



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

**TESI DOCTORAL**

**ETIOLOGIA, EVOLUCIÓ I FACTORS PRONÒSTICS DE  
L'EXACERBACIÓ AGUDA DE LA MPOC EN UNA COHORT DE  
MALALTS INGRESSATS.**

**AUTOR**

RAMON BOIXEDA VIU

**DIRECTOR**

JOSEP ANTON CAPDEVILA  
MORELL

**TUTORA ACADÈMICA**

MARIA LUISA PEDRO-  
BOTET MONTOYA

**UAB**

**Universitat Autònoma  
de Barcelona**

PROGRAMA DE DOCTORAT DE MEDICINA

DEPARTAMENT DE MEDICINA

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

2016



## **0. PRESENTACIÓ DE LA TESI.**

En motiu de la convocatòria dels ajuts de la Fundació de la Marató de TV3 sobre patologia respiratòria (any 2003), des del nostre centre es va dissenyar un estudi per valorar l'impacte de l'etiologia vírica en les aguditzacions dels pacients amb malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC) que precisaven d'un ingrés hospitalari.

En aquell moment el diagnòstic antigènic i molecular de l'etiologia vírica de les infeccions respiratòries era exclusiu dels estudis de recerca. Per aquest motiu es va comptar amb l'ajuda d'un laboratori de virologia, gràcies a la col·laboració de la Dra. Núria Rabella del Departament de Microbiologia i Genètica de l'Hospital de Santa Creu i Sant Pau de Barcelona.

Amb l'oportunitat de poder valorar l'impacte real dels virus en la exacerbació de la MPOC, es va dissenyar un estudi de cohorts observacional i prospectiu per tal d'identificar pacients que ingressessin per una agudització infecciosa, pel que s'excloïen la resta de comorbiditats que podien causar una agudització com són altres causes de patologia pulmonar (pneumònia, tromboembolisme, pneumotòrax, etc) o de patologia extrapulmonar (insuficiència cardíaca).

L'anàlisi dels resultats va coincidir amb la pandèmia de grip A (H1N1), fet que va canviar de forma evident les tècniques de diagnòstic viral, essent actualment una pràctica clínica habitual durant les epidèmies de grip, amb la utilització de tècniques de PCR en casos de pneumònia greu en la majoria dels centres sanitaris del nostre territori.

Tot i que actualment s'ha convertit en pràctica habitual la determinació viral per PCR en les infeccions respiratòries, hem cregut necessari reportar els nostres resultats pioners en la matèria, a fi de donar un just retorn a l'Ajuda concedida per la Marató de TV3. La tesi que es presenta aprofita la cohort de pacients inclosos en l'estudi esmentat, aprofundint en la valoració de la importància dels marcadors biològics en el moment de l'ingrés, així com altres marcadors com a factor pronòstic en el seguiment posterior durant sis mesos de l'agudització; i la mortalitat en un seguiment de fins als 10 anys des de la inclusió a l'estudi.







## 00. AGRAÏMENTS

És indubtable la participació d'un enorme grup de persones en un treball com el que es presenta, i més tenint en compte que el treball de camp i l'anàlisi dels resultats s'han compaginat amb la feina assistencial.

Com he comentat anteriorment, el projecte neix en una convocatòria d'ajuts a la recerca de la Fundació de TV3, a qui volem agrair no només la seva confiança al nostre projecte sinó també a la oportunitat que ofereix als diferents grups de recerca, consolidats o no, a assolir els seus reptes en la investigació biomèdica.

Evidentment agrair la confiança, paciència i perseverança del director de tesi, al Dr. Josep Anton Capdevila. Primer com a Cap de Servei amb qui em vaig formar com a resident. En segon lloc, com a Director de Tesi per confiar en mi per liderar aquest projecte, i per la paciència per la tardança, però amb la perseverança del dia a dia. I en tercer lloc, i no menys important, en el seu mestratge en el desenvolupament de la recerca, amb importància dintre del món acadèmic i docent.

A tots als que han participat en aquest projecte: Dra. Núria Rabella del Departament de Microbiologia i Genètica de l'Hospital de Santa Creu i Sant Pau de Barcelona; Servei de Pneumologia de l'Hospital de Mataró, especialment al Dr. Xavier Vilà i la Dra. Laura Ovejero; Dra. Goretti Sauca del Servei de Microbiologia de l'Hospital de Mataró i la resta de personal del laboratori; Unitat de Recerca, especialment a la Elisabet Palomera; Agustí Viladot de la biblioteca; Dra. Maria Lluïsa Pedro-Botet per la tutorització del treball en aquest últim any, i molts d'altres...

Agrair al Servei de Medicina Interna de l'Hospital de Mataró el seu acompanyament en aquests anys de treball assistencial, però permetent la meva formació acadèmica i investigadora. En especial al meu tutor en el meu període com a metge intern resident, el Dr. Xavier Martínez. Però també a altres companys com la Dra. Montse Mauri, i als meus residents, en especial al Dr. Javier Fernández i la Dra. Maria Delgado.

En un període de treball tant llarg, en aquests moments d'escriptura, recordo amb emotivitat molts companys de l'Hospital de Mataró animant-me a acabar el meu procés de doctorat. M'he format com a resident en aquest hospital, com a metge internista, però amb gran càrrega investigadora i docent. Tots i a cadascú de vosaltres moltes gràcies, però destacant el Dr. Jordi Almirall, per la seva humilitat, però sobretot per la seva gran passió per la recerca, i pel treball investigador.

Agrair igualment l'acompanyament des del primer dia d'aquest projecte a la Vanessa Vicente, a qui vaig conèixer treballant amb aquest estudi, i amb qui he compartit la meva vida fins a l'actualitat. Gràcies per treballar amb mi al principi, gràcies per seguir amb mi, gràcies per la Laia i en Marc, i gràcies també per una part de l'anàlisi estadística.

Finalment, gràcies a la família i amics, per estar i per acompanyar. Gràcies mama per permetre'm arribar a on he arribat. Gràcies Mary i Quique per estar al meu costat tot i la distància. Gràcies papa, aquest és el meu llibre, el vas veure començar però no el vas poder veure acabar. Aquest llibre te'l dedico a tu!





## 01. ÍNDEX

01. ÍNDEX.....	pàgina 5.
02. ÍNDEX DE TAULES I FIGURES.....	pàgina 7.
03. ACRÒNIMS.....	pàgina 11.
1. INTRODUCCIÓ.....	pàgina 15.
1.1. LA MALALTIA PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÒNICA.....	pàgina 15.
1.2. EXACERBACIÓ AGUDA DE LA MPOC.....	pàgina 22.
1.3. ETIOLOGIA INFECCIOSA DE LES EA-MPOC.....	pàgina 26.
1.4. MÈTODES DIAGNÒSTICS DE L'ETIOLOGIA INFECCIOSA DE L' EA-MPOC.....	pàgina 34.
1.5. BIOMARCADORS EN L'EA-MPOC.....	pàgina 38.
1.6. TRACTAMENT DE LES EA-MPOC.....	pàgina 44.
1.7. IMPACTE DE LES EA-MPOC EN L'EVOLUCIÓ DE LA MALALTIA.....	pàgina 51.
1.8. FACTORS PRONÒSTICS DE LES EA-MPOC.....	pàgina 56.
1.9. MORTALITAT ASSOCIADA A LES EA-MPOC.....	pàgina 59.
1.10. JUSTIFICACIÓ DEL TREBALL.....	pàgina 67.
2. HIPÒTESIS I OBJECTIUS.....	pàgina 71.
3. METODOLOGIA.....	pàgina 73.
3.1 DISENY DE L'ESTUDI.....	pàgina 73.
3.2 POBLACIÓ A ESTUDIAR.....	pàgina 75.
3.3 VARIABLES A AVALUAR.....	pàgina 77.
3.3.1 DADES DEMOGRÀFIQUES.....	pàgina 77.
3.3.2 DADES CLÍNiques.....	pàgina 78.
3.3.3 DADES DE LABORATORI.....	pàgina 81.
3.3.4 DIAGNÒSTIC MICROBIOLÒGIC.....	pàgina 81.
3.3.4.1 AÏLLAMENT DE BACTERIS.....	pàgina 81.
3.3.4.2 DETECCIÓ DE VIRUS.....	pàgina 82.
3.3.4.3 ESTUDI SEROLÒGIC.....	pàgina 84.
3.4 EVOLUCIÓ I SEGUIMENT.....	pàgina 85.
3.5 ANÀLISI ESTADÍSTICA.....	pàgina 88.
4 RESULTATS.....	pàgina 91.
4.1 SELECCIÓ I DESCRIPCIÓ DE LA POBLACIÓ.....	pàgina 91.
4.2 CARACTERÍSTIQUES DELS PACIENTS.....	pàgina 93.
4.3 ETIOLOGIA INFECCIOSA DE L'EA-MPOC.....	pàgina 104.
4.3.1 RENDIBILITAT DE LES PROVES DIAGNÒSTIQUES.....	pàgina 107.
4.3.2 ANÀLISI DELS FACTORS PREDICTORS DE L'ETIOLOGIA EA-MPOC.....	pàgina 112.
4.4 MARCADORS BIOLÒGICS EN L'EA-MPOC.....	pàgina 117.
4.4.1 ANÀLISI DE LA SEVA UTILITAT EN LA EA-EPOC.....	pàgina 117.
4.4.1.1 MARCADORS BIOLÒGICS SEGONS L'ETIOLOGIA DE L'EA-MPOC.....	pàgina 117.
4.4.1.2 MARCADORS BIOLÒGICS SEGONS LA PURULÈNCIA DE L'ESPUT.....	pàgina 121.
4.4.1.3 MARCADORS BIOLÒGICS SEGONS EL TRACTAMENT PREVI.....	pàgina 121.
4.4.2 NIVELLS SÈRICS DE LA FRACCIÓ DE GAMMAGLOBULINES.....	pàgina 122.
4.5 EVOLUCIÓ DE L'EA-MPOC.....	pàgina 129.
4.5.1 AVALUACIÓ PRECOÇ.....	pàgina 129.
4.5.2 EVOLUCIÓ ALS 6 MESOS DE SEGUIMENT DESPRÉS DE L'EA-MPOC.....	pàgina 131.

4.5.3	NIVELLS DE LA FRACCIÓ GAMMA COM A FACTOR PRONÒSTIC.....	pàgina 136.
4.5.4	ANÀLISI DE LA SUPERVIVÈNCIA.....	pàgina 142.
4.5.5	ESTUDI DE PREDICTORS CLÍNICS I ANALÍTICS DE SUPERVIVÈNCIA.....	pàgina 144.
5	DISCUSSIÓ.....	pàgina 153.
6	CONCLUSIONS.....	pàgina 173.
7	BIBLIOGRAFIA.....	pàgina 177.
8	ANNEXES.....	pàgina 207.
8.1	Full d'informació del pacient (I).....	pàgina 208.
8.2	Full de consentiment informat (II).....	pàgina 205.
8.3	Informe de resolució del comitè d'ètica del CSDM (III).....	pàgina 209.
8.4	Quadern de recollida de dades (QRD) (IV).....	pàgina 211.
8.5	Comunicacions i publicacions associades al treball de recerca.....	pàgina 240.

## 02. ÍNDEX DE TAULES I FIGURES

Taula 1. Esquema de treball de l'estudi VIRAE.....	Pàgina 87.
Taula 2. Característiques dels pacients ingressats per una EA-MPOC de probable causa infecciosa. Dades sócio-demogràfiques i comorbiditat.....	Pàgina 94.
Taula 3. Característiques dels pacients ingressats per una EA-MPOC de probable causa infecciosa. Gravetat de la MPOC en fase estable.....	Pàgina 96.
Taula 4. Característiques dels pacients ingressats per una EA-MPOC de probable causa infecciosa. Tractament de base.....	Pàgina 97.
Taula 5. Característiques dels pacients ingressats per una EA-MPOC de probable causa infecciosa. Epidemiologia i gravetat de la EA-MPOC.....	Pàgina 98.
Taula 6. Característiques dels pacients ingressats per una EA-MPOC de probable causa infecciosa. Clínica de l'EA-MPOC.....	Pàgina 100.
Taula 7. Característiques dels pacients ingressats per una EA-MPOC de probable causa infecciosa. Dades de l'exploració física a urgències.....	Pàgina 101.
Taula 8. Característiques dels pacients ingressats per una EA-MPOC de probable causa infecciosa. Dades de les exploracions complementàries (analítiques) en el moment de l'ingrés.....	Pàgina 102.
Taula 9. Marcadors biològics en els pacients ingressats per una EA-MPOC de probable causa infecciosa.....	Pàgina 103.
Taula 10. Característiques dels pacients ingressats per una EA-MPOC de probable causa infecciosa. Dades de les exploracions complementàries (radiologia) en el moment de l'ingrés.....	Pàgina 103.
Taula 11. Rendibilitat dels tests diagnòstics segons els microorganismes potencialment patògens.....	Pàgina 111.
Taula 12. Rendibilitat dels tests diagnòstics en els pacients en funció de la realització del cultiu d'esput i la determinació d'àcids nucleics per al diagnòstic viral.....	Pàgina 112.
Taula 13. Comparació de les característiques epidemiològiques i clíniques segons l'etiologia de l'EA-MPOC.....	Pàgina 113.
Taula 14. Comparació de les característiques de l'exploració física, analítiques i d'obstrucció de la via aèria segons l'etiologia de l'EA-MPOC.....	Pàgina 114.
Taula 15. Comparació dels marcadors biològics segons l'etiologia de l'EA-MPOC.....	Pàgina 118.
Taula 16. Comparació dels marcadors biològics en funció de l'etiologia bacteriana ( <i>H. Influenzae</i> i <i>P. aeruginosa</i> ).....	Pàgina 120.

<b>Taula 17. Comparació dels marcadors biològics en funció del tractament previ a l'ingrés per una EA-MPOC.....</b>	<b>Pàgina 122.</b>
<b>Taula 18. Característiques demogràfiques, tractament previ i comorbiditats en funció dels nivells sèrics de la fracció de gammaglobulines.....</b>	<b>Pàgina 127.</b>
<b>Taula 19. Característiques de la severitat dels pacients en funció dels nivells sèrics de la fracció de gammaglobulines.....</b>	<b>Pàgina 128.</b>
<b>Taula 20. Etiologia de l'agudització en funció dels nivells sèrics de la fracció de gammaglobulines.....</b>	<b>Pàgina 129.</b>
<b>Taula 21. Seguiment en els 6 mesos posteriors a l'EA-MPOC.....</b>	<b>Pàgina 132.</b>
<b>Taula 22. Característiques dels pacients en funció de les recaigudes en el seguiment als 6 mesos.....</b>	<b>Pàgina 133.</b>
<b>Taula 23. Característiques dels pacients en funció de les aguditzacions en el seguiment als 6 mesos.....</b>	<b>Pàgina 134.</b>
<b>Taula 24. Característiques dels pacients en funció de les hospitalitzacions en el seguiment als 6 mesos.....</b>	<b>Pàgina 135.</b>
<b>Taula 25. Nivells sèrics de la fracció de gammaglobulines i la correlació amb altres variables pronòstiques.....</b>	<b>Pàgina 137.</b>
<b>Taula 26. Mortalitat als 10 anys de la cohort VIRAE.....</b>	<b>Pàgina 142.</b>
<b>Taula 27. Factors associats a la mortalitat als 6 mesos.....</b>	<b>Pàgina 144.</b>
<b>Taula 28. Factors associats a la mortalitat als 12 mesos.....</b>	<b>Pàgina 145.</b>
<b>Taula 29. Factors associats a la mortalitat als 24 mesos.....</b>	<b>Pàgina 146.</b>
<b>Taula 30. Factors associats a la mortalitat als 5 anys.....</b>	<b>Pàgina 147.</b>
<b>Taula 31. Factors associats a la mortalitat als 10 anys.....</b>	<b>Pàgina 148.</b>

<b>Figura 1. Selecció de pacients ingressats per una EA-MPOC de causa infecciosa.....</b>	<b>Pàgina 92.</b>
<b>Figura 2. Distribució estacional dels pacients inclosos a l'Hospital de Mataró per una EA-MPOC de causa probablement infecciosa durant el període d'estudi (de l'1 d'abril de 2005 al 31 de març de 2007).....</b>	<b>Pàgina 93.</b>
<b>Figura 3. Diagnòstic definitiu dels pacients inclosos a l'Hospital de Mataró per una EA-MPOC de causa infecciosa durant el període d'estudi.....</b>	<b>Pàgina 104.</b>
<b>Figura 4. Diagnòstic definitiu segons els microorganismes potencialment patògens.....</b>	<b>Pàgina 105.</b>
<b>Figura 5. Pacients inclosos a l'Hospital de Mataró per una EA-MPOC de causa infecciosa durant el període d'estudi i etiologia segons proves microbiològiques (etiologia viral i bacteriana).....</b>	<b>Pàgina 106.</b>
<b>Figura 6. Estudis microbiològics i resultats positius dels pacients ingressats per una EA-MPOC de probable causa infecciosa.....</b>	<b>Pàgina 107.</b>
<b>Figura 7. Estudis microbiològics segons les mostres d'esput convencional dels pacients ingressats per una EA-MPOC de probable causa infecciosa.....</b>	<b>Pàgina 108.</b>
<b>Figura 8. Rendibilitat de les proves diagnòstiques en els pacients ingressats per una EA-MPOC de probable causa infecciosa.....</b>	<b>Pàgina 109.</b>
<b>Figura 9. Comparació de la funció pulmonar en funció de l'etiologia de l'EA-MPOC (comparant coneguda i desconeguda).....</b>	<b>Pàgina 116.</b>
<b>Figura 10. Comparació dels valors de proteïna C reactiva (mg/dl) en funció de l'etiologia de l'EA-MPOC (comparant bacteriana i viral).....</b>	<b>Pàgina 118.</b>
<b>Figura 11. Comparació dels valors de procalcitonina (ng/dl) en funció de l'etiologia de l'EA-MPOC (comparant bacteriana i viral).....</b>	<b>Pàgina 119.</b>
<b>Figura 12. Comparació dels valors de interleuquina 6 (ng/dl) en funció de l'etiologia de l'EA-MPOC (comparant bacteriana i viral).....</b>	<b>Pàgina 119.</b>
<b>Figura 13. Comparació dels valors dels marcadors biològics en funció de la purulència de l'esput (si/no).....</b>	<b>Pàgina 121.</b>
<b>Figura 14. Comparació dels nivells de la fracció gamma del proteïnograma en funció dels estadis GOLD (1-4).....</b>	<b>Pàgina 123.</b>
<b>Figura 15. Comparació dels nivells de la fracció gamma del proteïnograma en funció del BODE categoritzat (1-2, 3-4, 5-6, 7-10).....</b>	<b>Pàgina 123.</b>
<b>Figura 16. Comparació dels nivells de la fracció gamma del proteïnograma en funció de l'escala de dispnea (mMRC), segons els 5 estadis.....</b>	<b>Pàgina 124.</b>

<b>Figura 17. Comparació dels nivells de la fracció gamma del proteïnograma en funció del tractament amb corticoids orals els tres mesos previs a l'ingrés hospitalari per l'EA-MPOC.....</b>	<b>Pàgina 125.</b>
<b>Figura 18. Comparació dels nivells de la fracció gamma del proteïnograma en funció de l'ús d'oxigenoteràpia crònica domiciliària.....</b>	<b>Pàgina 125.</b>
<b>Figura 19. Avaluació precoç a l'ingrés hospitalari de l'EA-MPOC de probable causa infecciosa.....</b>	<b>Pàgina 130.</b>
<b>Figura 20. Estada hospitalària de les aguditzacions de la MPOC de probable causa infecciosa.....</b>	<b>Pàgina 131.</b>
<b>Figura 21. Evolució durant el seguiment de 6 mesos posteriors a l'EA-MPOC.....</b>	<b>Pàgina 132.</b>
<b>Figura 22. Comparació dels dies d'estada hospitalària en funció dels nivells de la fracció gammaglobulines.....</b>	<b>Pàgina 136.</b>
<b>Figura 23. Comparació del nombre d'aguditzacions en el seguiment de 6 mesos en funció dels nivells de la fracció de gammaglobulines.....</b>	<b>Pàgina 138.</b>
<b>Figura 24. Comparació del nombre d'hospitalitzacions en el seguiment de 6 mesos en funció dels nivells de la fracció de gammaglobulines.....</b>	<b>Pàgina 138.</b>
<b>Figura 25. Corba de supervivència en funció dels dies a la recaiguda, comparant els dos grups en funció dels nivells de la fracció de gammaglobulines.....</b>	<b>Pàgina 139.</b>
<b>Figura 26. Corba de supervivència en funció dels dies a la propera agudització per una EA-MPOC, comparant els dos grups en funció dels nivells de la fracció de gammaglobulines.....</b>	<b>Pàgina 140.</b>
<b>Figura 27. Corba de supervivència en funció dels dies a la primera hospitalització per una EA-MPOC, comparant els dos grups en funció dels nivells de la fracció de gammaglobulines.....</b>	<b>Pàgina 141.</b>
<b>Figura 28. Causes de mortalitat de la cohort VIRAE als 10 anys de seguiment.....</b>	<b>Pàgina 143.</b>
<b>Figura 29. Corba de supervivència de la cohort VIRAE als 10 anys.....</b>	<b>Pàgina 143.</b>
<b>Figura 30. Corba de supervivència de la cohort VIRAE als 10 anys ajustant per edat, índex BODE i tractament amb corticoids.....</b>	<b>Pàgina 150.</b>
<b>Figura 31. Corba de supervivència de la cohort VIRAE a l'any en funció dels nivells de la fracció de gammaglobulines.....</b>	<b>Pàgina 151.</b>
<b>Figura 32a. Corba de supervivència de la cohort VIRAE als 10 anys en funció dels nivells de la fracció de gammaglobulines.....</b>	<b>Pàgina 152.</b>
<b>Figura 32b. Corba de supervivència de la cohort VIRAE als 10 anys en funció dels nivells de la fracció de gammaglobulines ajustant per tractament amb corticoids.....</b>	<b>Pàgina 152.</b>

### 03. ACRÒNIMS.

ALT: alanina aminotransferasa.

ATS: American Thoracic Society.

BD's: broncodilatadors.

BNP: pèptid natriurètic cerebral.

bpm: batecs per minut.

*C. Pneumoniae: Chlamydia pneumoniae.*

CAT: COPD Assessment Test (escala validada de qualitat de vida en MPOC).

CV: cultiu víric.

DE: desviació estàndard.

*E. coli: Escherichia coli.*

EA-MPOC: exacerbació aguda de la MPOC.

EA: exacerbació aguda.

EA's: exacerbacions agudes.

ERS: European Respiratory Society.

FEV1: flux espiratori en el primer segon.

FVC: capacitat vital forçada.

GesEPOC: Guia Española de la EPOC.

GOLD: Global Initiative for Obstructive Lung Diseases.

*H. influenzae: Haemophilus influenzae.*

HGG: hipogammaglobulinèmia.

HR: Hazard Ratio.

HTA: hipertensió arterial.

IC 95%: interval de confiança 95%

ICF: immunocromatografia.

IECA: Inhibidors de l'enzima convertidora d'angiotensina.

IFC: immunofluorescència.

Ig: immunoglobulina.



IL-6: Interleuquina-6.

IMC: Índex de massa corporal.

IOT+VM: Intubació endotraqueal i ventilació mecànica.

IP-10: proteïna 10 induïda per interferó-gamma.

IQ 25-75: interquartil 25-75.

IRVA: Infeccions respiratòries de vies altes.

IRVB: Infeccions respiratòries de vies baixes.

*K. pneumoniae: Klebsiella pneumoniae.*

*M. catarrhalis: Moraxella catarrhalis.*

*M. pneumoniae: Mycoplasma pneumoniae.*

mMRC: medical research council modificada (escala validada de dispnea).

MPIF-1: factor 1 inhibitori de progenitor mieloide.

MPOC: malaltia pulmonar obstructiva crònica.

MPP: microorganismes potencialment patògens.

nMMP: microorganismes no potencialment patògens.

NTHi: *Haemophilus influenzae* no tipificable.

OCD: oxigenoteràpia crònica domiciliària.

OMS: Organització Mundial de la Salut.

*P. aeruginosa: Pseudomonas aeruginosa.*

PAC: Pneumònia adquirida a la comunitat.

PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: Relació entre la pressió parcial d'oxigen i la fracció inspirada d'oxigen

pCO<sub>2</sub>: Pressió parcial de diòxid de carboni.

PCR: proteïna C reactiva.

PCR: Reacció en cadena de la polimerasa.

PCT: Procalcitonina.

PFR: proves de funció respiratòria.

PIB: producte interior brut.

pO<sub>2</sub>: Pressió parcial d'oxigen.

Post-BD: post broncodilatació.

proADM: proadrenomedulina.

QRD: Quadern de recollida de dades.

QVRS: Qualitat de vida relacionada amb la salut.

RNF: rentat nasofaringe.

rpm: respiracions per minut.

*S. pneumoniae: Streptococcus pneumoniae.*

SAA: proteïna amiloide A en sèrum.

SAHS: síndrome d'apnea-hipoapnea del son.

SatO2: saturació d'oxigen.

SGRQ: Saint George's Respiratory Questionnaire.

TACAR: tomografia axial computaritzada d'alta resolució.

TAD: tensió arterial diastòlica.

TAS: tensió arterial sistòlica.

UCE: Unitat de Curta Estada.

UCI: Unitat de Cures Intensives.

VIRAE: virus en l'exacerbació aguda

VM: ventilació mecànica.

VMNI: ventilació mecànica no invasiva.

VRS: Virus respiratori sincicial.



## 1. INTRODUCCIÓ.

### 1.1. LA MALALTIA PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÒNICA.

La malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC) es defineix com una malaltia respiratòria crònica que es caracteritza essencialment per una limitació crònica al flux aeri que no és totalment reversible. Aquesta limitació al flux aeri sol manifestar-se en forma de dispnea, i generalment, és progressiva. La limitació al flux aeri s'associa a una resposta inflamatòria anormal dels pulmons a partícules nocives i gasos, principalment derivats del fum del tabac, que poden produir altres símptomes com la tos crònica, acompanyada o no d'expectoració. La MPOC es caracteritza també per la presència d'aguditzacions i per la freqüent presència de comorbiditats que poden contribuir a la gravetat en alguns pacients [1].

Davant la sospita diagnòstica en un pacient que presenta símptomes respiratoris crònics cal realitzar una prova que ens confirmi el diagnòstic, l'espirometria, objectivant els criteris espiromètrics d'obstrucció al flux aeri. Es considera que hi ha obstrucció al flux aeri si al dividir el flux espiratori en el primer segon (FEV1) entre la capacitat vital forçada (FVC) post broncodilatació, el resultat és inferior a 0,7 [1].

Des de la dècada de 1950 es coneix que el tabac és el factor de risc més important en el desenvolupament de la MPOC [2,3]. En estudis de cohorts prospectius s'estima que el risc absolut de desenvolupar MPOC entre fumadors està entre el 25% i el 30% [4]. A més, també s'ha demostrat que el risc és proporcional al consum acumulat de tabac, així el risc passa del 26% en els fumadors de 15-30 paquets a l'any, al 51% en els fumadors de més de 30 paquets a l'any [5].

La prevalença de tabaquisme a Espanya, segons dades de la *Encuesta Nacional de Salud* del 2011-2012 [6] era del 24% en població adulta (més de 15 anys), referint

## 1. Introducció

que un 3,1% fuma de manera ocasional, un 19,6% es declara ex fumador , i el 53,5% declara no haver fumat mai. Existeix una clara tendència a la disminució del consum, més marcadament en els homes. Així, el 1993 el tabaquisme es situava en un 32,1% de la població, el 2001 en un 31,7%, i el 2012 en un 24%. Entre els joves de 15 a 24 anys, fuma un 21,7%, essent la prevalença lleument major en els homes (22,5% respecte al 21%).

La importància del tabaquisme en la MPOC és indiscutible. Encara que la MPOC no és una malaltia curable, la deshabitació tabàquica és la mesura més eficaç per prevenir-la i frenar la seva progressió [6].

Una proporció de casos de MPOC no refereixen el tabaquisme com a factor de risc. Entre aquestes persones no fumadores [8] el tabaquisme passiu és un factor de risc que s'ha apuntat en la patogènia de la malaltia. Existeixen estudis que han demostrat que el tabaquisme passiu s'associa a un major risc de MPOC [9].

Altres factors de risc associats amb la MPOC són la crema de combustible biomassa (fusta, carbó vegetal) utilitzada com a font principal d'energia domèstica [10], la contaminació atmosfèrica (ozó, partícules en suspensió, monòxid de carboni i altres gasos) [8], l'exposició ocupacional [11], la tuberculosi pulmonar [12], factors genètics com la deficiència de l'alfa-1-antitripsina (malaltia autosòmica d'expressió recessiva que causa MPOC i cirrosi hepàtica, predispesa a una disminució accelerada de la funció pulmonar i s'estima que és la responsable de l'1% de la MPOC i el 2-4% de l'emfisema) [13], i altres factors com l'edat, el sexe, l'envelliment pulmonar, les infeccions respiratòries repetides del nen o adult en edats temperanes i factors socioeconòmics [14].

La Organització Mundial de la Salut (OMS) estima que actualment hi ha 210 milions de persones en el món que presenten MPOC [15].

La prevalença de la MPOC al nostre país és alta. Existeixen dos estudis de prevalença de MPOC a Espanya; l'IBERPOC, realitzat el 1997 [13], i l'EPI-SCAN, més recent [5], que calculen aquesta prevalença al voltant del 10%, quan es considera la població entre 40 i 70 anys, observant diferències geogràfiques i objectivant un alt grau d'infradiagnòstic.

Actualment, i segons l'EPI-SCAN, s'estima que uns dos milions d'espanyols presenten MPOC, i més d'un milió i mig estan infradiagnosticats, representant aproximadament un 70%.

La MPOC s'associa a gran morbiditat i mortalitat, passant de ser la cinquena a la tercera causa de mort segons les estimacions de l'OMS per al 2030 [16].

A Espanya, a l'any 2008, les malalties cròniques respiratòries van representar la quarta causa de mort, responsables d'un 11,4% del total de les defuncions, després del càncer (26,1%), les malalties cardíques (20,8%), i les malalties cerebrovasculars (18,2%) [17]. A Catalunya, la MPOC és la quarta causa de mort. S'espera que aquesta prevalença creixerà en els propers anys, sobretot tenint en compte que el 30% de la població major de 16 anys són fumadors actualment, i que l'edat mitjana de la població està augmentant [18].

Es calcula que el cost sanitari mitjà generat per cada pacient espanyol és de 1.752 euros/any (globalment, 475 milions d'euros/any). Aquesta xifra equival al 2% del pressupost sanitari total i al 0,25% del producte interior brut (PIB), la major part d'ells generats per les hospitalitzacions i per la despesa farmacèutica [19].

El diagnòstic, l'avaluació de la severitat i el tractament de la MPOC es decideixen des de fa anys principalment pel grau de limitació al flux aeri, principalment amb el FEV1 [20,21]. Així, tradicionalment s'havia considerat una malaltia exclusivament pulmonar,

## 1. Introducció

que es caracteritzava per una pèrdua accelerada de la funció pulmonar, expressada per un descens en el FEV1, ja descrit el 1970 per Fletcher [22]. Recentment, s'ha publicat que no tots els pacients presenten la disminució del FEV1 de la mateixa manera, essent més ràpida la disminució en els pacients fumadors actius, amb hiperreactivitat bronquial, i en els pacients amb emfisema pulmonar [23], canviant lleument la història natural de la malaltia.

