quasi el 75% en graus de dispnea 1 i 2, i fins i tot hi ha pacients sense dispnea (dispnea 0) i presenta escassa representació de dispnea alta (3-4).

Quelcom semblant succeeix amb el fenotip Mixt, que també concentra el gruix de pacients amb graus de dispnea 1-2; tot i que hi ha més representació per dispnees més altes. Concretament fins a un 25% aproximadament presenten dispnea 3-4.

La distribució de la dispnea és diferent pels fenotips aguditzadors, i segueixen un patró semblant tant per l'aguditzador E com pel BC. Així, en ambdós fenotips, la majoria de pacients es concentra en grau de dispnea 1-2 (amb clar predomini de dispnea 2) i no és gens menyspreable els graus de dispnea més alts (3-4); essent aquesta de fins al 41,9% en l'E i del 35,3% en el BC. En cap d'aquests fenotips hi ha representació de pacients sense dispnea (dispnea 0); i és l'aguditzador E el que tendeix a presentar major dispnea.

Tot això es podria resumir dient que el fenotip aguditzador E és el que presenta major repercussió sobre la qualitat de vida (CAT) i el que té major grau de dispnea (mMRC), seguit de prop pel fenotip aguditzador BC. Com és lògic pensar, el fenotip No aguditzador és el que menys repercussió presenta en aquestes escales.

En el mateix sentit, es pot dir que excepte el fenotip No aguditzador, tots tenen repercussió sobre la qualitat de vida (CAT  $\geq$  10) tot i que poc li falta per arribar al límit establert a partir del qual es considera que hi ha repercussió en la qualitat de vida. Novament, excepte el fenotip No aguditzador, tots tenen un grau de dispnea significatiu (mMRC  $\geq$  2). Així, també destaquem que en general hi ha una molt bona correlació entre aquests dos paràmetres clínics, com són la dispnea mesurada mitjançant mMRC i la qualitat de vida segons el CAT.

Considero especialment important en l'anàlisi d'aquesta població de pacients amb MPOC valorar la seva adequació terapèutica segons normativa 2014 i en general es constata una bona adequació terapèutica global, i una molt bona adequació pels diferents fenotips excepte per al fenotip No aguditzador que no arriba al 30%. Això es deu en gran part a l'abús de tractament amb corticoides inhalats (CI) a costa d'associacions LABA + CI<sup>210</sup>, tal com indicaven les normatives anteriors a les actuals guies.

En aquest sentit es va aprofundir en l'estudi i es van revisar els pacients que seguissin tractaments amb CI no indicats, segons les Guies 2014. Van ser un total de 60 pacients; que correspon al 28,57% de la mostra. D'aquests fins al 91,7% corresponia a pacients amb fenotip No aguditzador<sup>229</sup>. Aquest fet ha estat descrit en altres sèries, com per exemple en la publicada el 2015 per Miravittles et al<sup>229</sup>. En aquesta sèrie de més de 3.125 pacients es va constatar que fins al 61,6% dels pacients amb fenotip No aguditzador seguien tractament amb CI.

La majoria d'aquests pacients No aguditzadors del nostre estudi, que presentaven mala adequació terapèutica a expenses de LABA + CI; corresponien al perfil de pacients que essent No aguditzadors en ser diagnosticats s'iniciava en presentar una primera exacerbació aquesta teràpia combinada de BD + CI, per evitar noves exacerbacions tot i no estar actualment indicat mantenir-la posteriorment. En menor proporció es donava el cas de pacients que essent aguditzadors, s'iniciava amb bon criteri aquesta associació, però es mantenia en el temps (amb el pas dels anys) en deixar d'exacerbar i passar a formar part del fenotip No aguditzador. En aquests casos (excepte en el fenotip Mixt), s'hauria de valorar la retirada de CI<sup>242,243</sup>, segons criteris de GesEPOC 2014 i document de consens de retirada de CI.

Diversos estudis han demostrat que aquesta retirada és viable i segura, com en el cas de l'estudi WISDOM<sup>242</sup>, i més recentment una anàlisi d'aquest assaig WISDOM va

concloure que aquesta retirada de CI en pacients estables era segura excepte en cas de presentar eosinofília  $\geq 4\%$  o presentar recompte total d'eosinòfils  $\geq 300$  cèl·lules/ $\mu\text{L}$ <sup>235</sup>.

Pel que fa a l'adequació terapèutica dels pacients d'aquesta mostra, és probable que s'hagi produït un biaix d'implantació de la Guia GesEPOC. D'aquesta manera a l'inici de la recollida de dades, cap al 12/2013, probablement l'adequació dels tractaments presentaven menor concordança amb la Guia que s'havia implantat feia relativament poc (2012). Així doncs, a mesura que s'ha avançat en el treball de recollida de dades ha donat temps a consolidar-se aquesta Guia i calar en la pràctica clínica diària, de manera que els pacients han anat presentant tractaments més ajustats a aquesta Guia a mesura que s'ha anat avançant en el treball de camp.

Aquest fenomen està clarament relacionat amb el grau d'implementació i utilització de la Guia en la pràctica clínica diària per part dels professionals; quedant això reflectit en l'estudi EPOCONSUL<sup>199</sup>. Aquest estudi observacional prospectiu, tenia per objectiu valorar el grau de seguiment de les Guies actuals en l'àmbit nacional en més de 4.500 pacients en els quals constava ingrés hospitalari entre Maig 2014 i Maig 2015 en un total de 59 centres hospitalaris de la geografia espanyola. En aquest s'objectivà que fins a un 46,3% d'aquests pacients la guia de pràctica clínica més utilitzada era la Guia GesEPOC. Així doncs, és lògic pensar que l'assoliment d'aquest percentatge ha sigut progressiu des de 2012.

També és important comentar, que l'aplicació de les diferents Guies de pràctica clínica és molt variable en funció dels diferents Serveis Mèdics. Així per exemple, en un estudi de Soler-Cataluña et al (presentat al congrés de la SEPAR 2017, i pendent de publicar), es va objectivar que els serveis on es feia major seguiment de la Guia GesEPOC era als Serveis de Pneumologia, seguit dels d'Atenció Primària. Pel que fa al Servei de MI, la Guia GesEPOC i les recomanacions de la GOLD se situen per darrere de les normatives de la SEPAR i als serveis d'URG predominen les guies específiques dels centres en primer lloc, seguides de les Guies GesEPOC.

Aprofitant aquestes reflexions sobre l'adequació terapèutica i l'ús dels CI; crec que val la pena comentar que amb la introducció de les noves actualitzacions de les Guies i recomanacions més utilitzades (GesEPOC 2017 i GOLD 2017), es fa molt èmfasi amb la restricció de la corticoteràpia inhalada a situacions molt concretes i essent més restrictius (no exempts d'efectes secundaris i podent predisposar a pneumònies)<sup>243</sup>.

Aquests canvis de recomanacions terapèutiques tenen en part la seva base en els resultats de l'estudi FLAME<sup>244</sup>. En aquest reconegut estudi es va comparar l'eficàcia de l'associació LAMA+LABA vs. LABA+CI (Indacaterol + Glicopirronio vs. Salmeterol + Fluticasona), pel que fa a la reducció de la taxa d'AMPOC, demostrant que l'associació LAMA+LABA és superior respecte a LABA+CI pel que fa a l'índex d'AMPOC a l'any, reduint també l'índex d'exacerbacions moderades/greus (17% menor, respecte a LABA+CI), millorant també el FEV1 i la qualitat de vida (segons el qüestionari de *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ)).

De fet aquestes Guies i recomanacions en la nova revisió han donat molt més protagonisme a la simptomatologia i les exacerbacions, que són de fet els pilars bàsics mitjançant els quals s'estratifica la gravetat d'aquests pacients. Pel que fa al tractament s'inicia amb doble broncodilatació en fases més lleus, sempre tenint en compte els símptomes/exacerbacions per sobre de FEV1. En aquest sentit els CI queden restringits al fenotip Mixt (ACO, en les noves Guies) i els aguditzadors amb exacerbacions freqüents.

Els malalts geriàtrics han estat exclosos de forma repetida dels estudis poblacionals de MPOC, ja sigui per l'edat en si mateix o per la càrrega de comorbiditat associada. Així doncs, aquest perfil de pacients no es varen veure representats ni en l'estudi IBERPOC<sup>11</sup> en el que s'inclouïen pacients de fins a 69 anys ni en l'EPI-SCAN<sup>12</sup> en el que es fixà el límit màxim d'edat en 80 anys.

Sembla que tot això està canviant, ja que des de fa uns anys s'ha pres consciència del fet que es tracta d'una patologia crònica i que va lligada a l'envelliment pulmonar que condiciona el declivi del FEV1. Així doncs, s'han d'incloure aquests malalts en els estudis i entendre'ls en el seu context de comorbiditat/multimorbiditat.

Tant és així, que el nou estudi poblacional nacional que s'ha iniciat recentment (EPI-SCAN II), conscients d'aquesta realitat no han fixat límit d'edat per estudiar aquests pacients. I en aquest sentit també val a dir, que en la nova actualització de la Guia GesEPOC 2017, s'ha inclòs entre les múltiples societats científiques que hi formen part, la de Geriatria.

Analitzant aquest subgrup i en comparar-lo amb el d'edat més jove es pot dir que els dos subgrups presenten una distribució molt homogènia pel que fa al sexe; amb clar

predomini masculí i pel que fa a l'edat sols comentar que el pacient de més edat tenia al moment de l'entrevista 96 anys.

Com és lògic, el grup de major edat presenta major grau de dependència a expenses de major dependència parcial; presentant diferències estadísticament significatives entre els dos grups.

L'hàbit tabàquic és un punt important a comentar, ja que en el grup d'edat igual o superior a 80 anys hi ha un percentatge significativament major de pacients no fumadors, essent la majoria de pacients dels dos grups exfumadors. També crida l'atenció que el percentatge de pacients fumadors actius és clarament major en el grup més jove. Així mateix, la DA dels pacients més joves és major, però sense assolir significació estadística. Pel que fa a aquestes diferències en la distribució de l'hàbit tabàquic entre els dos grups s'ha objectivat significació estadística.

Aquesta diferència en l'hàbit tabàquic en aquests grups de pacients, a expenses de presentar els pacients de major edat major proporció de pacients no fumadors i menys fumadors actius, així com menor DA respecte dels pacients més joves; condiona que els pacients MPOC majors de 80 anys presentin menor gravetat i major prevalença de fenotip No aguditzador, essent menor el percentatge d'aguditzadors emfisematosos, que de fet tenen pitjor pronòstic.

Aquests resultats avalarien la hipòtesi que fumar disminueix l'esperança de vida; essent els pacients que arriben a 80 anys els que menys història d'exposició tabàquica presenten.

També que s'ha de tenir en compte un a altre factor implicat en aquests fets descrits, que és l'envelliment pulmonar i el declivi fisiològic del FEV1. És un factor molt important per desenvolupar MPOC en aquest grup de pacients majors. Fins al punt que, amb menys exposició tabàquica (menys DA i major prevalença de no fumadors i pocs fumadors actius) alguns pacients acaben presentant criteris espiromètrics de MPOC<sup>20</sup>.

En aquest sentit, en ser aquest envelliment fisiològic, un factor destacat juntament amb una menor exposició tabàquica, condiona que el grup de pacients majors tendeixin a presentar gravetat més lleu, en contra del que s'havia postulat en la hipòtesi nul·la. No són pacients amb més anys de pneumopatia, sinó que aquesta s'ha acabat desenvolupant pel propi envelliment pulmonar.

Això queda reflectit amb el fet que el grup d'edat igual o superior a 80 anys, presenta major FEV1 respecte al grup més jove amb significació estadística, essent portadors d'OCD un percentatge menor que el grup més jove; tot i que no hi ha diferències pel que fa a la colonització per *P. aeruginosa*, ni en la taxa d'ingrés per exacerbació de MPOC/any ni l'estada mitjana hospitalària. Aquest fet, probablement s'explica per la comorbiditat/multimorbiditat que condiciona que exacerbacions més lleus, descompensin altres comorbiditats que requereixin en conjunt d'ingrés per a un maneig integral en aquest grup de pacients més fràgils.

Aquesta hipòtesi es reforça pel fet que el grup de major edat presenta major ICh i major nombre de patologies associades, essent pluripatològics ( $\geq 2$  comorbiditats) un percentatge significativament major en el grup de pacients majors. Tot això, queda reflectit en forma d'un índex BODEx lleugerament menor en el grup d'edat igual o superior a 80 anys (a expenses de presentar menor FEV1 el grup de menor edat).

Així mateix, pel que fa a la relació fenotip/gravetat, mentre que pels fenotips No aguditzador i Mixt no s'observen diferències pel que fa a la gravetat; no succeeix el mateix pels fenotips aguditzadors, de manera que el grup més jove tendeix a presentar major gravetat assolint novament diferències amb significació estadística.

També sembla que es falsa –segons aquests resultats- la hipòtesi inicial que els pacients del grup de major edat presentin major grau de dispnea o major impacte de qualitat de vida. De fet presenten valors quasi idèntics pel que fa a dispnea (mMRC) i repercussió en la qualitat de vida (CAT).

Pel que fa a la distribució fenotípica dels dos subgrups no s'han objectivat diferències estadísticament significatives. Tot i que val a dir que el grup d'edat igual o superior a 80 anys presenta menor representació de fenotip aguditzador E respecte del grup de 65-79 anys, potser perquè per la seva gravetat es moren abans. I per contra té major prevalença de fenotip No aguditzador; presentant el fenotip Mixt i l'aguditzador BC prevalences molt semblants.