De la mateixa manera, també s'ha definit la MPOC com una malaltia multidimensional complexa [24], i que el FEV1 no expressa adequadament aquesta complexitat [25]. Per exemple, algunes manifestacions extrapulmonars de la MPOC com ara la pèrdua de pes o la disfunció del múscul esquelètic, poden influir en el curs de la malaltia, independentment del FEV1 [26], i, sobretot, el seu tractament pot contribuir a millorar el pronòstic i el benestar d'aquests pacients, sense alterar la funció pulmonar [27]. Per tant, és necessària una millor comprensió de la complexitat de la MPOC per millorar la pràctica clínica i avançar en la investigació biomèdica i en el desenvolupament de nous fàrmacs.

Un primer pas important en la direcció d'aprofundir en la valoració d'aquesta complexitat va ser el desenvolupament i la validació de diversos índexs d'avaluació multidimensional, com l'índex BODE [28], un sistema de classificació multidimensional que ha demostrat ser millor que el FEV1 per predir el risc de mort per qualsevol causa i per causes respiratòries entre els pacients amb MPOC. Es basa en variables clíniques i funcionals, valorant la massa corporal, el grau d'obstrucció, el grau de dispnea i la capacitat a l'exercici (test de marxa als 6 minuts). Així, al calcular l'índex BODE (ponderació de 0 a 10 punts), l'increment d'un punt s'associa a un augment del 34% de la mortalitat a l'any per totes les causes i del 62% en la mortalitat de causa respiratòria.

En segon lloc, en els darrers anys, aquesta complexitat en la MPOC ha comportat que en les guies de pràctica clínica s'incorpori la descripció de dos conceptes associats a aquesta malaltia, la comorbiditat i els fenotips.

Els pacients amb MPOC, independentment del seu historial tabàquic, presenten més freqüentment que la població general altres patologies associades [29]. Encara que aquestes malalties en moltes ocasions estan ja presents en el moment del diagnòstic [30], la seva freqüència augmenta amb l'avanç de la malaltia, fins a ser pràcticament la regla en els pacients hospitalitzats per una exacerbació [31]. Entre aquestes patologies associades destaquen la patologia cardiovascular, incloent la insuficiència cardíaca, i les neoplàsies [32]. Aquestes comorbiditats empitjoren el pronòstic, augmenten els dies d'hospitalització, els reingressos [33,34], i són una causa freqüent de mortalitat en aquests pacients [35,36,37].

Al nostre país es calcula que aproximadament la meitat dels pacients hospitalitzats per una exacerbació de MPOC ingressen als serveis de medicina interna, tractant-se en general de pacients més ancians i amb més malalties associades que els ingressats en els serveis de pneumologia [38,39].

En estudis realitzats pel grup de MPOC de la Societat Espanyola de Medicina Interna (estudis ECCO [31] i ESMI [40]), es descriuen les comorbiditats associades a la MPOC en els pacients hospitalitzats per una exacerbació de la mateixa. Entre aquestes patologies destaquen les malalties cardiovasculars, com la cardiopatia isquèmica, la malaltia vascular perifèrica i la insuficiència cardíaca. També altres factors de risc cardiovascular com la hipertensió o la diabetis.

Per una altra banda, s'han descrit diferents formes clíniques en els pacients amb MPOC, clàssicament la bronquitis crònica i l'emfisema. A través d'un grup d'experts s'ha definit el concepte de fenotip de la MPOC com a aquells atributs de la malaltia que



## 1. Introducció

sols o combinats descriuen les diferències entre individus amb MPOC en relació a paràmetres que tenen significat clínic (síntomes, aguditzacions, resposta al tractament, velocitat de progressió de la malaltia, o mort) [41]. Així, els fenotips haurien de poder classificar els pacients en subgrups amb valor pronòstic i que permetin determinar la teràpia més adequada per aconseguir millors resultats clínics [42]. Recentment s'han publicat nombrosos estudis que han identificat diversos fenotips clínics en la MPOC, definint entre tres i cinc fenotips [32,43,44,45,46]. Els més reconeguts són el mixt MPOC-asma, l'emfisema-hiperinsuflat, el fenotip aguditzador, el sistèmic i la bronquitis crònica.

En el moment actual, el maneig dels pacients MPOC es basa en la *Global Initiative for Obstructive Lung Diseases* (GOLD), recomanacions a nivell mundial pel diagnòstic i tractament de la MPOC, publicades per primera vegada el 2001 i revisades des de llavors anualment [21]. A nivell espanyol, recentment s'ha publicat la GeseEPOC, la *Guía española de la EPOC* [1], una guia clínica actualitzada per a l'atenció del pacient MPOC, amb la col·laboració de diferents societats científiques implicades en l'atenció d'aquests pacients.

La valoració de la gravetat de la MPOC segons la GesEPOC es valora principalment en funció de l'índex BODE, definint 5 nivells de gravetat [1], un per cada quartil (0-2, 3-4, 5-6, 7-10) i un cinquè nivell que identifica els pacients en situació de final de vida, definit segons una puntuació del BODE de 7-10 i un dels següents criteris: tres o més hospitalitzacions en 1 any; grau de dispnea 3-4 tot i tractament òptim; baixa activitat física; elevada dependència per les activitats de la vida diària; i insuficiència respiratòria crònica.

La GOLD [21] aconsella valorar la gravetat en funció de diferents paràmetres. Així, a més del FEV1, contempla identificar la freqüència de les aguditzacions, els símptomes

(segons la dispnea puntuada amb l'escala modificada de la *Medical Research Council* (mMRC) [47]), i la puntuació de la qualitat de vida segons l'escala CAT (*COPD Assessment Test*) [48].

Com s'ha comentat ja anteriorment, els estudis de les últimes dècades han identificat diferents factors pronòstics, a més del FEV1, identificat inicialment en els estudis de Fletcher [22]. Aquests factors són la dispnea valorada segons l'escala mMRC, el nivell d'activitat física, i les hospitalitzacions en els dos anys previs.

La dispnea permet una aproximació de la gravetat dels pacients, demostrant un valor pronòstic, que inclús en alguns estudis supera el valor predictiu de mortalitat del FEV1 [49].

La mesura de l'activitat física també té un factor pronòstic important en la MPOC, tant pel que fa a les exacerbacions, i descens de la funció pulmonar, com per les hospitalitzacions, i finalment per la mortalitat [50,51,52].

Pel que fa a les hospitalitzacions, s'ha demostrat que són un factor molt important de risc de mortalitat futura en els pacients de qualsevol gravetat de l'obstrucció al flux aeri [53].

Finalment, un altre factor important en tota valoració del pacient MPOC és la mesura de l'impacte de la malaltia sobre la qualitat de vida relacionada amb la seva salut. Per a l'estudi de la qualitat de vida s'han confeccionat diferents qüestionaris específics. Tant aquests qüestionaris específics com d'altres de genèrics s'han relacionat amb la gravetat de la MPOC [54]. El CAT és un qüestionari estandarditzat, breu i senzill que s'ha desenvolupat recentment per ser utilitzat en la pràctica clínica, el que ha permès introduir-lo en les valoracions multidimensionals de la GesEPOC i la GOLD.

### 1.2. EXACERBACIÓ AGUDA DE LA MPOC.

La definició d'exacerbació aguda de la MPOC (EA-MPOC) ha estat objecte de debat durant dècades. Actualment s'utilitzen 2 alternatives, una basada en els símptomes i l'altra basada en l'ús dels recursos sanitaris [55]. La definició basada en els símptomes identifica canvis en l'estat basal dels pacients, i la basada en el consum de recursos sanitaris identifica la necessitat d'utilització de tractament amb antibiòtics i/o corticoides, o la necessitat de l'assistència sanitària (visita al metge).

En la normativa GOLD [21] es presenta la definició de l'exacerbació aguda de la malaltia pulmonar obstructiva crònica (EA-MPOC) com "un event en el curs natural de la malaltia caracteritzat en un canvi en la dispnea, tos i/o esput basal del pacient, que va més enllà de les variacions diàries, que és aguda en el seu inici, i que pot precisar un canvi en la medicació regular".

Tot i això, existeixen altres entitats que poden contribuir a un canvi en la situació basal dels pacients sense catalogar-se com a exacerbació, al no afectar en la seva fisiopatologia, com és la pneumònia, el pneumotòrax, l'embòlia pulmonar o la insuficiència cardíaca, entitats que per consens no es poden considerar com a causa d'exacerbació, tot i que segons alguns autors, aquestes s'inclouen dintre les causes d'exacerbació.

Igualment, s'ha descrit que durant les exacerbacions existeix una amplificació inflamatòria de la via aèria [56]. Per aquest motiu, alguns autors han suggerit que la definició actual de l'exacerbació aguda hauria d'incloure també el concepte d'inflamació, tal com succeeix actualment en la definició de la malaltia [21]. En aquest sentit, s'ha intentat obtenir marcadors inflamatoris definitoris d'exacerbació aguda sense èxit [57].

Es descriuen de 2 a 3 episodis per any, essent la majoria ambulatories, i sobre un 50% desconegudes per l'equip assistencial [58]. De tota manera existeix molta variabilitat interindividual, fet que els últims anys ha provocat que es parlés del fenotipus exacerbador. Un dels estudis que ha ajudat a definir aquests tipus de pacients ha estat l'estudi ECLIPSE [45], un estudi prospectiu observacional de pacients MPOC seguits durant 3 anys. En aquest estudi es va evidenciar com els pacients amb major grau d'obstrucció eren els que patien exacerbacions en major freqüència, però al mateix temps, el major indicador de risc de presentar exacerbacions era el nombre d'exacerbacions en l'any anterior. És per això que s'ha suggerit que aquests pacients podrien constituir un fenotipus clínic caracteritzat per la susceptibilitat individual a patir exacerbacions, i un major risc a morbimortalitat, el que en última instància podria conduir a un tractament individualitzat.

Els principals factors de risc vinculats a la presència d'exacerbacions repetides són múltiples [45,59], de tota manera, la gravetat de l'obstrucció és un factor que condiona l'aparició de les exacerbacions. Els factors de risc per les exacerbacions agudes (EA's) són: l'edat avançada, la gravetat de la MPOC (valorada en funció d'un FEV1 baix, inferior al 50%), la història prèvia d'hospitalitzacions, la hipersecreció mucosa bronquial, la inflamació (carga bacteriana), les bronquiectasis, i la comorbiditat (cardiovascular, ansietat-depressió, miopatia i malaltia per reflux) [60].

En general, s'accepta que el factor desencadenant més freqüent de l'exacerbació és l'increment de la inflamació en la via aèria, que pot estar causada per bacteries, virus, o pol·lució ambiental. Aquesta inflamació indueix canvis patològics a la via aèria provocant en última instància un empitjorament de l'obstrucció de les vies aèries o una hiperinsuflació dinàmica [61].

## 1. Introducció

Com s'ha comentat anteriorment, la definició de les EA-MPOC pot venir determinada segons els símptomes o la necessitat de recursos sanitaris. De la mateixa manera, la gravetat de les EA-MPOC es defineix en funció dels símptomes o necessitat de recursos (agudització greu si el pacient precisa hospitalització, agudització moderada si necessita tractament amb corticoids i/o antibiòtics).

Si revisem la GesEPOC, davant la sospita d'una agudització s'aconsella realitzar tres passos; en primer lloc, confirmar que estem davant d'una agudització, descartant altres processos similars (pneumònia, tromboembolisme pulmonar, pneumotòrax, o altres comorbiditats com la insuficiència cardíaca); valorar la gravetat de l'agudització, i finalment s'intentarà establir la causa.

Pel que fa a la gravetat de l'EA-MPOC, la GesEPOC aconsella estadiar la gravetat en funció del risc de mort (EA greu o molt greu) o del risc de fracàs terapèutic (EA moderada). Els criteris per establir la gravetat de l'EA-MPOC són els següents:

- Agudització molt greu (amenança vital):
  - Parada respiratòria.
  - Disminució del nivell de consciència.
  - Inestabilitat hemodinàmica.
  - Acidosi respiratòria greu ( $\text{pH} < 7,30$ ).
- Agudització greu:
  - Dispnea 3-4 de l'escala de mMRC.
  - Cianosi de nova aparició.
  - Utilització de la musculatura accessòria.
  - Edemes perifèrics de nova aparició.
  - Insuficiència respiratòria,  $\text{SatO}_2 < 90\%$  o  $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ .
  - $\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$  (pacient sense hipercàpnia prèvia).

- Acidosi respiratòria moderada (pH 7,30-7,35).
  - Comorbiditat significativa greu (cardiopatia isquèmica recent, insuficiència renal crònica, hepatopatia moderada-greu, etc).
  - Complicacions (arítmies, insuficiència cardíaca, etc).
- Agudització moderada:
- FEV1 basal < 50%.
  - Comorbiditat cardíaca no greu.
  - Història de 2 o més aguditzacions en l'últim any.

I en tercer lloc, per establir la causa de l'EA-MPOC hem de conèixer les principals causes de les aguditzacions; infeccions de l'arbre traqueobronquial (50-70%) i pol·lució ambiental (5-10%) [62-63].

Les EA-MPOC seran ateses segons la seva gravetat en els diferents nivells assistencials (a nivell ambulatori les aguditzacions moderades o lleus, i a nivell hospitalari les aguditzacions greus o molt greus). Altres factors que aconsellen la valoració a nivell hospitalari són el fracàs terapèutic d'aguditzacions moderades prèvies, en funció de la gravetat de la MPOC (greu o molt greu, o amb aguditzacions freqüents), per necessitat de descartar altres diagnòstics (en les EA-MPOC de causa no aclarida cal descartar el tromboembolisme pulmonar. En una revisió sistemàtica recent es va demostrar que un de cada 4 pacients que requeria hospitalització per una agudització de la seva MPOC podia presentar un tromboembolisme pulmonar [64]), mal suport a nivell domiciliari i deteriorament important del seu estat general.

Els criteris d'ingrés hospitalari en les EA-MPOC es defineixen davant l'absència de milloria al tractament en les hores inicials (6-12h sota tractament òptim), la presència de fallida respiratòria (insuficiència respiratòria [ $pO_2 < 55$  mmHg], acidosi respiratòria [ $pH < 7,35$ ], hipercàpnia [ $pCO_2 > 45$  mmHg] i necessitat de ventilació mecànica), la presència de complicacions greus (vessament pleural, pneumotòrax, malaltia

## 1. Introducció

tromboembòlica venosa, comorbiditat cardíaca, pneumònia o anèmia greu), o un deficient suport domiciliari.

Finalment, és important distingir les aguditzacions de les resolucions incomplertes de l'episodi precedent, definint segons la GesEPOC els conceptes següents:

- Fracàs terapèutic: empitjorament de símptomes que te lloc durant l'agudització i que requereix un tractament addicional [65]. La recuperació mitja després d'una agudització és d'unes 2 setmanes, tot i que alguns pacients no es recuperen de forma complerta fins a les 4-6 setmanes [66,67].
- Recaiguda: nou empitjorament de símptomes entre la finalització del tractament de l'agudització precedent i les 4 setmanes posteriors.
- Recurrència: els símptomes de la nova agudització apareixen en un termini inferior a un any de l'agudització precedent, després d'un període relatiu de bona salut. Les recurrències es consideren tempranes si apareixen entre les 4 i 8 setmanes a l'episodi anterior, i tardana si apareixen després d'aquest episodi.

### **1.3. ETIOLOGIA INFECCIOSA DE LES EA-MPOC.**

La causa de les EA-MPOC és multifactorial, autors com Connors i col·laboradors, han atribuït les infeccions respiratòries a la meitat dels casos (50%), un 26% a altres comorbiditats com la insuficiència cardíaca i el tromboembolisme pulmonar, i un 30% a etiologia desconeguda [68]. L'etologia infecciosa s'ha documentat en exacerbacions greus fins a un 80% [69].

En els pacients MPOC, l'arbre traqueobronquial té els mecanismes de defensa compromesos per la inflamació de les vies respiratòries, el que permet l'establiment i la

proliferació de patògens microbians per les vies respiratòries baixes, el que ocasiona les infeccions respiratòries.

Tres classes de patògens han estat implicats com a causants de l'exacerbació aguda de la MPOC mitjançant la infecció del tracte respiratori inferior: les bacteries (gram positives i gram negatives), els virus respiratoris, i les bacteries atípiques [70]. La importància de cadascun d'ells depèn en funció de la severitat de la obstrucció subjacent i també s'han relacionat amb la presència de comorbiditats o altres factors, com per exemple la predisposició a *P. aeruginosa*.

Igualment, la presència de coinfecció per bacteries i virus s'ha descrit fins a un 25% en els pacients hospitalitzats, el que indicaria una certa susceptibilitat a la infecció bacteriana després d'un procés viral [63].

Els bacteris són aïllats en l'esput convencional en el 40-60% de les EA-MPOC. Les tres espècies bacterianes predominants són *Haemophilus influenzae* no tipificable (NTHi), *Moraxella catarrhalis* (*M. catarrhalis*) i *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*). Si aquest aïllament representa la causa de l'agudització infecciosa o és una colonització de les vies respiratòries inferiors ha estat un tema controvertit de debat.

L'evolució de la infecció bacteriana ve determinada per la interacció entre l'hoste i el patogen en les vies respiratòries, i d'aquesta interacció en resulta el grau de proliferació del patogen (carga bacteriana), que al mateix temps determina l'augment de la inflamació de les vies respiratòries.

Existeixen factors de virulència de les bacteries com l'adhesió a les cèl·lules epitelials de les vies respiratòries, la desactivació de mecanismes de defensa o producció d'un major grau de mediadors inflamatoris.



## 1. Introducció

La resposta immunitària de l'hoste també determina l'expressió clínica de les infeccions respiratòries. Una important resposta immunitària a nivell de la mucosa (IgA) podria excloure la inflamació de les vies respiratòries, afavorint la colonització [71].

Actualment es creu que l'explicació d'una infecció respiratòria bacteriana és l'adquisició de noves soques procedents d'aerosols o de l'entorn [72]. S'ha demostrat la presència d'anticossos que es fixen a la superfície cel·lular de la bactèria després de les aguditzacions [73].

El paper de les bactèries en la etiologia de les EA-MPOC s'ha relacionat amb la purulència de l'esput, i s'ha associat també a marcadors inflamatoris [74,75]. Així, les aguditzacions bacterianes tenen un grau d'inflamació per neutròfils significativament major que els episodis no bacterians [76]. A més, s'ha demostrat una correlació significativa entre la gravetat clínica de l'EA-MPOC i el valor de l'elastasa neutròfila en l'esput [77]. Igualment, la resolució dels símptomes de les aguditzacions associades a esput purulent es relaciona amb la disminució de la inflamació de les vies respiratòries per neutròfils [77].

La dificultat de l'aïllament de les bactèries a través de l'esput ha portat a descriure les característiques dels pacients per tractar de forma empírica aquests agents en funció de tres factors; la gravetat de la MPOC (grau d'obstrucció en funció del FEV1), la comorbiditat i el risc d'infecció per *P. aeruginosa*.

Aquesta descripció es basa en els diferents estudis que han objectivat diferents aïllaments en els diferents grups. Així, els microorganismes implicats en les aguditzacions de la MPOC varien en funció de la gravetat de l'obstrucció [78,79] i del tractament antibiòtic que el pacient hagi rebut amb anterioritat [80].

Les bactèries més freqüentment aïllades són *Haemophilus influenzae* (*H. Influenzae*), *M. catarrhalis* i *S. pneumoniae* en els pacients amb MPOC lleu-moderada (FEV1 > 50%); en pacients amb comorbiditat solen participar els mateixos microorganismes, principalment *H. influenzae*, juntament amb enterobacteris comuns (*E. coli*, *K. pneumoniae*); i en els pacients amb MPOC molt severa i ingressos freqüents, la *P. aeruginosa*.

Si el pacient ha rebut tractament antibiòtic en els últims 3 mesos, o en 4 o més ocasions en el curs del darrer any, augmenta la probabilitat que la flora del moc bronquial contingui, a més, *P. aeruginosa* [80], i ocasionalment enterobacteris amb factors de resistència afegits (producció de betalactamases d'espectre ampliat).

En general, els pacients que presenten aguditzacions que requereixen tractament antibiòtic en 4 o més ocasions en el període d'un any solen tenir graus importants de limitació del flux aeri (FEV1<50%).

Els estudis amb broncoscòpia confirmen aquestes troballes i, en pacients amb agudització lleu que no requereixen ingrés hospitalari, s'ha demostrat que prop de la meitat de la població de pacients amb MPOC té bacteris en concentracions elevades i que *H. influenzae* (no tipificable i no capsulat), *S. pneumoniae* i *M. catarrhalis* són els microorganismes predominants [75]. Igualment, en els pacients que requereixen ventilació artificial, la freqüència d'aquests bacteris és menor i altres microorganismes, com *H. parainfluenzae* i *P. aeruginosa* són els predominants [69,81].

Un grup particular d'estudi han estat els aïllaments per *P. aeruginosa*, donant lloc a l'aparició de múltiples treballs definint els factors de risc per aquest aïllament en l'esput [82,83]. Així, García-Vidal C i col·laboradors [84] van definir com a factors de risc de cultiu d'esput de *P. aeruginosa* els següents: l'índex BODE (OR 2.18), l'ingrés

## 1. Introducció

hospitalari previ (OR 1.65), la corticoteràpia (OR 14.7), i l'aïllament previ de *P. aeruginosa* (OR 23.1).

Les EA-MPOC són més freqüents en els mesos d'hivern i en els períodes amb temperatures més baixes [85], coincidint quan hi ha més prevalença d'infeccions respiratòries virals en la comunitat.

Les investigacions prèvies amb diversos estudis longitudinals realitzats a la dècada de 1970 ja identificaven el paper dels virus en la EA-MPOC, basant-se en l'estudi de les serologies i el cultiu cel·lular [86,87,88]. Tradicionalment, el 20% dels episodis d'agudització s'associava a infecció viral (diagnosticada en funció de la seroconversió, per l'augment de quatre vegades en el títol d'anticossos). En un estudi prospectiu, els pacients amb MPOC tenien la mateixa freqüència d'infecció vírica que un grup control de població general amb símptomes respiratoris. Tot i això, els pacients amb MPOC moderada-severa precisaven dels recursos sanitaris en el doble d'ocasions, incloent les visites a l'atenció primària, urgències i ingressos hospitalaris [89].

En un estudi realitzat en pacients amb ventilació mecànica (aguditzacions severes), es va identificar una etiologia vírica en el 15,8% dels episodis, amb predomini del virus de la grip i virus respiratori sincicial (VRS) [69]. Aquest estudi suggeria que la infecció viral disminuïa en importància en les aguditzacions greus.

En els últims anys, l'aparició de tècniques de biologia molecular amb la detecció d'àcids nucleics virals en mostres del rentat nasofaríngic, utilitzant les tècniques en cadena de la polimerasa (PCR), ha permès la identificació viral en el 39% dels pacients durant una exacerbació aguda de la MPOC, a més de relacionar els virus respiratoris a les EA's més severes i amb períodes de recuperació més perllongats [90]. Per altra banda, l'anàlisi en l'esput amb tècniques de PCR, la detecció era de fins al 48.4% en pacients

amb MPOC severa que presentaven exacerbacions que precisaven l'ingrés hospitalari, i del 6.2% en la fase d'estabilitat [63].

Aquestes troballes s'han confirmat en estudis realitzats en posterioritat per altres grups de treball. S'han demostrat àcids nucleics virals en el 48-56% de les mostres en les aguditzacions, i en el 6-19% de les mostres control [91,92]).

Els virus que s'han associat amb més freqüència a les EA-MPOC són aquells que produeixen principalment infeccions respiratòries de vies baixes (IRVB) com els virus de la grip A i B, adenovirus i VRS. Tot i això, és probable que el paper dels virus estigui infraestimat.

Amb l'ús generalitzat de la vacuna antigripal, el rinovirus, responsable del refredat comú, s'ha convertit en el virus principal en l'etiologia viral de les EA-MPOC [90,93], definint-lo com el desencadenant de la gran majoria de les exacerbacions [94].

Altres virus associats han estat els coronavirus [95] i metapneumovirus humans [96].

S'ha atribuït a la implementació de la vacunació gripal la disminució en la troballa de virus gripals en els estudis en pacients amb EA-MPOC. En una cohort de pacients amb malaltia pulmonar crònica, els pacients no vacunats per la grip presentaven el doble d'hospitalitzacions en l'època d'epidèmia gripal, en relació a les èpoques de no epidèmia [97].

En relació a la distribució estacional de les infeccions per virus respiratoris, malgrat que s'han realitzat estudis epidemiològics en d'altres països, la distribució estacional dels rinovirus i d'altres patògens respiratoris varia geogràficament en regions temperades respecte a les més fredes i/o en climes més plujosos, i les dades que provenen d'aquests estudis podrien no ser adequades per a tractar els nostres pacients. D'altra banda, l'epidemiologia de la infecció vírica en pacients amb EA-MPOC podria no ser similar a la de la població general i ésser diferent a la trobada en les infeccions

## 1. Introducció

respiratòries de vies baixes (IRVB). De fet, alguns investigadors han mostrat recentment diferències en l'espectre dels virus respiratoris associats amb hospitalització en pacients amb asma, asma molt greu i MPOC. En aquest estudi, mentre els picornavirus s'aïllaven més freqüentment en l'asma molt greu, els virus de la grip A i B, seguit pels adenovirus, es van trobar en més freqüència en malalts amb EA-MPOC [98].

En la matèria dels patrons de presentació clínica, s'ha suggerit que encara que els signes i símptomes dels diferents virus respiratoris poden ser superposables, és possible determinar un virus respiratori més probable segons la síndrome que produeix i la distribució estacional d'aquests virus [99]. És sorprenent l'escassa informació que hi ha a la literatura en el tema dels patrons clínics de la infecció vírica en el pacients amb MPOC. A més, desconeixem quins són els virus predominants que causen infecció respiratòria a la nostra àrea.

Finalment, existeix confusió al voltant del paper de les bacteries atípiques com el *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*) i la *Chlamydia pneumoniae* (*C. pneumoniae*) en les EA-MPOC, sobretot a causa dels mètodes diagnòstics utilitzats per definir la seva infecció.

La incertesa del seu paper en la patogènesi de l'EA-MPOC és encara la norma. Alguns estudis han investigat l'associació dels patògens atípics en les exacerbacions. En un estudi realitzat a finals dels 1960s, es va detectar infecció per *M. pneumoniae* mitjançant serologies en un 9% dels episodis, però aquest microorganisme no es va poder aïllar mitjançant el cultiu en cap de les mostres d'esput estudiades [87]. En un estudi més recent es va evidenciar reinfecció/reactivació per *C. pneumoniae* en un 6% dels pacients i la colonització crònica per *C. pneumoniae* es va associar amb una major freqüència d'exacerbacions de la MPOC [100]. D'altra banda, un altre estudi recent ha

mostrat que en un 34% dels pacients amb exacerbacions de bronquitis crònica tenen seroconversió per agents atípics o virus, el 84% de les quals eren infeccions víriques. La seroconversió més freqüent va ser al virus de la grip A i no es va evidenciar infecció aguda per *M. pneumoniae* o *C. pneumoniae* mitjançant serologies [101].

El cultiu que permet detectar aquests patògens és tècnicament difícil i d'una rendibilitat baixa. La interpretació de la PCR es complica per la incidència considerable de *C. pneumoniae* en la MPOC [98]. Per tant, només existeix la serologia, que pot ser fiable si la prova serològica és específica, i per diagnosticar una infecció es necessita una seroconversió a les 4 setmanes de l'episodi. Si ens centrem en els estudis amb metodologia rigorosa, *M. pneumoniae* és una causa poc freqüent d'agudització, i la incidència de *C. pneumoniae* és del 4-5% [102,103].

No és necessari que hi hagi una infecció viral prèvia perquè hi hagi una infecció bacteriana en la MPOC. Així, les aguditzacions poden atribuir-se a virus sols, a infecció viral i bacteriana, i a infecció bacteriana [63,104]. En l'estudi de Papi i col·laboradors [63], aproximadament el 25% de les aguditzacions correspondrien a cadascun dels tres grups. La coinfecció per virus i bacteries sembla augmentar la gravetat de les aguditzacions. Així, en pacients hospitalitzats es va observar una major reducció de la funció pulmonar i hospitalitzacions més perllongades amb la coinfecció [63]. En els pacients ambulatoris, la coinfecció s'associa a més símptomes, major descens del FEV1, i major grau d'inflamació sistèmica [104].

També s'ha descrit la coinfecció amb *C. pneumoniae* i la infecció bacteriana, encara que sense impacte sobre les manifestacions clíniques de l'agudització.

En conclusió, la coinfecció és un fenomen important amb rellevància clínica [105].

### 1.4. MÈTODES DIAGNÒSTICS DE L'ETIOLOGIA INFECCIOSA DE L' EA-MPOC.

Els microorganismes implicats en les EA-MPOC varien en funció de la gravetat de l'obstrucció [78,79] i del tractament antibiòtic que el pacient ha rebut en anterioritat [80]. A més, sovint els microorganismes que s'identifiquen en les aguditzacions són resistents als antibiòtics d'ús habitual, i en ocasions amb dubtós paper etiològic. Finalment, és necessari destacar que un percentatge significatiu (10-20%) de pacients amb agudització moderada–greu no responen al tractament empíric inicial i precisaran un canvi de tractament antibiòtic [106,107].

Donada la complexitat bacteriològica en les EA-MPOC, que poden ser causades per microorganismes de difícil tractament, així com la possibilitat que els microorganismes siguin resistents als antibiòtics habituals, s'aconsella l'obtenció d'un diagnòstic etiològic en la pràctica clínica d'un cert grup de pacients que presenten una EA-MPOC.

Les recomanacions de les guies de pràctica clínica són les següents:

Els pacients que no requereixen ingrés hospitalari no solen presentar els factors de risc anteriorment exposats, pel que les recomanacions serà tractar-los de forma empírica, sense necessitat d'establir un diagnòstic microbiològic.

Dels pacients que requereixen hospitalització, cal seleccionar-ne els que tenen risc de microorganismes poc habituals (*P. aeruginosa*) o resistents als antibiòtics (tractament antibiòtic en els 4 mesos previs, tractament perllongat amb corticoids, més de quatre aguditzacions l'any anterior i/o obstrucció molt greu al flux aeri (FEV1 <30%)). En aquest grup de pacients és aconsellable obtenir una mostra de secrecions respiratòries pel seu estudi microbiològic.

En els pacients amb MPOC ingressats en una Unitat de Cures Intensives (UCI), precisant ventilació mecànica, o no, sempre és aconsellable intentar l'obtenció del diagnòstic microbiològic. Això és degut a que en aquest grup de pacients, per un cantó, solen presentar els factors de risc abans exposats, i per altra banda, donada la severitat de l'EA-MPOC, el tractament antibiòtic ha de ser el més ajustat possible.

Finalment, davant una mala resposta al tractament empíric, evidenciada davant la falta de resposta a les 72 hores d'inici del tractament, és aconsellable intentar efectuar un diagnòstic microbiològic.

Els tipus de mostra per a l'estudi de l'etiologia bacteriana inclou les mostres en sang i les mostres de les vies respiratòries.

Les mostres en sang no solen ser d'utilitat en els pacients amb EA-MPOC donat que la majoria de pacients no solen presentar bacterièmia, pel que ha de reservar-se aquest cultiu en sang en aquells pacients febrils o en els ingressats en una UCI, motivades per una agudització greu.

En les mostres de les vies respiratòries s'ha de tenir en compte que molts dels pacients amb agudització han rebut alguna o diverses dosis d'antibiòtics i això pot afectar de manera significativa la sensibilitat del mètode diagnòstic.

- Espot. L'obtenció d'una mostra d'esput per la tinció gram i cultiu és la tècnica més simple de les existents. Els bacteris poden ser aïllats a l'esput en un 40-50% dels episodis. Si aquest aïllament representa colonització o infecció és encara avui en dia un tema de debat. Tanmateix, la majoria dels experts recomanen ajustar el tractament segons el resultat del cultiu i l'antibiograma del bacteri aïllat a l'esput. Tot i això, en més del 50% dels episodis d'EA-MPOC no s'aïllen bacteris [108]. La presència de l'esput purulent durant una exacerbació dels símptomes és indicació



## 1. Introducció

suficient per l'inici d'un tractament provisional amb antibiòtics [76]. Tot i així, l'esput convencional és una mostra subjecta a la contaminació bacteriana, pel que els seus resultats depenen del grau de qualitat de la mateixa, el que indica la necessitat que la mostra sigui representativa de les vies aèries respiratòries baixes, és a dir, que no ha de contenir flora orofaríngia o absència de reacció inflamatòria. Això es reflexa en la microscòpia amb la troballa de poques cèl·lules escamoses i abundants neutròfils. Els límits acceptats són menys de 10 cèl·lules epitelials i més de 25 neutròfils per camp de 10 augments segons l'escala de Murray i Washington [109]. La validesa de l'examen de l'esput disminueix notablement en els pacients amb tractament previ amb antibiòtics i amb colonització bacteriana.

- Broncoaspiració. En pacients intubats i ventilats mecànicament, l'aspiració simple a través d'un tub orotraqueal és equivalent a la mostra d'esput en el pacient no ventilat. Aquestes mostres són les d'elecció en el pacient intubat.
- Mostres broncoscòpiques. La tècnica del catèter telescopat és la que millor reflecteix, des del punt de vista microbiològic, la presència d'una infecció bronquial. S'ha de considerar que un microorganisme és causant de la infecció bronquial quan el recompte de les colònies sigui igual o superior a 100 unitats formadores de colònies/ml [69,78], encara que alguns autors [75] recomanen utilitzar un punt de tall igual o superior a 1000 unitats formadores de colònies/ml. El rentat bronca alveolar no és una tècnica que s'hagi d'aplicar en els pacients amb una EA- MPOC en la pràctica clínica habitual.

Fins fa poc, la identificació de la infecció vírica o no havia estat possible tècnicament o bé era inútil pel maneig del pacient. En els últims 10 anys, l'aparició de noves tècniques diagnòstiques ha permès observar la relació amb els virus respiratoris. Així, les tècniques de biologia molecular han millorat l'aïllament en els virus, augmentant la seva identificació d'un 23.4% a un 41.8% [110].

De fet, els cultius vírics són complicats tècnicament, cars, restringits a laboratoris altament preparats, i els resultats poden trigar dies. Els estudis serològics només tenen un valor epidemiològic i proporcionen un diagnòstic retrospectiu.

Les tècniques de PCR són també laborioses, requereixen d'una interpretació d'experts i poden no estar disponibles quan s'ha de decidir el tractament. La detecció ràpida d'antígens vírics es pot aconseguir per tests d'immunofluorescència directa. Aquests tests tenen una alta sensibilitat, similar al cultiu víric per a detectar múltiples virus respiratoris. Tot i això, també requereixen d'un laboratori especialitzat i de personal molt qualificat i no és accessible a la majoria dels clínics. Subseqüentment, la determinació de l'etiologia vírica de les infeccions respiratòries no es practica de rutina en l'EA-MPOC i ha derivat en l'ús d'antibiòtics per al tractament de la majoria d'aquestes infeccions.

Recentment, s'han desenvolupat uns assaigs d'immunocromatografia que permeten una ràpida detecció d'antígens vírics. Aquestes proves representen "a priori" diversos avantatges teòrics: són simples, poden ser realitzats a la capçalera del malalt i els seus resultats s'obtenen en 15 minuts. La implementació d'aquests tests ràpids en el maneig rutinari de l'EA-MPOC podria canviar la nostra manera actual de tractar les EA's, especialment considerant que la teràpia antivírica per al virus de la grip s'ha mostrat cost-efectiva [111], i que el tractament envers altres virus respiratoris podria estar disponible en breu. De totes formes, la utilitat d'aquestes tècniques de diagnòstic ràpid no ha estat estudiada en l'EA-MPOC.

Les mostres per a l'anàlisi de la detecció vírica poden obtenir-se a través del rentat nasofaríngic (vies respiratòries superiors), esput o broncoaspirat (vies respiratòries inferiors). Clàssicament s'ha utilitzat per a la determinació vírica el rentat nasofaríngic (RNF), però els estudis publicats fins al moment han demostrat major rendiment en les

## 1. Introducció

mostres a través de l'esput o broncoaspirat, 47% d'aïllament respecte al 31% en el RNF [91].

Com ja s'ha apuntat en la descripció de l'etiologia de les bacteries atípiques, l'estudi bacteriològic i viral a través de les serologies no es recomana en la pràctica clínica i es reserva pels estudis epidemiològics i de recerca.

### **1.5. BIOMARCADORS EN L'EA-MPOC.**

Actualment s'accepta que les aguditzacions són episodis inflamatoris aguts afegits a la inflamació crònica característica de la MPOC.

Els marcadors inflamatoris, també denominats biomarcadors o marcadors biològics, són molècules biològiques que s'han utilitzat com a marcadors dels processos biològics normals, els processos patològics, o com a resposta a tractaments determinats. El seu ús no suposa una substitució de la valoració clínica de la malaltia o procés estudiat, sinó que pretenen complementar la valoració de la història natural d'un procés biològic així com ajudar al maneig, la presa de decisions o la predicció del pronòstic en el seu seguiment. A més de valorar diferents processos d'una mateixa malaltia, també es poden determinar en diferents mostres biològiques com el sèrum, l'esput i el rentat broncoalveolar.

S'ha demostrat l'elevació dels nivells de diferents cèl·lules i molècules inflamatòries a nivell de l'arbre bronquial, mesurades per aire exhalat, en l'esput, en el rentat broncoalveolar o en la biòpsia bronquial [63,77,112]. Igualment, s'han descrit durant les aguditzacions concentracions plasmàtiques augmentades de fibrinogen, interleuquina-6 (IL-6), proteïna C reactiva (PCR) i procalcitonina (PCT), el que

demostra una inflamació sistèmica augmentada [113,114]. Existeix gran varietat d'estudis, principalment amb la PCR i la PCT.

Com a resum, els biomarcadors s'han mesurat en diferents processos de la MPOC, així com en diferents mostres. Així, en una revisió recentment publicada de biomarcadors en l'EA-MPOC [115] s'ha descrit la importància dels marcadors biològics en els diferents processos de l'agudització, com són en l'estudi de la història natural de l'agudització, en el diagnòstic, en l'etiologia de l'EA-MPOC, en l'avaluació de la severitat de l'EA-MPOC, com a guia per la utilització d'antibiòtics per l'EA-MPOC, i com a marcador pronòstic de l'evolució clínica de l'EA-MPOC pel que fa a la duració de l'hospitalització, la duració de la recuperació clínica o la presentació de complicacions, la freqüència i recurrència d'altres EA's i finalment, la mortalitat de l'episodi.

- Estudi de la història natural de l'agudització: la majoria dels marcadors biològics analitzats mostren un augment en el moment del diagnòstic de l'EA-MPOC que evolutivament disminueixen fins als seus valors normals. El biomarcador més estudiat és la PCR, així com altres proteïnes de fase aguda com citocines o biomarcadors proinflamatoris com la PCT. Aquest efecte proinflamatori dona lloc a una oxidació sistèmica que pot ocasionar un augment d'altres molècules amb metabòlits actius com la coceptina [116], la leptina [117] o l'eritropoetina [118]. També es poden mesurar molècules expressades en cèl·lules circulants com la IL-6 [114].
- Diagnòstic i diagnòstic diferencial: el diagnòstic de l'EA-MPOC és clínic, però s'ha intentat avaluar la importància dels marcadors biològics per afegir-los en la presa de decisions en el maneig d'aquests episodis. Hurst i col·laboradors [57] van analitzar la importància de 36 marcadors biològics en la identificació de les EA-MPOC, objectivant que els que millor identificaven l'EA-MPOC eren la PCR, la IL-6 i el factor 1 inhibitori de progenitor mieloide (MPlF-1), però amb major sensibilitat

## 1. Introducció

per la PCR, amb una àrea sota la corba de 0,73 comportant una sensibilitat del 40% i una especificitat del 90% definint el punt de tall en 27,6 mg/l. A més, si a la determinació de la PCR s'hi afegia algun símptoma clínic (dispnea, augment del volum de l'esput o purulència de l'esput) l'àrea sota la corba augmentava fins al 0.88.

També s'han analitzat els valors dels biomarcadors per analitzar les aguditzacions de l'asma, la pneumònia i l'EA-MPOC observant uns majors nivells en els pacients afectes d'una pneumònia, menors en les EA-MPOC i amb nivells més baixos en els pacients amb asma aguditzada [118]. A més, valors de PCR superiors a 48 mg/l tenien una sensibilitat del 91% i una especificitat del 93% pels pacients amb una pneumònia [119].

- Etiologia de l'EA-MPOC: un dels camps de més interès en els darrers anys ha estat l'estudi de marcadors inflamatoris que poguessin ajudar a la identificació d'una infecció respiratòria bacteriana en les EA-MPOC, el que podria ajudar en la decisió del tractament administrat, principalment els antibiòtics. Això és conseqüència de la dificultat en l'aïllament etiològic en la infecció respiratòria, ja sigui a través de l'esput, o fins i tot per la identificació de l'etiologia vírica o de bactèries atípiques. En la revisió de Koutsokera i col·laboradors [115], s'identifica la PCR com el millor marcador biològic per a conèixer l'etiologia de l'EA-MPOC, que conjuntament amb la purulència de l'esput tenen una bona especificitat en l'etiologia bacteriana [120]. Igualment, Bircan i col·laboradors [121] identifiquen com a punt de tall de la PCR a > 10mg/l per a la detecció d'una infecció bacteriana amb una sensibilitat del 84% i una especificitat del 38,4%. Altres biomarcadors relacionats amb una bona associació amb l'etiologia bacteriana han estat l'elevació de l'IL-6 a nivell sistèmic [122] i la proteïna amiloide A en sèrum (SAA) [123].

Respecte a l'etiologia viral, s'han associat a les EA-MPOC d'etiologia vírica l'augment en plasma del fibrinogen [90], i l'augment de la proteïna 10 induïda per interferó-gamma (IP-10) [124]. Segons les troballes de Quint i col·laboradors [124], valors superiors a 260 pg/ml d'IP-10 en sèrum en pacients amb símptomes d'un refredat comú es correlacionen amb una EA-MPOC causada per un rinovirus.

Pel que fa a la PCR i la PCT, no permeten discriminar l'etiologia vírica en les EA-MPOC [125].

- **Avaluació de la severitat de l'EA-MPOC:** la severitat de l'EA-MPOC es valora segons el risc vital o la probabilitat de fracàs terapèutic. Davant la subjectivitat d'alguns dels criteris s'ha analitzat la utilitat dels biomarcadors en els pacients que han requerit ingrés a una Unitat de Cures Intensives per un episodi greu d'EA-MPOC. Aquests pacients han presentat valors més elevats de peptid natriurètic cerebral (BNP) [126], copeptina [127], proadrenomedulina (proADM) [128] i PCT [127] a l'ingrés de l'episodi. També s'han relacionat valors elevats de troponina a la indicació de ventilació mecànica no invasiva (VMNI) [129]. S'han relacionat els valors dels biomarcadors amb els criteris d'Anthonisen [130]. Així, la PCR mostra valors més elevats en els pacients amb una EA-MPOC de classe I (augment de la dispnea, augment de l'expectoració i canvi del color).

També s'ha relacionat la gravetat de les EA-MPOC, segons els criteris de les societats científiques (*American Thoracic Society* [ATS] i *European Respiratory Society* [ERS]) [131], amb nivells més elevats de SAA demostrant que valors superiors a 0,125 mg/l tenen una sensibilitat del 87% per una EA-MPOC severa, i amb un valor predictiu negatiu del 92%. A més, en aquest estudi la SAA es va demostrar millor que els criteris d'Anthonisen o la dispnea en predir els episodis severs [123].

## 1. Introducció

També la PCT ha mostrat valors més elevats en els pacients més greus, sobretot els valors superiors a 0,25 mcg/l [132].

- Guia per la utilització d'antibiòtics per l'EA-MPOC: només un subgrup de pacients es beneficien del tractament amb antibiòtics per una EA-MPOC, i el seu ús restringit evitaria les resistències microbiològiques. En els últims anys s'ha intentat identificar quins biomarcadors podrien ajudar a la identificació d'aquests pacients. S'ha utilitzat la PCT com indicador d'infecció bacteriana i d'inici del tractament antibiòtic arran de l'estudi de Stolz i col·laboradors [133] on demostraven una reducció de la prescripció d'antibiòtics sense afectar a la progressió posterior als 6 mesos dels pacients avaluats, decidint l'inici del tractament amb antibiòtic en funció dels nivells basals de PCT en el moment de l'ingrés per una EA-MPOC. S'iniciava tractament antibiòtic si els nivells de PCT eren superiors a 0,25 mcg/l, no es realitzava tractament antibiòtic si els nivells eren inferiors a 0,1 mcg/l, i amb els pacients amb nivells entre 0,1 i 0,25 mcg/l es realitzava tractament antibiòtic en funció del judici mèdic.

Aquest treball contrasta amb les dades publicades per Daniels i col·laboradors [120], on demostren en un assaig clínic, que per restringir l'ús d'antibiòtics en pacients amb EA-MPOC la PCR és millor que la PCT com a marcador d'infecció bacteriana, tot i que la dificultat radica en trobar el punt de tall dels valors de PCR. Aquestes discrepàncies podrien tenir l'explicació en els diferents dissenys que tenen els estudis.

- Marcador pronòstic de l'evolució clínica de l'EA-MPOC:
  - Duració de l'hospitalització: la duració de l'ingrés hospitalari per una EA-MPOC es relaciona amb els nivells de PCR [134], copeptina [127], proADM [128], albúmina [135], troponina [129] i BNP [126].

- Duració de la recuperació clínica o la presentació de complicacions: existeixen pocs estudis que valorin l'evolució clínica dels marcadors en funció de la recuperació clínica. S'ha observat que en pacients amb fracàs terapèutic els valors de PCR són persistentment elevats [67].
- Freqüència i recurrència d'altres EA's: diversos estudis han demostrat la importància dels marcadors d'inflamació en l'EA-MPOC, relacionant un augment dels nivells de la PCR amb una major recurrència a les EA's. Perera i col·laboradors [67] van demostrar que nivells alts de PCR als 14 dies d'inici de l'agudització es relacionaven amb una major recurrència, independentment de la severitat de la MPOC, la freqüència d'EA's, i el tractament amb corticoides.
- Mortalitat de l'episodi. Com a factors predictors de supervivència s'han avaluat la PCT [127,132], la copeptina [116], i la troponina [136]. La ProADM s'ha associat de forma independent a la mortalitat als 2 anys de l'EA-MPOC [128], on els pacients que a l'ingrés tenen uns valors superiors a 0,84 nmol/l, tenen una OR de 3,12 (95% IC, 1,35-7,58 nmol/l).

Així, i com a conclusió, els marcadors biològics tradueixen una inflamació sistèmica, com a reactants de fase aguda. La PCR és un bon marcador d'inflamació sistèmica, però augmenta la seva correlació amb la purulència de l'esput. En canvi, la PCT és un bon marcador d'infecció bacteriana sistèmica, però de forma molt dèbil davant una infecció bacteriana bronquial. La PCT es recomana per estratègies de reducció en la prescripció d'antibiòtics, sobretot en les pneumònies, i la PCR és d'utilitat en l'inici de tractament amb antibiòtics en les EA-MPOC.



### 1.6. TRACTAMENT DE LES EA-MPOC.

El tractament òptim d'una EA-MPOC depèn, en part, del lloc del tractament, ambulatori o hospitalari. La decisió de l'ingrés hospitalari segueix diferents directrius segons les guies de pràctica clínica. En general, les recomanacions per plantejar l'hospitalització són la presència d'insuficiència respiratòria, empitjorament de la malaltia concomitant, incapacitat per respondre al tractament ambulatori o davant un diagnòstic incert.

Al mateix temps, el tractament d'una EA respon a la gravetat de base del pacient. Es defineix EA greu tota agudització en pacient amb gravetat moderada-severa de la seva malaltia. Un altre criteri d'ingrés és la gravetat de l'EA. Pel que tota EA greu precisa tractament hospitalari.

El tractament de l'EA-MPOC inclou l'optimització del tractament amb broncodilatadors inhalats (anticolinèrgics i beta-adrenèrgics), doncs redueixen l'obstrucció durant l'EA-MPOC [137].

En les aguditzacions moderades i en les severes-molt severes s'ha d'administrar una tanda curta de corticoids sistèmics durant 7-10 dies. S'ha demostrat la milloria amb la utilització dels corticoids en les aguditzacions, amb milloria fisiològica les primeres 72 hores, reduint les probabilitats de fracàs d'un tractament durant els 30 dies posteriors [138]. En un altre estudi [139] es van assignar aleatòriament els pacients a rebre placebo o corticoids (amb reducció paulatina en 15 dies o 8 setmanes) demostrant que els dos grups sota tractament amb corticoids van presentar una milloria més ràpida del FEV1, un menor nombre de fracassos de tractament, i una menor duració de l'ingrés hospitalari. Els pacients del grup amb tractament amb corticoids també van experimentar més probabilitats d'experimentar complicacions pel tractament; la hiperglucèmia va ser la més freqüent. Finalment, un estudi de cohorts sense controls

va suggerir un interval sense malaltia més perllongat en pacients tractats amb esteroides que en els que no van realitzar el tractament amb esteroides orals [140].

Donat que la majoria de les EA-MPOC s'associen a una infecció bacteriana, l'ús dels antibiòtics és generalitzat en els aguditzacions. S'han realitzat nombrosos assaigs amb antibiòtics per les EA-MPOC amb placebo i les revisions sistemàtiques d'aquests assaigs suggereixen un efecte beneficiós del tractament [141], inclús un efecte beneficiós sobre la mortalitat [142].

De totes maneres, les directrius generals interpreten que els antimicrobians proporcionen més efectes beneficiosos en pacients seleccionats [143]. Actualment se segueix investigant la manera d'identificar quins pacients tenen més probabilitats de beneficiar-se del tractament antimicrobià.

L'estudi clàssic d'Anthonisen [130] continua sent un dels estudis referents per decidir la idoneïtat de l'ús d'antibiòtics. En aquest estudi es va assignar de forma aleatòria a pacients amb una EA-MPOC per rebre antibiòtics, mentre s'estratificava l'anàlisi del nombre de símptomes en el moment de la presentació de l'agudització. Així, els pacients amb almenys 2 símptomes cardinals (augment de la dispnea, increment de la producció de l'esput i/o canvi del color de l'esput) experimentaven un major efecte beneficiós del tractament amb antibiòtics.

La importància de la purulència de l'esput està cada vegada més referenciada. Stockley i col·laboradors [76] van observar que l'EA-MPOC associada a l'esput purulent, definit mitjançant un sistema de puntuació semi quantitatiu, tenien més probabilitats de produir cultius d'esput positius. Així, els episodis amb esput mucoides es resolien sense tractament en 32 dels 34 pacients, mentre els episodis amb esput purulent, van resoldre els símptomes amb tractament antibiòtic, en 77 dels 87 pacients. Un altre estudi utilitzant un sistema colorimètric semi quantitatiu també va confirmar que

## 1. Introducció

quanta més purulència en l'esput s'hi descrivia, més creixement bacterià es detectava [144].

Davant la necessitat de poder restringir la indicació dels antibiòtics en les EA-MPOC s'ha intentat investigar la utilitat dels marcadors biològics. Recentment s'ha suggerit que existeix una evolució en la concentració plasmàtica de procalcitonina en els pacients amb una EA-MPOC que tenen major probabilitat d'infecció bacteriana [145,133]. És per aquest motiu que s'ha suggerit el seu ús pel tractament guiat per reduir l'ús d'antibiòtics en pacients amb menys infecció en les vies respiratòries i menys probabilitats d'infecció bacteriana. Així, en l'estudi de Stolz i col·laboradors [133], es van assignar aleatòriament 208 pacients consecutius ingressats a l'hospital amb una EA-MPOC perquè rebessin el seu tractament habitual (segons criteris estàndard i sense conèixer les concentracions de procalcitonina), o un antibiòtic amb ús guiat per les concentracions de procalcitonina al realitzar-se l'ingrés. Així, en el grup de tractament guiat pels nivells de procalcitonina, un valor inferior a 0,1 µg/l es va considerar com de causa no bacteriana, desaconsellant l'ús d'antibiòtics. Els que presentaven un valor superior a 0,25 µg/l es va considerar indicatiu d'infecció bacteriana pel que es va potenciar l'ús d'antimicrobians. Al final de l'estudi, l'ús total d'antimicrobians es va reduir durant l'hospitalització al realitzar-se un seguiment a curt termini i als 6 mesos (del 72% dels pacients segons els criteris habituals al 40% en el grup amb tractament guiat segons les concentracions plasmàtiques de procalcitonina).

Recentment, Soler i col·laboradors [134], han publicat un estudi pilot on només es realitzava tractament antibiòtic en els pacients ingressats per una EA-MPOC en funció de la purulència de l'esput. Es van incloure 73 pacients, 34 dels quals no presentaven purulència en l'esput. Als 180 dies no hi va haver diferències entre els 2 grups respecte

al fracàs terapèutic. A més, també van relacionar els valors de la PCR, i no amb la PCT, a la purulència de l'esput.

Com a conclusió, segons les guies de pràctica clínica [1], els antibiòtics estan aconsellats en les EA-MPOC sempre que hi hagi un canvi de color en l'esput. En l'agudització moderada-severa també estan indicats, si davant l'absència de purulència en l'esput, existeix un augment de la dispnea i un augment de l'esput. I finalment, en les aguditzacions molt severes, quan es requereix ventilació mecànica.

L'elecció de l'antimicrobià per cada EA-MPOC també segueix essent un tema de polèmica. Les directrius segueixen una estratificació segons el risc de fracàs terapèutic [146]. Un esquema on s'estratifica en funció de les espècies bacterianes involucrades, les resistències antibiòtiques locals, la gravetat de la pròpia agudització i el risc per infecció de *P. aeruginosa*. El risc d'una EA-MPOC per *P. aeruginosa* es defineix segons l'ús de més de 4 cicles d'antibiòtics en l'últim any, una funció pulmonar amb un FEV1 inferior al 50%, la presència de bronquiectasis significatives o l'aïllament previ de *Pseudomonas* en l'esput en fase estable o en l'agudització prèvia [147].

Així, les diferents guies [1] aconsellen l'elecció de l'antibiòtic en funció d'aquests diferents grups; grup I o MPOC lleu, grup IIa o MPOC moderada sense comorbiditat, grup IIb o MPOC moderada amb comorbiditat, i finalment, grup III o MPOC severa o amb factors de risc per *P. aeruginosa*.

No està clara la implicació clínica de l'augment de les resistències als antimicrobians entre els patògens respiratoris habituals en pacients amb múltiples EA-MPOC, tot i que els pacients amb aquesta malaltia tenen un major risc d'infecció per aquests microorganismes [148].

## 1. Introducció

Finalment, existeixen altres tractaments com són els mucolítics, sense evidència actual en l'escurçament dels episodis, tot i si demostrar certa milloria en la simptomatologia [137].

Pel que fa al tractament no farmacològic, l'oxigen es considera el tractament principal per les EA-MPOC que precisen ingrés hospitalari, aportant una disminució de la vasoconstricció pulmonar, la reducció de la tensió a nivell del cor dret i la possible isquèmia, i el subministrament d'oxigen al sistema nerviós central i altres òrgans vitals. Una revisió va demostrar que el tractament amb l'administració complementària d'oxigen teràpia s'associava a un augment de la PaCO<sub>2</sub> en la majoria dels pacients, encara que sense comportar la necessitat posterior de ventilació mecànica (VM) [137]. Així doncs, els pacients amb hipercàpnia i hipoxèmia inicial en l'episodi d'agudització experimenten un risc més elevat de requerir ventilació mecànica, el que obliga al control gasomètric a l'hora d'iniciar l'oxigen teràpia.

La ventilació mecànica no invasiva (VMNI) s'utilitza per fer descansar els músculs respiratoris fatigats i per prevenir la necessitat d'intubació endotraqueal i ventilació mecànica (IOT+VM). Una revisió de 14 assaigs amb assignació aleatòria va suggerir que la VMNI amb pressió positiva reduïa la mortalitat, la necessitat de VM i el fracàs del tractament, millorant a la vegada el pH, la PaCO<sub>2</sub> i la freqüència respiratòria durant la primera hora [149]. Igualment es van reduir les complicacions associades amb el tractament i la duració de l'estada hospitalària.

Finalment, la VM s'ha de considerar davant de l'acidosi respiratòria severa i/o hipoxèmia greu, associada a deteriorament de l'estat de consciència [150]. Els pacients amb EA-MPOC que precisen IOT+VM tenen una mortalitat elevada, al voltant del 20%.

Les dues mesures més importants per prevenir les EA-MPOC són la immunització activa (virus de la grip i del pneumococ), i la farmacoteràpia de manteniment crònic.

Les vacunes són una estratègia per reduir el risc d'EA's relacionades amb infeccions que poden derivar en complicacions i que, per tant, pretenen reduir la morbiditat i els costos sanitaris relacionats. L'administració de la vacuna antigripal redueix el nombre d'EA durant els períodes epidèmics, però sense efectes sobre la mortalitat [151]. Pel que fa a la vacuna antipneumocòccica, en una revisió recent amb estudis amb la vacuna polisacàrida de 23 serotipus no es mostra evidència dels seus beneficis [152]. De totes maneres, la majoria de les normatives recomanen la vacunació sistemàtica en pacients amb MPOC, amb una revacunació a partir dels 8 anys de la primera administració [153]. Actualment s'haurà d'analitzar la incorporació de les noves vacunes conjugades antipneumocòcciques, la heptavalent i la tretzavalent. S'ha publicat recentment l'estudi CAPITA on es demostra l'efectivitat de la prevenció de la pneumònia pneumocòccica en els pacients majors de 65 anys [154].

Estudis clínics recents han demostrat que el tractament amb broncodilatadors inhalats de manteniment crònic amb els pacients MPOC redueixen significativament la freqüència de les EA's. Aquests estudis, TORCH i UPLIFT [37,154], demostren que els broncodilatadors d'activitat perllongada (beta-agonistes i anticolinèrgics) redueixen la freqüència mitja de les EA's.

Altres mesures per reduir el nombre d'EA-MPOC són la rehabilitació respiratòria i l'antibioteràpia crònica.

En els pacients amb una EA-MPOC greu, la rehabilitació respiratòria de forma precoç després de l'agudització aporta importants beneficis. En una revisió sistemàtica la rehabilitació respiratòria reduïa els ingressos hospitalaris, disminuïa la mortalitat i millorava la qualitat de vida relacionada amb la salut [156].

Pel que fa a la utilització dels antibiòtics de forma crònica en la MPOC en fase estable per intentar reduir el nombre d'EA-MPOC en l'evolució posterior, és una pràctica que es

## 1. Introducció

porta a terme des de la dècada dels anys '60, en el que s'anomenava la profilaxis antibiòtica. Una revisió sistemàtica dels assajos realitzats fins a la dècada dels '80 va concloure que existia un efecte beneficiós significatiu en la reducció de les aguditzacions, encara que de forma molt lleu [157].

En la última dècada s'han realitzat estudis per conèixer l'eficàcia del tractament amb antibiòtics per la prevenció de les aguditzacions, realitzant assajos clínics amb un disseny més rigorós i amb la població estudiada molt més definida. Podem dividir aquests estudis en dos grups en funció dels antibiòtics estudiats i dels objectius fisiopatològics. En primer lloc, els estudis que utilitzen els macròlids buscant l'efecte antiinflamatori; i en segon lloc, els estudis realitzats amb quinolones buscant una màxima eradicació bacteriana.

Els macròlids, administrats de forma perllongada i en dosis baixes, per la seva activitat antiinflamatòria i immunomoduladora [158] han demostrat que en pacients amb MPOC severa, redueixen de forma significativa el seu nombre d'aguditzacions. S'han utilitzat pautes diferents segons els estudis: eritromicina 250mg cada 12 hores durant un any [159], azitromicina 500mg al dia durant tres dies a la setmana [160], i azitromicina 250mg al dia durant un any [161]. Els tres estudis demostren una reducció significativa de les EA's. És important apuntar que en l'estudi més recent [161] es demostra un augment de les resistències i un lleuger augment de problemes auditius en els pacients tractats amb macròlids. Segons aquestes experiències, els pacients tributaris del tractament antibiòtic de forma crònica serien els que presenten una gravetat IV segons la GesEPOC (BODE > 7, mMRC 3-4, freqüents aguditzacions, insuficiència respiratòria crònica i obstrucció bronquial molt severa), amb aguditzacions precisant múltiples tractaments antibiòtics, i especialment si es detecta infecció bronquial crònica per *P. aeruginosa*. Es recomana les pautes utilitzades en pacients afectes de bronquièctasis,

amb dosis d'azitromicina de 500mg al dia, tres dies a la setmana durant un any, amb repetició en els períodes d'hivern davant resposta favorable.

La utilització de les quinolones durant els períodes d'estabilitat, el que s'ha denominat el tractament de la infecció bronquial crònica, ha demostrat eradicar les bacteries presents en l'esput en la majoria de pacients amb MPOC greu i aguditzacions freqüents [162]. L'assaig clínic PULSE [163] va demostrar la reducció de les aguditzacions un 45%, sense l'evidència d'una major troballa de resistències, davant l'administració cíclica de moxifloxacino (400mg al dia, 5 dies cada dos mesos, durant un període d'un any) en els pacients amb esput purulent. Tot i l'evidència, no es coneix la duració òptima del tractament, l'interval més adequat, ni si es necessita una rotació d'antibiòtics. Els pacients tributaris d'aquest tractament serien els pacients amb gravetat IV segons la GesEPOC, amb múltiples aguditzacions i cultiu d'esput positiu, excloent els casos d'infecció bronquial crònica per *P. aeruginosa*.

Els pacients amb infecció bronquial crònica són pacients amb alta probabilitat de ser portadors de bronquièctasis, que pot ser confirmada amb l'estudi d'una TACAR (tomografia axial computeritzada d'alta resolució). Aquesta exploració s'ha de realitzar en els pacients MPOC amb fenotipus aguditzador (més de 2 aguditzacions a l'any).