Aquest fet es podria explicar, pel fet que el grup de pacients que arriben als 80 anys o més, tendeix a ser menys greu, pel que guanya pes en aquest grup el fenotip No aguditzador, en detriment de l'aguditzador E que solen presentar major gravetat.

Sorprenentment, no s'han trobat diferències significatives pel que fa a l'adequació terapèutica del grup de pacients majors respecte del subgrup més jove; presentant una adequació del 61,4% en el grup de major edat respecte del 63% que presenta el grup més jove.

Això, ens porta a pensar que les guies GesEPOC (2014), estan ben arrelades a la pràctica clínica diària, tant en l'àmbit hospitalari com a nivell de CCEE i especialment a nivell d'Atenció Primària –que de fet és d'on es feia el seguiment de la majoria d'aquests pacients majors-<sup>199</sup>.

Referent al subgrup de pacients portadors de bronquièctasis (sense fibrosi quística), val la pena comentar-ne alguna de les característiques clíniques i comparar-les amb el conjunt de la mostra.

D'entrada es confirma l'elevada prevalença d'aquesta broncopatia en els pacients MPOC, essent de fins al 21,43% del total de la sèrie inicial. Aquesta prevalença augmenta fins a un 36% si l'anàlisi s'acota als 125 pacients en els quals hi ha constància de TAC toràcica realitzat i que representa un 59,52% del total de la mostra.

Així, aquest subgrup de 45 pacients presenta major representació femenina respecte de la mostra principal, de fins al 20%. Per altra banda, també hi ha un major percentatge de pacients no fumadors en aquest grup de fins a un 28%, que es podria explicar en part per aquesta major representació femenina i l'exposició laboral.

De fet d'aquests 13 pacients no fumadors, fins a 8 tenien antecedents laborals relacionats amb la indústria tèxtil (molt prolífera a la Comarca en les dècades passades).

Aquest grup de pacients no presenta diferències significatives respecte del global pel que fa a la comorbiditat (ICh/IChm) ni la taxa d'ingrés per MPOC/any. Així mateix, tampoc hi ha diferències significatives pel que fa als índexs multidimensionals de gravetat BODEx/CODEx respecte del global.

Respecte a l'OCD, crida l'atenció l'elevat percentatge de pacients que en són portadors en aquest grup de fins a 35,56%, essent l'OCD del global de la sèrie de 21,4%; a pesar de no presentar diferències pel que fa al FEV1 i sols lleu augment del BODEx/CODEx, sense diferències significatives pel que fa a la comorbiditat associada mesurada per l'ICh.

En analitzar la colonització per gèrmens atípics en els dos grups, no s'objectivaren diferències significatives respecte a la colonització per *P. aeruginosa* o *Aspergillus* spp.; però cal destacar que la colonització simultània per ambdós gèrmens fou clarament superior en el subgrup de pacients amb bronquièctasi respecte del global, situant-se en el 13,3% en el grup de pacients amb bronquièctasi respecte del global que fou de 4,8%.

Pel que fa a la classificació fenotípica dels pacients amb bronquièctasi, s'han objectivat certes diferències respecte del global en aquest subgrup. Així, mentre que la proporció del fenotip Mixt i aguditzador E són molt semblants en ambdós grups, s'han objectivat diferències en la proporció de fenotip No aguditzador i aguditzador BC. En aquest sentit, el grup de pacients amb bronquièctasi presenten menor percentatge de fenotip No aguditzador (31,11%) a expenses de presentar un major percentatge de pacients amb fenotip aguditzador BC (44,44%).

L'anàlisi microbiològica de les 275 mostres respiratòries dels pacients de l'estudi que es varen obtenir en situació clínica d'exacerbació (sense tenir en compte si estaven en tractament amb corticoides i/o ATB); posà de manifest que el *H. influenzae* fou el que més freqüentment s'aïllà, seguit per la *C. albicans*, *P. aeruginosa*, *S. pneumoniae*, *A. fumigatus* i *M. catarrhalis*; essent la resta de microorganismes menys representatius.

El fet que el segon germen que més freqüentment s'aïllés en dites mostres fos la *C. albicans*; probablement respon al fet que aquest germen forma part de la flora que colonitza la via aèria superior de forma habitual, no considerant-lo responsable de dites exacerbacions. És a dir, que forma part del que s'ha anomenat micobiota<sup>245</sup>. De fet s'ha descrit en una sèrie de Maiz et al<sup>152</sup> de més de 200 pacients la colonització per aquest fong en més del 30% de malalts amb bronquièctasi no secundàries a fibrosi quística, arribant fins al 60,5% en la sèrie de Shahi M et al<sup>246</sup> que consta de 50 pacients MPOC ingressats a Unitats de Cures Intensives per exacerbacions greus.

Aquestes troballes estan en concordança amb altres sèries, en les que els gèrmens bacterians que més freqüentment s'aïllen en situació d'exacerbació són per ordre de freqüència *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* i *P. aeruginosa*<sup>148,150</sup>.

La prevalença de la *P. aeruginosa* en la nostra sèrie se situa en el 16,7%; xifra molt semblant a les sèries més recents.



Així, en un treball de Timothy F. Murphy del 2009<sup>247</sup>, es recullen les sèries més rellevants a nivell mundial, amb les corresponents prevalences de colonització per *P. aeruginosa* en pacients MPOC des de 1997 fins al 2006. En aquest estudi en destaca una tendència a l'augment de la prevalença de colonització per *P. aeruginosa* amb el pas dels anys; passant de prevalences al voltant del 3,8% a Anglaterra el 1997 a 10,3% en el mateix territori el 2001. Així mateix, en destaca que en una sèrie d'Espanya de 2003 de Monsó E. et al<sup>248</sup> que compte amb 90 mostres d'esput s'objectivà una prevalença del 13,3%, resultats més semblants als obtinguts a la nostra sèrie (**Figura 62**).

**Figura 62. Resultats de prevalences per *P. aeruginosa* en estudis 1997-2006.**

T.Murphy et al. Current Opinion in Pulmonary Medicine 2009 <sup>247</sup>

Reference	Year of publication	Location	Number of sputum cultures	Individuals positive for <i>P. aeruginosa</i> (%)
[16]	1997	UK	478	3.8
[17]	1998	USA and Netherlands	234	4.8
[18]	1999	Europe, Africa, South America	832	5.2
[19]	1999	Netherlands	124	8.9
[20]	2001	Tunisia	93	4.3
[21]	2002	UK	29	10.3
[22]	2003	Spain	90	13.3
[23]	2003	Netherlands	85	15.3
[24]	2006	Italy	64	6.25

*P. aeruginosa*, *Pseudomonas aeruginosa*.

En revisar altres sèries més recents de pacients MPOC per tal de valorar i comparar la prevalença de la colonització per *P. aeruginosa*, d'entrada crida molt l'atenció que la informació al respecte és quelcom més limitada del que un esperaria trobar, donada la rellevància del tema objecte de recerca.

En aquest sentit, crec que val la pena mencionar dos treballs, en primer lloc l'estudi de Garcia-Vidal et al publicat el 2009<sup>249</sup>, en què es recull una sèrie de 188 pacients ingressats per AMPOC, dels quals fins a un 16,5% s'aïllà aquest germen en el decurs de l'ingrés. L'altre estudi a destacar fou publicat el 2012 per Almagro et al<sup>250</sup>, en aquest es recull una sèrie de 181 pacients ingressats per exacerbació dels quals s'aïllà *P. aeruginosa* en el 16% d'aquests.

Així doncs, les prevalences d'aquestes sèries més recents són pràcticament iguals a la prevalença obtinguda en la nostra sèrie que se situa en el 16,7%.

En fer la mateixa anàlisi microbiològica per fenotips; pel que fa al fenotip No aguditzador els gèrmens més freqüents foren l'*H. influenzae* i *S. pneumoniae*. Representant aquests dos microorganismes el 50% dels cultius positius. En tercer lloc es troba la *C. albicans* i a aquesta el segueix la *P. aeruginosa* (aïllada en 3 cultius). En els pacients No aguditzadors, hi ha poca representació de gèrmens atípics potencialment resistents, considerant novament la *C. albicans* com a potencial colonització de les mostres.

A l'hora de valorar els resultats obtinguts de l'estudi microbiològic del fenotip Mixt, val a dir que aquest és, com era d'esperar, el menys representatiu amb 25 mostres. D'aquestes fins a un 20% s'aïllaren *H. influenzae*, essent el segon i tercer germen més freqüents la *P. aeruginosa* (12%) i l'*A. fumigatus* (12%). Crida l'atenció que fins a un 24% de les mostres d'aquests pacients s'aïllin gèrmens atípics...; però aquesta dada s'ha d'analitzar amb cautela i s'ha de tenir en compte que el nombre de pacients és poc significatiu.

En el fenotip aguditzador E, la *P. aeruginosa* és el germen predominant, seguit de l'*H. influenzae* i la *C. albicans*. A aquests el segueixen l'*A. fumigatus*, *S. pneumoniae* i l'*A. flavus*. No és d'estranyar que aquest fenotip, que per definició és el que pateix més dispnea i tendeix a presentar major gravetat i exacerbacions, sigui el que presenti major colonització per gèrmens atípics (en més del 30% dels cultius s'han aïllat aquests gèrmens).

En el fenotip aguditzador BC, és l'*H. influenzae* el germen responsable d'exacerbacions que més freqüentment s'ha aïllat, seguit de la *P. aeruginosa* i la *M. catarrhalis*. Aquest fenotip és amb diferència, el que presenta major colonització per *C. albicans*.

Referent a l'anàlisi de colonització per gèrmens atípics en pacients portadors de bronquièctasi, es constata una elevada prevalença. Així, fins a un 33% d'aquests pacients s'ha demostrat que estan colonitzats per algun d'aquests microorganismes atípics, essent especialment alta la colonització per *P. aeruginosa* i per ambdós gèrmens (*P. aeruginosa* i *Aspergillus* spp.), de fins a un 15% i 13,3% respectivament. Situant-se la colonització per *Aspergillus* spp. en un 4,4%.

La colonització per *Aspergillus* spp. en portadors de bronquièctasi és semblant a la descrita en altres sèries, com per exemple a la presentada per Maiz et al el 2015<sup>152</sup>, amb un total de 252 pacients. En aquest estudi situen dita colonització en un 8,7%. En aquest mateix estudi, es descriu també la colonització per *C. albicans* en un 34,5%, fet que també s'ha constatat en el nostre estudi, tot i que en xifres menors (14,55%), al tractar-se d'una mostra general (amb pacients amb i sense bronquièctasi).

Pel que fa a la colonització per *P. aeruginosa* en pacients portadors de bronquièctasi, altres sèries consultades situen dita colonització en xifres tan dispars com el 26% en la sèrie de 77 pacients publicada per Angrill et al del 2002<sup>251</sup>, fins a 30% en la sèrie de 280 pacients publicada el 1999 per Alvarez et al; la colonització en la sèrie de 150 pacients de Pasteur et al<sup>252</sup> de 2000 presentà una colonització del 20%. Aquestes xifres s'aproximen al 15,5% objectivat en el present estudi; tot i que val a dir que en aquest l'anàlisi es va fer sobre una mostra més reduïda que les esmentades anteriorment amb uns 45 pacients.

Amb aquests resultats es confirma l'elevada prevalença de colonització per *P. aeruginosa* en els pacients portadors de bronquièctasi; fet que ja s'havia objectivat en sèries prèvies. També es corrobora la importància dels fongs, i en aquest cas de l'*Aspergillus* spp. com a germen atípic que colonitza aquestes estructures bronquials.

Però el que realment sobte d'aquests resultats, és que fins a un 13,3% d'aquests pacients analitzats presentessin colonització simultània per *P. aeruginosa* i *Aspergillus* spp. A l'hora de revisar amb altres sèries i aprofundir en la literatura científica sobre aquest fet, també sobte que no hi hagi gaire informació al respecte...

Aquests pacients amb colonització simultània pels dos gèrmens corresponien fins a un 70% a fenotips aguditzadors. Xifra que no dista del 77,77% dels pacients aguditzadors colonitzats per *Aspergillus* spp. o el 87,5% dels aguditzadors del grup colonitzat per *P. aeruginosa*.

En l'estudi FUNGI-COPD de Huerta et al publicat el 2014<sup>253</sup>, un estudi multicèntric realitzat a Espanya i en el que participaren 240 pacients, s'estudià la prevalença de l'aïllament d'*Aspergillus* spp. en cultius d'esput en situació d'exacerbació de MPOC. Dita prevalença se situà en el 16,6% a l'ingrés i de 14,4% a l'any de seguiment d'aquests pacients; la qual és sensiblement més alta que la que s'ha objectivat en la

nostra sèrie, que es situa en un 9,05%. Així doncs, és probable que la percepció subjectiva que la nostra comarca presenti una prevalença major d'infecció/colonització per *Aspergillus* spp, probablement és això, una percepció... i que probablement no es correspon amb la realitat; ja que en comparar-ho amb aquesta altra sèrie és fins i tot menor. Però també és cert que sols s'ha pogut comparar amb una sèrie.

Així mateix, en aquest estudi de Huerta et al, també es menciona el fet de la colonització simultània per *Aspergillus* spp. i *P. aeruginosa*. De fet, la infecció bacteriana prèvia i especialment per aquest germen, així com les exacerbacions i ingressos freqüents es postulen com a factors importants que condicionen la colonització per *Aspergillus* spp.