Així, els pacients MPOC, amb aguditzacions freqüents i amb infecció bronquial crònica i portadors de bronquièctasis poden beneficiar-se del tractament amb antibiòtics d'acord amb les normatives de tractament de les bronquièctasis [164].

### **1.7. IMPACTE DE LES EA-MPOC EN L'EVOLUCIÓ DE LA MALALTIA.**

En els últims anys ha augmentat el protagonisme en l'estudi de les EA-MPOC al representar un alt cost sanitari, la major part generats per les hospitalitzacions i el



## 1. Introducció

consum de fàrmacs [19]. A més, ocasionen un augment de la morbiditat i mortalitat dels pacients, el que deteriora la seva qualitat de vida. Finalment, també s'ha descrit una correlació entre el nombre d'EA-MPOC, i un major deteriorament físic i major caiguda del FEV1 [165]. Això explica que actualment les EA-MPOC es considerin episodis molt importants en la història natural dels pacients MPOC, per les moltes repercussions sobre la seva malaltia. Degut a aquest fet, la prevenció d'aquestes exacerbacions s'ha convertit en un objectiu prioritari, recollit en les principals guies de consens [1], a més de ser un dels objectius principals dels estudis de molts tractaments en la MPOC [37,154].

Així doncs, les EA-MPOC són descompensacions clíniques transitòries amb repercussió limitada a la duració del propi event. De totes maneres, existeix una proporció de pacients que no acaba de recuperar-se després d'una agudització, apareixent conseqüències tardanes, tant pulmonars com sistèmiques.

En els casos on les exacerbacions són molt freqüents, les conseqüències són acumulatives i de major rellevància. Així, la intensitat de l'exacerbació, la seva duració, el mecanisme implicat o la condició basal del pacient poden contribuir a les conseqüències de les EA-MPOC.

Durant les exacerbacions es produeix un increment dels símptomes respiratoris, i que poden acompanyar-se a augment de la temperatura, signes i símptomes derivats de la hipoxèmia o hipercàpnia i altres, conseqüència de la descompensació de malalties comòrbides dels pacients, i que influiran en la gravetat d'aquesta EA-MPOC.

Les conseqüències clíniques de les EA-MPOC no només es limiten als episodis aguts, si no que tenen conseqüències clíniques a llarg termini, especialment en la dispnea i la capacitat d'exercici. Així, en un estudi recent, Cote i col·laboradors [166] van estudiar a 205 pacients durant un període de 2 anys i van comparar els que s'aguditzaven amb

els que no en termes de funció pulmonar, capacitat d'exercici (prova de marxa de 6 minuts), dispnea (segons l'escala mMRC) i índex de massa corporal. Els autors van observar que els pacients amb exacerbacions freqüents tenien un deteriorament major en el grau de dispnea durant tot el seguiment. També es va observar un deteriorament en la capacitat d'exercici amb una disminució de la distància recorreguda de 75 metres als 2 anys. Els autors conclouien que les exacerbacions tenien un impacte en la percepció dels símptomes a llarg plaç, en la fase estable de la seva malaltia. La capacitat d'exercici, valorada segons el test de marxa als 6 minuts, s'ha mostrat com la variable amb una recuperació més tardana. Aquest fet podria explicar la importància de la implementació de la rehabilitació en els pacients posteriorment a les aguditzacions, disminuint l'impacte de la mateixa, i evitant futures exacerbacions [167], revertint de forma parcial el deteriorament clínic de les exacerbacions.

Durant les EA-MPOC es produeix també un augment dels fenòmens inflamatoris (inflamació sistèmica i estrès oxidatiu participant en les manifestacions extrapulmonars de la MPOC), i un deteriorament del grau d'obstrucció, amb augment de la hiperinsuflació, que produeix l'increment de la dispnea.

Existeix poca informació de com es produeix la recuperació funcional de l'exacerbació i quins són els seus efectes a llarg termini. Al descriure la fisiopatologia de les EA-MPOC s'ha observat que la recuperació del peak flow té lloc al sisè dia, la recuperació clínica als 7 dies, i la normalització del peak flow als 35 dies de l'episodi en el 75% dels pacients [168]. Des del punt de vista de la inflamació sistèmica, només el fibrinogen ha mantingut nivells elevats durant el transcurs del temps en pacients amb múltiples exacerbacions [169].

Tot i que inicialment Fletcher i col·laboradors no van relacionar la caiguda del FEV1 segons el nombre d'EA's, recentment s'ha demostrat aquesta relació. Així, s'ha

## 1. Introducció

identificat una relació entre el nombre d'EA's i el deteriorament de la funció pulmonar [165,170].

Igualment, existeixen nombrosos estudis que avaluen les diferències en la progressió de la malaltia en funció del nombre d'EA's [166]. Així doncs, la freqüència de les aguditzacions depèn de la gravetat subjacent de la malaltia, i del seu nombre d'aguditzacions prèvies. I més recentment, l'estudi ECLIPSE [23] ha permès demostrar els tres factors pronòstics significativament associats a una pèrdua accelerada de la funció pulmonar: l'emfisema, la positivitat de la prova broncodilatadora, i finalment, les aguditzacions freqüents.

Un gran nombre de treballs han valorat la freqüència d'exacerbacions i l'afectació en la qualitat de vida relacionada amb la salut (QVRS). Durant les EA-MPOC es produeix una afectació de la qualitat de vida probablement en relació a la limitació funcional, a l'augment dels símptomes, i a la personalitat dels pacients. Les aguditzacions tenen un impacte important en la qualitat de vida dels pacients amb MPOC, tan a curt termini [171], com a llarg termini [172,173].

Els pacients amb exacerbacions repetides mostren un empitjorament de la qualitat de vida. Seemungal i col·laboradors [172] van demostrar-ho mesurant la QVRS durant un any en pacients MPOC mitjançant qüestionaris específics de malaltia respiratòria com el *Saint George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ). I més a llarg plaç, també es va demostrar en un estudi de dos anys on els pacients amb una MPOC greu amb aguditzacions freqüents (3 o més) tenien un empitjorament de la qualitat de vida de quasi dos punts de més [173].

Un altre tema interessant és el temps fins a la recuperació de l'estat de salut després d'una agudització. Així, segons les dades de Spencer i Jones [174], els pacients exacerbadors (>1,65 EA per any) presentaven un deteriorament de la qualitat de vida

més ràpid que els pacients amb poques exacerbacions (2,9 punts del SGRQ respecte 2,4 punts; respectivament). A més, van demostrar que després d'una agudització infecciosa existia un empitjorament de la qualitat de vida, amb una primera fase de recuperació ràpida (4 setmanes), i una segona fase de recuperació més lenta (de 8 setmanes a 3 mesos), que pot retardar-se si existeix una altra agudització, i a vegades pot no recuperar-se totalment.

En un estudi recent [175] de 421 pacients amb pacients MPOC seguits durant un període de 6 mesos, 135 van presentar una exacerbació i 42 pacients 2 o més EA's, observant-se un deteriorament clínic significatiu en l'estat de salut durant l'agudització, amb empitjorament de la puntuació en el domini de l'impacte del SRGQ (més de 4 punts) que va persistir en més de la meitat dels pacients en la primera setmana, i en un terç dels casos fins a la segona setmana de seguiment, i regressant en la majoria dels pacients a partir dels 14 dies, a excepció de l'estat mental. En els pacients sense aguditzacions, l'estat de salut va millorar al mes de seguiment, i posteriorment no va mostrar canvis fins als 6 mesos de seguiment. En canvi, els pacients amb més de 2 EA-MPOC durant el seguiment, no van millorar durant el primer mes de seguiment, i aquesta davallada de la QVRS es va mantenir durant la resta del seguiment fins als 6 mesos.

També existeix una repercussió de la qualitat de vida en relació al nombre d'hospitalitzacions. Esteban i col·laboradors [176] van estudiar 611 pacients MPOC ambulatoris fins a un seguiment de 5 anys, observant que els pacients que no van precisar ingressos hospitalaris no presentaven canvis en la qualitat de vida. Els pacients amb 3 o més hospitalitzacions van augmentar la puntuació del SGQR en 13.6 unitats. En un anàlisi multivariant, ajustant per FEV1, edat i comorbiditat, les hospitalitzacions van ser un predictor independent de canvi en la qualitat de vida en els pacients MPOC.

## 1. Introducció

Finalment, i de manera inversa, molts estudis han demostrat que els pacients amb pitjor qualitat de vida presenten una probabilitat major d'hospitalització [177] i d'agudització [178].

Ja s'ha comentat que durant una EA-MPOC es produeix una amplificació de la resposta inflamatòria, tan a nivell local com a nivell sistèmic [113]. L'existència d'aquesta major inflamació podria explicar algunes manifestacions extrapulmonars de les EA-MPOC, especialment les cardiovasculars. Recentment s'ha demostrat un augment del risc de patir un infart de miocardi o un ictus després de presentar una EA-MPOC [179]. Alguns estudis [180] han relacionat també una major freqüència de les aguditzacions i la síndrome metabòlica (2.4 EA's vs 0.68 EA's en presència o absència de la síndrome metabòlica). Finalment, també s'ha relacionat un major nombre d'EA's amb la pèrdua de la massa corporal a l'any [181].

### **1.8. FACTORS PRONÒSTICS DE LES EA-MPOC.**

En els últims anys s'ha produït un gir radical en la rellevància de les EA-MPOC, sobretot arran de l'èmfasi en l'impacte econòmic i la carga assistencial derivada de les mateixes. Com s'ha comentat en l'apartat anterior, existeix un fort impacte clínic de les exacerbacions sobre l'estat de salut del pacients, la repercussió sobre determinats aspectes extrapulmonars, i sobre la progressió de la malaltia, i fins i tot, sobre el pronòstic.

Ja hem valorat el pronòstic de les EA-MPOC en l'apartat dels marcadors biològics, en funció de la duració de l'hospitalització, la duració fins a una recuperació clínica, l'existència de complicacions, i finalment, la freqüència i recurrència d'altres aguditzacions.

Pel que fa a la duració de la EA-MPOC, és vital la seva identificació per poder discernir entre un fracàs terapèutic (agudització no resolta) o una recurrència (nou event). El fracàs terapèutic ha de considerar-se quan existeix un empitjorament dels símptomes durant la pròpia exacerbació que requereix un tractament addicional [182,130]. És per això que la guia GesEPOC ha definit els termes de recurrència, recaiguda i fracàs terapèutic [1]. Aquest fracàs s'ha descrit fins a un 12-26% en les EA-MPOC ambulatories [74]. Igualment, també es descriu que l'aparició de les EA's tendeix a agrupar-se en períodes curts de temps. Hurst i col·laboradors van descriure com la majoria dels pacients amb una EA-MPOC presentaven una segona exacerbació en un període dins de les 8 setmanes següents a l'EA inicial [183].

Un aspecte d'importància en el pronòstic de les EA-MPOC és la gravetat i la seva duració. Pel que fa a la gravetat, les EA's que precisen ingrés hospitalari tenen pitjor pronòstic que les EA's ateses a l'hospital sense necessitat d'ingrés [184]. Els factors de risc per un ingrés hospitalari davant d'una agudització són la gravetat en funció del FEV1, i l'associació amb una altra comorbiditat com la diabetis mellitus, la cardiopatia isquèmica o la insuficiència cardíaca [59]. Altres autors no han trobat relació entre la comorbiditat i la mortalitat en pacients amb MPOC severa hospitalitzats [106], el que podria explicar que la comorbiditat cardíaca té més importància en els pacients amb una MPOC lleu-moderada.

S'han valorat també els factors de risc d'un ingrés hospitalari, obtenint un FEV1 més baix, la no utilització de l'oxigeno teràpia domiciliària si aquesta estava indicada, i haver patit més de tres ingressos en l'any previ [185].

Un altre factor pronòstic de les EA-MPOC és la duració de les EA's. Donat que l'impacte econòmic està marcat per les hospitalitzacions degudes a les EA-MPOC, s'ha identificat la seva duració com un factor de gravetat. Així, s'ha descrit que l'estada hospitalària

## 1. Introducció

per una EA-MPOC va dels 6 als 13 dies segons la gravetat de la població estudiada [68,186,187]. Alguns factors que s'han associat a estades més curtes han estat una baixa freqüència respiratòria, una baixa pressió parcial de diòxid de carboni (paCO<sub>2</sub>), i una menor comorbiditat acompanyant [188,40]. Un estudi més recent també va demostrar la utilitat de l'escala de dispnea (MRC) i l'índex de massa corporal (IMC) per valorar les estades hospitalàries [189].

Un dels factors pronòstics més importants i valorats davant d'una agudització que precisa ingrés hospitalari és el risc de recaiguda amb el posterior reingrés. Per avaluar el risc de reingrés després d'una hospitalització per una EA-MPOC, Steer i col·laboradors van estudiar 920 pacients amb una mortalitat d'un 10.1%, i un 19.1% de reingressos als 28 dies, demostrant com l'escala de dispnea era un bon predictor de reingrés i mortalitat intrahospitalària [190]. Altres factors predictors de reingrés després d'una EA-MPOC estudiats són l'edat avançada i el sexe masculí [191], viure sol [192], un període superior als 5 anys del temps de diagnòstic de la MPOC [193], la hipercàpnia a l'alta [194], el FEV1 disminuït [192,194,195], la disminució de la capacitat funcional [195], i una menor puntuació en les escales de qualitat de vida [194,195,196].

També són predictors de reingrés la comorbiditat com la coexistència de l'asma o comorbiditat cardíaca, incloent la hipertensió pulmonar [197].

Respecte al tractament dels pacients a l'alta, els predictors descrits de reingrés són les altes dosis de corticoides inhalats [198], la teofil·lina oral [199], i la corticoteràpia crònica oral [186,195,199].

Finalment, juntament amb el Grup de MPOC de la Societat Espanyola de Medicina Interna vam elaborar un estudi amb 606 pacients ingressats per una EA-MPOC seguits als tres mesos de l'alta on vam descriure com a factors predictors de reingrés la

comorbiditat, valorada segons el nombre de patologies o en funció de l'índex de Charlson. També es va relacionar la comorbiditat amb l'estada hospitalària [40].

Pel que fa a la recurrència de les aguditzacions, s'ha descrit el nombre d'EA-MPOC per any d'entre 1 a 4 [59], amb gran variabilitat interindividual, arribant a poder definir el fenotipus exacerbador [45], el que li comporta un major risc de morbimortalitat [184,200,201].

Finalment, també s'ha utilitzat l'índex BODE (B. Índex de massa corporal; O. Grau d'obstrucció segons els FEV1; D. Dispnea segons l'escala mMRC. E. Capacitat d'exercici segons el test de marxa) com a predictor del nombre i severitat de les aguditzacions [202].

### **1.9. MORTALITAT ASSOCIADA A LES EA-MPOC.**

La MPOC és una malaltia crònica amb significatives repercussions socials, sanitàries i econòmiques. Representa la quarta causa més freqüent de mortalitat després de les malalties neoplàsiques, la cardiopatia isquèmica i les malalties cerebrovasculars [203]. De totes maneres, de totes aquestes malalties, la MPOC és la única on la mortalitat està augmentat i s'estima que serà la tercera causa de mortalitat a l'any 2020 [204].

Es calcula que més del 50% dels majors de 65 anys tenen com a mínim tres malalties cròniques, i una proporció significativa en presenten 5 o més. Molts estudis han demostrat que la presència de malalties comòrbides és major en pacients amb MPOC que en la població general [205], probablement a causa de compartir el tabaquisme com a factor de risc, però també pel component d'inflamació sistèmica de la malaltia [206]. Si agrupem els diferents estudis que mostren les causes de mort dels pacients amb MPOC, aquestes varien en funció de la gravetat de la malaltia, on la insuficiència



## 1. Introducció

respiratòria és minoritària en pacients amb MPOC lleu però més important en els pacients greus. De forma contrària, els pacients amb una MPOC lleu la causa més freqüent és el càncer de pulmó, i és la menys freqüent en els pacients de major gravetat. Finalment, la causa cardiovascular sol representar un 20-30% de les causes de mort en tots els estadis de gravetat de la MPOC [207].

La mortalitat global, als 4-7 anys, en els pacients diagnosticats de MPOC amb una edat mitja de 65-70 anys, oscil·la entre el 30-48% [54,208] i depèn sobretot de la gravetat de la malaltia en el moment del diagnòstic.

La importància d'identificar els factors pronòstics radica en que podríem actuar sobre ells, mitjançant la prevenció o mitjançant un maneig terapèutic.

Entre els factors pronòstics propis de l'individu, i per tant no modificables, destaca l'edat avançada [54,68,186,208,209], la situació funcional [34,68], el volum espiratori en el primer segon (FEV1) [49,208], l'índex de massa corporal [68], l'ús de corticoides orals a llarg plaç [49,211], la freqüència respiratòria [49,211], el cor pulmonale [68], i altres comorbiditats associades [49,54]. Els últims anys s'han descrit altres factors com són la dispnea [49], la qualitat de vida relacionada amb la salut [54] i la tolerància a l'exercici mesurada amb la prova dels 6 minuts de la marxa [209].

Les aguditzacions constitueixen una de les principals causes de morbimortalitat en els pacients MPOC, i el seu impacte en la mortalitat s'ha demostrat en múltiples estudis [34,68,184,186]. Les aguditzacions greus de la MPOC tenen un impacte pronòstic negatiu independent, amb un increment de la mortalitat paral·lel a la freqüència de les aguditzacions greus i de les que requereixen hospitalització. Així, Soler-Cataluña i col·laboradors [184] van demostrar com els pacients amb EA's freqüents eren els que tenien una taxa de mortalitat més alta. Així, els pacients que tenien 1 o 2 exacerbacions greus ateses a l'hospital, el risc de mort es multiplicava per 2; i els

freqüentadors (3 o més EA-MPOC a l'any) el risc de mort era 4,3 vegades major que en els pacients que no requerien tractament a l'hospital. Per tant, una EA per sí mateixa té valor significatiu associat a un augment de la mortalitat en la MPOC, però la gravetat de la malaltia subjacent pot influir en l'evolució del pacient.

Davant la complexitat del nombre de factors pronòstics en la MPOC, en els últims anys s'han estudiat diferents escales i marcadors pronòstics de la malaltia que englobessin la base multidimensional que té aquesta malaltia. Com a resposta a aquesta recerca neix un índex multidimensional que relaciona aspectes com l'obstrucció a la via aèria, l'índex de massa corporal, la dispnea i la tolerància a l'exercici, amb la mortalitat a l'any. Aquest és l'índex BODE [28]. En un intent de simplificar aquest índex per les dificultats de la realització del test de marxa de 6 minuts en una consulta d'atenció primària, i donada la importància de les aguditzacions greus, Soler-Cataluña i col·laboradors van canviar el test de marxa per la freqüència d'exacerbacions, formant part el nombre d'aquests events de les escales predictives pronostiques multidimensionals. Així, la capacitat pronostica del BODEx, un índex multidimensional similar al BODE, on s'incorporen les exacerbacions (Ex) en substitució de la capacitat de l'exercici (E) va ser similar al BODE [200]. En aquesta mateixa línia també es van desenvolupar altres índexs; el DOSE, on es valora el grau de dispnea, el grau d'obstrucció i l'hàbit tabàquic, incloent també les exacerbacions [210]. Altres autors com Puhan i col·laboradors [211] han descrit i analitzat l'índex ADO que inclou l'edat, la dispnea i l'obstrucció al flux aeri. Aquest índex sembla ser útil com a factor pronòstic en els pacients amb una MPOC, i és més fàcil d'obtenir que els anteriors [212].

Al valorar la mortalitat de les EA-MPOC que precisen ingrés hospitalari hem de distingir entre la mortalitat intrahospitalària (durant l'ingrés hospitalari degut a una EA-MPOC) i la mortalitat posterior a l'alta hospitalària (a curt plaç, 28 dies; o llarg plaç en funció del seguiment a 1, 2 o 5 anys).

## 1. Introducció

La mortalitat intrahospitalària durant les EA-MPOC varia segons les sèries des de menys del 10%, i el 60%, en funció de la gravetat de la població estudiada [213].

Múltiples autors han estudiat la mortalitat intrahospitalària durant les EA-MPOC i han identificat els factors independents associats a la mortalitat, com factors no respiratoris (especialment cardiològics), duració de l'estada hospitalària, edat avançada, comorbiditat, estat nutricional, la pressió parcial de diòxid de carboni en sang arterial a l'ingrés, la pressió parcial d'oxigen a l'ingrés, l'existència de signes clínics de gravetat (cianosi, asterixis, etc), la dispnea prèvia i la necessitat d'ingrés a la UCI [214].

Així, en un estudi realitzat a França per Roche i col·laboradors [215], es van incloure 749 pacients amb una EA-MPOC que precisaven un ingrés hospitalari, exclouent els pacients que a l'ingrés precisaven VMNI o ingrés a la Unitat de Cures Intensives. Van obtenir una mortalitat intrahospitalària del 7.4%, i els factors relacionats amb la mortalitat van ser l'edat igual o superior als 70 anys, el grau de dispnea abans de l'ingrés segons l'escala mMRC i una sèrie de signes clínics de gravetat a l'ingrés com la cianosi, la asterixis, l'alteració de l'estat neurològic, l'edema de les extremitats inferiors o l'ús de la musculatura accessòria (entre aquests signes, l'alteració neurològica i la musculatura accessòria van ser els únics factors associats de forma independent a un augment en el risc de mort). No es van observar diferències en la freqüència cardíaca i respiratòria a l'arribada a urgències pel que fa a la mortalitat.

Altres autors han estudiat la mortalitat amb posterioritat a un ingrés a l'hospital per una EA-MPOC. Connors i col·laboradors [68] van observar una taxa de mortalitat intrahospitalària en els pacients ingressats del 11% en pacients amb insuficiència respiratòria crònica hipercàpnica; i que aquells que superaven l'ingrés, la mortalitat als 6 mesos era del 33%, i a l'any era del 43%. Els factors pronòstics de mortalitat definits eren la puntuació APACHE III (*acute physiology and chronic health evaluation*), l'índex

de massa corporal, l'edat, la capacitat funcional dues setmanes prèvies a l'ingrés, un quocient baix entre la  $pO_2$  i la  $FiO_2$ , la insuficiència cardíaca congestiva, la concentració d'albumina en el sèrum, la cardiopatia pulmonar, les puntuacions més baixes en les activitats quotidianes i en les *Duke Activity Status Index*.

Altres autors com Almagro i col·laboradors [34] han descrit una mortalitat en les seves sèries del 22% a l'any, que augmenta al 36% als 2 anys.

Així, els factors identificats com a predictors de mortalitat després d'una EA-MPOC que precisa ingrés hospitalari són l'edat [68,184,186,208,216], la  $PaCO_2$  [184,186,217], la relació entre la pressió parcial d'oxigen i la fracció inspirada d'oxigen ( $PaO_2/FiO_2$ ) [68], l'índex de massa corporal [34,68], l'albumina sèrica [68], la comorbiditat associada [34,40], l'existència de cor pulmonale [68,40], l'estat funcional [34, 68,218], la qualitat de vida prèvia dels pacients [177], i la tolerància a l'exercici [208].

La dispnea és un símptoma fonamental, i és el més debilitant en els pacients MPOC. Ha demostrat ser un predictor útil de mortalitat. La valoració de l'escala de dispnea basal en el moment de l'ingrés hospitalari per una EA-MPOC és un bon predictor de mortalitat intrahospitalària [190].

Respecte als pacients reingressadors, Sanjaume i col·laboradors van demostrar que els únics predictors de mortalitat en pacients ingressats per una EA-MPOC que ja havien precisat un ingrés en l'any anterior eren la hipercàpnia i l'índex BODE [217]. Tant el BODE com la hipercàpnia a l'alta s'han mostrat com a bons predictors de mortalitat a l'alta, inclús millor que el FEV1.

La relació entre la hipercàpnia i la mortalitat post-hospitalària s'ha demostrat en el moment de l'alta, no en el moment de l'ingrés. La hipercàpnia a l'ingrés no s'hauria d'utilitzar com a predictor pronòstic doncs el que marca el pronòstic de la malaltia és la

## 1. Introducció

no recuperació a l'estat basal, doncs molts pacients presenten una hipercàpnia en la fase aguda, essent una hipercàpnia transitòria, i que no marca el pronòstic de la malaltia [217].

Un altre factor pronòstic a valorar és la comorbiditat. En els últims anys existeix un gran nombre de treballs que han focalitzat els seu tema d'atenció en la comorbiditat acompanyant de la MPOC i en el seu impacte clínic. Una de les patologies més freqüentment associades és la insuficiència cardíaca, comportant una causa freqüent d'hospitalització i empitjorament del pronòstic [34,219]. Per estudiar el valor pronòstic de la insuficiència cardíaca s'han realitzat treballs per buscar marcadors pronòstics de mortalitat en relació a aquesta comorbiditat. Així, Sánchez-Marteles i col·laboradors [220] van demostrar que la determinació de la NT-proBNP en pacients amb malaltia respiratòria crònica aguditzada es relacionava amb la mortalitat, on valors superiors a 350 pg/ml revelarien una disfunció subclínica del ventricle dret. També s'ha investigat la utilitat de la determinació de la troponina T ultrasensible com a predictor de mortalitat (nivells superiors a 40 ng/l), i on l'associació amb la taquicàrdia pot comportar dos evolucions diferents; elevació de troponina associada a taquicàrdia podria traduir un infart agut de miocardi, tromboembolisme pulmonar o arítmia amb mal pronòstic a curt plaç; i davant l'elevació de la troponina i l'absència de taquicàrdia podria demostrar una cardiopatia isquèmica silent, amb impacte pronòstic més a llarg plaç [221]. Finalment, Chang i col·laboradors [222] van demostrar que tant la troponina T com el NT-proBNP eren bons predictors de mortalitat a curt plaç (30 dies post-hospitalització), després d'una hospitalització per una EA-MPOC, i a més, presentaven una associació additiva (en pacients sense elevació, un 1.8% de mortalitat; davant una elevació de la troponina T, un 14.3% de mortalitat; amb elevació del NT-proBNP, un 16.7% de mortalitat; i si s'elevaven els dos marcadors, un 28% de mortalitat als 30 dies, augmentant-se el risc unes 15 vegades).

Així, valorada la complexitat dels factors pronòstics de la mortalitat en les EA-MPOC, és important destacar treballs com els d'Almagro i col·laboradors [223] on es demostra una reducció important en els últims anys respecte a la mortalitat als 3 anys d'una hospitalització per una EA-MPOC (del 47.4% de mortalitat al 1996, al 38.7% l'any 2003), i que s'atribueix a un millor pronòstic en la insuficiència cardíaca i el càncer, però també a una millor comprensió i tractament de la MPOC.

Aquestes troballes les podríem relacionar també amb la optimització d'altres patologies acompanyants com la hipertensió arterial (HTA) i la dislipèmia, o la patologia cardiovascular. Resultats publicats per Mortensen i col·laboradors [224] demostren una disminució de la mortalitat als 30 i 90 dies posterior a una hospitalització causada per una EA-MPOC en els pacients que prèviament realitzaven tractament amb inhibidors de l'enzim convertidor d'angiotensina (IECA's) o estatines.

S'han valorat també diferents alteracions analítiques que puguin ajudar a valorar el pronòstic de les aguditzacions, entre elles la hiperglucèmia [225], la hipoalbuminèmia [226], l'anèmia, la leucocitosi o leucopènia [226], la hiperuricèmia [227] i la hipofosfatèmia [228].

Així doncs, i com a resum, podríem valorar els factors pronòstics de la mortalitat en les EA-MPOC en funció de les característiques dels pacients (edat avançada, comorbiditat, necessitat d'oxigenoteràpia crònica domiciliària, corticoteràpia oral crònica, disminució de la capacitat funcional i la qualitat de vida relacionada amb la salut, desnutrició, i ingressos previs), i segons la clínica i dades de laboratori en el moment de l'ingrés hospitalari (grau de dispnea, edema d'extremitats inferiors, hipotensió arterial, taquicàrdia, els criteris d'Anthonisen, la hipoxèmia, la hipercàpnia, l'acidosi respiratòria, la hiperglucèmia, la hipoalbuminèmia, l'anèmia, la leucocitosi o leucopènia, la procalcitonina, la troponina o NT-proBNP), i altres factors relacionats amb pacients que

## 1. Introducció

precisen un ingrés a una UCI o VMNI com escales com l'APACHE, el SAHS, la freqüència respiratòria, l'escala del coma de Glasgow, etc.

Davant la gran quantitat de factors pronòstics de mortalitat davant d'una hospitalització per una EA-MPOC, i donada la importància de poder influir en l'evolució de la malaltia per poder modificar el seu curs, diversos autors han elaborat diferents escales per poder valorar la gravetat de l'agudització en funció de la mortalitat utilitzant variables senzilles i que es puguin utilitzar a la capçalera del pacient, i fins i tot, a l'arribada al servei d'urgències.

Tezano i col·laboradors [229] van publicar un estudi amb un índex anomenat REFI (*respiratory functional impairment index*) on utilitzaven el FEV1, el volum residual com a percentatge del valor predit, la PaO2 i la PaCO2. Van estudiar 228 pacients amb MPOC ingressats per una agudització i seguits posteriorment a l'alta.

Chang i col·laboradors [230] van utilitzar l'escala CURB-65 utilitzada en la pneumònia adquirida a la comunitat per valorar la seva potència com a predictor de mortalitat intrahospitalària i als 30 dies de l'alta d'una EA-MPOC que precisa ingrés.

Asiimwe i col·laboradors [231] han publicat recentment un treball on analitzant l'albumina, la PaCO2 i la urea poden discriminar els pacients ingressats per una EA-MPOC en cinc grups, el de risc baix, amb una mortalitat intrahospitalària baixa (3%) fins a un alt risc, amb una molt alta mortalitat (23.4%).

Finalment, des del Grup de MPOC de la *Sociedad Española de Medicina Interna*, s'ha publicat també un altre índex on s'analitza la comorbiditat, l'obstrucció, el grau de dispnea, i el nombre d'exacerbacions (CODEx), obtenint un bon índex predictor de la mortalitat als 3 mesos i a l'añ d'un ingrés per una agudització [232].

### **1.10. JUSTIFICACIÓ DEL TREBALL.**

Les infeccions respiratòries són la causa més freqüent de consulta mèdica a l'atenció primària i són responsables del 75% de la despesa per utilització d'antibiòtics a la comunitat. Les infeccions del tracte respiratori superior són freqüentment d'origen víric i poc severes, mentre les del tracte respiratori inferior estan més associades a un origen bacterià i tendeixen a ser més severes. De totes maneres, les infeccions víriques són responsables d'un gran nombre de dies d'absentisme laboral i escolar, així com de l'ús erroni i excessiu d'antibiòtics a la comunitat.

De les síndromes clíniques més freqüentment associades a hospitalització i morbimortalitat se'n destaquen les pneumònies adquirides a la comunitat (PAC) i les exacerbacions de la malaltia pulmonar obstructiva crònica (EA-MPOC).

La MPOC és la malaltia respiratòria de major prevalença i impacte socioeconòmic, representant en el nostre àmbit la quarta causa de mortalitat. La MPOC té un curs crònic i progressiu que alterna fases d'estabilitat clínica amb episodis aguts d'exacerbació. El diagnòstic de les aguditzacions és fonamentalment clínic, i es basa en la presència de determinats símptomes. Les exacerbacions són episodis importants en la història natural de la MPOC, afectant a la progressió i al seu pronòstic. Diverses característiques clíniques han estat àmpliament validades com a factors pronòstics de mortalitat i morbiditat en les EA-MPOC.

Els pacients amb MPOC tenen predisposició per desenvolupar símptomes d'infecció respiratòria de vies baixes i probablement tenen una susceptibilitat augmentada per a patir infeccions respiratòries d'etiologia vírica. Tanmateix, hi ha encara controvèrsia en la definició del paper dels virus i de la utilització de tractament antibiòtic en l'EA-MPOC, particularment quan aquesta és suficientment greu per a requerir ingrés hospitalari.



## 1. Introducció

Les EA-MPOC són sovint d'etiologia infecciosa (80%) i s'associen a una considerable morbi-mortalitat; tant els bacteris, els patògens atípics (principalment *Mycoplasma pneumoniae* i *Chlamydia pneumoniae*) com els virus respiratoris s'han associat amb EA-MPOC. De fet és molt probable que els virus respiratoris tinguin un paper important en la patogènesi de les EA-MPOC.

Els antibiòtics no tenen utilitat per a escurçar la duració dels símptomes ni per prevenir una sobreinfecció bacteriana secundària en infeccions víriques del tracte respiratori superior o infecció respiratòria de vies altes (IRVA), principalment el refredat comú. De totes maneres, les guies actuals recomanen l'ús dels antibiòtics en les aguditzacions de la MPOC segons la gravetat de l'exacerbació (moderada-greu), les característiques de l'esput, i marcadors biològics com la PCR.

Sorprenentment, malgrat alguns investigadors han suggerit que els antibiòtics poden no canviar l'evolució dels pacients amb EA-MPOC, inclòs en aquells amb infecció bacteriana, és la norma tractar la majoria d'aquest episodis amb antibiòtics. De fet, en més de dos terços de les IRVB en el nostre país i d'altres del nostre entorn es prescriuen antibiòtics. A més a més, els metges són reticents encara a no usar antibiòtics per a tractar aquests pacients, inclòs quan la sospita d'infecció vírica és elevada. Això és degut, si més no, a la falta de coneixement del significat de la colonització bacteriana, la estacionalitat, el patró clínic, el tipus i l'impacte de la infecció vírica en la nostra àrea, així com l'alta freqüència de recaigudes després d'un tractament per EA-MPOC.

L'actual falta de coneixement del paper de la colonització bacteriana està molt relacionada amb l'augment de la utilització d'antibiòtics a la comunitat i probablement relacionada amb l'aparició i l'augment de la resistència antibiòtica entre els patògens respiratoris. Els estudis de la mostra d'esput són les tècniques més utilitzades per al

maneig de l'EA-MPOC. El paper dels bacteris aïllats a l'esput, particularment aquells de pacients amb MPOC sota tractament antibiòtic, està encara controvertit. D'altra banda, són necessaris estudis específics determinant la freqüència de resistència en els patògens respiratoris aïllats de pacients amb MPOC, realitzats a la nostra àrea.

En la literatura no existeixen estudis de la nostra àrea que ens ajudin a entendre el paper de l'etiologia vírica en els pacients amb MPOC que precisen ingrés hospitalari per una exacerbació greu.

L'estudi de l'etiologia de la EA-MPOC pot ajudar-nos a entendre el paper de la infecció respiratòria en la MPOC, fent èmfasi en la importància del paper del virus respiratoris, així com la co-infecció, i finalment avaluar les possibles característiques diferencials segons la diferent etiologia. A més, es necessita conèixer el paper dels virus respiratoris per la prevenció i el tractament de la EA-MPOC, doncs és poc conegut el tipus, estacionalitat, patrons d'infecció i utilitat de les diferents tècniques diagnòstiques de les infeccions respiratòries víriques en pacients MPOC.

En els darrers anys, diversos marcadors biològics han guanyat importància en l'àmbit de les infeccions. Un biomarcador es defineix com un paràmetre que es mesura de forma objectiva, i actua com a indicador d'un procés biològic normal, un procés patogènic o com a resposta farmacològica a una intervenció terapèutica. Marcadors sistèmics com la PCR, la procalcitonina i la interleuquina 6 s'han avaluat per al diagnòstic i pronòstic de determinades infeccions de forma complementària als paràmetres clínics i microbiològics.

El fet de disposar de marcadors biològics de fàcil determinació en sèrum i plasma que permetés establir d'una manera precoç la possible etiologia, i d'alguna manera reflexar el grau de resposta del hostatger, permetria racionalitzar el tractament i monitoritzar la resposta al tractament. A més, donat que els biomarcadors són mediadors de

## 1. Introducció

processos fisiològics, la seva determinació també podria ser utilitzada com a factor pronòstic.

Així doncs, el nostre estudi clínic i epidemiològic pot ajudar-nos en el maneig de l'exacerbació dels pacients amb MPOC. En primer lloc determinar l'estudi de l'etiologia viral a partir de les mostres del rentat nasofaríngic, juntament amb el resultat de l'esput convencional per l'etiologia bacteriana, i les mostres serològiques pels microorganismes atípics.

Amb l'objectiu d'estudiar aspectes de la resposta de l'hostatger front de la infecció des del punt de vista de l'etiologia i del pronòstic, en aquesta tesi s'estudia la utilitat dels biomarcadors en el maneig de les exacerbacions agudes de la MPOC.

D'altra banda, el poder disposar d'una cohort de pacients que han precisat ingrés per una agudització, ens pot permetre el seu estudi, determinant factors pronòstics com els marcadors biològics o altres determinacions de laboratori que podrien ajudar-nos a identificar els pacients que tenen major risc de morbimortalitat.

## 2. HIPÒTESIS I OBJECTIUS

El treball que presentem a continuació, estudi de l'etiologia infecciosa en les exacerbacions agudes (VIR-AE) i factors predictors de la seva evolució, és un projecte d'investigació per identificar criteris de sospita d'infecció vírica i quins factors clínics i analítics poden ser predictors de la seva evolució i la supervivència dels malalts. És un estudi prospectiu observacional de pacients amb MPOC que precisen un ingrés hospitalari per una exacerbació infecciosa durant un període de dos anys. La nostra hipòtesi es que molts episodis d'EA-MPOC són de causa vírica, i que aquests es comporten de manera evolutiva diferent als causats per bacteris o altres factors desencadenants.

Amb l'objectiu d'identificar la importància de l'etiologia viral, la utilitat dels marcadors biològics, i valorar possibles factors pronòstics; en aquesta tesi ens vàrem plantejar els següents objectius:

- 1) Identificar l'etiologia de les infeccions respiratòries en pacients hospitalitzats per una EA-MPOC; utilitzant tècniques de diagnòstic viral a través del rentat nasofaríngic, l'estudi de l'esput convencional per l'estudi de l'etiologia bacteriana, i les serologies aparellades per a l'etiologia de microorganismes atípics.
- 2) Un cop identificats els diagnòstics etiològics probables, segons els microorganismes aïllats, buscar paràmetres clínics, analítics, i els marcadors biològics (PCR, PCT i IL-6) que puguin orientar en el seu diagnòstic i en l'evolució de l'agudització.
- 3) Avaluar la utilitat de la fracció gamma del proteïnograma en el moment de l'ingrés com a marcador pronòstic.

## 2. Hipòtesis i objectius

- 4) Finalment, avaluar l'impacte de l'EA-MPOC en els primers 6 mesos pel que fa a recaigudes i noves aguditzacions, així com la mortalitat en un període de fins a 10 anys.

Així doncs, aquesta tesi ajudarà a entendre el paper dels virus respiratoris en el nostre medi, i ajudar-nos en el maneig dels pacients amb MPOC.

### 3. METODOLOGIA

#### 3.1. DISENY DE L'ESTUDI

El disseny de l'estudi VIR-AE (virus en l'exacerbació aguda) és un estudi de cohorts prospectiu, longitudinal i observacional.

L'àmbit d'estudi és un hospital comarcal de Catalunya, l'Hospital de Mataró, centre amb una població de referència de 240000 persones de la comarca del Maresme (baix i centre del maresme). Es comptava amb la col·laboració d'un laboratori de virologia especialitzat en infecció respiratòria vírica (laboratori de l'Hospital Sant Pau).

S'estimava inicialment la inclusió d'uns 250 pacients amb exacerbació aguda de MPOC amb compliment dels criteris d'inclusió. Inicialment l'estudi es va projectar per un any, però davant l'absència d'epidèmia de grip en aquest any, es va decidir ampliar a dos anys el període d'inclusió. Nosaltres estimàrem que seria identificat un agent viral en un nombre significant de casos, (30-50%) de pacients amb EA-MPOC. Els bacteris *H. influenzae* i *S. pneumoniae* serien probablement les bactèries patògenes més freqüentment aïllades en els esputs.

Durant el període d'estudi es va obtenir un registre dels malalts amb MPOC (EA-MPOC) que van precisar ingrés hospitalari per una agudització. D'aquests pacients, a tots els que complien tots els criteris d'inclusió, i cap dels criteris d'exclusió, se'ls demanava el consentiment informat. Es va respectar en tot moment la confidencialitat de les dades de cada pacient.

L'estudi VIR-AE compleix amb la Declaració de Hèlsinki i les bones guies de pràctica clínica, i va estar aprovat pel Comitè Ètic del Consorci Sanitari del Maresme - Hospital de Mataró amb data del 16 de març de 2004.

### 3. Metodologia

La recollida de dades es va realitzar en el moment de l'agudització (al moment de l'ingrés hospitalari, catalogat com a dia 0) amb un qüestionari realitzat per l'estudi. Es recollien igualment les dades evolutives, amb nous controls a la setmana, normalment coincidint amb l'alta hospitalària, i durant el seguiment posterior als 1er, 2on, 3er i 6è mes de la inclusió.

Per l'estudi de l'etiologia de l'agudització i la importància dels marcadors biològics es va fer un tall transversal en el moment de l'ingrés.

Així, per la recollida de dades, els pacients van ser visitats per un dels investigadors el dies 0 (coincidint amb el primer dia de l'ingrés), dia 7 (coincidint amb l'alta hospitalària), i dia 30 després de l'ingrés, on es realitzava una espirometria de seguiment al primer mes.

Per a l'estudi de seguiment, es realitzaven controls a les 4 setmanes; 2, 3 i 6 mesos.

Per la valoració de la mortalitat als 10 anys es realitzaven entrevistes telefòniques a l'any, als 2 anys, als 5 anys, i als 10 anys.

Les dades es van registrar en un quadern de recollida de dades (QRD) per un dels investigadors principals de l'estudi, i posteriorment es van incloure en una base de dades electrònica Acces®.

En els annexos s'inclouen el full d'informació del pacient (I), full de consentiment informat (II), informe de resolució del comitè d'ètica del Consorci Sanitari del Maresme (III), el quadern de recollida de dades (QRD) (IV), i les publicacions i comunicacions generades del treball de tesi.

### 3.2. POBLACIÓ A ESTUDIAR

La població a estudi eren tots els pacients majors d'edat que precisaven un ingrés hospitalari per una agudització de la seva MPOC i que acomplien tots els criteris d'inclusió i cap dels criteris d'exclusió.

Es van identificar tots els pacients adults (> 18 anys) que van requerir l'ingrés a l'Hospital de Mataró amb els diagnòstics d'infecció respiratòria o dispnea segons els criteris de codificació de la CIM-9-MC16 (491, 492, 493, 496, 518.81, 464, 465, 466, 519.11, 786.0) [233] durant el període entre l'1 d'abril de 2005 i el 31 de març de 2007. Els pacients eren identificats a través del cens d'ingrés hospitalari dels serveis de Medicina Interna, Pneumologia, i de la Unitat de Curta Estada (UCE).

Dels pacients identificats, es van excloure els pacients sense diagnòstic de MPOC ni sospita clínica, i sí amb altres diagnòstics com són l'asma, la broncopatia no filiada, el patró espiromètric restrictiu, les seqüeles de tuberculosi, la malaltia pulmonar intersticial, la malaltia neoplàsica, i finalment la insuficiència cardíaca. També es van excloure els pacients amb diagnòstic confirmat de MPOC, però amb una causa de la insuficiència respiratòria coneguda que no fos l'exacerbació aguda infecciosa com són altres comorbiditats com la insuficiència cardíaca, el tromboembolisme pulmonar, i la pneumònia. Finalment, els pacients amb sospita del diagnòstic de MPOC però sense espirometria prèvia, eren inicialment inclosos, però es realitzava una espirometria a l'alta o a les 4 setmanes de l'alta, i es decidia la seva inclusió en funció del resultat de la mateixa.

El diagnòstic de MPOC es realitzava davant una espirometria compatible (FEV1/FVC post-broncodilatació <70%) afegit a un tabaquisme major a 10 paquets/any (1).



### 3. Metodologia

El diagnòstic d'exacerbació aguda de la MPOC es va establir quan apareixien qualsevol dels següents símptomes: empitjorament de la dispnea basal, augment de la tos, o augment o canvi en l'expectoració.

Així doncs, els criteris d'inclusió eren:

- Pacient major de 18 anys.
- Pacient amb diagnòstic de MPOC (espirometria compatible) o sospita de MPOC sense espirometria realitzada en el moment de l'ingrés.
- Tabaquisme acumulat de més de 10 paquets a l'any.
- Ingrés hospitalari per sospita d'infecció respiratòria segons els criteris d'Anthonisen.
- Consentiment informat per escrit.

Els criteris d'exclusió eren els següents:

- Qualsevol causa no infecciosa d'una descompensació de la MPOC, atribuïda a comorbiditat pulmonar (vessament pleural, càncer de pulmó, pneumotòrax, tromboembolisme pulmonar, etc), comorbiditat extrapulmonar (insuficiència cardíaca). També es van considerar altres comorbiditats infeccionses com la pneumònia, diagnosticada per la presència d'una condensació pneumònica per radiologia convencional.
- La immunodepressió severa (SIDA, transplantament, càncer en tractament quimioteràpic en els últims 12 mesos).
- La necessitat de ventilació mecànica o ingrés a la Unitat de Cures Intensives durant l'hospitalització.
- Ingrés hospitalari en els 30 dies previs a l'episodi actual.

- La procedència a l'ingrés hospitalari des d'una residència geriàtrica.
- L'estat terminal de la malaltia.
- Pacient ja inclòs prèviament.

Casos especials:

Pacients amb sospita de MPOC sense diagnòstic previ. Aquests pacients van ser valorats per un metge de l'equip investigador i es van incloure si existia una alta sospita clínica de MPOC de base. El cas es va revalorar amb una espirometria al mes de l'ingrés, les dades de la qual van ser considerades posteriorment com a basals.

Pacient amb incapacitat de signar consentiment informat. Per exemple, pacient amb encefalopatia hipercàpnica. Es va sol·licitar el consentiment al familiar més proper dels presents.

Pacient amb CPAP domiciliària. Es van incloure en el protocol si complien els criteris d'inclusió. L'ús de la CPAP en aquest casos no es va considerar com a necessitat de ventilació mecànica.

### **3.3.VARIABLES A AVALUAR**

#### 3.3.1. DADES DEMOGRÀFIQUES.

En el moment de l'ingrés es va realitzar una història clínica completa amb exploració física. Es va recollir l'edat i el sexe, la comorbiditat dels pacients segons informació clínica (hipertensió arterial, diabetis, dislipèmia, cardiopatia isquèmica, altres cardiopaties com la fibril·lació auricular, cor pulmonale, bronquièctasis, insuficiència cardíaca esquerra, obesitat mòrbida, síndrome d'apnea-hipoapnea del son [SAHS], i

### 3. Metodologia

neoplàsia). També es van registrar els anys de diagnòstic de MPOC, i la necessitat d'oxigenoteràpia crònica domiciliària.

Igualment, es van registrar altres característiques demogràfiques i d'estil de vida amb especial atenció a l'hàbit tabàquic (estat de fumador actual, ex fumador [abandonament de l'hàbit tabàquic per més d'un any], o no fumador; tabaquisme acumulat segons paquets/any; i anys sense fumar en els ex fumadors), hàbit enòlic (bevedor, no bevedor o ex bevedor; grams d'alcohol dia en els bevedors), antecedents laborals, i estat vacunacional (vacunació antigripal en l'any actual a l'agudització, i vacunació antipneumocòccica polisacàrida 23 valent en els 5 anys previs a l'agudització).

Es van identificar també els antecedents d'exacerbacions, pneumònia i ingressos hospitalaris per qualsevol causa en l'any previ.

També el contacte amb altres malalts a domicili previ a l'agudització, així com el contacte amb nens menors de 10 anys, i contacte amb nens malalts a domicili.

Es va recollir la medicació prèvia dels últims tres mesos (antibiòtics previs els últims tres mesos, broncodilatadors [beta-agonistes i anticolinèrgics] i corticoides inhalats, metilxantines orals, corticoides sistèmics, quimioteràpia i altres immunosupressors), així com antibioteràpia crònica o cíclica, i antibiòtics ambulatoris previs per l'episodi actual.

#### 3.3.2. DADES CLÍNIQUES.

A l'ingrés es va estratificar la gravetat de l'exacerbació (segons la presència en el moment de l'ingrés d'insuficiència respiratòria, cianosi intensa, empitjorament de la dispnea basal, utilització de musculatura accessòria, necessitat de broncodilatadors

abans de les 4 hores, empitjorament de la hipoxèmia o hipercàpnia i disminució del pH <7.35 en la gasometria arterial practicada a urgències). En funció del nombre de paràmetres de gravetat es va estratificar la gravetat de l'exacerbació (segons més o menys de 3 factors de gravetat).

En el moment de l'ingrés per l'episodi d'agudització es van recollir les característiques clíniques segons la duració de la malaltia en dies fins al moment de la consulta, la presència d'un inici brusc de la clínica, la sensació distèrmica, la presència de febre (>37.8°C), la presència de calfreds, i es va registrar la temperatura màxima a domicili.

Es van recollir els símptomes d'infecció respiratòria alta (congestió nasal, rinorrea, llagimeig, esternuts, ronquera i/o afonia, i odinofagia), infecció respiratòria baixa (grau de dispnea, tos i expectoració), i altres símptomes constitucionals (astènia, anorèxia, cefalea, artromiàlgies i alteracions de la consciència).

A nivell de l'exploració física en el moment de la primera consulta a urgències també es van recollir les constants vitals (temperatura, freqüència cardíaca, freqüència respiratòria, tensió arterial), dades antropomètriques (pes i talla) i paràmetres de funció pulmonar (peak flow [registre del flux expiratori màxim. S'utilitzà per al seguiment a l'ingrés, durant l'hospitalització i en el seguiment ambulatori posterior] i la saturació per pulsioxímetre), i dades de semiologia respiratòria (cianosi, flapping, acropàquia, espiració allargada, roncus, sibilants i hipofonesi).

Pel que fa a les exploracions complementaries, es va practicar una radiografia de tòrax on es registrava la presència d'un infiltrat intersticial, hiperinsuflació, tòrax brut i bulles; i es va registrar l'espirometria basal (6 mesos previs a l'ingrés, o en el moment de l'alta en fase d'estabilitat si aquesta no existia).

### 3. Metodologia

Igualment, es va registrar la gravetat de la MPOC de base en funció de paràmetres com la dispnea basal prèvia a l'agudització segons l'escala de dispnea adaptada del *Medical Research Council* (MRC) [47], la gravetat clínica dels pacients segons l'escala SAPS II [234], i la gravetat de la MPOC segons la severitat de l'obstrucció aèria segons els criteris GOLD [21], valorant-se en funció del grau d'obstrucció de la via aèria, estudiada amb una espirometria en estat basal (MPOC lleu [FEV1>80%], MPOC moderada [FEV1 50-79%], MPOC severa [FEV1 35-50%], i MPOC molt severa [FEV1<35%]). Es va calcular l'índex BODE [28], segons la determinació de la dispnea basal, índex de massa corporal (IMC), grau d'obstrucció aèria (FEV1) i test de marxa en 6 minuts realitzat a les 4 setmanes de l'ingrés hospitalari.

A la setmana 1, normalment coincidint amb l'alta hospitalària, es realitzava la segona visita registrant una valoració de l'avaluació precoç de l'episodi, segons el judici clínic de l'investigador, registrant una milloria clínica; sense canvis clínics des de l'ingrés; o un fracàs terapèutic (segons la presència de xoc o alteració hemodinàmica, agreujament de la insuficiència respiratòria, aparició d'efectes adversos greus, o falta de resposta al tractament). Igualment, es registrava una possible progressió radiològica (com a aparició d'una condensació, o altres causes).

També en el moment de l'alta es va identificar el tractament realitzat durant l'ingrés hospitalari en l'episodi agut de l'exacerbació, en funció dels broncodilatadors inhalats o en aerosol (beta-agonistes i anticolinèrgics), corticoides (inhalats i/o sistèmics) metilxantines, antitèrmics, i antibiòtics (orals i/o endovenosos).

A la visita de la setmana 4 es realitzava un registre de les dades d'alta hospitalària, registrant la data de l'alta hospitalària (i podent calcular a través d'ella l'estada hospitalària), el tractament antibiòtic complert i les causes de possibles modificacions, així com les complicacions o efectes adversos apareguts durant l'ingrés hospitalari.

#### 3.3.3. DADES DE LABORATORI.

En el moment de la primera visita es va recollir una gasometria arterial basal segons pràctica clínica habitual [pH, pO<sub>2</sub> (mmHg), PCO<sub>2</sub> (mmHg), HCO<sub>3</sub> (mEq/L) i Sat O<sub>2</sub> (%)], l'hemograma [Hemoglobina, hematòcrit, volum corpuscular mitjà, leucòcits totals, percentatge dels limfòcits i neutròfils, plaquetes] i la bioquímica bàsica (proteïna C reactiva (mg/dl), AST (UI/l), ALT (UI/l), creatinina (mg/dl), urea (mg/dl), glucosa (mmol/l) i ionograma). Igualment es va repetir una analítica de rutina per a la determinació de les proteïnes totals i el proteïnograma. Es va analitzar la fracció de gammaglobulines de les proteïnes del sèrum mitjançant el proteïnograma electroforètic, utilitzant l'electroforesi capil·lar.

En el moment de la inclusió dels pacients es va recollir mostra de sèrum que es va congelar per determinar en un segon temps altres marcadors biològics (procalcitonina i interleuquina-6).

Per als marcadors biològics, la PCR es va analitzar en el nostre centre mitjançant la tècnica de immunoturbidimetria de Roche Diagnòstics amb l'analitzador Hitachi 917. La IL-6 es va realitzar mitjançant ELISA (Biosource, Nivelles, Bèlgica) basat en l'ús d'anticossos específics per a la IL-6. La procalcitonina es va dosificar mitjançant un immunoanàlisi (Diasorin, Saluggia, Itàlia) automatitzat en una analitzador Liaison.

A la setmana es va recollir una gasometria arterial de control amb PCR per valorar l'evolució de l'episodi. En els controls posteriors es va recollir sèrum a la setmana 4 i la setmana 8 amb determinació de PCR i congelació de sèrum per posteriors anàlisis.

#### 3.3.4. DIAGNÒSTIC MICROBIOLÒGIC.

##### 3.3.4.1. AÏLLAMENT DE BACTERIS

### 3. Metodologia

Esput convencional:

A l'ingrés es va realitzar la recollida de l'esput de manera convencional amb expectoració espontània amb o sense mucolítics, abans de començar el tractament antibiòtic a l'hospital o amb tractament antibiòtic ambulatori. Es van registrar únicament els esputs que complien els criteris de qualitat d'acord amb el gram d'esput ( $<10$  cèl·lules epitelials i  $> 25$  leucòcits polimorfonuclears) [109]. Els esputs es cultivaven segons pràctica clínica habitual en el Laboratori de Microbiologia de l'Hospital de Mataró, on posteriorment se'n realitzava el registre.

Hemocultius:

Es van recollir en els cas de realitzar-se en la pràctica clínica habitual, recollint el resultat del microorganisme aïllat.

#### 3.3.4.2. DETECCIÓ DE VIRUS

Rentat nasofaríngic:

A les 24-48 hores de l'ingrés es va realitzar un rentat nasofaríngic (RNF) per personal entrenat, col·locant el pacient amb el cap inclinat enrere en un angle aproximat de  $70^{\circ}$ C, instil·lant a les fosses nasals uns 3 mL d'una solució salina tamponada o sèrum fisiològic, recollint el producte aspirant amb una sonda i dipositant-lo en un tub estèril. Es van obtenir també exsudats nasals, utilitzant escovillons amb medi de transport, fregant la nariu contra lateral al RNF.

Per a la detecció viral es va utilitzar el RNF i l'exsudat nasal tant per les tècniques d'immunofluorescència, com per tècniques d'immunocromatografia amb equips de reactius per la detecció d'antigen (virus respiratori sincicial i virus gripal A i B), així com la inoculació en cultius cel·lulars i la determinació d'àcids nucleics per tècniques de PCR.

Les mostres del RNF i exsudat nasal es van enviar per missatgeria urgent al Laboratori de Virologia de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau on es van processar simultàniament per realitzar les tècniques per la detecció d'antígens vírics (per immunofluorescència i immunocromatografia detectant antígens pels virus grip A, grip B, VRS, adenovirus, i virus parainfluença), d'inoculació en cultius cel·lulars i la determinació d'àcids nucleics (virus respiratori sincicial A i B; gripal A i B; parainfluença 1, 2, 3 i 4; coronavirus 229E i OC43; rinovirus i metapneumovirus).

Detecció ràpida per immunocromatografia d'antígens (dels virus gripals A i B i virus respiratori sincicial):

Es va recollir el rentat nasofaringe en envasos estàndard. Es va utilitzar el reactiu dels equips BinaxNOW® Influenza A & B i NOW® RSV Test, seguint les instruccions del fabricant.

Detecció per tècniques d'immunofluorescència d'antígens dels virus gripals A i B, adenovirus, virus parainfluença i virus respiratori sincicial):

Es van col·locar amb una punta de pipeta 30 µL de la mostra, o una gota en cadascun dels pous d'un portaobjectes per immunofluorescència, es deixa assecar i es va realitzar la detecció d'antígens segons les tècniques d'immunofluorescència.

Detecció de la multiplicació vírica en cultius cel·lulars dels (virus gripals A i B, adenovirus, parainfluença, rinovirus i virus respiratori sincicial):

Afegir a la mostra la resta de sobrenedant i en els altres casos s'utilitzava la mostra directament, afegint antibiòtic per les mostres a una proporció aproximada del 10% v/v i es deixava un mínim de 30 minuts a 2-8°C (nevera). A continuació es realitzava la inoculació en les diferents línies cel·lulars per l'aïllament de virus.

Detecció d'àcids nucleics de virus respiratori sincicial A i B; gripals A i B; parainfluença



### 3. Metodologia

1,2,3 i 4; coronavirus 229E i OC43; rinovirus i metapneumovirus):

El Kit RealAccurate™ Respiratori RT PCR (PathoFinder, Maastricht, Països Baixos) va ser utilitzat per a la detecció de virus respiratoris a través del RNF, i el Mini Kit QIAamp Viral RNA es va utilitzar per a l'extracció d'ARN de la mostra clínica.

El Kit RealAccurate™ Respiratori RT PCR està compost per un producte llest per utilitzar el conjunt de solucions que contenen els primers (encebadors) i sondes TaqMan, i va ser utilitzat seguint les condicions marcades pel fabricant.

En resum, després de l'extracció de l'ARN, la PCR en temps real està precedida per una etapa de transcripció inversa en la que l'ARN viral es converteix en ADNc utilitzant parells d'encebadors altament dedicats. Posteriorment, l'ADNc està subjecte a una PCR en temps real utilitzant combinacions d'encebadors / sondes específiques del virus. La detecció dels amplicons es duu a terme mesurant la fluorescència durant les reaccions de PCR. La reacció es realitza en el Smart Cycler de Cepheid. Un resultat s'interpreta com a positiu quan es detecta una senyal de fluorescència FAM en un assaig que conté encebadors / sondes dirigides contra un virus específic.

#### 3.3.4.3. ESTUDI SEROLÒGIC

Serologies aparellades:

Es va recollir sèrum dels pacients en el moment de la inclusió i a les 4 setmanes de l'ingrés (extracció de 10 ml de sang en un tub de gelosa. Conservació i estabilitat en un congelador a -30 ° C) per demanar en un segon temps serologies aparellades. Les mostres congelades es van remetre al laboratori de Microbiologia de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau per a la realització de tècniques d'aglutinació passiva per a la

detecció de *Mycoplasma pneumoniae*, i micro-immunofluorescència per a la determinació de les espècies de *Chlamydia*.

#### **3.4.EVOLUCIÓ I SEGUIMENT**

Tot pacient inclòs en l'estudi era valorat el dia de l'ingrés (dia 0) i a la setmana (dia 7), per valorar les característiques de l'agudització. A la setmana de la inclusió, coincidint amb l'alta hospitalària, es va realitzar la primera visita de control avaluant l'evolució de l'episodi en relació a símptomes clínics, exploració física, i tractament realitzat, juntament a l'avaluació precoç de l'episodi per identificar els casos de fracàs terapèutic (identificat en els casos de persistència d'alteracions hemodinàmiques, insuficiència respiratòria, aparició d'efectes adversos greus o falta de resposta al tractament).

També es va registrar la durada de l'ingrés hospitalari i les possibles complicacions presentades, així com els dies de desaparició de la clínica i el retorn a l'activitat habitual.

A partir de l'alta hospitalària es realitzaven controls a les 4 setmanes de l'episodi; 2,3 i 6 mesos per monitoritzar el control evolutiu posterior a l'agudització, excepte en els casos d'èxitus o abandonament voluntari.

- I. En tots els controls es realitzava una exploració física amb anamnesi de símptomes respiratoris, canvis de l'estil de vida, símptomes associats a la MPOC (dispnea, tos, expectoració), i la dispnea (escala MRC). Finalment es va registrar la medicació amb els seus possibles efectes adversos.

L'evolució es valorava per la presència de recurrència segons la presentació de nous episodis d'exacerbació (es registrava l'etiologia bacteriana de la recaiguda si existia) o els ingressos hospitalaris (causa de l'ingrés i duració en dies), així com la mortalitat.

### 3. Metodologia

En el seguiment es realitzava una espirometria en cada control i un segon test de la marxa en la última visita als 6 mesos per comparar-lo en la situació prèvia d'estabilitat. A més, en els controls del primer i el segon mes es recollia una mostra de sèrum per a la determinació de PCR basal, serologies aparellades (setmana 4) i la congelació de sèrum per les futures determinacions analítiques (interleuquina-6 i procalcitonina).

Finalment, pel que fa a la mortalitat, es van registrar els events durant el seguiment en els primers 6 mesos, i posteriorment es va realitzar un seguiment amb entrevista telefònica fins als 10 anys de seguiment. En el cas de la mortalitat es registrava la data de la mort i la causa si es coneixia (segons informes mèdics). Igualment es va registrar també la presència de malaltia neoplàsica durant aquest seguiment de fins a 10 anys.

En la última visita, i al final del seguiment de l'estudi es valorava el diagnòstic etiològic de l'episodi d'EA-MPOC.

Segons les dades recollides dels estudis microbiològics, amb el cultiu d'esput, les serologies, els hemocultius si s'havien cursat en la pràctica clínica, i el resultat de l'estudi virològic a través del RNF.