Aquests resultats són concordants amb la realitat del pacient MPOC, ja que aquests pacients amb colonització per ambdós gèrmens atípics, presentaven MPOC més evolucionat amb una mitjana de FEV1 de 43%, així com BODEx/CODEx de 4,7/4,9 i mitjana de gravetat de 2,8. El fet de ser aguditzadors probablement condiona que presentin infeccions bacterianes prèvies (*P. aeruginosa*) que predisposa a la colonització per *Aspergillus* spp.

Aprofundint en l'estudi de colonització d'aquests gèrmens, s'objectivà que fins a un 20,48% de la mostra inicial, presentà colonització per un d'aquests microorganismes estudiats (o pels dos).

Sense diferències d'edat significatives en els diferents grups, ni tampoc pel que fa a la distribució per sexe ni pel que fa a la teràpia amb OCD.

D'aquest estudi de pacients colonitzats per gèrmens atípics, se'n desprèn que els pacients colonitzats per aquests microorganismes són pacients amb pneumopatia més evolucionada i menor FEV1 respecte del grup control, amb significació estadística (presentant FEV1 de fins a 33% en el grup colonitzat per *Aspergillus* spp, respecte del 52% que presentà el grup control).

Aquest fet, juntament amb el fet que el grup control presenti menor dispnea i exacerbacions, condiona que els grups colonitzats presentin una distribució de gravetat mesurada mitjançant BODEx/CODEx molt homogènia i superior respecte del grup control. Presentant els grups colonitzats BODEx entre 4,5-5, mentre que el grup control se situa en poc més de 3. Objectivant-se doncs, diferències amb significació

estadística entre aquests índexs multidimensionals en relació als grups colonitzats respecte del grup control.

Així mateix, tots els grups foren molt homogenis pel que fa a la càrrega de comorbiditat associada, sense presentar diferències significatives en l'Ich/IChm.

Com ja s'ha comentat, els grups colonitzats presenten major grau de dispnea respecte al grup control, però sense assolir significació estadística. El mateix succeeix amb la repercussió sobre la qualitat de vida, presentant els grups colonitzats major impacte CAT respecte al grup control.

Referent a la distribució fenotípica dels diferents grups, val a dir que en el grup control hi ha un clar predomini del fenotip No aguditzador; mentre que en els grups colonitzats predominen els fenotips aguditzadors, com és lògic. Doncs els pacients colonitzats tendeixen a presentar més exacerbacions d'etiologia infecciosa.

Per exemple, en el grup colonitzat per *P. aeruginosa* i el grup colonitzat pels dos microorganismes predominen els fenotips aguditzador BC i E, amb predomini de l'aguditzador BC en el primer grup, respecte de l'aguditzador E en el segon. Mentre que en el grup colonitzat per *Aspergillus* spp. hi ha un clar predomini del fenotip aguditzador E.

En analitzar les exacerbacions en els diferents grups, s'objectiva una tendència a presentar major taxa d'exacerbació en els grups colonitzats respecte al grup control als 3 mesos, però sense arribar a la significació estadística. Aquesta tendència es manté als 12 mesos, arribant a la significació. Això és, que a l'any, hi ha diferència significativa pel que fa a les exacerbacions dels grups colonitzats respecte del grup control, tot i que no hi ha diferències entre els diferents grups colonitzats.

La mortalitat a l'any d'aquests pacients estudiats fou major del 20% (22,73%), essent la dels pacients colonitzats de fins al 18,18%. Es constata una elevada mortalitat en els grups de pacients colonitzats, essent especialment alta en el grup colonitzat pels dos microorganismes (set dels deu pacients amb colonització simultània), essent també elevada (> 30%) en el grup de pacients colonitzats per *P. aeruginosa*. Així, la mortalitat dels grups de pacients colonitzats és major a la del grup control però sense obtenir significació estadística en tractar-se de grups amb pocs pacients.

En aquest sentit es pot concloure que els pacients colonitzats per algun d'aquests gèrmens o pels dos tenen una major mortalitat, presentant una probabilitat de morir a l'any d'aïllar-se aquests microorganismes de fins a 6,07 vegades respecte del grup control.

Essent conscients que la MPOC és una patologia crònica amb elevada mortalitat, situant-se actualment en tercera posició en aquest rànquing mundial<sup>4</sup>, es va analitzar la mortalitat de la sèrie inicial i tot seguit se'n procedirà a discutir els resultats obtinguts.

Així doncs, de la sèrie inicial es va constatar una elevada mortalitat (més del 40% als 3,5-5 anys en aquesta sèrie). En analitzar les característiques d'aquests pacients, destacava que es tractava de pacients que eren èxits amb edats avançades (al voltant dels 78 anys); probablement perquè estan més ben controlats des del punt de vista de la seva pneumopatia i pel fet que aquest perfil de pacients es veuen beneficiats de les millores en els tractaments de la patologia respiratòria i del compendi de comorbiditats associades. És a dir, que actualment hi ha un millor abordatge integral, que el que hi havia anys enrera.

Aquests pacients presentaven marcats criteris de gravetat pel que fa a la pneumopatia. En aquest sentit presentaven FEV1 mitjà inferior al 50%, eren reingressadors (uns dos ingressos per MPOC/any), amb elevat percentatge de colonització per *P. aeruginosa*, essent portadors d'OCD més d'una tercera part dels mateixos i amb grau de dependència elevat (presentant algun grau de dependència fins a un 60%).

En l'anàlisi de gravetat d'aquests pacients, en tractar-se d'un estudi retrospectiu en pacients èxits, no es varen poder calcular els índexs multidimensionals que reflectissin aquesta gravetat (BODE/BODEx/CODEx), perquè no es van poder valorar alguns dels paràmetres necessaris per calcular-los (com per exemple la dispnea (mMRC) i les dades antropomètriques (IMC)).

En consonància amb aquests resultats, els quals posen de manifest que es tracta de pacients d'edat avançada amb MPOC greu, també és obvi pensar que aquesta sèrie de pacients que han sigut èxits presentin una càrrega de comorbiditat elevada; i així es va constatar. Aquests pacients presentaven una mitjana d'Ich de 4,59, i pel que fa a les patologies associades més freqüents no són gaire diferents de les obtingudes de

la mostra principal; essent la HTA, IC, Tm sense Mx, arítmies i DM sense afectació d'òrgan diana entre les més prevalents.

Així mateix, com era raonable d'esperar, aquests pacients presentaven una comorbiditat molt marcada (amb una mitjana de 3-4 comorbiditats associades), essent pluripatològics fins a un 97%

Pel que fa a la causa de mortalitat d'aquests pacients, en poc més de la meitat d'aquests era atribuïble a la MPOC (55%). Entre les altres causes responsables directes de la mortalitat cal destacar altres patologies respiratòries com són la neoplàsia de pulmó que es va objectivar en un 9% de la mostra i processos sèptics respiratoris que foren responsables de la mortalitat del 6% d'aquests pacients.

Les patologies CV i accidents cerebrovasculars són també rellevants respecte a la mortalitat d'aquests pacients; essent responsables directes de la mortalitat del 5% i 4% respectivament.

Tant el càncer de pulmó com les patologies cardiovasculars, que són malalties que s'associen a la mortalitat d'aquests pacients són patologies que comparteixen el mateix factor de risc que la MPOC, el tabac. Així doncs, no és d'estranyar que siguin de les causes més freqüents de mortalitat en aquests malalts<sup>158</sup>.

Aquests resultats obtinguts de mortalitat del 43,38% als 3,5-5 anys no disten gaire d'altres sèries descrites en la literatura recent.

Així, la mortalitat global als 4-7 anys, en els pacients diagnosticats de MPOC amb una edat mitjana de 65-70 anys, oscil·la entre el 30-48%<sup>254-256</sup> segons les diferents sèries i depèn sobretot de la gravetat de la malaltia en el moment del diagnòstic. Domingo Salvany et al<sup>254</sup> en un grup de 303 pacients diagnosticats de MPOC (FEV1 de 45 (+/-18)%) seguits durant una mitjana de 4,8 anys, van trobar una mortalitat del 33%. Solanes et al<sup>255</sup> en un seguiment a 7 anys de 60 pacients amb MPOC (FEV1 35 (+/-14)%) van trobar una mortalitat del 47%. Més recentment, Moreno et al<sup>257</sup>, en una anàlisi retrospectiva de 203 pacients amb MPOC (FEV1 31 (+/-8)%), amb un període de seguiment de 38 mesos, van detectar que la mortalitat a l'any, 3 i 5 anys era del 20%, 47% i 74% respectivament. Altres autors han detectat una major mortalitat però han analitzat pacients amb malaltia més evolucionada. Martínez et al<sup>258</sup> van seguir un

grup de pacients amb emfisema i intensa limitació al flux aeri (FEV1 27 (+/-7)%) durant un període d'uns 3,9 anys i van trobar una mortalitat del 48%.

La principal causa de mort és l'evolució de la pròpia malaltia. Entre el 50-80% dels pacients amb MPOC, en el nostre entorn, moren per causa respiratòria<sup>254-256</sup> ja sigui per agudització (30-50%) de la pròpia MPOC, per neoplàsia de pulmó (8,5- 27%) o per altres causes d'origen respiratori. En el nostre estudi la mortalitat directament atribuïble a patologia/exacerbació respiratòria fou del 70%. És a dir, MPOC (55%), neoplàsia de pulmó (9%) i sèpsia respiratòries (6%).

Entre les sèries més importants d'estudis de pacients MPOC en els que s'ha analitzat les causes de mortalitat, hi consta l'estudi TORCH (*TOWards a Revolution in COPD Health*)<sup>259</sup>, publicat el 2007. En aquest estudi es valorava la supervivència a tres anys de 6.112 pacients que es distribuïren en quatre grups de tractaments (Salmeterol, Fluticasona, Salmeterol + Fluticasona i placebo). Del total de 875 èxits en aquest període en els diferents grups, en tots els grups la causa principal de mortalitat fou la pneumopatia de base, seguit de les patologies cardiovasculars i situant-se les patologies neoplàsiques en tercer lloc. Essent aquesta una distribució que concorda amb els resultats obtinguts de la sèrie analitzada en la qual la MPOC és la primera causa de mortalitat seguida de neoplàsia de pulmó i a aquesta la segueixen els processos sèptics i la IC.

Més recent és l'estudi SUMMIT (*Study to Understand Mortality and Morbidity*)<sup>159</sup>, en el que el nostre grup va participar, essent aquest un estudi que tenia com a objectiu valorar si el tractament amb Fluticasona/Vilanterol podia millorar la supervivència en pacients amb MPOC moderat i amb augment de risc CV. Es va fer un seguiment a 3 anys als 16.568 pacients que hi participaren i que es distribuïren en diferents grups de tractament (placebo, Fluticasona, Vilanterol i Fluticasona/Vilanterol). La mortalitat entre els diferents grups als 3 anys, oscil·lava entre 6-6,7%, i entre les causes més freqüents de mortalitat constaren fins a un 43% per accident CV, 23% per càncer i 13% per patologia respiratòria. Val a dir que aquests resultats presenten un clar biaix pel que fa a la mortalitat per accident CV, ja que els pacients seleccionats que entraren a formar part de l'estudi presentaven majors factors de risc CV.

En resum, podem dir que la MPOC té una elevada mortalitat, i així queda reflectit en l'estudi de mortalitat a 3,5-5 anys d'aquesta sèrie, amb un percentatge semblant al d'altres sèries de pacients amb MPOC greu. Així mateix, entre les causes de



mortalitat; la principal és l'evolució de la patologia respiratòria. A aquesta, la segueixen els processos neoplàsics (Càncer de pulmó), sèpsia respiratòria i patologies cardiovasculars.



## 13 Conclusions

---

Les conclusions que es poden despendre d'aquest estudi, expressats en forma de missatges i seguint l'ordre tant dels resultats com de la discussió són els següents:

- La majoria dels pacients diagnosticats de MPOC de la nostra sèrie pertanyen al fenotip No aguditzador (39,5%). Seguit del fenotip aguditzador BC (31%) i E (20,5%). I en menor proporció, tenint en compte les limitacions comentades, és el fenotip Mixt (ACO) amb un 9%.
- Predomina el sexe masculí (87,1%), d'edat elevada (72,72 anys), amb obstrucció crònica al fuxe aeri greu (FEV1 de 49%). La gran majoria (88,6%) són exfumadors o fumadors actius, amb una DA elevada (45,9 paq-a), el que demostra que aquest és el factor etiològic principal d'aquesta patologia. Dintre del grup dels no fumadors hi ha un clar predomini de dones que són fumadores passives i/o amb antecedents laborals.
- Els MPOC de la nostra sèrie tenen un IMC elevat (27,3) excepte l'aguditzador amb emfisema (25,3), essent aquests els que presenten major percentatge d'IMC  $\leq 21$ .
- Els fenotips aguditzadors, i especialment l'aguditzador E, tendeixen a presentar major gravetat mesurada per BODEx/CODEx, respecte del fenotip No aguditzador i Mixt.
- La relació Fenotip/Gravetat tendeix a gravetats majors (III-IV) en els fenotips aguditzadors, especialment en l'aguditzador E. En el No aguditzador predomina la gravetat lleu i en el Mixt predomini lleu/moderat.
- Presenten una elevada comorbiditat, mesurada per l'Ich (2,40) i l'Ichm (5,18), especialment en el fenotip aguditzador BC i No aguditzador, presentant una elevada prevalença de pluripatologia. Pensem que l'Ich no és l'ídoni per valorar les comorbiditats en el pacient MPOC.
- Entre les patologies més prevalents en destaquen la HTA, arítmies, ICC, DM sense afectació d'òrgan diana, Tm sense mx i IAM.