Es registrava el diagnòstic etiològic segons l'etiologia (bacteriana, vírica o mixta), i es definia si aquest era de probabilitat, de seguretat, o no existia un diagnòstic etiològic conegut.

A la taula 1 es mostren les visites de seguiment segons el protocol de l'estudi.

**Taula 1. Esquema de treball de l'estudi VIRAE**

	<b>Basal</b>	<b>Setmana 1</b>	<b>Setmana 4</b>	<b>Setmana 8</b>	<b>Mes 3</b>	<b>Mes 6</b>
<b>Criteris d'inclusió i exclusió</b>	<b>X</b>					
<b>Peak flow</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
<b>Gravetat de la MPOC</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>		<b>X</b>	<b>X</b>
<b>Constants</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
<b>Paràmetres clínics</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>		<b>X</b>	<b>X</b>
<b>Hemograma/ Bioquímica</b>	<b>X</b>			<b>X</b>		
<b>Serologies</b>	<b>X</b>			<b>X</b>		
<b>PFR</b>	<b>X</b>		<b>X</b>		<b>X</b>	<b>X</b>
<b>PCR</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>		
<b>Rx tòrax</b>	<b>X</b>					
<b>Gasometria arterial</b>	<b>X</b>	<b>X</b>				
<b>Sat O2</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
<b>Cultiu convencional d'esput</b>	<b>X</b>		<b>X</b>			<b>X</b>
<b>Frotis faringi/ exsudat nasofaringe</b>	<b>X</b>					
<b>Tractament</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>

PFR: proves de funció respiratòria; PCR: proteïna C reactiva; Rx tòrax: radiografia de tòrax; SatO2: saturació d'oxigen per pulsioxímetre.

#### **3.5. ANÀLISI ESTADÍSTICA.**

Tota la informació es va introduir en una base de dades Acces®, i es va processar amb el paquet estadístic SPSS per a Windows, versió 11.5 (SPSS Inc., Chicago, IL, EE.UU.). Els valors de  $p < 0,05$  es van considerar estadísticament significatius.

L'anàlisi estadística va consistir inicialment en una anàlisi descriptiva dels paràmetres basals i de seguiment. Les variables quantitatives es van expressar amb la mitjana, mediana, rang interquartil 25-75 (IQ 25-75) i desviació estàndard (DE). Les variables categòriques es van expressar com a freqüència i percentatge.

L'anàlisi de les característiques basals es realitzà mitjançant el Test exacte de Fischer (variables categòriques), i test de Wilcoxon (amb distribució no normal) o test de la *t* de Student (per a variables amb distribució normal) per a variables contínues. Les comparacions entre grups es van analitzar respectivament, amb proves de xi quadrat i proves no aparellades com el T-test o el test de Mann-Whitney.

Per l'anàlisi de les diferències entre l'etiologia de les EA-MPOC, i la relació amb paràmetres clínics i analítics (biomarcadors), es van categoritzar 3 grups diferents: grup 1, detecció de virus per les proves diagnòstiques (etiologia vírica); grup 2, només detecció de bacteris (etiologia bacteriana), i grup 3, pacients sense etiologia coneguda.

Al definir els grups segons els nivells de la fracció gamma del proteïnograma es va determinar com a tall un valor inferior a 6.6 mg/dl (corresponent al percentil 25 observat en la nostra cohort).

Per determinar les variables associades a la mortalitat al final de l'estudi, es va efectuar una anàlisi univariant mitjançant el contrast de la  $\chi^2$  per a les variables categòriques i la prova de comparació de mitjanes per als paràmetres quantitius. Es va usar el mètode de Kaplan-Meier per a l'estimació dels temps i les funcions de supervivència, i

la prova de rangs logarítmics per a la comparació de corbes. Finalment, per determinar els factors associats a la supervivència en l'anàlisi multivariant es va construir un model de regressió de Cox, en el qual es van seleccionar les variables que havien estat estadísticament significatives en l'anàlisi de supervivència univariant i que milloraven l'ajust. Els anàlisis van incloure l'edat, el tractament amb corticoides inhalats i la puntuació de l'índex BODE (inclou el FEV1, IMC, mMRC, i test de marxa).

### 3. Metodologia

## 4. RESULTATS

### 4.1. SELECCIÓ I DESCRIPCIÓ DE LA POBLACIÓ.

Entre el període d'abril de 2005 a març de 2007 es van identificar en els censos d'ingrés hospitalari a l'Hospital de Mataró 718 pacients ingressats amb els diagnòstics d'infecció respiratòria i dispnea de la CIM-9-MC16 (491, 492, 493, 496, 518.81, 464, 465 , 466, 519.11, 786.0). Dels pacients identificats segons el diagnòstic d'ingrés, es van excloure 121 casos amb diagnòstic d'asma com a la malaltia respiratòria principal, 92 casos amb diagnòstic d'insuficiència cardíaca, i 148 casos amb una malaltia respiratòria sense criteris clínics ni espiromètrics de MPOC (alteració ventilatòria no definible, patrons restrictius, bronquièctasis i seqüeles de tuberculosi). Finalment, en 5 pacients, la causa de l'ingrés era una pneumònia, sense altra patologia respiratòria acompanyant.

En la resta de pacients, 352, la MPOC era el seu diagnòstic principal. D'aquests, 48 pacients presentaven alguna comorbiditat pulmonar (pneumònia, TEP, neoplàsia de pulmó, tuberculosi activa, etc.), uns altres 16 tenien en el moment de l'ingrés signes d'insuficiència cardíaca com a comorbiditat extrapulmonar, 2 pacients presentaven una immunodepressió (SIDA), 34 pacients procedien d'una residència geriàtrica, 4 pacients havien precisat l'ingrés a la Unitat de Cures Intensives, 25 pacients presentaven un ingrés hospitalari en els 30 dies previs, i finalment, 14 pacients presentaven una MPOC en estat terminal.

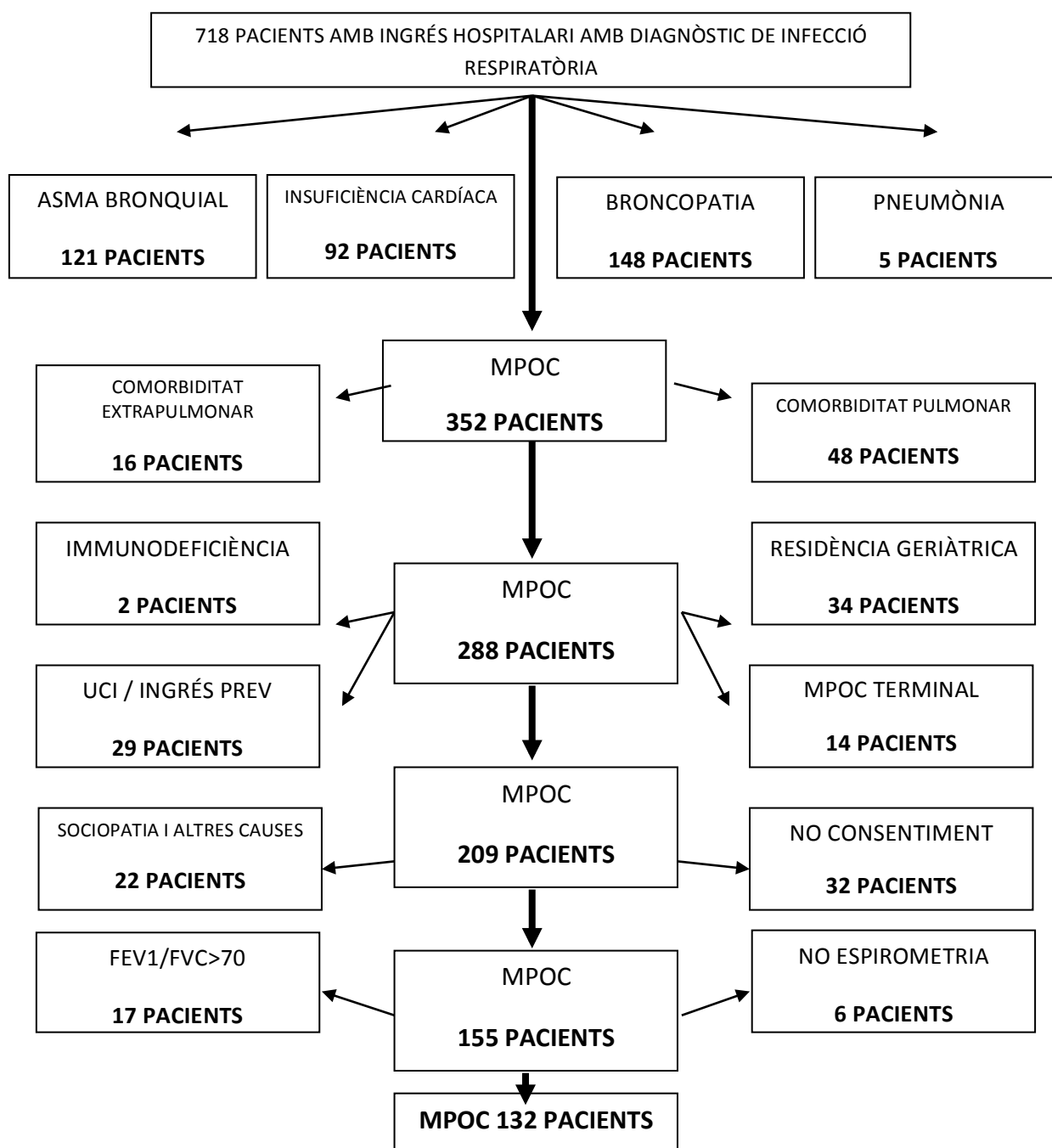
No es va obtenir el consentiment informat de 32 pacients, i uns altres 22 pacients no es van incloure per diferents motius (sociopatia, falta de seguiment, diferent lloc de residència, etc). Finalment, es van incloure 155 pacients.



#### 4. Resultats

Dels pacients identificats sense espirometria prèvia, tot i presentar criteris clínics de bronquitis crònica, al realitzar una espirometria en el seguiment per confirmar el diagnòstic, aquesta no era compatible amb una MPOC en 17 pacients (espirometria en situació estable sense criteris diagnòstics, FEV1/FVC > 70%). En 6 pacients no es va poder realitzar una espirometria per confirmar el diagnòstic (abandonament de l'estudi, èxitus, etc).

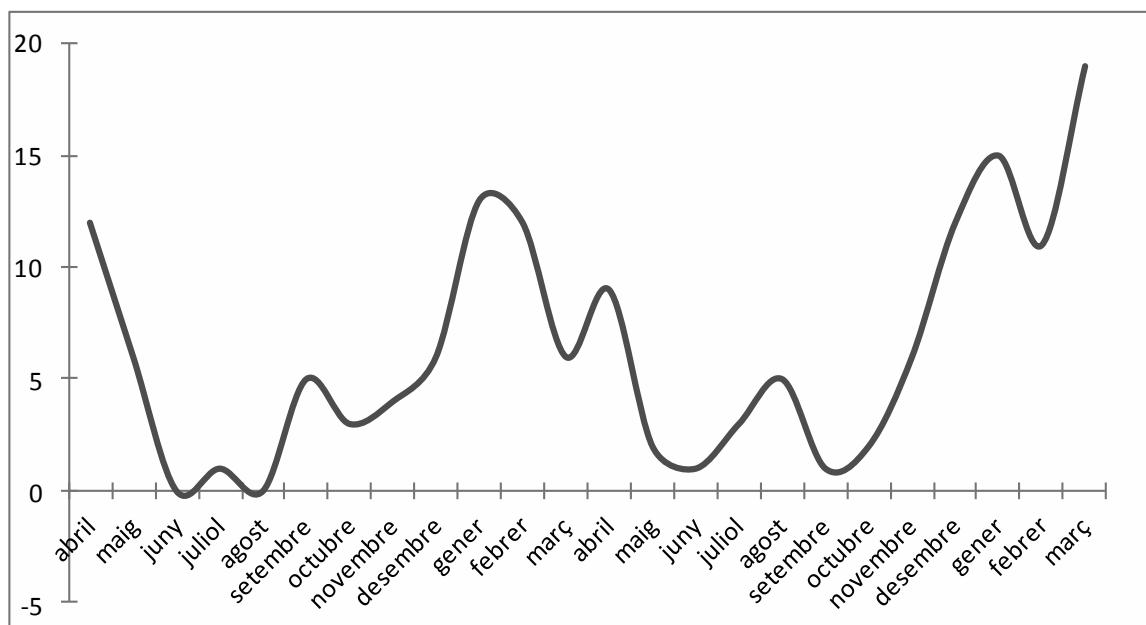
**Figura 1. Selecció de pacients ingressats per una EA-MPOC de probable causa infecciosa.**



Així, finalment es van estudiar 132 pacients ingressats al nostre centre per una EA-MPOC (figura 1).

En el transcurs dels 2 anys d'inclusió de pacients per una EA-MPOC es van identificar pics d'ingressos hospitalaris que coincidien amb variacions estacionals, observant 2 pics anuals (primavera i hivern) (figura 2).

**Figura 2. Distribució estacional dels pacients inclosos a l'Hospital de Mataró per una EA-MPOC de causa probablement infecciosa durant el període d'estudi (de l'1 d'abril de 2005 al 31 de març de 2007).**



#### 4.2. CARACTERÍSTIQUES DELS PACIENTS.

Finalment es van incloure en el nostre estudi 132 pacients ingressats al nostre centre per una EA-MPOC de probable causa infecciosa. Els pacients van ingressar als següents serveis: Servei de Medicina Interna (48,5%), Unitat de Pneumologia (33,3%), i Unitat de Curta Estada (18,2%).

#### 4. Resultats

L'edat mitja dels pacients inclosos era de 72,9 anys, amb un rang de 51 a 88 anys. Del total de pacients, 129 d'ells eren de sexe masculí (el 97,7%). Respecte als hàbits tòxics, un 23,5% eren fumadors actius, i el 42,4% d'ells tenien antecedents d'ètolisme. A més, 48 pacients referien antecedents laborals de risc (un 36,4%). A la taula 2 es mostren les característiques demogràfiques i la comorbiditat dels pacients inclosos.

**Taula 2. Característiques dels pacients ingressats per una EA-MPOC de probable causa infecciosa. Dades socio-demogràfiques i comorbiditat.**

	Total (n=132)
<b>Dades socio-demogràfiques</b>	
<i>Edat, mitja (DE)</i>	72,9 (8,6)
<i>Homes</i>	129 (97,7)
<i>Tabaquisme actiu</i>	31 (23,5)
<i>Alcoholisme actiu o previ</i>	53 (42,4)
<i>Risc ocupacional</i>	48 (36,4)
<i>Vacunació antigripal</i>	91 (68,9)
<i>Vacunació antipneumocòccica</i>	28 (21,2)
<b>Comorbiditat</b>	
<i>Hipertensió arterial</i>	62 (47)
<i>Dislipèmia</i>	45 (34,1)
<i>Diabetis</i>	42 (31,8)
<i>Fibril·lació auricular</i>	26 (19,7)
<i>Bronquièctasis</i>	22 (16,3)
<i>Cardiopatia isquèmica estable</i>	19 (14,4)
<i>Neoplàsia</i>	18 (13,6)
<i>Síndrome apnea-hipoapnea del son</i>	14 (10,6)
<i>Cor pulmonale</i>	12 (9,1)

Les dades s'expressen segons el número (%), excepte quan s'indica. DE: desviació estàndard. La vacunació antigripal correspon a l'època estacional; la vacunació antipneumocòccica correspon als últims 5 anys.

Respecte a la profilaxis vacunacional, del total de pacients, un 68.9% dels pacients havien estat vacunats en el període vacunal per la grip; i un 21.2% referien la vacunació pneumocòccica amb la vacuna polisacàrida 23 valent en els 5 anys previs a la inclusió a l'estudi.

Els pacients inclosos presentaven com a comorbiditats acompanyants, de més a menys freqüència, hipertensió arterial (47%), diabetis mellitus (31.8%), fibril·lació auricular (19.7%), cardiopatia isquèmica estable (14.4%), neoplàsia (13.6%), SAHS (10.6%).

Pel que fa a la a les característiques de la MPOC en situació estable (taula 3), els pacients referien un antecedent d'ingrés hospitalari per qualsevol causa en el darrer any el 35.6% dels casos, una agudització de la MPOC en el darrer any en un 67.4%, i l'antecedent d'una pneumònia en l'any previ en el 6.1% dels casos.

Pel que fa a la gravetat segons el grau d'obstrucció, el conjunt de pacients presentaven un FEV1 de 42,8% (DE 15,3); i segons els criteris de la GOLD, la gravetat de la MPOC dels pacients era lleu (FEV1>80%) en un 2.3%, moderada (FEV1 50-80%) en el 29%, severa (FEV1 30-80%) en un 51.9%, i molt severa (<30%) en el 16.8% dels casos inclosos. Segons l'escala de dispnea modificada de la MRC, els pacients presentaven una mitja de 1.4 punts, amb una desviació estàndard de 0.7. Segons l'índex de massa corporal, els pacients tenien una mitja de 26.8 (DE 4.5), amb un rang de 17.2 a 39.6.

A les 4 setmanes de la inclusió, i en fase d'estabilitat, es va realitzar en la visita de control un test de marxa de 6 minuts, amb una mitjana de 362 metres recorreguts (DE 131.4). En aquest moment, es va poder avaluar l'índex BODE en 112 pacients. Un 31.3% dels pacients avaluats presentaven una puntuació de 0-2, un 39.3% dels pacients una puntuació de 3-4, un 19.7% amb una puntuació de 5-6, i finalment, un 5.3% dels pacients presentaven una puntuació de 7-10.

**Taula 3. Característiques dels pacients ingressats per una EA-MPOC de probable causa infecciosa. Gravetat de la MPOC en fase estable.**

	Total (n=132)
<i>EA-MPOC l'any previ</i>	89 (67,4)
<i>Hospitalització l'any previ</i>	47 (35,6)
<i>Pneumònia l'any previ</i>	8 (6,1)
<i>Índex de massa corporal, mitja (DE)</i>	26,8 (4,5)
<i>Dispnea (mMRC), mitja (DE)</i>	1,4 (0,7)
<i>Test de marxa de 6 minuts (m), mitja (DE)</i>	362,9 (131,4)
<i>Pre-broncodilatació, mitja (DE)</i>	
FEV1, mL	1138 (434)
FVC, mL	2414 (720)
FEV1, %	41,3 (15)
FVC, %	61,2 (16,6)
<i>Post-broncodilatació, mitja (DE)</i>	
FEV1, mL	1203 (454)
FVC, mL	2565 (733)
FEV1/FVC, %	46,9 (11,2)
<i>Severitat segons la GOLD</i>	
Lleugera (>80)	3 (2.3)
Moderada (50-80)	38 (29)
Severa (30-50)	68 (51.9)
Molt severa (<30)	22 (16.8)
<i>Escala BODE (realitzat en 112 pacients)</i>	
0-2	35 (31,3)
3-4	44 (39,3)
5-6	26 (19,7)
7-10	7 (5,3)

Les dades s'expressen segons el número (%), excepte quan s'indica.

Respecte al tractament de base dels pacients inclosos, un 17,4% d'ells precisaven d'oxigenoteràpia crònica domiciliària en el moment de l'ingrés de l'EA-MPOC. Respecte al tractament amb broncodilatadors, els beta-adrenèrgics inhalats els realitzava el 87,9% dels pacients, els anticolinèrgics inhalats el 84,8% dels pacients, i els corticoides inhalats el 74,2%. Pel que fa al tractament amb metilxantines orals era present en el 9,1% dels pacients. Seguien un règim d'antibioteràpia crònica o cíclica 15 pacients (11,4%), essent els antibiòtics utilitzats ciprofloxacino (4 pacients), levofloxacino (3 pacients), l'amoxicil.lina-clavulàmic (3 pacients), azitromicina (2 pacients), i la resta de pacients cefuroxima, tobramicina i cotrimoxazol. Les dades poden consultar-se a la taula 4.

**Taula 4. Característiques dels pacients ingressats per una EA-MPOC de probable causa infecciosa. Tractament de base.**

	Total (132)
<i>Oxigenoteràpia crònica domiciliària</i>	23 (17,4)
<i>Antibiòtics crònics</i>	15 (11,4)
<i>Tractament antibiòtic els 3 mesos previs</i>	46 (34,8)
<i>Corticoesteroids els 3 mesos previs</i>	44 (33,3)
<i>Beta-adrenèrgics inhalats</i>	116 (87,9)
<i>Anticolinèrgics inhalats</i>	112 (84,8)
<i>Corticoides inhalats</i>	98 (74,2)
<i>Metilxantines orals</i>	12 (9,1)

Les dades s'expressen segons el número (%), excepte quan s'indica.

Pel que fa a les característiques de l'agudització dels pacients inclosos en l'estudi (taula 5), respecte als antecedents epidemiològics, un 30,3% dels pacients referien tenir contacte amb malalts en el seu domicili (algun familiar amb quadre infecció de via alta

#### 4. Resultats

els dies previs a l'ingrés); un 21,2% referien tenir contacte amb nens en el seu domicili (sense referir la família quadre catarral en els dies previs a l'ingrés d'aquest nen), essent en un 12,9% dels pacients el contacte amb nens malalts (familiars nens amb clínica d'infecció respiratòria).

**Taula 5 Característiques dels pacients ingressats per una EA-MPOC de probable causa infecciosa. Epidemiologia i gravetat de la EA-MPOC.**

	Total (n=132)
<b>Dades epidemiològiques EA-MPOC</b>	
<i>Contacte amb altres malalts</i>	40 (30,3)
<i>Contacte amb nens</i>	28 (21,2)
<i>Contacte amb nens malalts</i>	17 (12,9)
<b>Criteris de gravetat de l'agudització</b>	
<i>Empitjorament de la hipercàpnia/hipoxèmia</i>	119 (90,2)
<i>Empitjorament de la dispnea basal</i>	128 (97)
<i>Insuficiència respiratòria</i>	99 (75)
<i>Cianosi perifèrica</i>	22 (16,7)
<i>Alteració de la consciència</i>	1 (0,8)
<i>Ús de la musculatura accessòria</i>	24 (18,2)
<i>Necessitat de BD's abans de les 4 hores</i>	27 (20,5)
<i>pH&lt;7.35</i>	14 (10,6)
<i>Valoració de l'episodi segons l'escala SAPS II</i>	22,5 (DE 4,7)
<i>Nombre de criteris de gravetat (&gt;3)</i>	46 (34,8)

Les dades s'expressen segons el número (%), excepte quan s'indica.

Pel que fa a la gravetat de l'EA-MPOC (taula 5), en funció dels criteris de gravetat d'una agudització, la majoria dels pacients presentaven un empitjorament de la seva

dispnea basal, en un 97% dels pacients; seguit de l'empitjorament de la insuficiència respiratòria/hipercàpnia en un 90,2%, i amb la presència de la insuficiència respiratòria aguda en el moment de l'ingrés en el 75% dels pacients; i només un 16,7% dels pacients presentava cianosi perifèrica; o empitjorament del pH (<7.35) en el 10,6% dels pacients. Presentaven més de tres criteris de gravetat de l'agudització 46 pacients (34,8%). Segons la gravetat amb l'escala SAPS II, la puntuació mitja del total de pacients era de 22,56 (DE 4,7).

En el moment de l'ingrés es varen recollir les característiques clíniques de l'EA-MPOC (taula 6). Es recollia la duració en dies de la clínica prèvia a la consulta al nostre centre, essent de 7,8 dies de mitja, amb una desviació de 7,5 dies, amb un rang de 1 a 30 dies, essent en el 46,2% dels casos amb un inici brusc. La presència de signes d'infecció respiratòria com la tos era present en el 86,4% dels casos, l'expectoració en el 77,3% dels casos, amb expectoració purulenta en el 44,7% dels casos, i amb una dispnea grau 4 en el moment de la consulta a urgències segons l'escala MRC en el 75% dels casos. Com a altres signes a destacar, la sensació distèrmica a domicili en el 59,1% dels pacients i la febre termometrada a domicili en el 34,1%. Altres signes d'infecció respiratòria alta com la congestió nasal en el 52,3%, rinorrea en el 47,7%, esternuts en el 50,8% i llagimeig en el 22,7% dels pacients. Com a altres símptomes constitucionals destacar l'astènia en un 78,8% dels pacients, l'anorèxia en un 45,5%, les artromiàlgies en un 34,8%, la cefalea en un 26,5%, i la odinofagia en el 22%.

Les dades de l'exploració física s'exposen en la taula 7. Les constants hemodinàmiques i respiratòries es van registrar a urgències en el moment de l'ingrés de l'EA-MPOC. La saturació d'oxigen per pulsioxímetre tenia una mitja de 86,98% (DE 6,3), la temperatura a urgències de 36,9°C (DE 1,01). Pel que fa a les resta de constants, els pacients presentaven un peak flow de 155,7 l/min (DE 77,5), freqüència cardíaca de 97,2 batecs per minut (bpm) (DE 18,1), freqüència respiratòria de 28,4 respiracions



#### 4. Resultats

per minut (rpm) (DE 7,3), amb una tensió arterial sistòlica mitja de 144,9 mmHg (DE 23,1) i una tensió arterial diastòlica de 75,4 mmHg (DE 13,6).

**Taula 6 Característiques dels pacients ingressats per una EA-MPOC de probable causa infecciosa. Clínica de la EA-MPOC.**

	Total (n=132)
<i>Tos</i>	114 (86,4)
<i>Expectoració</i>	
No expectoració	29 (22)
No purulenta	40 (30,3)
Purulenta	59 (44,7)
Hemoptoica	2 (1,5)
<i>Grau de dispnea 4 (MRC)</i>	99 (75)
<i>Inici brusc</i>	61 (46,2)
<i>Sensació distèrmica</i>	78 (59,1)
<i>Febre</i>	45 (34,1)
<i>Calfreds</i>	55 (41,7)
<i>Congestió nasal</i>	69 (52,3)
<i>Rinorrea</i>	63 (47,7)
<i>Esternuts</i>	67 (50,8)
<i>Llagrimeig</i>	30 (22,7)
<i>Ronquera</i>	87 (65,9)
<i>Odinofagia</i>	29 (22)
<i>Astènia</i>	104 (78,8)
<i>Anorèxia</i>	60 (45,5)
<i>Cefalea</i>	35 (26,5)
<i>Artromiàlgies</i>	46 (34,8)
<i>Flapping</i>	13 (9,8)

Les dades s'expressen segons el número (%).

**Taula 7. Característiques dels pacients ingressats per una EA-MPOC de probable causa infecciosa. Dades de l'exploració física a urgències.**

	Total (n=132)
<b>Constants a urgències</b>	
<i>Saturació d'oxigen, %; mitja (DE)</i>	86,98 (6,3)
<i>Temperatura, °C; mitja (DE)</i>	36,9 (1,01)
<i>Peak Flow, l/min; mitja (DE)</i>	155,7 (77,5)
<i>Freqüència cardíaca, bpm; mitja (DE)</i>	97,2 (18,1)
<i>Freqüència respiratòria, rpm; mitja (DE)</i>	28,4 (7,3)
<i>Tensió arterial sistòlica, mmHg; mitja (DE)</i>	144,9 (23,1)
<i>Tensió arterial diastòlica, mmHg; mitja (DE)</i>	75,4 (13,6)
<b>Exploració física</b>	
<i>Acropàquia</i>	72 (54,5)
<i>Cianosi</i>	41 (31,1)
<i>Flapping</i>	13 (9,8)
<i>Hipofonesi generalitzada</i>	116 (87,9)
<i>Roncus</i>	91 (68,9)
<i>Espiració allargada</i>	84 (63,6)
<i>Crepitants bibasals</i>	19 (14,4)

Les dades s'expressen segons el número (%), excepte quan s'indica; *bpm*, batecs per minut; *rpm*, respiracions per minut. DE, desviació estàndard.

En la consulta a urgències es van registrar les dades de l'exploració física. Els pacients inclosos presentaven cianosi en el 31% dels casos, flapping un 13%, i acropàquia un 54,5%. A nivell de l'auscultació respiratòria destacava una espiració allargada en el 63,6% dels casos, roncus en el 68,9%, hipofonesi generalitzada en el 87,9%, i finalment, crepitants bibasals en el 14,4% dels pacients estudiats.

**Taula 8. Característiques dels pacients ingressats per una EA-MPOC de probable causa infecciosa. Dades de les exploracions complementàries (analítiques) en el moment de l'ingrés.**

	Total (n)
<b>Gasometria arterial</b>	n = 126
<i>pO<sub>2</sub> (mmHg), mitja (DE)</i>	57,4 (14,3)
<i>pCO<sub>2</sub> (mmHg), mitja (DE)</i>	44,1 (9,2)
<i>HCO<sub>3</sub> (mEq/l), mitja (DE)</i>	28,3 (4,3)
<i>Saturació d'oxigen (%), mitja (DE)</i>	88,2 (7,1)
<b>Analítica d'urgències</b>	n = 130
<i>Glucosa (mg/dl), mitja (DE)</i>	150,8 (71,7)
<i>Creatinina (mg/dl), mitja (DE)</i>	1,03 (0,87)
<i>Urea (mg/dl), mitja (DE)</i>	53,1 (22,2)
<i>Sodi (mEq/l), mitja (DE)</i>	138,1 (3,3)
<i>Potassi (mEq/l), mitja (DE)</i>	4,2 (0,5)
<i>Hemoglobina (g/l), mitja (DE)</i>	14,4 (1,7)
<i>Hematòcrit (%), mitja (DE)</i>	43,7 (4,9)
<i>Leucòcits (x10<sup>3</sup>/mm), mitja (DE)</i>	12994 (5552)
<i>Percentatge de polimorfonuclears (%), mitja (DE)</i>	80,3 (9,4)
<i>Percentatge de limfòcits (%), mitja (DE)</i>	11,3 (6,9)
<i>ALT (U/l), mitja (DE)</i>	22,4 (12,5)
<i>AST (U/l), mitja (DE)</i>	23,7 (20,1)
<b>Proteïnograma</b>	n = 120
<i>Albúmina (g/dl) mitja (DE)</i>	36,5 (4,9)
<i>Gammaglobulina (%), mitja (DE)</i>	12,8 (4,0)

Les dades s'expressen segons la mitjana i la desviació estàndard (DE).

**Taula 9. Marcadors biològics en els pacients ingressats per una EA-MPOC de probable causa infecciosa.**

	Total (n=132)
<b>Marcadors biològics</b>	
<i>PCR (mg/dl), mediana (IC 25-75)</i>	2,9 (0,7-7,1)
<i>Procalcitonina (ng/dl), mediana (IC 25-75)</i>	0,13 (0-0,27)
<i>Interleuquina 6 (pg/dl), mediana (IC 25-75)</i>	0 (0-2,5)

Les dades s'expressen segons la mediana i l'interval de confiança (25-75).

**Taula 10. Característiques dels pacients ingressats per una EA-MPOC de probable causa infecciosa. Dades de les exploracions complementàries (radiologia) en el moment de l'ingrés.**

	Total (n)
<b>Radiografia de tòrax</b>	n = 102
<i>Infiltrat intersticial</i>	13 (9,8)
<i>Hiperinsuflació</i>	34 (25,8)
<i>Tòrax brut</i>	95 (72)
<i>Bulles</i>	3 (2,3)

Les dades s'expressen segons el número (%).