- Tots els fenotips presenten repercussió sobre la qualitat de vida i presenten dispnea significativa excepte el No aguditzador. El fenotip aguditzador E presenta una pitjor qualitat de vida mesurada pel CAT i major dispnea. També és el fenotip que es moren abans, ja que en la nostra sèrie pocs superen els 80 anys. Hem demostrat que hi ha una bona correlació entre la qualitat de vida mesurada pel CAT i el grau de dispnea segons mMRC, en global i en relació amb els fenotips.
- La majoria tenen una bona adequació terapèutica (63,3%), excepte en el grup No aguditzador en el que es continua tractant majoritàriament amb la combinació de BD + CI.
- Referent a l'anàlisi de la població geriàtrica, es constata que no hi ha diferències significatives pel que fa a l'adequació terapèutica en compararlos amb població més jove. Per contra, es corrobora que aquesta població major presenta una pneumopatia menys greu, així com menor història d'exposició tabàquica. Això ens porta a pensar que el mateix declivi de la funció pulmonar acaba condicionant que aquests pacients geriàtrics acabin desenvolupant MPOC, però de gravetat més lleu.
- Els pacients més fumadors probablement no arriben a edats molt avançades, al presentar major gravetat i pitjor FEV1 amb major percentatge de fenotip aguditzador E; respecta del grup de pacients majors on hi ha major prevalença de no fumadors. Podem confirmar que el tabac disminueix l'esperança de vida.
- La població geriàtrica presenta una distribució fenotípica sense diferències significatives respecte de la població general; tot i que presenten menor representació del fenotip aguditzador E i major prevalença del No aguditzador.
- Constatem una elevada prevalença de pacients amb bronquièctasi (36% dels pacients que tenen TAC toràcica fet), amb predomini de fenotip aguditzador

BC. Amb constància de colonització per gèrmens atípics en un 33,2% dels portadors de bronquièctasi.

- L'estudi microbiològic posà de manifest que els gèrmens que més freqüentment s'aïllaren en les mostres respiratòries en situacions d'exacerbació varen ser: *H. influenzae*, *C. albicans*, *P. aeruginosa*, *S. pneumoniae*, *A. fumigatus* i *M. catarrhalis*. Essent la *P. aeruginosa* el microorganisme que més freqüentment es va aïllar en pacients aguditzadors E.
- La prevalença de colonització per *P. aeruginosa* (16,7%), és semblant a les descrites en les sèries més recents, essent la colonització per *Aspergillus* spp de 9,05%, lleument inferior a l'única sèrie amb la qual s'ha pogut comparar.
- En estudiar el valor pronòstic de la colonització per *P. aeruginosa* i *Aspergillus* spp., es va objectivar que en pacients colonitzats per aquests microorganismes presentaven major taxa d'exacerbació als 3 mesos respecte a un grup control amb les mateixes característiques de gravetat, arribant a la significació estadística als 12 mesos. El mateix succeí amb l'anàlisi de mortalitat a l'any, essent major en els grups colonitzats respecte al control, sense assolir significació estadística.
- La mortalitat dels pacients colonitzats per *P. aeruginosa*, *Aspergillus* spp. o pels dos, és fins a 6,07 vegades superior respecte al grup no colonitzat.
- La mortalitat de la sèrie inicial als 5 anys fou de poc més del 40%. Es tractava de pacients amb MPOC greu, d'edat avançada i amb elevada càrrega de comorbiditat. Fins a un 55% d'aquests èxits eren directament provocats per l'evolució de la MPOC. Entre les altres causes més freqüents de mortalitat d'aquesta sèrie cal mencionar el càncer de pulmó, la sèpsia respiratòria i les malalties CV.



## 14 Limitacions de l'estudi

---

- ✓ Entre les limitacions de l'estudi cal destacar, que per a la classificació fenotípica referent al fenotip Mixt no es van poder tenir en compte un dels criteris majors com és l'eosinofília en esput per no utilitzar-la de forma habitual ni disposar de la tècnica de laboratori necessària per realitzar-la en el nostre centre; i tampoc es va poder valorar un dels criteris menors com és la determinació d'IgE en sang (ja que aquesta determinació constava en molt pocs pacients d'aquesta sèrie).

Així doncs, és probable que s'hagi infraestimat la prevalença de fenotip Mixt en aquest estudi segons els criteris vigents en el moment d'execució de l'estudi de la guia utilitzada (versió 2014). Ja que per diagnosticar aquest fenotip ens hem basat en la clínica, la resposta BD, la semiologia respiratòria, els antecedents d'asma a la infantesa i els criteris d'atòpia.

Però val a dir, que aquests criteris que no hem pogut tenir en compte són difícils d'aplicar en la gran majoria d'hospitals, i de fet és habitual que s'obviïn a l'hora de fenotipificar aquests pacients al no poder disposar dels mateixos.

Així doncs, coneixedors d'aquesta dificultat i complexitat d'aquests criteris, en la nova revisió de la Guia GesEPOC 2017, s'han revisat els criteris diagnòstics del fenotip Mixt mitjançant un document de consens entre la guia de MPOC i la d'asma (GesEPOC-GEMA)<sup>188</sup>. En aquest es procedeix a redefinir els criteris, fent un algoritme més senzill i pràctic en el qual ja no es tenen en compte els criteris esmentats. Així mateix, es consensua un nou nom per aquest fenotip; ACO (*Asthma COPD Overlap*).

- ✓ D'altra banda és possible que s'hagi incorregut en un biaix de gravetat a l'hora de recollida de dades dels pacients als quals, en alguns casos, se'ls hi ha passat els qüestionaris de qualitat de vida i dispnea durant un ingrés hospitalari. Doncs aquests probablement tendeixen a puntuar més alts en aquests qüestionaris durant una exacerbació.

Però coneixedors d'aquest probable biaix, es va intentar passar aquests qüestionaris previ a l'alta hospitalària, essent conscients que aquests són molt làbils i depenen de l'estat anímic del pacient.

Tant és així, que en la present revisió de la Guia GesEPOC 2017, per tal d'estratificar la gravetat dels pacients es prioritza la simptomatologia referida pels pacients i les exacerbacions. Així, la gravetat es valora mitjançant el FEV1, la dispnea (mMRC) i les exacerbacions durant el darrer any, sense tenir en compte la qualitat de vida mesurada per l'impacte del CAT<sup>28</sup>.

- ✓ Una altra limitació a tenir en compte a l'hora d'estudiar la comorbiditat d'aquesta sèrie, és que en l'estudi de la mateixa s'han valorat les patologies contemplades per l'ICCh, així com altres patologies freqüents com la HTA i les arítmies. En aquest sentit, no s'han pogut tenir en compte altres patologies, que tot i ser freqüents en els pacients MPOC i recollides en altres estudis de referència en aquest camp i reflectides en el comorbidoma, són de difícil valoració.

Per exemple no s'ha pogut estudiar l'osteoporosi, patologia freqüent en aquest perfil de pacients (molts d'ells amb tractament amb corticoteràpia oral o inhalada), el diagnòstic de la qual és mitjançant densitometria. Essent aquesta una prova que en la gran majoria de casos no se'ls hi havia realitzat.

Un fet semblant succeeix per altres patologies com ara l'ansietat o la sd depressiva; essent aquestes patologies molt freqüents que acompanyen aquests malalts que veuen limitada la seva qualitat de vida per la dispnea, però que molt freqüentment no està reflectida a la història clínica i que els mateixos pacients, moltes vegades minimitzen.



## 15 Bibliografia

---

1. Claus F. Vogelmeier, Gerard J. Criner, Fernando J. Martinez, Antonio Anzueto, Peter J. Barnes, Jean Bourbeau et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. *AJRCCM* Articles in Press.
2. Ancochea J, Miravittles M, García-Río F, Muñoz L, Sánchez G, Sobradillo V, et al. Underdiagnosis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Women: Quantification of the Problem, Determinants and Proposed Actions. *Arch Bronconeumol*. 2013 Jun;49(6):223–9.
3. Miravittles M, Calle M, Soler-Cataluña JJ. Clinical phenotypes of COPD: identification, definition and implications for guidelines. *Arch Bronconeumol*. 2012 Mar;48(3):86–98.
4. Burney PGJ, Patel J, Newson R, Minelli C, Naghavi M. Global and regional trends in COPD mortality, 1990-2010. *Eur Respir J*. 2015;45(5):1239–47.
5. Adeloye D, Chua S, Lee C, Basquill C, Papana A, Theodoratou E, et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2015;5(2):20415.
6. Miravittles M, Soriano JB, García-Río F, Muñoz L, Duran-Tauleria E, Sanchez G, et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax*. 2009;64(10):863–8.
7. Masa JF, Sobradillo V, Villasante C, Jiménez-Ruiz CA, Fernández-Fau L, Viejo JL, et al. Costs of chronic obstructive pulmonary disease in Spain. Estimation from a population-based study. *Arch Bronconeumol*. 2004;40(2):72–9.
8. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): Pharmacological treatment of stable COPD. *Aten Primaria*. 2012 Jul;44(7):425–37.
9. Towards M, Focus N, Spanish T, Guidelines C. Moving towards a new focus on COPD. The Spanish COPD Guidelines (GESEPOC). *Arch Bronconeumol*. 2011;47(8):379–81.
10. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Tratamiento farmacológico de la EPOC estable. *Aten Primaria*. 2012;44(7):425–37.
11. Peña VS, Miravittles M, Gabriel R, Jiménez-Ruiz CA, Villasante C, Masa JF, et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: Results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest*. 2000;118(4):981–9.
12. Soriano JB, Ancochea J, Miravittles M, García-Río F, Duran-Tauleria E, Muñoz L, et al. Recent trends in COPD prevalence in Spain: a repeated cross-sectional survey 1997-2007. *Eur Respir J*. 2010 Oct;36(4):758–65.
13. Laënnec R. A treatise on the diseases of the chest. London, J. Forbes, 1834.
14. Stokes W. A treatise on the diagnosis and treatment of the chest. Part I Diseases of the lung and windpipe. Dublin, Hodges and Smith, 1837.
15. Knudson RJ. James Jackson, Jr., the young pulmonologist who described familial emphysema. An historical footnote. *Chest*. 1985;87(5):673–6.

16. Hutchinson J, Cursham G. On the capacity of the lungs, and on the respiratory functions, with a view of establishing a precise and easy method of detecting disease by the spirometer. *Med Chir Trans.* 1846;29:137–252.
17. Watson RA, Pride NB. Early History of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 1808–1980. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis.* 2016;13(2):262–73.
18. Royal College of Physicians of London. Smoking and health. Summary of a report of the Royal College of Physicians of London on smoking in relation to cancer of the lung and other diseases. Vol. 76, Pitman Medical Publishing. 1962.
19. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J.* 1977;1(6077):1645–8.
20. Lange P, Celli B, Agustí A, Boje Jensen G, Divo M, Faner R, et al. Lung-Function Trajectories Leading to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med.* 2015;373(2):111–22.
21. Petty TL. The history of COPD. Vol. 1, *International journal of chronic obstructive pulmonary disease.* 2006. p. 3–14.
22. Party W. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet.* 1981;317(8222):681–6.
23. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(4):347–65.
24. Snider GL. Chronic obstructive pulmonary disease: a definition and implications of structural determinants of airflow obstruction for epidemiology. *Am Rev Respir Dis.* 1989;140(3 Pt 2):S3–8.
25. Kohansal R, Martinez-Camblor P, Agustí A, Sonia Buist A, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: An analysis of the Framingham Offspring Cohort. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(1):3–10.
26. Lokke A, Lange P, Scharling H, Fabricius P, Vestbo J. Developing COPD: a 25 year follow up study of the general population. *Thorax.* 2006;61(11):935–9.
27. Lundbäck B, Lindberg A, Lindström M, Rönmark E, Jonsson A, Jönsson E, et al. Not 15 But 50% of smokers develop COPD?—Report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. *Respir Med.* 2003;97(2):115–22.
28. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)-Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Versión 2017. *Arch Bronconeumol.* 2017;53(supplement 1):2–64.
29. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet.* 2009;374(9691):733–43.
30. Yin P, Jiang C, Cheng K, Lam T, Lam K, Miller M, et al. Passive smoking exposure and risk of COPD among adults in China: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Lancet.* 2007;370(9589):751–7.
31. Golpe R, Sanjuán López P, Cano Jiménez E, Castro Añón O, Pérez de Llano LA. Distribución de fenotipos clínicos en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica por humo de biomasa y por tabaco. *Arch Bronconeumol.* 2014;50(8):318–24.

32. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report GOLD Executive Summary. *AJRCCM*. 2017;53(3):201701–218.
33. Menezes AMB, Perez-Padilla R, Jardim JRB, Muino A, Lopez MV, Valdivia G, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): A prevalence study. *Lancet*. 2005;366:1875–81.
34. Ancochea J, Badiola C, Duran-Tauleria E, Garcia Rio F, Miravittles M, Muñoz L, et al. Estudio EPI-SCAN: resumen del protocolo de un estudio para estimar la prevalencia de EPOC en personas de 40 a 80 años en España. *Arch Bronconeumol*. 2009;45(1):41–7.
35. Soriano JB, Miravittles M, Borderías L, Duran-Tauleria E, García Río F, Martínez J, et al. Diferencias geográficas en la prevalencia de EPOC en España: Relación con hábito tabáquico, tasas de mortalidad y otros determinantes. *Arch Bronconeumol*. 2010; 46(10):522–30.
36. Lamprecht B, Soriano JB, Studnicka M, Kaiser B, Vanfleteren LE, Gnatiuc L, et al. Determinants of underdiagnosis of COPD in national and international surveys. *Chest*. 2015; 148(4):971–85.
37. Almagro P, Soriano JB. Underdiagnosis in COPD: a battle worth fighting. *Lancet Respir Med*. 2017;5(5):367–8.
38. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, et al. International variation in the prevalence of COPD ( the BOLD Study ): a population - based prevalence study . *PubMed Commons*. *Lancet* (London, England). 2015;370(9589):741–50.
39. Caballero A, Torres-Duque CA, Jaramillo C, Bolívar F, Sanabria F, Osorio P, et al. Prevalence of COPD in five Colombian cities situated at low, medium, and high altitude (PREPOCOL study). *Chest*. 2008;133(2):343–9.
40. Guarascio AJ, Ray SM, Finch CK, Self TH. The clinical and economic burden of chronic obstructive pulmonary disease in the USA. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2013;5:235–45.
41. Masa J, Sobradillo V, Villasante C, Jiménez-Ruiz C, Fernández-Fau L, Viejo J, et al. Costes de la EPOC en España. Estimación a partir de un estudio epidemiológico poblacional. *Arch Bronconeumol*. 2004;40(2):72–9.
42. Foo J, Landis SH, Maskell J, Oh YM, Van Der Molen T, Han MLK, et al. Continuing to confront COPD international patient survey: Economic impact of COPD in 12 countries. *PLoS One*. 2016;11(4):1–15.
43. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J*. 2009;33(5):1165–85.
44. Soriano JB, Visick GT. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD. *Chest*. 2016;2099–107.
45. Almagro P, López García F, Cabrera F, Montero L, Morchón D, Díez J, et al. Comorbidity and gender-related differences in patients hospitalized for COPD. The ECCO study. *Respir Med*. 2010;104, 253-259.
46. Garcia-Aymerich J, Gómez FP, Benet M, Farrero E, Basagaña X, Gayete A, et al. Identification and prospective validation of clinically relevant chronic obstructive pulmonary disease (COPD) subtypes. *Thorax*. 2010;66(January 2004):430–7.

47. Fabbri LM, Rabe KF. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? *Lancet*. 2007;370:797–9.
48. Fabbri LM, Luppi F, Beghé B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J*. 2008;31(1):204–12.
49. Schneider C, Bothner U, Jick SS, Meier CR. Chronic obstructive pulmonary disease and the risk of cardiovascular diseases. *Eur J Epidemiol*. 2010;25(4):253–60.
50. De Torres JP, Marín JM, Casanova C, Cote C, Carrizo S, Cordoba-Lanus E, et al. Lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Incidence and predicting factors. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(8):913–9.
51. Garin N, Koyanagi A, Chatterji S, Tyrovolas S, Olaya B, Leonardi M, et al. Global Multimorbidity Patterns: A Cross-Sectional, Population-Based, Multi-Country Study. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci*. 2016;71(2):205–14.
52. Vanfleteren LEGW, Spruit MA, Groenen M, Gaffron S, Van Empel VPM, Bruijnzeel PLB, et al. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(7):728–35.
53. Vanfleteren LEGW, Spruit MA, Wouters EFM, Franssen FME. Management of chronic obstructive pulmonary disease beyond the lungs. Vol. 4, *The Lancet Respiratory Medicine*. 2016. p. 911–24.
54. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(6):532–55.
55. Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Roman Sanchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60(11):925–31.
56. Ministerio de Sanidad. Guías de práctica clínica para el tratamiento de pacientes con enfermedad obstructiva crónica. 2013;186.
57. van Manen JG, Bindels PJ, Dekker FW, IJzermans CJ, van der Zee JS, Schade E. Risk of depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease and its determinants. *Thorax*. 2002;57:412–6.
58. Tze-Pin Ng, Matheu Nitti, Wan-Cheng Tan, Zhenying Cao, Kian-Chung Ong, Philip Eng. Depressive Symptoms and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Effect on Mortality, Hospital Readmission, Symptom Burden, Functional Status, and Quality of Life. *Arch Intern Med*. 2007 Jan 8;167(1):60-7.
59. Gore JM, Brophy CJ, Greenstone MA. How well do we care for patients with end stage chronic obstructive pulmonary disease (COPD)? A comparison of palliative care and quality of life in COPD and lung cancer. *Thorax*. 2000;55:1000–6.
60. Willgoss TG, Yohannes AM. Anxiety Disorders in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. *Respir Care*. 2012;58(5):858–66.
61. Schane RE, Woodruff PG, Dinno A, Covinsky KE, Walter LC. Prevalence and risk factors for depressive symptoms in persons with chronic obstructive pulmonary disease. *J Gen Intern Med*. 2008;23(11):1757–62.

62. Cafarella P, Effing TW, Usmani Z, Frith P. Treatments for anxiety and depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A literature review. *Respirology*. 2012;17(4):627–38.
63. Van Den Bemt L, Schermer T, Bor H, Smink R, Van Weel-Baumgarten E, Lucassen P, et al. The risk for depression comorbidity in patients with COPD. *Chest*. 2009;135(1):108–14.
64. Atlantis E, Fahey P, Cochrane B, Smith S. Bidirectional associations between clinically relevant depression or anxiety and COPD: A systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2013;144(3):766–77.
65. Maurer J, Rebbapragada V, Borson S, Goldstein R, Kunik ME, Yohannes AM, et al. Anxiety and depression in COPD: Current understanding, unanswered questions, and research needs. *Chest*. 2008;134(4 SUPPL.):43S–56S.
66. Burgel PR, Escamilla R, Perez T, Carré P, Caillaud D, Chanez P, et al. Impact of comorbidities on COPD-specific health-related quality of life. *Respir Med*. 2013;107(2):233–41.
67. Wedzicha JA, Brill SE, Allinson JP, Donaldson GC. Mechanisms and impact of the frequent exacerbator phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Med*. 2013;11(1):181.
68. von Leupoldt A, Kenn K. The psychology of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Psychiatry*. 2013;26(5):458–63.
69. Qian J, Simoni-Wastila L, Rattinger GB, Zuckerman IH, Lehmann S, Wei YJJ, et al. Association between depression and maintenance medication adherence among Medicare beneficiaries with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2014;29(1):49–57.
70. Papaioannou AI, Bartzioakas K, Tsirikika S, Karakontaki F, Kastanakis E, Banya W, et al. The impact of depressive symptoms on recovery and outcome of hospitalised COPD exacerbations. *Eur Respir J*. 2013;41(4):815–23.
71. Laurin C, Moullec G, Bacon SL, Lavoie KL. Impact of anxiety and depression on chronic obstructive pulmonary disease exacerbation risk. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(9):918–23.
72. Divo M, Cote C, De Torres JP, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata V, et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(2):155–61.
73. Curkendall SM, DeLuise C, Jones JK, Lanes S, Stang MR, Goehring E, et al. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada: Cardiovascular disease in COPD patients. *Ann Epidemiol*. 2006;16(1):63–70.
74. de Lucas-Ramos P, Izquierdo-Alonso JL, Moro JMR-G, Frances JF, Lozano PV, Bellón-Cano JM, et al. Chronic obstructive pulmonary disease as a cardiovascular risk factor. Results of a case-control study (CONSISTE study). *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012;7:679–86.
75. Finkelstein J, Cha E, Scharf SM. Chronic obstructive pulmonary disease as an independent risk factor for cardiovascular morbidity. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2009;4:337–49.
76. de Miguel Díez J, Chancafe Morgan J, Jiménez García R. The association between COPD and heart failure risk: a review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2013;8:305–12.

77. MacDonald MI, Shafuddin E, King PT, Chang CL, Bardin PG, Hancox RJ. Cardiac dysfunction during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet Respir Med.* 2016;4(2):138–48.
78. Miller J, Edwards LD, Agustí A, Bakke P, Calverley PMA, Celli B, et al. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir Med.* 2013;107(9):1376–84.
79. Mapel DW, Picchi MA, Hurley JS, Frost FJ, Petersen H V., Mapel VM, et al. Utilization in COPD: Patient characteristics and diagnostic evaluation. *Chest.* 2000;117(5 SUPPL. 2):346S–353S.
80. McAllister DA, Maclay JD, Mills NL, Leitch A, Reid P, Carruthers R, et al. Diagnosis of myocardial infarction following hospitalisation for exacerbation of COPD. *Eur Respir J.* 2012;39(5):1097–103.
81. Brekke PH, Omland T, Smith P, Søyseth V. Underdiagnosis of myocardial infarction in COPD - Cardiac Infarction Injury Score (CIIS) in patients hospitalised for COPD exacerbation. *Respir Med.* 2008;102(9):1243–7.
82. Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ, Hubbard RB, Wedzicha JA. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. *Chest.* 2010;137(5):1091–7.
83. McAllister DA, Maclay JD, Mills NL, Mair G, Miller J, Anderson D, et al. Arterial stiffness is independently associated with emphysema severity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(12):1208–14.
84. Eickhoff P, Valipour A, Kiss D, Schreder M, Cekici L, Geyer K, et al. Determinants of systemic vascular function in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(12):1211–8.
85. Pavasini R, Biscaglia S, d'Ascenzo F, Del Franco A, Contoli M, Zaraket F, et al. Antiplatelet Treatment Reduces All-Cause Mortality in COPD Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis.* 2016;13(4):509–14.
86. Wrobel JP, Thompson BR, Williams TJ. Mechanisms of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease: a pathophysiologic review. *J Heart Lung Transplant.* 2012;31(6):557–64.
87. Seeger W, Adir Y, Barberà JA, Champion H, Coghlan JG, Cottin V, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(25 SUPPL.).
88. Scharf SM, Iqbal M, Keller C, Criner G, Lee S, Fessler HE. Hemodynamic characterization of patients with severe emphysema. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(3):314–22.
89. Thabut G, Dauriat G, Stern JB, Logeart D, Levy A, Marrash-Chahla R, et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest.* 2005;127(5):1531–6.
90. Sims MW, Margolis DJ, Localio AR, Panettieri RA, Kawut SM, Christie JD. Impact of pulmonary artery pressure on exercise function in severe COPD. *Chest.* 2009;136(2):412–9.
91. Wells JM, Dransfield MT. Pathophysiology and clinical implications of pulmonary arterial enlargement in COPD. *Int J COPD.* 2013;8:509–21.

92. Doi M, Nakano K, Hiramoto T, Kohno N. Significance of pulmonary artery pressure in emphysema patients with mild-to-moderate hypoxemia. *Respir Med.* 2003;97(8):915–20.
93. Cuttica MJ, Kalhan R, Shlobin OA, Ahmad S, Gladwin M, MacHado RF, et al. Categorization and impact of pulmonary hypertension in patients with advanced COPD. *Respir Med.* 2010;104(12):1877–82.
94. Young RP, Hopkins RJ, Christmas T, Black PN, Metcalf P, Gamble GD. COPD prevalence is increased in lung cancer, independent of age, sex and smoking history. *Eur Respir J.* 2008;34(2):380–6.
95. Mannino DM, Aguayo SM, Petty, Thomas L, Redd SC. Low Lung Function and Incident Lung Cancer in the United States. *Arch Intern Med.* 2003;163(12):1475-1480
96. Kiri VA, Soriano JB, Visick G, Fabbri LM. Recent trends in lung cancer and its association with COPD: An analysis using the UK GP research database. *Prim Care Respir J.* 2010;19(1):57–61.
97. Rodríguez LAG, Wallander M-A, Martín-Merino E, Johansson S. Heart failure, myocardial infarction, lung cancer and death in COPD patients: a UK primary care study. *Respir Med.* 2010;104(11):1691–9.
98. Houghton a M. Mechanistic links between COPD and lung cancer. *Nat Rev Cancer.* 2013;13(4):233–45.
99. Henschke CI. International early lung cancer action program: protocol. *Cornell Univ.* 2003;1–11.
100. De Torres JP, Bastarrika G, Wisnivesky JP, Alcaide AB, Campo A, Seijo LM, et al. Assessing the relationship between lung cancer risk and emphysema detected on low-dose CT of the chest. *Chest.* 2007;132(6):1932–8.
101. Gonzalez J, Marín M, Sánchez-Salcedo P, Zulueta JJ. Lung cancer screening in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Transl Med.* 2016;4(8):160–160.
102. Wiggins J, Strickland B, Turner-Warwick M. Combined cryptogenic fibrosing alveolitis and emphysema : the value of high resolution computed tomography in assessment. *Respir Med.* 1990;84(1990):365–9.
103. Papis S, Triantafillidou C, Manali E, Kolilekas L, Baou K, Kagouridis K, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Expert Rev. Respir. Med.* 7(1), 19–32 (2013)
104. Cottin V, Nunes H, Brillet PY, Delaval P, Devouassaoux G, Tillie-Leblond I, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: A distinct underrecognised entity. *Eur Respir J.* 2005;26(4):586–93.
105. Kitaguchi Y, Fujimoto K, Hanaoka M, Kawakami S, Honda T, Kubo K. Clinical characteristics of combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Respirology.* 2010;15(2):265–71.
106. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J.* 2008;32(4):962–9.
107. Agusti A, Calverley PMA, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas D a, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res.* 2010;11(3):122.