Finalment, a nivell analític, es va realitzar una gasometria arterial en 126 pacients en el moment de l'ingrés a urgències per la EA-MPOC. Les dades de la gasometria arterial es mostren en la taula 8. Igualment es mostren en la mateixa taula els valors analítics de la bioquímica, l'hemograma i el proteïnograma, aquest últim en 120 dels pacients. En la visita basal es van determinar marcadors biològics; la PCR, la procalcitonina i la interleuquina-6, mostrats en la taula 9. A la taula 10 es mostren les troballes més freqüents en la radiografia de tòrax.

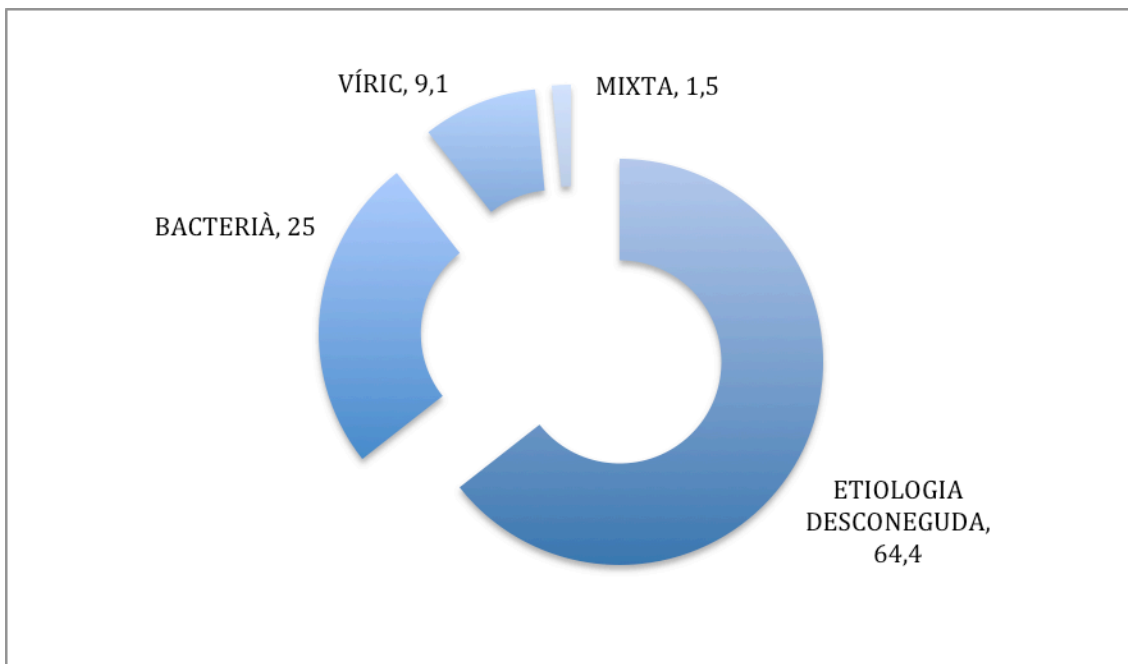
## 4. Resultats

### 4.3. ETIOLOGIA INFECCIOSA DE L'EA-MPOC.

Del total de les mostres microbiològiques recollides, es va poder aïllar un microorganisme potencialment patògen (MPP) en 47 pacients (35,6%) dels inclosos en l'estudi, no podent obtenir una etiologia coneguda de l'EA-MPOC en la resta dels 85 pacients (64,4%). Des del punt de vista etiològic, es va atribuir l'agudització a una infecció bacteriana en 33 pacients (25% del total, un 70,2% dels diagnosticats), etiologia vírica en 12 d'ells (9,1% del total, un 25,5% dels diagnosticats), i en 2 pacients es va atribuir a etiologia mixta (1,5% del total, un 4,2% dels diagnosticats).

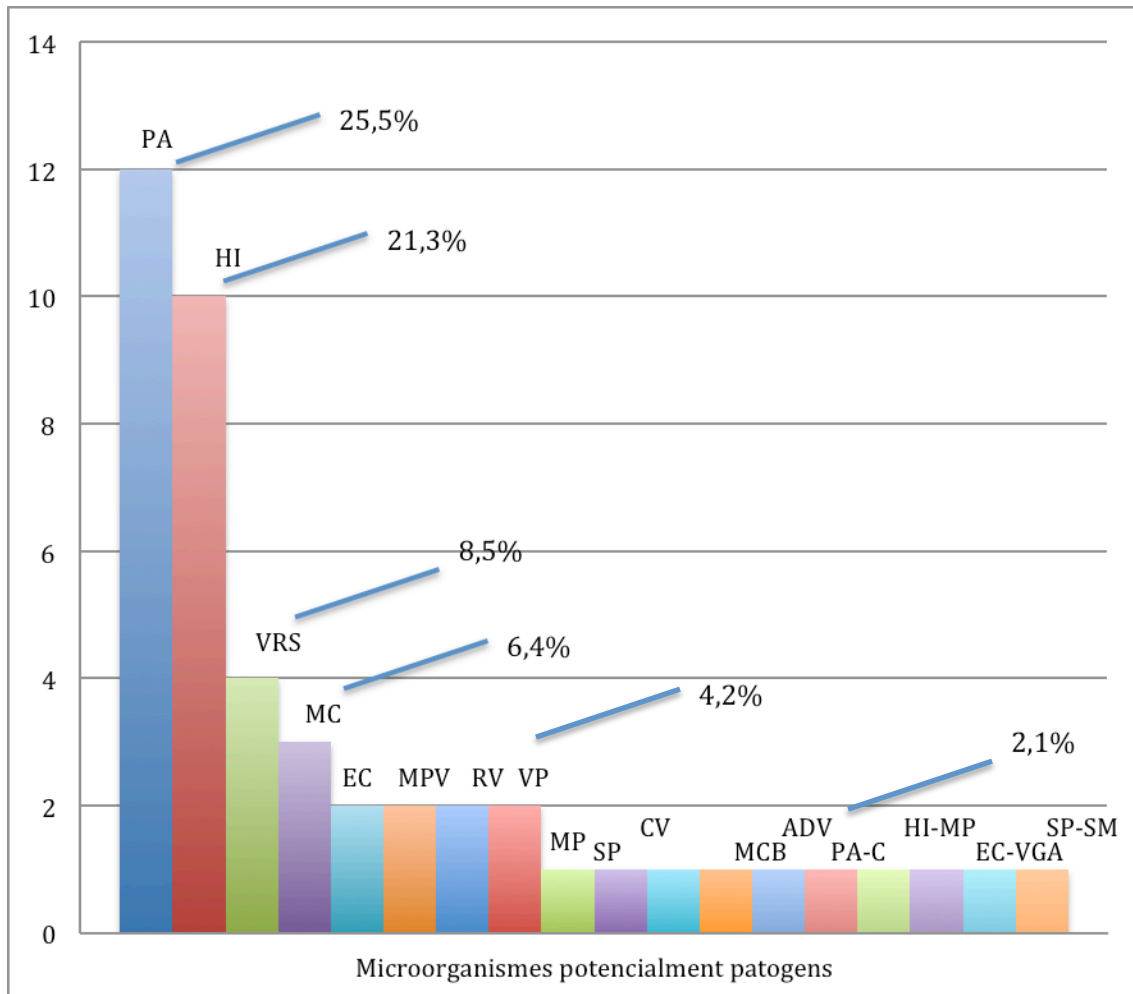
Figura 3.

**Figura 3. Diagnòstic definitiu dels pacients inclosos a l'Hospital de Mataró per una EA-MPOC de causa probable infecciosa durant el període d'estudi.**



Es mostren els resultats del diagnòstic definitiu en percentatge.

**Figura 4. Diagnòstic definitiu segons els microorganismes potencialment patògens.**



Microorganismes potencialment patògens en els aïllaments dels pacients estudiats, en valors absoluts i en percentatge sobre el total de pacients amb diagnòstic. PA: *Pseudomonas aeruginosa*, HI: *Haemophilus influenzae*, VRS: virus respiratori sincicial, MC: *Moraxella catharralis*, EC: *Escherichia coli*, MPV: metapneumovirus, RV: rinovirus, VP: virus parainfluença, MP: *Mycoplasma pneumoniae*, SP: *Streptococcus pneumoniae*, CV: coronavirus, MCB: *mycobacterium spp.*, ADV: adenovirus, PA-C: *Pseudomonas aeruginosa* i coronavirus, HI-CP: *Haemophilus influenzae* i *Mycoplasma pneumoniae*, EC-VGA: *Escherichia coli* i virus gripal A, SP-SM: *Streptococcus pneumoniae* i *Streptococcus marcescens*.

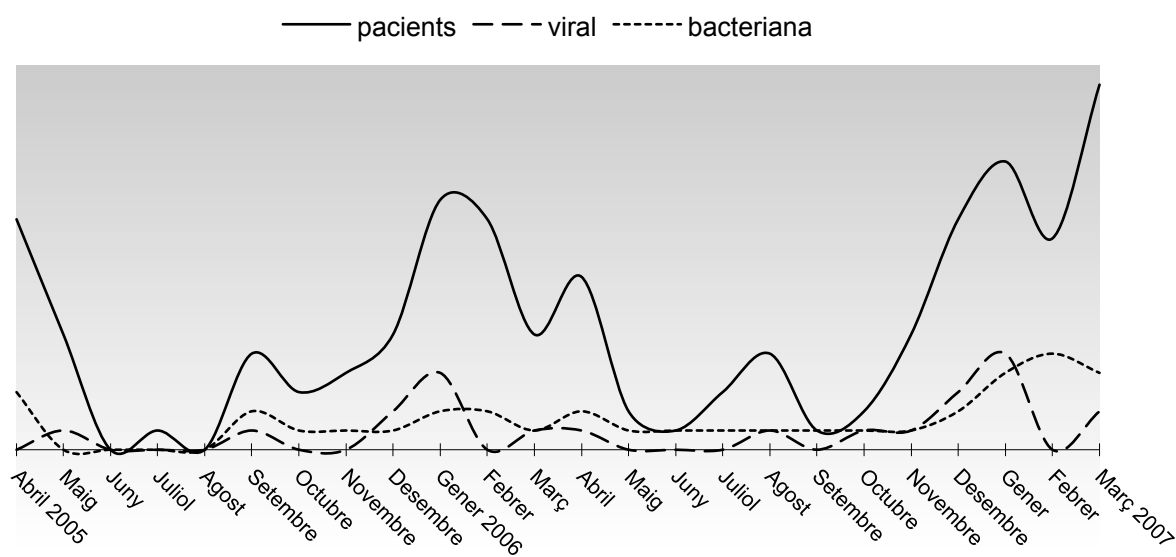
Així, com mostra la figura 4, dels 47 pacients amb diagnòstic definitiu; en 13 pacients es va aïllar una *Pseudomonas aeruginosa* (un d'ells com etiologia mixta), essent l'etiologia més freqüent segons els nostres resultats, en un 25,5% dels pacients diagnosticats en una EA-MPOC que precisava ingrés hospitalari. En 11 pacients es va aïllar un *Haemophilus influenzae* (en un d'ells associat a *M. pneumoniae*), en 4

#### 4. Resultats

pacients es va aïllar un virus respiratori sincicial (essent l'etiologia viral més freqüent), en 3 pacients es va identificar una *Moraxella catharralis* i també en 3 pacients l'*Escherichia coli* (en un d'ells associat a etiologia mixta). El diagnòstic en 2 pacients el van presentar l'*Streptococcus pneumoniae* (un d'ells associat a *Streptococcus marcescens*), *Mycoplasma pneumoniae* (un d'ells associat a *H. influenzae*), rinovirus, virus parainfluença, metapneumovirus, coronavirus (un d'ells associat a *P. aeruginosa*). Finalment, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycobacterium spp.* i l'adenovirus en un sol aïllament.

A la figura 5 es mostren els diagnòstics en funció de l'etiologia durant el període d'estudi on es poden observar els dos pics en l'època hivernal, sobretot a nivell d'etiologia vírica.

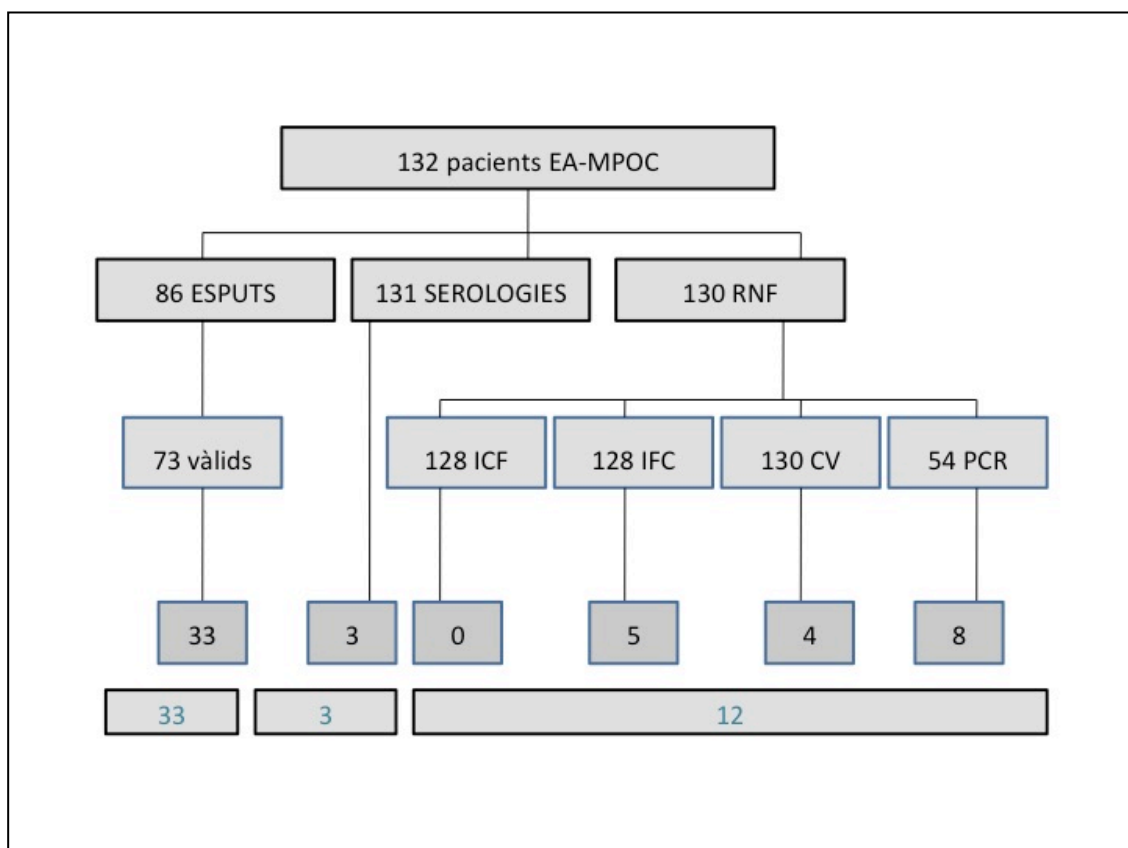
**Figura 5. Pacients inclosos a l'Hospital de Mataró per una EA-MPOC de probable causa infecciosa durant el període d'estudi i etiologia segons proves microbiològiques (etiologia viral i bacteriana).**



## 4.3.1 RENDIBILITAT DE LES PROVES DIAGNÒSTIQUES.

Segons els resultats de les proves microbiològiques, es van diagnosticar 37 bacteries (34 MPP's per esput convencional i 3 diagnòstics per serologies aparellades de bacteries atípiques), i 14 virus per les diferents tècniques a través del rentat nasofaringe (a més, es van aïllar dos virus herpes que es van atribuir a contaminació). A la figura 6 es mostren les tècniques diagnòstiques realitzades i els resultats obtinguts en el nostre estudi.

**Figura 6. Estudis microbiològics i resultats positius dels pacients ingressats per una EA-MPOC de probable causa infecciosa.**



EA-MPOC: exacerbació aguda de la MPOC; ICF: immunocromatografia; IFC: immunofluorescència; CV: cultiu cel·lular; PCR: tècniques de reacció en cadena de polimerasa.



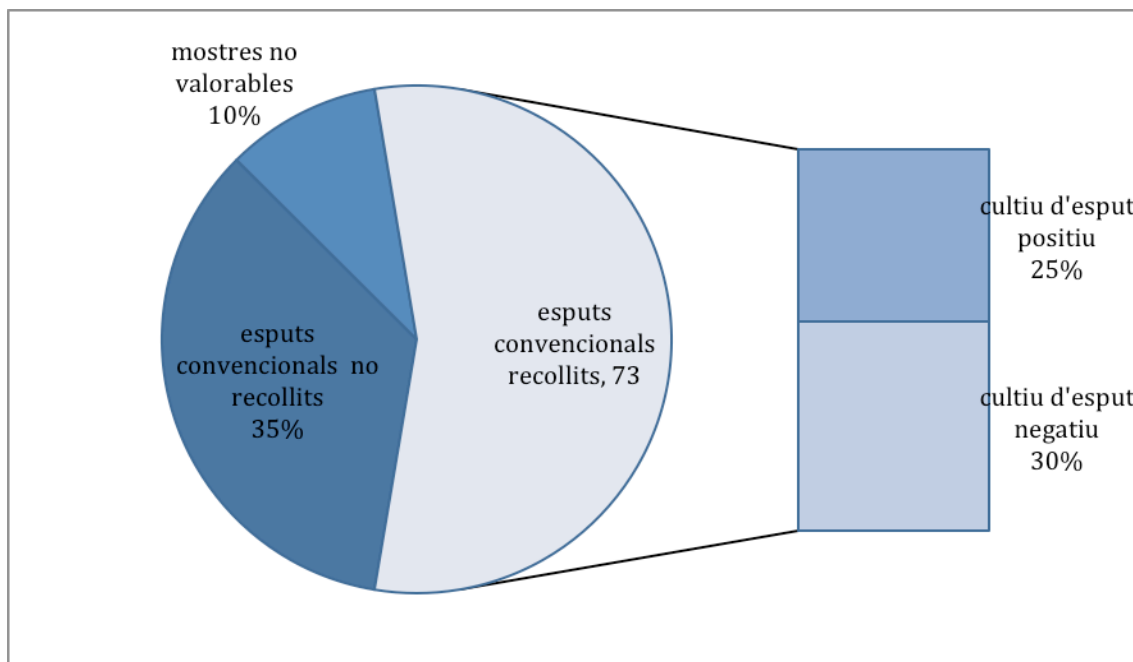
#### 4. Resultats

Pel que fa a l'estudi amb l'esput convencional, dels pacients estudiats, només es va poder recollir un esput convencional a l'ingrés en 86 d'ells (65.1%), dels quals se'n van descartar 13 per ser de mala qualitat per a realitzar el cultiu d'esput. Així doncs, només es van cursar 73 mostres per al cultiu d'esput convencional, un 55,3% del total dels pacients inclosos durant el període d'estudi.

Segons els resultats del cultiu d'esput, com s'ha comentat anteriorment, es va obtenir un resultat positiu per microorganismes potencialment patògens en 33 mostres (un 25% del total de pacients, i el 45,2% dels pacients amb cultiu d'esput cursat).

En les 40 mostres d'esput restants es va observar un creixement de flora mixta respiratòria, catalogant-se com a microorganismes no potencialment patògens (nMPP), el que correspon al 54,8% dels cultius d'esput cursats. Les dades de l'esput es mostren en la figura 7.

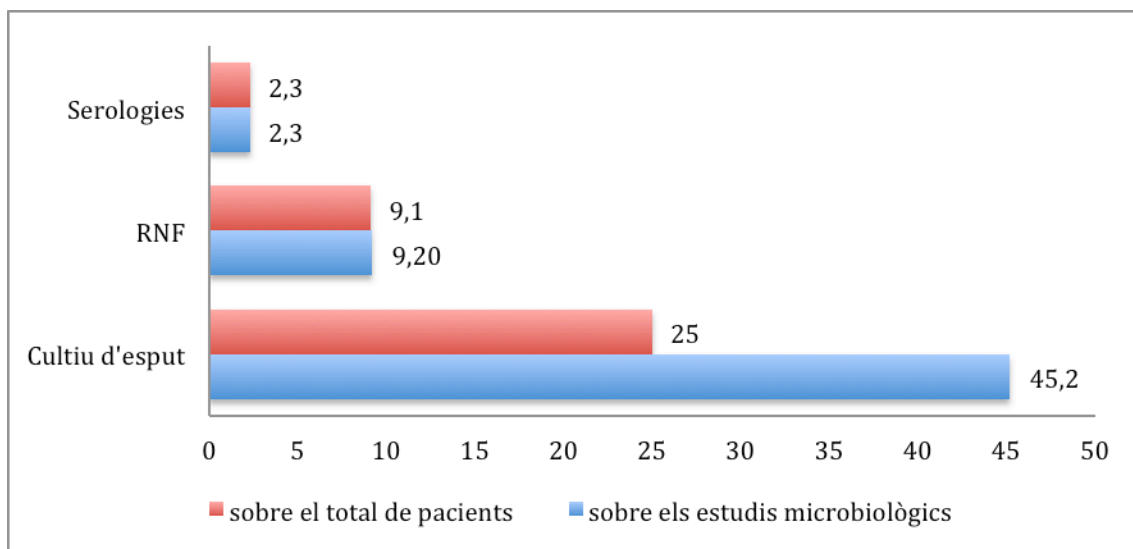
**Figura 7. Estudis microbiològics segons les mostres d'esput convencional dels pacients ingressats per una EA-MPOC de probable causa infecciosa.**



Les dades es mostren en percentatges, excepte en el nombre d'esputs convencionals recollits, en 73 pacients (el 55% del total).

Per l'estudi de l'etiologia vírica, es va recollir el rentat nasofaringe (RNF) en tots els pacients estudiats dintre les primeres 24 hores de l'ingrés, essent valorable en 130 pacients, el 98,5% del total. Per a la detecció de l'etiologia vírica es van realitzar diferents tècniques, processant per a la detecció d'antígens vírics en tests ràpids amb tècniques d'immunocromatografia (IMC) 128 mostres, tècnica d'immunofluorescència (IMF) en 128 mostres, cultiu cel·lular en 130 mostres, i determinació d'àcids nucleics per PCR en 54 mostres. Del total de tècniques, es va identificar un resultat positiu en 14 pacients. A més, es van aïllar 2 mostres positives més per herpes virus tipus 1, que es va atribuir a contaminació.

**Figura 8. Rendibilitat de les proves diagnòstiques en els pacients ingressats per una EA-MPOC de probable causa infecciosa.**



Es mostren els resultats de diagnòstic microbiològic en percentatge amb el total de les proves diagnòstiques realitzades segons els total dels pacients inclosos (73 cultius d'esput, 130 mostres per RNF, i 129 mostres de sèrum per serologies), i els diagnòstics obtinguts sobre el total dels pacients estudiats. RNF: rentat nasofaringe.

Igualment, es van processar serologies aparellades de 132 pacients, que es van realitzar per *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia pneumoniae* i *Mycoplasma pneumoniae*. Es van obtenir 2 resultats positius per serologies per *Mycoplasma pneumoniae* (1.5%) i 1 per *Chlamydia pneumoniae* (0.8%).

#### 4. Resultats

En cap cas dels pacients inclosos es varen cursar hemocultius segons la pràctica clínica habitual.

La rendibilitat de les proves diagnòstiques es mostren en la figura 8 on es mostren els percentatges de diagnòstic obtingut en funció del total de pacients estudiats, i del total de mostres microbiològiques obtingudes on destaca la dificultat per a l'obtenció de les mostres de l'esput convencional, tot i ser la prova microbiològica més rendible. Observem com pel que fa a l'esput, obtenim un resultat positiu en el 45,2% dels casos obtinguts, respecte al 9,2% en les proves d'etiologia vírica, i el 2.3% a través de les serologies aparellades per les bacteries atípiques.

La rendibilitat de les proves segons els microorganismes i les diferents tècniques de diagnòstic virològic es mostren en la taula 11, on s'expressen els resultats segons els diferents microorganismes, 37 d'etiologia bacteriana i 14 d'etiologia vírica, amb 4 pacients amb etiologia mixta (en 2 casos etiologia bacteriana i vírica, i en els altres dos casos etiologia bacteriana amb dos MPP), el que configura els 33 pacients amb etiologia bacteriana, els 12 pacients amb etiologia vírica, i els 2 pacients amb etiologia mixta (virus i bacteries).

De totes maneres no es van poder obtenir les mostres per totes les tècniques en tots els pacients. Només en 25 dels 132 pacients estudiats (18,9%) es van poder realitzar els dos tests diagnòstics amb més rendibilitat per bacteries i virus, com són l'esput convencional i les tècniques de PCR. En aquest subgrup de pacient la rendibilitat diagnòstica augmenta passant d'un 35% de pacients amb etiologia coneguda a un 72% si s'aconsegueix un esput de qualitat i mostra de RNF i determinació de PCR per a diagnòstic víric. Així, en aquest subgrup, l'etiologia bacteriana seria d'un 44% i l'etiologia vírica un 28% dels pacients estudiats. Aquestes dades es mostren en la taula 12.

**Taula 11. Rendibilitat dels tests diagnòstics segons els microorganismes potencialment patogènics.**

Etiologia	Cultiu d'esput	Sero-logia	IMC	IMF	Cultiu víric	PCR	Total detectats
<b>Etiologia bacteriana</b>							<b>37</b>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	13	-	-	-	-	-	13
<i>Haemophilus influenzae</i>	11	-	-	-	-	-	11
<i>Moraxella catharralis</i>	3	-	-	-	-	-	3
<i>Escherichia coli</i>	3	-	-	-	-	-	3
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	-	-	-	-	-	2
<i>Streptococcus marcescens</i>	1	-	-	-	-	-	1
<i>Mycobacterium sp.</i>	1	-	-	-	-	-	1
<i>Chlamydophila pneumonia</i>	-	1	-	-	-	-	1
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	-	2	-	-	-	-	2
<b>Etiologia vírica</b>							<b>14</b>
Virus respiratori sincicial	-	-	-	4	0	2	4
Rinovirus	-	-	-	-	1	1	2
Parainfluença virus	-	-	-	1	1	1	2
Metapneumovirus	-	-	-	-	-	2	2
Coronavirus	-	-	-	-	-	2	2
Adenovirus	-	-	-	0	1	-	1
Influenza A	-	-	-	-	1	-	1
<b>Total</b>	<b>33</b>	<b>3</b>	<b>0/</b>	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>8</b>	<b>51</b>
	<b>/73</b>	<b>/129</b>	<b>130</b>	<b>/130</b>	<b>/128</b>	<b>/54</b>	

IMC: test de detecció d'antígens amb tècniques d'immunocromatografia directa (virus respiratori sincicial i virus gripal A i B); IMF: test de detecció d'antígens per tècniques d'immunofluorescència directa; PCR: determinació d'àcids nucleics per tècniques de reacció en cadena de polimerasa. Els casos d'etiologia mixta: *M. pneumoniae* i *H. influenzae*, *E. coli* i virus gripal A, *P. aeruginosa* i coronavirus, *S. pneumoniae* i *S. Marcenses* (en una mateixa mostra d'esput).

## 4. Resultats

**Taula 12. Rendibilitat dels tests diagnòstics en els pacients en funció de la realització del cultiu d'esput i/o la determinació d'àcids nucleics per al diagnòstic viral.**

Microorganisme		Total (n = 132)	Esput Sense PCR <sup>a</sup> (n = 132)	Esput i Només PCR <sup>b</sup> (n = 54)	Esput + PCR <sup>c</sup> (n = 25)
Etiologia bacteriana	n	33	33	11	11
	%	25%	25%	20.4%	44%
Etiologia vírica	n	14	7	6	7
	%	10.6%	5.3%	11.1%	28%
Total	n	47	40	17	18
	%	35.6%	30.3%	31.5%	72%

Les dades es mostren segons nombre de casos i percentatge segons s'indica. <sup>a</sup> Es valoren els resultats obtinguts per esput convencional i estudis virològics sense tècniques de biologia molecular (132 pacients). <sup>b</sup> Es valoren els resultats dels 54 pacients en els que es van utilitzar les tècniques de biologia (per cultiu d'esput convencional + PCR). <sup>c</sup> Es valoren només els pacients amb estudi de tècniques de PCR per l'etiologia viral i en els que es va obtenir un esput valorable (25 pacients).

### 4.3.2 ANALISI DELS FACTORS PREDICTORS DE L'ETIOLOGIA DE L'EA-MPOC.

Si valorem les característiques epidemiològiques, clíniques i analítiques de l'EA-MPOC segons el diagnòstic etiològic podem analitzar els predictors comparant les dades obtingudes en els pacients segons l'etiologia vírica i l'etiologia bacteriana, i també comparant l'etiologia coneguda respecte a la desconeguda.

Comparant les característiques clíniques segons l'etiologia bacteriana i vírica no s'evidencien diferències significatives (taula 13). Pel que fa a les troballes analítiques, destaca el percentatge del recompte de limfòcits en l'hemograma a l'arribada a urgències en els pacients amb EA-MPOC atribuïda a causa vírica, amb un menor percentatge de limfòcits respecte a l'observat en els pacients amb etiologia bacteriana ( $p=0,034$ ). També s'ha observat una tendència a nivells baixos de gammaglobulines

valorada segons els percentatge en el proteïnograma en el moment de l'ingrés en els pacients amb etiologia vírica ( $p=0,05$ ); dades mostrades a la taula 14.

**Taula 13. Comparació de les característiques epidemiològiques i clíniques segons l'etiologia de l'EA-MPOC.**

Categoria	Bacteriana (n = 33)	Vírica (n = 12)	Desconeguda (n = 85)	p (bactèria vs vírica)	p (coneguda vs desconeguda)
<b>Epidemiologia; n (%)</b>					
<i>Contacte amb malalts</i>	10 (30,3)	4 (30,8)	25 (30,9)	0,97	0,96
<i>Contacte amb nens</i>	4 (12,1)	5 (38,5)	19 (23,2)	0,09	0,64
<i>Contacte nens malalts</i>	3 (9,1)	3 (23,1)	11 (13,4)	0,33	0,95
<b>Clínica; n (%)</b>					
<i>Inici brusc</i>	17 (51,5)	8 (61,5)	36 (43,4)	0,54	0,23
<i>Tos</i>	29 (87,9)	13 (100)	70 (84,3)	0,31	0,26
<i>Expectoració</i>	25 (75,8)	12 (92,3)	64 (76,2)	0,41	0,58
<i>Esput purulent</i>	15 (60)	7 (58,3)	35 (55,6)	0,92	0,70
<i>Sensació distèrmica</i>	20 (60,6)	7 (53,8)	50 (60,2)	0,67	0,86
<i>Calfreds</i>	11 (33,3)	7 (53,8)	37 (44,6)	0,19	0,55
<i>Congestió nasal</i>	12 (36,4)	7 (53,8)	48 (57,8)	0,28	0,07
<i>Rinorrea</i>	11 (33,3)	7 (53,8)	43 (51,8)	0,19	0,17
<i>Odinofagia</i>	7 (21,2)	6 (46,2)	15 (18,1)	0,09	0,18
<i>Cefalea</i>	10 (30,3)	2 (15,4)	22 (26,8)	0,26	0,93
<i>Artromiàlgies</i>	8 (24,2)	4 (30,8)	32 (39)	0,46	0,14
<i>Esternuts</i>	13 (39,4)	8 (61,5)	45 (54,2)	0,17	0,35
<i>Llagrimeig</i>	7 (21,2)	3 (23,1)	20 (24,1)	0,89	0,76
<i>Ronquera</i>	22 (66,7)	9 (69,2)	55 (66,3)	0,86	0,89
<i>Astènia</i>	28 (84,8)	11 (84,6)	63 (76,8)	0,98	0,28
<i>Anorèxia</i>	16 (48,5)	8 (61,5)	34 (41,5)	0,42	0,24

Es mostren les dades en valors absoluts (percentatge), amb significació estadística ( $p<0,05$ ).