108. Barr RG, Celli BR, Mannino DM et al. Comorbidities, patient knowledge, and disease management in a national sample of patients with COPD. *Am J Med.* 2009;122(4):348–55.
109. Kim J, Lee JH, Kim Y, Kim K, Oh Y-M, Yoo KH, et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and gastroesophageal reflux disease: a national cross-sectional cohort study. *BMC Pulm Med.* 2013;13(1):51.
110. Feary JR, Rodrigues LC, Smith CJ, Hubbard RB, Gibson JE. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care. *Thorax.* 2010;65(11):956–62.
111. Lipovec NC, Beijers RJHCG, van den Borst B, Doehner W, Lainscak M, Schols AMWJ. The Prevalence of Metabolic Syndrome In Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis.* 2016;2555(February):1–8.
112. García-Olmos L, Alberquilla A, Ayala V, García-Sagredo P, Morales L, Carmona M, et al. Comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease in family practice: a cross sectional study. *BMC Fam Pract.* 2013;14:11.
113. Díez-Manglano J, Barquero-Romero J, Almagro P, Cabrera FJ, López García F, Montero L, et al. COPD patients with and without metabolic syndrome: Clinical and functional differences. *Intern Emerg Med.* 2014;9(4):419–25.
114. McNamara RJ, McKeough ZJ, McKenzie DK, Alison JA. Physical comorbidities affect physical activity in chronic obstructive pulmonary disease: A prospective cohort study. *Respirology.* 2014;19(6):866–72.
115. Vozoris NT, O'Donnell DE. Prevalence, risk factors, activity limitation and health care utilization of an obese, population-based sample with chronic obstructive pulmonary disease. *Can Respir J.* 2012;19(3):e18–24.
116. Küpeli E, Ulubay G, Ulasli SS, Sahin T, Erayman Z, Gürsoy A. Metabolic Syndrome is associated with increased risk of acute exacerbation of COPD: A preliminary study. *Endocrine.* 2010;38(1):76–82.
117. Cao C, Wang R, Wang J, Bunjhoo H, Xu Y, Xiong W. Body mass index and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis. *PLoS One.* 2012;7(8).
118. Watson L, Vonk JM, Löfdahl CG, Pride NB, Pauwels RA, Laitinen LA, et al. Predictors of lung function and its decline in mild to moderate COPD in association with gender: Results from the Euroscop study. *Respir Med.* 2006;100(4):746–53.
119. Graat-Verboom L, Wouters EFM, Smeen FWJM, Van Den Borne BEEM, Lunde R, Spruit MA. Current status of research on osteoporosis in COPD: A systematic review. *Eur Respir J.* 2009;34(1):209–18.
120. Jørgensen NR, Schwarz P, Holme I, Henriksen BM, Petersen LJ, Backer V. The prevalence of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease-A cross sectional study. *Respir Med.* 2007;101(1):177–85.
121. Ferguson GT, Calverley PMA, Anderson JA, Jenkins CR, Jones PW, Willits LR, et al. Prevalence and progression of osteoporosis in patients with COPD: Results from the towards a revolution in COPD health study. *Chest.* 2009;136(6):1456–65.
122. Eisner MD, Blanc PD, Sidney S, Yelin EH, Lathon P V, Katz PP, et al. Body



- composition and functional limitation in COPD. *Respir Res.* 2007;8:7.
123. Biskobing DM. Copd and osteoporosis. *Chest.* 2002;121(2):609–20.
  124. Jaramillo JD, Wilson C, Stinson DJ, Lynch DA, Bowler RP, Lutz S, et al. Reduced bone density and vertebral fractures in smokers. Men and COPD patients at increased risk. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12(5):648–56.
  125. Romme E a PM, Rutten EP a, Smeenk FWJM, Spruit M a, Menheere PPC a, Wouters EFM. Vitamin D status is associated with bone mineral density and functional exercise capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Med.* 2013;45(1):91–6.
  126. Graat-Verboom L, Spruit MA, van den Borne BEEM, Smeenk FWJM, Martens EJ, Lunde R, et al. Correlates of osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease: An underestimated systemic component. *Respir Med.* 2009;103(8):1143–51.
  127. Bai P, Sun Y, Jin J, Hou J, Li R, Zhang Q, et al. Disturbance of the OPG/RANK/RANKL pathway and systemic inflammation in COPD patients with emphysema and osteoporosis. *Respir Res.* 2011;12(1):157.
  128. Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2000;343(26):1902–9.
  129. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(3):308–28
  130. Casanova C, Baudet JS, del Valle Velasco M, Martin JM, Aguirre-Jaime A, Pablo de Torres J, et al. Increased gastro-oesophageal reflux disease in patients with severe COPD. *Eur Respir J.* 2004;23(6):841–5.
  131. Rascon-Aguilar IE, Pamer M, Wludyka P, Cury J, Coultas D, Lambiase LR, et al. Role of gastroesophageal reflux symptoms in exacerbations of COPD. *Chest.* 2006;130(4):1096–101.
  132. Ingebrigtsen TS, Marott JL, Vestbo J, Nordestgaard BG, Hallas J, Lange P. Gastro-esophageal reflux disease and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Off J Asian Pacific Soc od Respirol.* 2015;20(1):101–7.
  133. Terada K, Muro S, Sato S, Ohara T, Haruna a, Marumo S, et al. Impact of gastro-oesophageal reflux disease symptoms on COPD exacerbation. *Thorax.* 2008;63(11):951–5.
  134. Donaldson GC, Müllerova H, Locantore N, Hurst JR, Calverley PMA, Vestbo J, et al. Factors associated with change in exacerbation frequency in COPD. *Respir Res.* 2013;14:79.
  135. Hurst, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Mullerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2010;363:1128-38
  136. Rogha M, Behravesh B, Pourmoghaddas Z. Association of Gastroesophageal Reflux Disease Symptoms with Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ournal Gastrointest Liver Dis.* 2010;19(3):253–6.
  137. Siva R, Birring SS, Berry M, Rowbottom A, Pavord ID. Peptic ulceration, *Helicobacter pylori* seropositivity and chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology.* 2013;18(4):728–31.
  138. Almagro P, López García F, Cabrera FJ, Montero L, Morchón D, Díez J, et al.

- Estudio de las comorbilidades en pacientes hospitalizados por descompensación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica atendidos en los servicios de Medicina Interna. Estudio ECCO. *Rev Clin Esp.* 2010;210(3):101–108
139. de Miguel Díez J, García TG, Maestu LP. Comorbilidades de la EPOC. *Arch Bronconeumol.* 2010;46(SUPPL.11):20–5.
  140. Almagro P, López F, Cabrera FJ, Portillo J, Fernández-Ruiz M, Zubillaga E, et al. Comorbilidades en pacientes hospitalizados por enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Análisis comparativo de los estudios ECCO y ESMI. *Rev Clin Esp.* 2012;212(6):281–6.
  141. Díez Manglano J, Bernabeu-Wittel M, Escalera-Zalvide A, Sánchez-Ledesma M, Mora-Rufete A, Nieto-Martín D, et al. Comorbilidad, discapacidad y mortalidad en pacientes pluripatológicos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Rev Clin Esp.* 2011;211(10):504–10.
  142. Chandra D, Stamm JA, Palevsky PM, Leader JK, Fuhrman CR, Zhang Y, et al. The relationship between pulmonary emphysema and kidney function in smokers. *Chest.* 2012;142(3):655–62.
  143. Celli BR, MacNee W, Agusti A, Anzueto A, Berg B, Buist AS, et al. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: A summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J.* 2004;23(6):932–46.
  144. O'Donnell DE, Aaron S, Bourbeau J, Hernandez P, Marciniuk DD, Balter M, et al. Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease - 2007 update. *Can Respir J.* 2007;14 Suppl B(September):5B–32B.
  145. Peces-Barba G, Albert Barberà J, Agustí À, Casanova C, Casas A, Luis Izquierdo J, et al. Guía clínica SEPAR-ALAT de diagnóstico y tratamiento de la EPOC. *Arch Bronconeumol.* 2008;44(5):271–81.
  146. Bernabeu-Wittel M, Formiga F, Ollero-Baturone M. A new prognostic index centered on polypathological patients. the profund index. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci.* 2011;66 A(12):1393–4.
  147. Wang L, Hao K, Yang T, Wang C. Role of the lung microbiome in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Chin Med J (Engl).* 2017;130(17):2107–11.
  148. Sethi S, Murphy TF. Infection in the Pathogenesis and Course of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med.* 2008;359(22):2355–65.
  149. Sze MA, Hogg JC, Sin DD. Bacterial microbiome of lungs in COPD. *Int J COPD.* 2014;9:229–38.
  150. Wang Z, Bafadhel M, Haldar K, Spivak A, Mayhew D, Miller BE, et al. Lung microbiome dynamics in COPD exacerbations. *Eur Respir J.* 2016;47(4):1082–92.
  151. Gardner SP. Aspergillosis. *N Engl J Med.* 2009;360:1870–84.
  152. Máiz L, Vendrell M, Oliveira C, Girón R, Nieto R, Martínez-García MÁ. Prevalence and factors associated with isolation of aspergillus and candida from sputum in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respiration.* 2015;89(5):396–403.
  153. Liu JC, Modha DE, Gaillard EA. What is the clinical significance of filamentous fungi positive sputum cultures in patients with cystic fibrosis? *J Cyst Fibros.*

- 2013;12(3):187–93.
154. Mammen MJ, Sethi S. COPD and the microbiome. *Respirology*. 2016;21(4):590–9.
  155. Dy R, Sethi S. The lung microbiome and exacerbations of COPD. *Curr Opin Pulm Med*. 2016;22(3):196–202.
  156. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2095–128.
  157. Ford ES. Trends in mortality from COPD among adults in the United States. *Chest*. 2015;148(4):962–70.
  158. López-Campos JL, Tan W, Soriano JB. Global burden of COPD. *Respirology*. 2016;21(1):14–23.
  159. Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, Calverley PMA, Celli BR, Crim C, et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 1817–26.
  160. Divo MJ, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata VM, De-Torres JP, Zulueta JJ, et al. COPD comorbidities network. *Eur Respir J*. 2015;46(46):591–2.
  161. Almagro P, Cabrera FJ, Diez-Manglano J, Boixeda R, Recio J, Mercade J, et al. Comorbidity and short-term prognosis in hospitalised COPD patients: The ESMI study. *Eur Respir J*. 2015;46(3):850–3.
  162. Almagro P, Cabrera FJ, Diez J, Boixeda R, Alonso Ortiz MB, Murio C, et al. Comorbidities and short-term prognosis in patients hospitalized for acute exacerbation of COPD: The EPOC en servicios de medicina interna (ESMI) study. *Chest*. 2012;142(5):1126–33.
  163. Celli B, Cote C, Marin J, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez R, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350(10):1005–12.
  164. Celli BR, Cote CG, Lareau SC, Meek PM. Predictors of Survival in COPD: More than Just the FEV1. *Respir Med*. 2008;102(SUPPL. 1): S27–S35.
  165. Cho KH, Kim YS, Nam CM, Kim TH, Kim SJ, Han KT, et al. The Association between Continuity of Care and All-Cause Mortality in Patients with Newly Diagnosed Obstructive Pulmonary Disease: A Population-Based Retrospective Cohort Study, 2005–2012. *PLoS One*. 2015;10(11):e0141465.
  166. Almagro P, Soriano JB, Cabrera FJ, Boixeda R, Alonso-Ortiz MB, Barreiro B, et al. Short- and Medium-term Prognosis in Patients Hospitalized for COPD Exacerbation: The CODEX Index. *Chest*. 2014;145(5):972–80.
  167. Woodruff PG, Barr RG, Bleeker E, Christenson SA, Couper D, Curtis JL, et al. Clinical Significance of Symptoms in Smokers with Preserved Pulmonary Function. *N Engl J Med*. 2016;374(19):1811–21.
  168. Regan EA, Lynch DA, Curran-everett D, Jeffrey L, Austin JHM, Grenier PA, et al. Genetic Epidemiology of COPD (COPDGene) Study Design. *COPD* . 2010 February ; 7(1): 32–43.
  169. Stern DA, Morgan WJ, Wright AL, Guerra S, Martinez FD, Fernando D. Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non-

- selective longitudinal cohort study. *Lancet*. 2007;370(9589):758–64.
170. Lawlor DA. Association of birth weight with adult lung function: findings from the British Women's Heart and Health Study and a meta-analysis. *Thorax*. 2005;60(10):851–8.
  171. Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD, Yates JC, Agusti A, Bakke P, et al. Changes in Forced Expiratory Volume in 1 Second over Time in COPD. *N Engl J Med*. 2011;365(13):1184–92.
  172. Burge PS, Calverley PMA, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK, et al. 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(7245):27–34.
  173. Vestbo J, Calverley P, Celli B, Ferguson G, Jenkins C, Jones P, et al. The TORCH (TOwards a Revolution in COPD Health) survival study protocol. *Eur Respir J*. 2004;24(2):206–10.
  174. Han MK, Agusti A, Calverley PM, Celli BR, Criner G, Curtis JL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: The future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(5):598–604.
  175. Cosío BG, Soriano JB, López-Campos JL, Calle-Rubio M, Soler-Cataluña JJ, De-Torres JP, et al. Defining the asthma-COPD overlap syndrome in a COPD Cohort. *Chest*. 2016;149(1):45–52.
  176. Ding B, Enstone A. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS): structured literature review and physician insights. *Expert Rev Respir Med*. 2016;10(3):363–71.
  177. Atsushi Nagai. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of COPD, 3rd edition. Tokyo. The Japanese Respiratory Society;2010.
  178. Soler-Cataluña JJ, Cosío B, Izquierdo JL, López-Campos JL, Marín JM, Agüero R, et al. Documento de consenso sobre el fenotipo mixto EPOC-asma en la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2012;48(9):331–7.
  179. Comité ejecutivo de la GEMA. GEMA 4.0 Guía Española Para El Manejo De Asma. Madrid. Luzán5;2015.
  180. Plaza V, Álvarez F, Calle M, Casanova C, Cosío BG, López-Viña A, et al. Consenso sobre el solapamiento de asma y EPOC (ACO) entre la Guía española de la EPOC (GesEPOC) y la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA). *Arch Bronconeumol*. 2017;(xx). Article in press.
  181. Hardin M, Silverman EK, Barr RG, Hansel NN, Schroeder JD, Make BJ, et al. The clinical features of the overlap between COPD and asthma. *Respir Res*. 2011;12(1):127.
  182. Regan E a, Hokanson JE, Murphy JR, Lynch D a, Beaty TH, Curran-everett D, et al. Genetic Epidemiology of COPD (COPDGene) Study Design. *COPD* . 2010 February;7(1): 32–43
  183. Menezes AMB, De Oca MM, Pérez-Padilla R, Nadeau G, Wehrmeister FC, Lopez-Varela MV, et al. Increased risk of exacerbation and hospitalization in subjects with an overlap phenotype: COPD-Asthma. *Chest*. 2014;145(2):297–304.
  184. E.D. Bateman, S.S. Hurd, P.J. Barnes, J. Bousquet, J.M. Drazen1 , M. FitzGerald et al. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. *Eur Respir J* 2008; 31: 143–178Gina. 2016;1–147.

185. Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Birring S, Green R, Siva R, et al. Sputum eosinophilia and the short term response to inhaled mometasone in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60(3):193–8.
186. Kitaguchi Y, Komatsu Y, Fujimoto K, Hanaoka M, Kubo K. Sputum eosinophilia can predict responsiveness to inhaled corticosteroid treatment in patients with overlap syndrome of COPD and asthma. *Int J COPD*. 2012;7:283–9.
187. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, Barnes NC, Pavord ID. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2015;3(6):435–42.
188. Miravittles M, Alvarez-Gutierrez FJ, Calle M, Casanova C, Cosio BG, López-Viña A, et al. Algorithm for identification of asthma–COPD overlap: consensus between the Spanish COPD and asthma guidelines. *Eur Respir J*. 2017;49(5):1700068.
189. Suzuki M, Makita H, Konno S, Shimizu K, Kimura H, Kimura H, et al. Asthma-like features and clinical course of chronic obstructive pulmonary disease: An analysis from the hokkaido COPD cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(11):1358–65.
190. Wurst KE, Kelly-Reif K, Bushnell GA, Pascoe S, Barnes N. Understanding asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. *Respir Med*. 2016;110:1–11.
191. Han MK, Kazerooni EA, Lynch DA, Liu LX, Murray S, Curtis JL, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations in the COPDGene Study: Associated Radiologic Phenotypes. *Radiology*. 2011;261(1):274–82.
192. Nishimura M, Makita H, Nagai K, Konno S, Nasuhara Y, Hasegawa M, et al. Annual change in pulmonary function and clinical phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(1):44–52.
193. Miravittles M. Cough and sputum production as risk factors for poor outcomes in patients with COPD. *Respir Med*. 2011;105(8):1118–28.
194. Montes De Oca M, Halbert RJ, Lopez MV, Perez-Padilla R, Tálamo C, Moreno D, et al. The chronic bronchitis phenotype in subjects with and without COPD: The PLATINO study. *Eur Respir J*. 2012;40(1):28–36.
195. Kim V, Han MK, Vance GB, Make BJ, Newell JD, Hokanson JE, et al. The chronic bronchitic phenotype of COPD: An analysis of the COPDGene study. *Chest*. 2011;140(3):626–33.
196. Patel IS, Vlahos I, Wilkinson TMA, Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Wilks M, et al. Bronchiectasis, exacerbation indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(4):400–7.
197. Martínez-García MÁ, Soler-Cataluña JJ, Sanz YD, Serra PC, Lerma MA, Vicente JB, et al. Factors associated with bronchiectasis in patients with COPD. *Chest*. 2011;140(5):1130–7.
198. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Antonio Quintano J, et al. Spanish Guideline for COPD (GesEPOC). Update 2014. *Arch Bronconeumol*. 2014;50(S1):1–16.
199. Calle Rubio M, Alcazar-Navarrete B, Soriano JB, Soler-Cataluña JJ, Rodríguez González-Moro JM, Fuentes Ferrer ME, et al. Clinical audit of COPD in

- outpatient respiratory clinics in Spain: The EPOCONSUL study. *Int J COPD*. 2017;12:417–26.
200. Miravittles M, Vogelmeier C, Roche N, Halpin D, Cardoso J, Chuchalin AG, et al. A review of national guidelines for management of COPD in Europe. *Eur Respir J*. 2016;47(2):625–37.
  201. Koblizek V, Chlumsky J, Zindr V, Neumannova K, Zatloukal J, Zak J, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: official diagnosis and treatment guidelines of the Czech Pneumological and Phthisiological Society; a novel phenotypic approach to COPD with patient-oriented care. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2013 Jun;157(2):189–201.
  202. Kankaanranta H, Harju T, Kilpeläinen M, Mazur W, Lehto JT, Katajisto M, et al. Diagnosis and pharmacotherapy of stable chronic obstructive pulmonary disease: The finnish guidelines. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2015;116(4):291–307.
  203. Koblizek V, Milenkovic B, Barczyk A, Tkacova R, Somfay A, Zykov K, et al. Phenotypes of COPD patients with a smoking history in Central and Eastern Europe: the POPE Study. *Eur Respir J*. 2017;49(5):1601446.
  204. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MÁ, Sánchez LS, Tordera MP, Sánchez PR. Severe exacerbations and BODE index: Two independent risk factors for death in male COPD patients. *Respir Med*. 2009;103(5):692–9.
  205. Almagro P, Soriano JB, Cabrera FJ, Boixeda R, Alonso-Ortiz MB, Barreiro B, et al. Short- and Medium-term Prognosis in Patients Hospitalized for COPD Exacerbation: The CODEX Index. *Chest*. 2014;145(5):972–80.
  206. C. Marcos-Fosch, J. Recio-Iglesias. CODEX: un índice pronóstico para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en medicina interna CODEX: A Prognostic Index for chronic obstructive pulmonary disease in Internal Medicine. *Rev Clínica Española*. 2015;215(8):449–50.
  207. Navarro A, Costa R, Rodríguez-Carballeira M, Yun S, Lapuente A, et al. Valoración pronóstica de mortalidad y hospitalizaciones en pacientes ambulatorios con EPOC avanzada. Utilidad del índice CODEX. *Rev Clínica Española*. 2015;215(8):431–8.
  208. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J*. 2009;34(3):648–54.
  209. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1999;54(7):581–6.
  210. Alcázar Navarrete B, Casanova C, Miravittles M, de Lucas P, Riesco JA, Rodríguez González-Moro JM. Documento de consenso «Uso adecuado de los corticoides inhalados en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica». *Arch Bronconeumol*. 2015;51(4):193–8.
  211. Jefatura del Estado. 23750 LEY ORGÁNICA 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. *Boe*. 1999;298:43088–99.
  212. Beasley V, Joshi P V, Singanayagam A, Molyneaux PL, Johnston SL, Mallia P. Lung microbiology and exacerbations in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012 Jan;7:555–69.

213. Matkovic Z, Miravittles M. Chronic bronchial infection in COPD. Is there an infective phenotype? *Respir Med*. 2013 Jan;107(1):10–22.
214. Normativa sobre la espirometría (revisión 2013). *SEPAR* 2013;63: 978–84
215. Escarrabill J, Roger N, Burgos F, Giner J, Molins A, Tresserras R. Diseño de un programa de formación básico para conseguir espirometrías de calidad. *Educ Med*. 2012;15(2):103–7.
216. Salas T, Rubies C, Gallego C, Muñoz P, Burgos F, Escarrabill J. Requerimientos técnicos de los espirómetros en la estrategia para garantizar el acceso a una espirometría de calidad. *Arch Bronconeumol*. 2011;47(9):466–9.
217. Trabajo G De, Task DG. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) - Guía Española de la EPOC (GesEPOC). *Arch Bronconeumol*. 2012;48(Supl 1):2–58.
218. Izquierdo Alonso JL, Rodríguez González-Moro JM, de Lucas Ramos P, Martín Centeno A, Gobartt Vázquez E. ¿Ha cambiado el manejo de la EPOC en España? Resultados de un estudio multicéntrico comunitario (VICE). *Rev Clínica Española*. 2008;208(1):18–25.
219. Izquierdo JL, Martín A, de Lucas P, Rodríguez-González-Moro JM, Almonacid C, Paravisini A. Misdiagnosis of patients receiving inhaled therapies in primary care. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2010;5:241–9.
220. Miravittles M, Brosa M, Velasco M, Crespo C, Gobartt E, Diaz S, et al. An economic analysis of pharmacological treatment of COPD in Spain. *Respir Med*. 2009;103(5):714–21.
221. Miravittles M, Soriano JB, Ancochea J, Muñoz L, Duran-Tauleria E, Sánchez G, et al. Characterisation of the overlap COPD-asthma phenotype. Focus on physical activity and health status. *Respir Med*. 2013 Jul;107(7):1053–60.
222. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2010;363(12):1128–38.
223. Mercado N, Ito K, Barnes PJ. Accelerated ageing of the lung in COPD: new concepts. *Thorax*. 2015;70(5):482–9.
224. Stanojevic S, Wade A, Stocks J, Hankinson J, Coates AL, Pan H, et al. Reference ranges for spirometry across all ages: A new approach. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(3):253–60.
225. Lavreys L, Baeten JM, Panteleeff DD, Richardson BA, McClelland RS, Mandaliya K, et al. *Research Letters*. *Aids*. 2006;(Table 2):2389–98.
226. Catalunya G. Llei orgànica de protecció de dades de caràcter personal. *Dep Justícia*. 2011;BOE nº 298:1–27.
227. Lahousse L, Niemeijer MN, Van Den Berg ME, Rijnbeek PR, Joos GF, Hofman A, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and sudden cardiac death: The Rotterdam study. *Eur Heart J*. 2015;36(27):1754–61.
228. Cosio BG, Soriano JB, López-Campos JL, Calle M, Soler JJ, De-Torres JP, et al. Distribution and outcomes of a phenotype-based approach to guide COPD management: Results from the CHAIN cohort. *PLoS One*. 2016;11(9):1–15.
229. Miravittles M, Barrecheguren M, Romain-Rodríguez M. Frequency and characteristics of different clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary

- disease. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19(8):992–8.
230. Barrecheguren M, Esquinas C, Miravittles M. The asthma–chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS). *Curr Opin Pulm Med*. 2015;21(1):74–9.
  231. Alshabanat A, Zafari Z, Albanyan O, Dairi M, FitzGerald JM. Asthma and COPD overlap syndrome (ACOS): A systematic review and meta analysis. *PLoS One*. 2015;10(9):1–15.
  232. Nielsen M, Bårnes CB, Ulrik CS. Clinical characteristics of the asthma-COPD overlap syndrome--a systematic review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10(1):1443–54.
  233. Izquierdo-Alonso JL, Rodríguez-GonzálezMoro JM, De Lucas-Ramos P, Unzueta I, Ribera X, Antón E, et al. Prevalence and characteristics of three clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med*. 2013;107(5):724–31.
  234. Van Boven JFM, Román-Rodríguez M, Palmer JF, Toledo-Pons N, Cosío BG, Soriano JB. Comorbidity, pattern, and impact of asthma-COPD overlap syndrome in real life. *Chest*. 2016;149(4):1011–20.
  235. Watz H, Tetzlaff K, Wouters EFM, Kirsten A, Magnussen H, Rodríguez-Roisin R, et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: A post-hoc analysis of the WISDOM trial. *Lancet Respir Med*. 2016;4(5):390–8.
  236. Couillard S, Larivée P, Courteau J, Vanasse A. Eosinophils in COPD Exacerbations Are Associated With Increased Readmissions. *Chest*. 2017;151(2):366–73.
  237. Barnes NC, Sharma R, Lettis S, Calverley PMA. Blood eosinophils as a marker of response to inhaled corticosteroids in COPD. *Eur Respir J*. 2016;47(5):1374–82.
  238. Balóira Villar A, Pallarés Sanmartín A. Chronic obstructive pulmonary disease with Eosinophilia, an Emerging Phenotype? *Arch Bronconeumol*. 2016;52(4):177–8.
  239. Celli B. Is the Blood Eosinophil Count a Useful Biomarker in COPD? The devil is in the Details! *Arch Bronconeumol*. 2017; In press (xx):10–1.
  240. Bafadhel M, Pavord ID, Russell REK. Eosinophils in COPD: Just another biomarker? *Lancet Respir Med*. 2017;2600(17):1–12.
  241. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373–83.
  242. Magnussen H, Disse B, Rodríguez-Roisin R, Kirsten A, Watz H, Tetzlaff K, et al. Withdrawal of Inhaled Glucocorticoids and Exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2014;371(14):1285–94.
  243. Welte T. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of pneumonia. *Lancet*. 2009;374(9691):668–70.
  244. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, Vestbo J, Roche N, Ayers RT, et al. Indacaterol–Glycopyrronium versus Salmeterol–Fluticasone for COPD. *N Engl J Med*. 2016;374(23):2222–34
  245. Underhill D. The mycobiota: interactions between commensal fungi and the host



- immune system. *Nat Rev Immunol*. 2014;14(6):405–416.
246. Shahi M, Ayatollahi Mousavi SA, Nabili M, Aliyali M, Khodavaisy S, Badali H. *Aspergillus* colonization in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Med Mycol*. 2015; 1(3):45-51. DOI:
  247. Murphy TF. *Pseudomonas aeruginosa* in adults with chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2009;15(2):138–42.
  248. Monsó E, Garcia-Aymerich J, Soler N, Farrero E, Felez MA, Antó JM, et al. Bacterial infection in exacerbated COPD with changes in sputum characteristics. *Epidemiol Infect*. 2003;131(1):799–804.
  249. Garcia-Vidal C, Almagro P, Romaní V, Rodríguez-Carballeira M, Cuchi E, Canales L, et al. *Pseudomonas aeruginosa* in patients hospitalised for COPD exacerbation: A prospective study. *Eur Respir J*. 2009;34(5):1072–8.
  250. Almagro P, Salvad M, Garcia-Vidal C, Rodríguez-Carballeira M, Cuchi E, Torres J, et al. *Pseudomonas aeruginosa* and mortality after hospital admission for chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 2012;84(1):36–43.
  251. Angrill J, Agustí C, de Celis R, Rañó a, Gonzalez J, Solé T, et al. Bacterial colonisation in patients with bronchiectasis: microbiological pattern and risk factors. *Thorax*. 2002;57(1):15–9.
  252. Pasteur M c. an Investigatino Into Causative Factors Ni Patients With Bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:1277–84.
  253. Huerta A, Soler N, Esperatti M, Guerrero M, Menendez R, Gimeno A, et al. Importance of *Aspergillus* spp. isolation in Acute exacerbations of severe COPD: prevalence, factors and follow-up: the FUNGI-COPD study. *Respir Res*. 2014;15:17.
  254. Domingo-Salvany A, Lamarca R, Ferrer M, Garcia-Aymerich J, Alonso J, Félez M, et al. Health-related quality of life and mortality in male patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(5):680–5.
  255. Solanes I, Casan P, Sangenis M, Calaf N, Giraldo B, Güell R. Factores de riesgo de mortalidad en la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2007;43(8):445–9.
  256. Ries a L, Kaplan RM, Limberg TM, Prewitt LM. Effects of pulmonary rehabilitation on physiologic and psychosocial outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*. 1995;122(11):823–32.
  257. Moreno A, Montón C, Belmonte Y, Gallego M, Pomares X, Real J. Causas de muerte en pacientes con EPOC grave. Factores pronósticos. *Arch Bronconeumol*. 2009;45(4):181–6.
  258. Martinez FJ, Foster G, Curtis JL, Criner G, Weinmann G, Fishman A et al. Predictors of mortality in patients with emphysema and severe airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:1326–34.
  259. Peter M.A. Calverley, M.D., Julie A. Anderson, M.A., Bartolome Celli, M.D., Gary T. Ferguson, M.D., Christine Jenkins, M.D., Paul W. Jones, M.D et al. Salmeterol and Fluticasone Propionate and Survival in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2007;356:775-89.



# 16 Annexes

## Annex 1

Su nombre:

Fecha actual:



### ¿Cómo es la EPOC que padece? Realización del COPD Assessment Test™ (CAT)

Este cuestionario les ayudará a usted y al profesional sanitario encargado de tratarle a medir el impacto que la EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) está teniendo en su bienestar y su vida diaria. Sus respuestas y la puntuación de la prueba pueden ser utilizadas por usted y por el profesional sanitario encargado de tratarle para ayudar a mejorar el manejo de la EPOC y obtener el máximo beneficio del tratamiento.

Para cada uno de los siguientes enunciados, ponga una X en la casilla que mejor describa su estado actual. Asegúrese de seleccionar una sola respuesta para cada pregunta.

**Ejemplo:** Estoy muy contento  0  1  2  3  4  5 Estoy muy triste

			PUNTUACIÓN
Nunca toso	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Siempre estoy tosiendo	<input type="text"/>
No tengo flema (mucosidad) en el pecho	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Tengo el pecho completamente lleno de flema (mucosidad)	<input type="text"/>
No siento ninguna opresión en el pecho	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Siento mucha opresión en el pecho	<input type="text"/>
Cuando subo una pendiente o un tramo de escaleras, no me falta el aire	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Cuando subo una pendiente o un tramo de escaleras, me falta mucho el aire	<input type="text"/>
No me siento limitado para realizar actividades domésticas	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Me siento muy limitado para realizar actividades domésticas	<input type="text"/>
Me siento seguro al salir de casa a pesar de la afección pulmonar que padezco	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	No me siento nada seguro al salir de casa debido a la afección pulmonar que padezco	<input type="text"/>
Duermo sin problemas	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Tengo problemas para dormir debido a la afección pulmonar que padezco	<input type="text"/>
Tengo mucha energía	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	No tengo ninguna energía	<input type="text"/>
			<b>PUNTUACIÓN TOTAL</b> <input type="text"/>

El cuestionario de evaluación de la EPOC CAT y su logotipo es una marca registrada del grupo de compañías GlaxoSmithKline.  
 © 2009 Grupo de compañías GlaxoSmithKline. Reservados todos los derechos.  
 Last Updated: February 26, 2012

## Annex2

<b>GRAU</b>	<b>DIFICULTAT RESPIRATÒRIA</b>
<b>0</b>	Sense dispnea, excepte realitzar exercici intens
<b>1</b>	Dispnea al caminar ràpid o al pujar una pendent poc pronunciada
<b>2</b>	Incapacitat de mantenir el pas d'altre gent de la mateixa edat, degut a la dificultat respiratòria o la necessitat de parar-se a descansar al caminar en pla seguint el propi pas
<b>3</b>	Necessitat de parar-se a descansar al caminar uns 100 metres o als pocs minuts de caminar en pla
<b>4</b>	La dispnea impedeix al pacient sortir de casa o apareix amb activitats com vestir-se o desvestir-se

### Annex 3

#### Patologies descrites per l'ICH:

- **Infart de miocardi:** hi ha d'haver evidència a la història clínica de què el pacient fou ingressat per aquest motiu, o bé evidències de què hi varen haver canvis en ECG o positivitats d'enzims de necrosi miocàrdica (història de IAM mèdicament documentat).
- **Insuficiència cardíaca:** hi ha d'haver història de dispnea d'esforç i/o signes d'insuficiència cardíaca a l'exploració física que milloraren amb tractament diürètic o vasodilatadors. Els pacients que estan amb aquests tractaments, però no hi hagi constància que varen presentar millora clínica dels símptomes i/o signes, no s'inclouran com a tals.
- **Malaltia arterial perifèrica:** inclou claudicació intermitent, intervinguts de *bypass* arterial perifèric, isquèmia arterial aguda i aquells amb aneurisma d'aorta (toràcica o abdominal) de > 6cm de diàmetre.
- **Malaltia cerebrovascular:** pacients amb AVC amb mínimes seqüeles o AVC transitori. Excepte hemiplegia.
- **Demència:** pacients amb evidència a la història clínica de deteriorament cognitiu crònic.
- **Malaltia respiratòria crònica:** hi ha d'haver evidència a la història clínica, a l'exploració física i a nivell d'exploracions complementàries de qualsevol malaltia respiratòria crònica; inclou MPOC i asma.
- **Malaltia del teixit connectiu:** inclou lupus eritematós sistèmic, polimiositis, malaltia mixta del teixit connectiu, polimiàlgia reumàtica, arteritis de cèl·lules gegants i artritis reumatoide.
- **Úlcus gastroduodenal:** inclou aquells pacients que han rebut tractament per úlcus i aquells amb història de sagnat per úlceres.

- **Hepatopatia crònica lleu:** sense evidència d'hipertensió portal, inclou pacients amb hepatitis crònica.
- **Diabetes (sense complicacions):** inclou als pacients tractats amb insulina o hipoglucemians orals, però sense complicacions tardanes. No s'inclouen els pacients en tractament dietètic.
- **Hemiplegia:** evidència d'hemiplegia o paraplegia com a conseqüència d'un AVC o altra condició.
- **Insuficiència renal crònica moderada/severa:** inclou pacients en programa d'hemodiàlisi, trasplantats renals o sd urèmic; o bé amb creatinines > 3mg/dL (265 mmol/L) objectivades de forma repetida i mantinguda.
- **Diabetes amb lesió sobre òrgan diana:** evidència de retinopatia, neuropatia o nefropatia, s'inclouen també antecedents de cetoacidosi o descompensació hiperosmolar.
- **Tumor o neoplàsia sòlida:** inclou pacients amb càncer, però sense metàstasi documentades. Exclou el càncer de pell no melanomatos i carcinoma de cèrvix in situ.
- **Leucèmia:** inclou leucèmia mieloide crònica, leucèmia limfàtica crònica, policitemia vera, altres leucèmies cròniques i totes les leucèmies agudes.
- **Limfoma:** inclou tots els limfomes, Waldstrom i mieloma.
- **Hepatopatia crònica moderada/severa:** amb evidència d'hipertensió portal (ascites, varius esofàgiques o encefalopatia).
- **Tumor o neoplàsia sòlida amb metàstasi**
- **Sida:** exclou portadors asimptomàtics

### Altres patologies estudiades:

- **Hipertensió arterial:** elevació persistent de la pressió arterial per sobre dels valors establerts com normals per consens; fixats en 140 mmHg per a la sistòlica i 90 mmHg per la diastòlica.
  
- **Fibril·lació auricular:** una de les arítmies cardíques més freqüents amb elevada morbimortalitat, caracteritzada per despolaritzacions atrials desorganitzades amb pèrdua de contracció atrial efectiva. Elèctricament es caracteritzen per la pèrdua de les ones "P" amb el consegüent traç irregular en el ritme ventricular.

## **Annex 4**

Publicació que conforma el cos de la Tesi

Medicina respiratoria 2017, 10 (2): 49-57

# Estudio EPOC: Clasificación fenotípica y comorbilidades de una población hospitalaria

O. MASCARÓ CAVALLER<sup>1</sup>, J. SERRA BATLLES<sup>2</sup>, P. ROURA POCH<sup>3</sup>, G. LUCCHETTI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Interna. <sup>2</sup>Servicio de Neumología. <sup>3</sup>Servicio de Epidemiología. Hospital Universitario de Vic (Barcelona)

omascaro@chv.cat

## RESUMEN

La EPOC representa una de las patologías crónicas más prevalentes, que comporta un elevado impacto en los pacientes por su discapacidad y representa la tercera causa de mortalidad a nivel mundial.

Este trabajo tiene por objeto profundizar en el estudio de estos pacientes desde el ámbito hospitalario.

Presentamos uno de los primeros estudios poblacionales de pacientes con EPOC, centrado en el concepto de los nuevos fenotipos descrito por las guías españolas (GesEPOC 2014). El objetivo principal es valorar el fenotipo y la gravedad de estos pacientes que ingresan en nuestro Hospital Comarcal, así como su comorbilidad y su adecuación terapéutica en la práctica clínica.

De este estudio se desprende que el fenotipo más prevalente de nuestra población hospitalaria es el no agudizador, seguido de los fenotipos agudizadores. Respecto a la gravedad son los fenotipos agudizadores los que tienden a presentar mayor gravedad, en especial el agudizador enfisematoso.

Todos los fenotipos presentan repercusión en la calidad de vida y disnea significativa excepto el no agudizador.

Se constata una elevada carga de comorbilidad, especialmente en el fenotipo agudizador bronquítico crónico y el no agudizador, con una elevada prevalencia de pluripatología, así como en la mayoría, una buena adecuación terapéutica.

Palabras Clave: EPOC, Fenotipos, Comorbilidades



## **Annex 5**

### **Comunicacions relacionades amb la Tesi:**

- **“XXXVI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna” (Sevilla, 2015):**
  - ✓ “Estudio de la Mortalidad de la EPOC en un Hospital comarcal”
  - ✓ “Estudio EPOC: Clasificación fenotípica y comorbilidades de una población hospitalària”
  
- **“49º Congreso Nacional SEPAR” (Granada, 2016):**
  - ✓ “Estudio de la Mortalidad de la EPOC en un Hospital comarcal”
  - ✓ “Estudio EPOC: Clasificación fenotípica y comorbilidades de una población hospitalària”
  
- **“50º Congreso Nacional SEPAR” (Madrid, 2017):**
  - ✓ “EPOC: Fenotipos y comorbilidades de una población hospitalaria”
  
- **“XXXVIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna” (Madrid, 2017):**
  - ✓ “Colonización por *Aspergillus spp.* y *P. aureginosa* como factores de gravedad y pronóstico en EPOC grave”
  - ✓ “Estudio EPOC: neumopatía senil”

## **Annex 6**

### **Accessit Beca Bayés:**

- **Accèsit segon de la XV Beca Consultori Bayés en Ciències de la Salut pel Projecte de Tesi Doctoral:**

“Estudi MPOC: Classificació fenotípica i comorbiditats d’una població comarcal”. Setembre de 2014.