#### 4. Resultats

**Taula 14. Comparació de les característiques de l'exploració física, analítiques i d'obstrucció de la via aèria segons l'etiologia de l'EA-MPOC.**

Categoria	Bacterià (n = 33)	Vírica (n = 12)	Desconeguda (n = 85)	P (bactèria vs vírica)	p (coneguda vs desconeguda)
<b>Exploració; mitja (DE)</b>					
<i>Freqüència cardíaca</i>	88,9±16	96,7±14	99,8±18	0,1	0,015
<i>Freqüència respiratòria</i>	27,9±8,4	27,2±6,1	28,7±7	0,98	0,37
<b>Analítica; mitja (DE)</b>					
<i>pH</i>	7,44±0,0	7,44±0,0	7,4±0,6	0,98	0,002
<i>pCO<sub>2</sub>, mmHg</i>	43,1±8	40,5±5,9	45±9,9	0,53	0,16
<i>pO<sub>2</sub>, mmHg</i>	58±9,8	63±8,2	56,7±16	0,10	0,048
<i>SatO<sub>2</sub>, %</i>	89,7±4,8	92,2±2,9	87,2±7,6	0,08	0,006
<i>Leucòcits, 10<sup>3</sup>mm/l</i>	11991±5	10590±3	13293±5	0,29	0,04
<i>Limfòcits %</i>	13,8±8,8	9,3±7	10,8±5,9	0,034	0,40
<i>ALT, UI/l</i>	24,1±10	23,9±11	21,8±13	0,64	0,03
<i>Creatinina, mg/dl</i>	0,84±0,2	0,93±0,3	1,11±1	0,24	0,03
<i>Gammaglobulina, %</i>	13,8±4,8	11,4±2,4	12,6±3,8	0,05	0,25
<b>Espirometria; mitja (DE)</b>					
<i>FEV1-postBD, %</i>	39,4±14	44,3±15	46,4±16	0,15	0,045

Es mostren les dades en valors absoluts (percentatge) excepte quan s'indica el contrari en les variables contínues amb la mitja (desviació estàndard). Significació estadística (p<0,05).

Existeixen altres característiques que encara que sense significació estadística, sí semblen orientar a una etiologia. Així, pel que fa a les característiques epidemiològiques, sí s'observa una tendència a una major etiologia vírica en aquells pacients que refereixen l'antecedent d'un contacte amb nens al domicili. Pel que fa a les característiques clíniques, destacar també una tendència a l'odinofagia en els pacients amb etiologia vírica (taula 13). En les mostres de la gasometria, els pacients

amb etiologia bacteriana presentaven una major insuficiència respiratòria que els pacients amb etiologia vírica, amb una saturació d'oxigen amb una mitjana d'un 89,7% respecte al 92,2%, respectivament, amb una  $p=0,079$  (taula 14).

Per altra banda, si analitzem les dades dels pacients en funció del coneixement d'una possible etiologia, agrupant els pacients amb etiologia vírica i bacteriana, i comparant-los amb els pacients sense etiologia identificada, identificarem les característiques d'aquests grups de pacients.

Pel que fa a la clínica, existeix una tendència a una major congestió nasal en els pacients amb l'etiologia desconeguda (taula 13). S'han observat diferències en les constants obtingudes a urgències pel que fa a la freqüència cardíaca, on els pacients amb etiologia desconeguda presenten més taquicàrdia que els pacients amb identificació de microorganismes potencialment patògens, amb una  $p=0,015$  (taula 14).

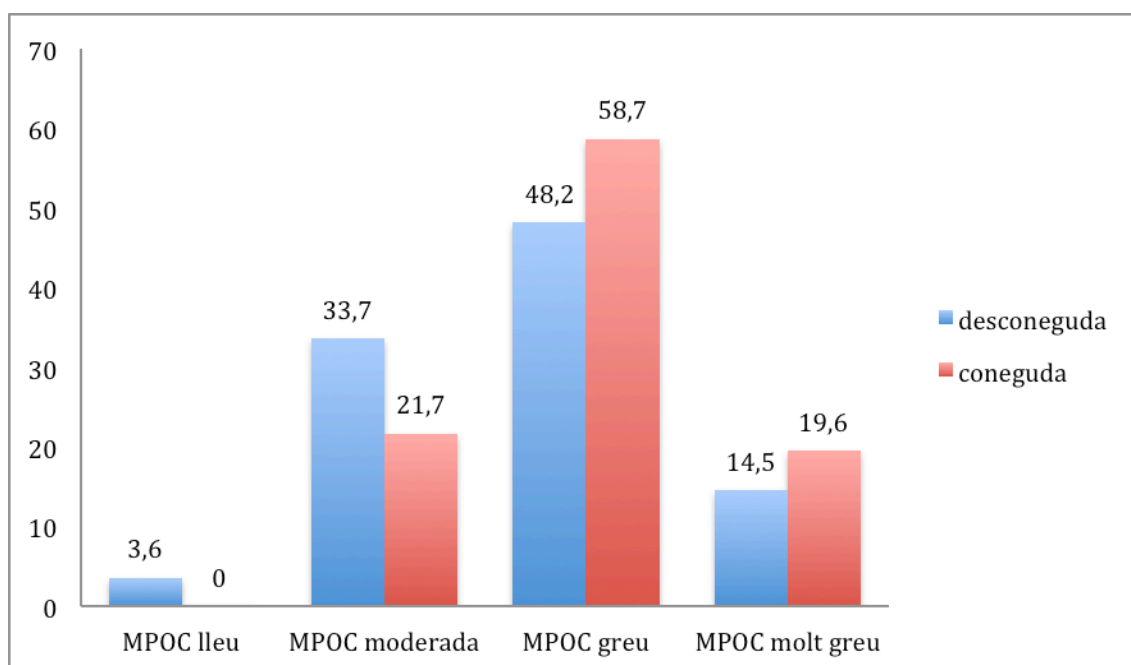
Respecte a les dades analítiques, observem major alteració gasomètrica en els pacients amb etiologia desconeguda, segons una major disminució del pH amb una mitja de 7,4 respecte el 7,44 en l'etiologia coneguda ( $p=0,002$ ); major insuficiència respiratòria segons la  $pO_2$  amb una mitja de 56,7 mmHg respecte 59,3 mmHg ( $p=0,048$ ); i igualment disminució de la saturació d'oxigen amb un 87,2% respecte el 90,3% de l'etiologia coneguda ( $p=0,006$ ). També destaquen una major alteració de la creatinina, amb valors de 1,11 mg/dl en els pacients d'etiologia desconeguda respecte a 0,86 mg/dl en l'etiologia coneguda ( $p=0,037$ ); una menor alteració de l'alanina aminotransferasa (ALT) amb nivells de 21,7 UI/l respecte 24,1 UI/l ( $p=0,033$ ), i un major valor dels leucòcits en l'hemograma davant un valor de  $13293 \times 10^3$  mm/l en l'etiologia desconeguda respecte  $11595 \times 10^3$  mm/l dels pacients amb etiologia coneguda ( $p=0,04$ ).



#### 4. Resultats

Finalment, destacar les diferències observades en el valor del volum espirat en el primer segons en la post-broncodilatació (FEV1-post BD). En els nostres pacients hem observat com en l'etiologia desconeguda el valor era d'un 46,4% del valor predit respecte a un 40,8% en els pacients amb etiologia coneguda, i amb significació estadística amb una  $p=0,045$  (taula 14).

**Figura 9. Comparació de la funció pulmonar en funció de l'etiologia de l'EA-MPOC (comparant coneguda i desconeguda).**



Es mostren les dades en percentatge de pacients per cada grup.  $p=0,06$ .

La figura 9 mostra la comparació entre els pacients amb etiologia coneguda i etiologia desconeguda segons la funció pulmonar, valorada segons la GOLD [20]. Comparant els pacients en relació a una MPOC lleu ( $FEV_1\% > 80$ ), MPOC moderada ( $FEV_1\%: 80-50$ ), MPOC severa ( $FEV_1\%: 50-30$ ), o MPOC molt severa ( $FEV_1\% < 30$ ), amb una tendència a presentar els pacients amb etiologia coneguda una MPOC més severa en funció de l'obstrucció aèria, tot i no observar diferències estadísticament significatives ( $p=0,067$ ).

Si fem la mateixa comparació entre els pacients amb etiologia vírica i bacteriana les dades són similars pels quatre grups.

#### **4.4 MARCADORS BIOLÒGICS EN L'EA-MPOC.**

S'han pogut analitzar les determinacions dels marcadors biològics en les primeres 24 hores de l'ingrés hospitalari de l'agudització de la MPOC (EA-MPOC). S'ha analitzat la proteïna C reactiva (PCR) en 126 pacients, la procalcitonina (PCT) en 129 pacients, i la interleuquina-6 (IL-6) en 128 pacients. Els valors del total dels pacients s'han presentat anteriorment en la taula 9.

##### 4.4.1. ANALISI DE LA SEVA UTILITAT EN LA EA-MPOC

###### 4.4.1.1. Marcadors biològics en funció de l'etiologia de la EA-MPOC.

Es comparen les determinacions dels marcadors biològics en funció de l'etiologia de la EA-MPOC, segons fos d'etiologia bacteriana o viral; i d'etiologia coneguda en comparació amb l'etiologia desconeguda, sense observar diferències significatives. Les dades es mostren en la taula 15 si s'analitzen segons la mitjana i la desviació típica.

Si analitzem les dades segons la mediana i els interquartils 25-75, pel que fa a la PCR, hem obtingut uns valors de mediana 2,3 mg/dl [IQ 25-75: 0,6-8,6]) per l'etiologia bacteriana respecte 1,1 mg/dl [IQ 25-75: 0,7-4,6] amb una  $p= 0,51$  (figura 10).

#### 4. Resultats

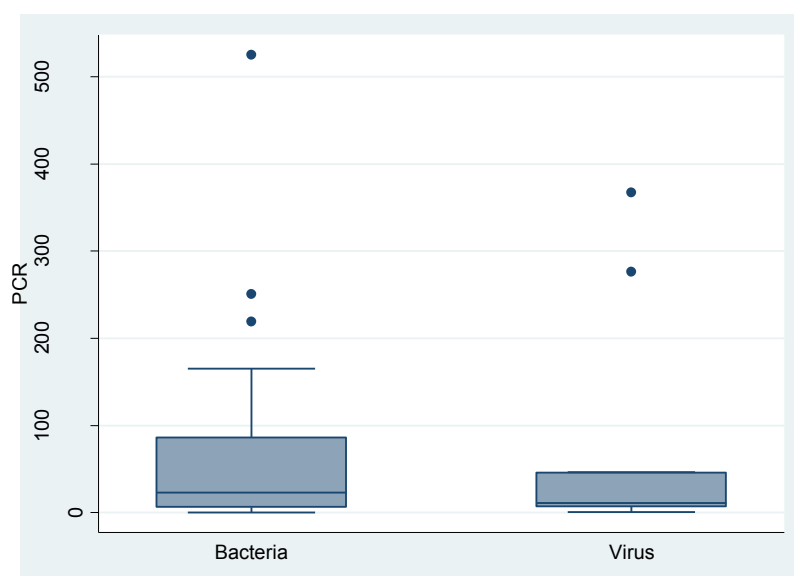
**Taula 15. Comparació dels marcadors biològics segons l'etiologia de l'EA-MPOC.**

Marcador	Bacteriana (n = 33)	Vírica (n = 12)	Desconeguda (n = 85)	p (bact vs vírica)	p (coneguda vs desconeguda)
PCR basal, mg/dl	2,3±6,5	1,1±6,2	3,4±5,3	0,6	0,48
PCT basal, ng/dl	0,12±0,2	0,13±0,2	0,15±0,3	0,98	0,93
IL-6 basal, ng/dl	0±11	0±21,5	0±11,5	0,17	0,57

Les dades es mostren com mitjana (DE). PCR: proteïna C reactiva; PCT: procalcitonina; IL-6: interleuquina-6.

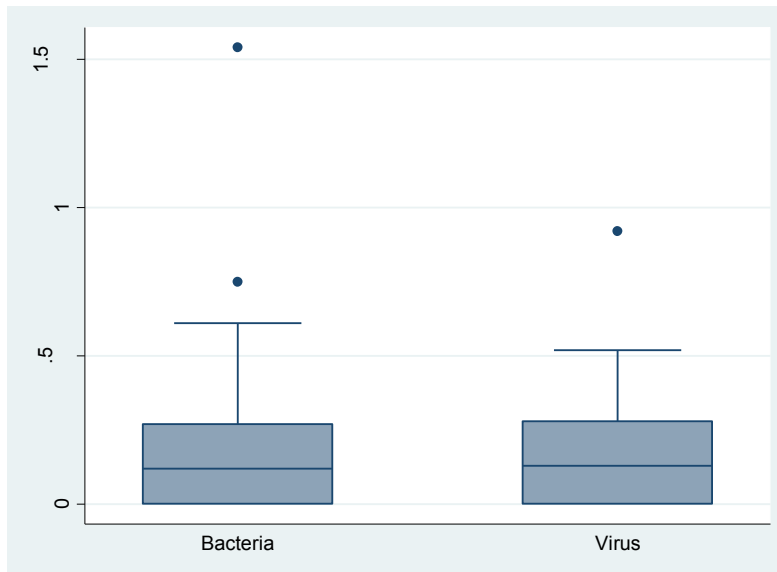
La procalcitonina (PCT) obtinguda ha estat de mediana 0,12 ng/dl [IQ 25-75: 0-0,27] per l'etiologia bacteriana, i de 0,13 ng/dl [IQ 25-75: 0-0,28] per l'etiologia vírica, amb una p= 0, 98 (figura 11).

**Figura 10. Comparació dels valors de la proteïna C reactiva (mg/dl) en funció de l'etiologia de l'EA-MPOC (comparant bacteriana i viral).**



Les dades es mostren com a mediana i interquartils 25-75. PCR: proteïna C reactiva.

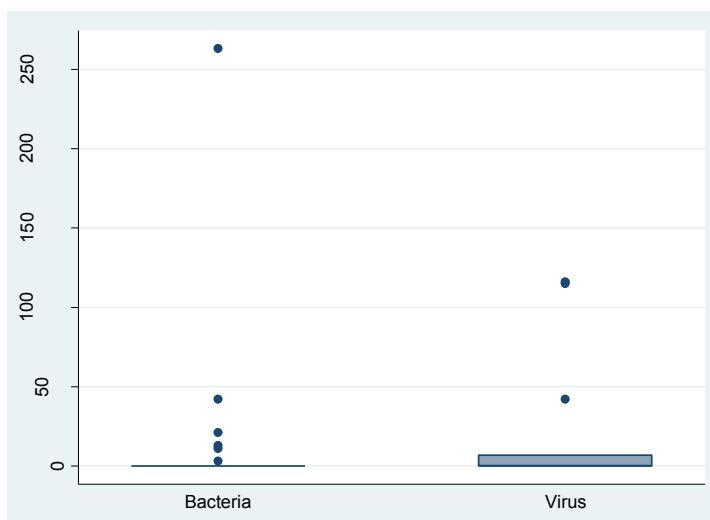
**Figura 11. Comparació dels valors de la procalcitonina (ng/dl) en funció de l'etiologia de l'EA-MPOC (comparant bacteriana i viral).**



Les dades es mostren com a mediana i interquartils 25-75. PCT: procalcitonina.

Les dades de la interleuquina 6 (IL-6) mostren una mediana de 0 pg/dl [IQ 25-75: 0-0] per l'etiologia bacteriana respecte a una mediana de 0 pg/dl [IQ 25-75: 0-7] per l'etiologia vírica, amb una  $p=0,17$  (figura 12).

**Figura 12. Comparació dels valors de la interleuquina-6 (ng/dl) en funció de l'etiologia de l'EA-MPOC (comparant bacteriana i viral).**



Les dades es mostren com a mediana i interquartils 25-75. IL-6: interleuquina-6.

#### 4. Resultats

Tampoc s'han trobat diferències ens els tres marcadors d'inflamació al comparar l'etiologia coneguda (vírica i bacteriana) i l'etiologia desconeguda (sense diagnòstic etiològic identificat amb les proves diagnòstiques realitzades). Així, per la PCR, etiologia coneguda 2,2 [IQ 25-75: 0,7-7,5] respecte a desconeguda 3,4 [IQ 25-75: 0,8-7,1] amb una  $p=0,49$ . Pel que fa a la PCT, per l'etiologia coneguda un valor de 0,13 [IQ 25-75: 0-0,28] i de 0,15 [IQ 25-75: 0-0,27] la desconeguda, amb una  $p= 0,93$ . Finalment, per la IL-6, 0 [IQ 25-75: 0-0,2] de l'etiologia coneguda versus 0 [IQ 25-75: 0-7] per l'etiologia desconeguda, i una  $p=0,57$ .

S'han analitzat també les diferències dels marcadors biològics en funció dels resultats en l'esput per microorganismes com l'*H. influenzae* i la *P. aeruginosa* (taula 16).

**Taula 16. Comparació dels marcadors biològics en funció de l'etiologia bacteriana (*H. influenzae* i *P. aeruginosa*).**

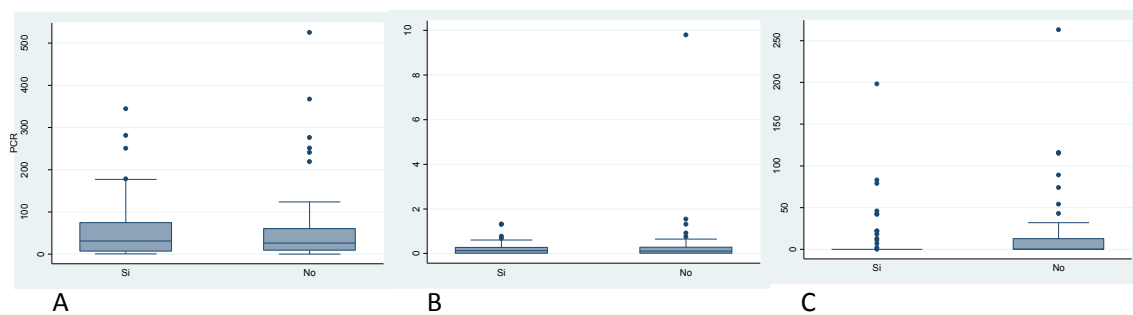
	Si	No	p
<i>H. influenzae</i>	(n = 10)	(n = 118)	
PCR basal, mg/dl	0,9 [0,13-22]	3,2 [0,8-6,3]	0,49
PCT basal, ng/dl	0,06 [0-0,5]	0,14 [0-0,27]	0,92
IL-6 basal, ng/dl	0 [0-0]	0 [0-3]	0,64
<i>P. aeruginosa</i>	(n=13)	(n= 116)	
PCR basal, mg/dl	3,7 [1,2-7,5]	2,8 [0,7-6,3]	0,56
PCT basal, ng/dl	0,14 [0-0,21]	0,13 [0-0,28]	0,65
IL-6 basal, ng/dl	0 [0-0]	0 [0-7]	0,28

Les dades es mostren com a mediana i interquartils 25-75. PCR: proteïna C reactiva; PCT: procalcitonina; IL-6: interleuquina-6.

#### 4.4.1.2. Marcadors biològics en funció de la purulència de l'esput.

Igualment, també s'han comparat les determinacions dels marcadors biològics en funció de la purulència de l'esput sense observar diferències significatives, excepte en el cas de la interleuquina 6. Les dades de la IL-6 mostren una mediana de 0 pg/dl [IQ 25-75: 0-0] en la purulència de l'esput respecte a una mediana de 0 pg/dl [IQ 25-75: 0-13] davant l'absència de purulència de l'esput, amb una  $p=0,047$ . En la figura 13 es mostren els valors de cada biomarcador segons la purulència de l'esput.

**Figura 13. Comparació dels valors dels marcadors biològics en funció de la purulència de l'esput (si/no).**



Les dades es mostren com a mediana i interquartils 25-75. PCR: Proteïna C Reactiva; PCT: Procalcitonina; IL-6: interleuquina-6. A: comparació dels nivells de PCR; B: comparació dels nivells de PCT; C: comparació dels nivells de IL-6.

#### 4.4.1.3. Marcadors biològics en funció del tractament previ a l'ingrés.

Finalment, per valorar la relació entre els marcadors biològics i el tractament previ a l'ingrés per l'EA-MPOC hem comparat els valors en funció del tractament previ amb antibiòtics i corticoides orals, on també observem diferències en els nivells de IL-6 i el tractament previ amb corticoides (taula 17).

**Taula 17. Comparació dels marcadors biològics en funció del tractament previ a l'ingrés per una EA-MPOC.**

	Si (n = 44)	No (n = 83)	P
<b>Antibiòtics</b>			
<i>PCR basal, mg/dl</i>	1,7 [0,5-5,4]	3,4 [0,8-7,5]	0,09
<i>PCT basal, ng/dl</i>	0,17 [0-0,27]	0,11 [0-0,27]	0,46
<i>IL-6 basal, ng/dl</i>	0 [0-0]	0 [0-11]	0,10
<b>Corticoids orals</b>	(n=43)	(n= 82)	
<i>PCR basal, mg/dl</i>	3,7 [0,7-7,1]	2,6 [0,7-6,1]	0,54
<i>PCT basal, ng/dl</i>	0,11 [0-0,27]	0,15 [0-0,3]	0,56
<i>IL-6 basal, ng/dl</i>	0 [0-0]	0 [0-13]	0,005

Les dades es mostren com a mediana i interquartils 25-75. PCR: proteïna C reactiva; PCT: procalcitonina; IL-6: interleuquina-6.

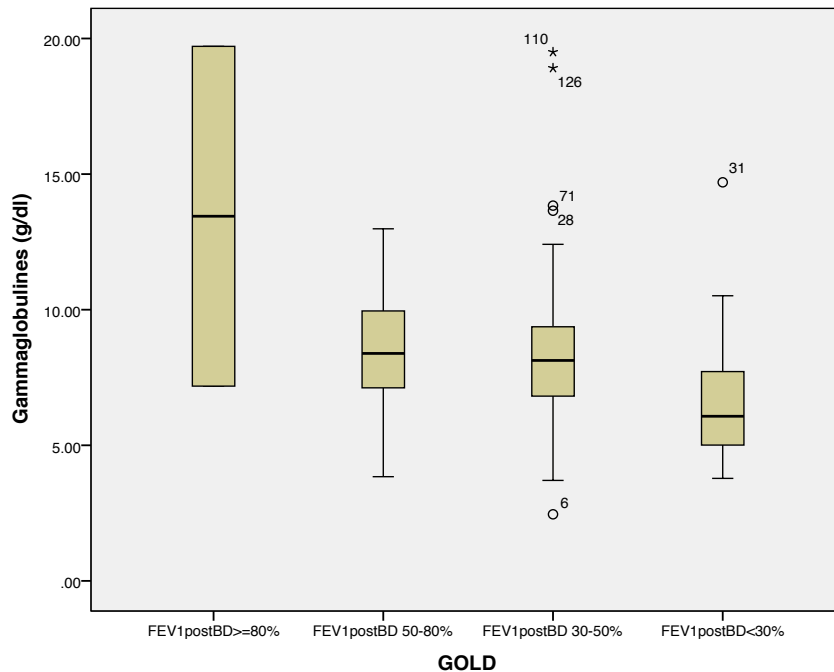
#### 4.4.2. NIVELLS SÈRICS DE LA FRACCIÓ DE GAMMAGLOBULINES.

Hem analitzat un total de 120 pacients en els que es van obtenir els nivells de la fracció de gammaglobulines a partir de l'obtenció del proteïnograma en el moment de l'ingrés hospitalari per l'agudització de la MPOC.

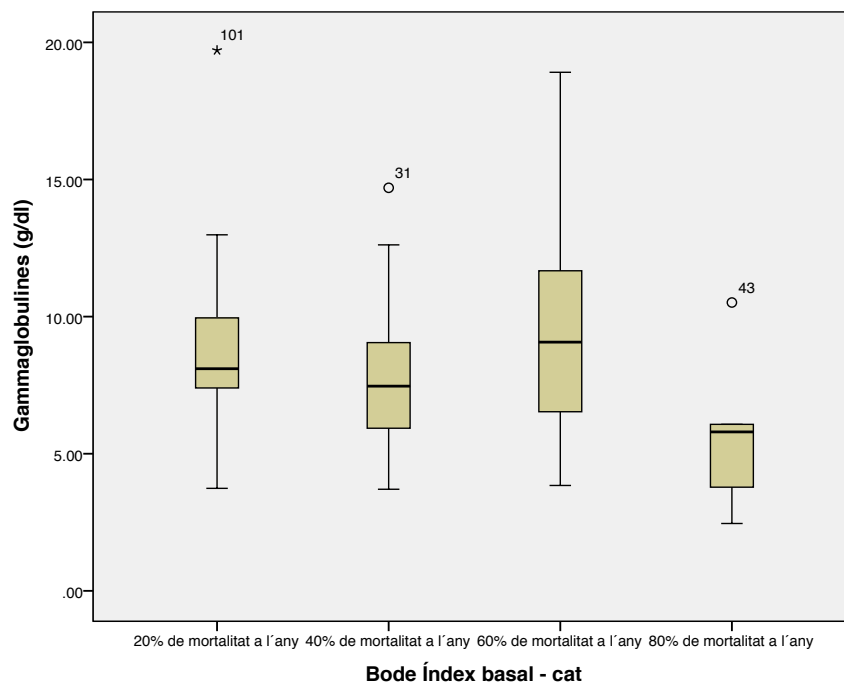
Els nivells de la fracció de gammaglobulines eren més elevats en els pacients amb menor limitació del flux aeri [13,4 g/dl (DE 8,7) vs 8,7 g/dl (DE 2,5) vs 8,5 g/dl (DE 2,9) vs 6,77 g/dl (DE 2,7) segons els estadis GOLD 1-4 respectivament,  $p < 0,001$ ] (Figura 14). Per altra banda, també es van observar diferències en els nivells respecte a la gravetat de la malaltia calculada segons l'índex BODE al mes de la inclusió a l'estudi. Així, separant els pacients en 4 grups (BODE 1-2, 3-4, 5-6, i 7-10); els nivells

eren de 8,10 g/dl (DE 2,72), 7,46 g/dl (DE 2,37), 9,07 g/dl (DE 3,59), i 5,8 g/dl (DE 2,74), respectivament, amb una  $p=0,16$  (Figura 15).

**Figura 14. Comparació dels nivells de la fracció gamma del proteinograma en funció dels estadis GOLD (1-4).**



**Figura 15. Comparació dels nivells de la fracció gamma del proteinograma en funció del BODE categoritzat (1-2, 3-4, 5-6, i 7-10).**

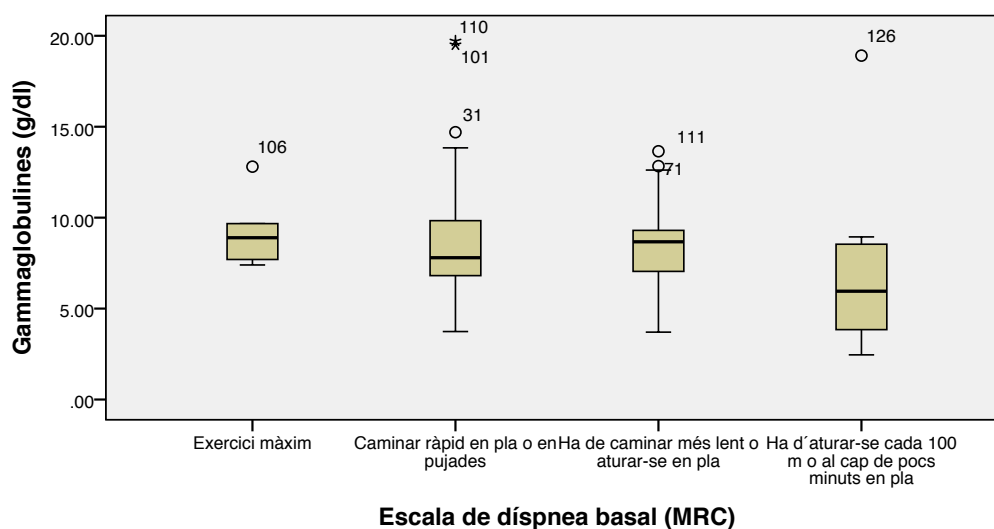




#### 4. Resultats

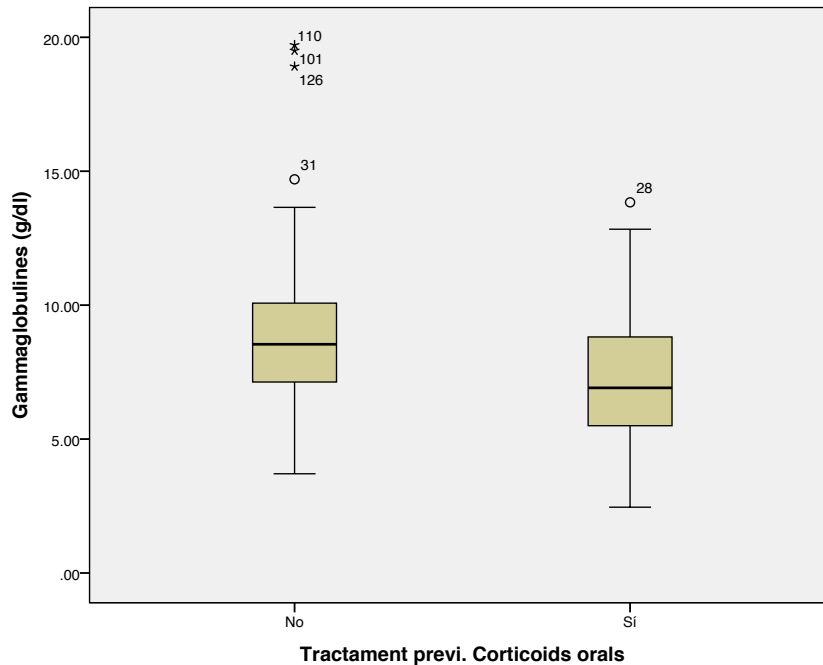
Hem comparat igualment els nivells en funció de l'escala de dispnea MRC (1-5), observant diferències amb una tendència als nivells baixos a major dispnea, però sense significació estadística, amb una  $p=0,107$  (figura 16). Així, dels nostres pacients, en l'estadi 1 (exercici màxim) presentaven uns nivells de 9,29 g/dl (DE 2,17); l'estadi 2 (caminar ràpid o pujades): 8,56 g/dl (DE 2,99); estadi 3 (caminar 200 metres en pla): 8,23 g/dl (DE 2,48); estadi 4 (caminar 100 metres en pla): 7,07 g/dl (DE 4,63); i finalment, cap pacient de l'estudi referia un estadi 5 (dispnea en repòs) en situació d'estabilitat.

**Figura 16. Comparació dels nivells de la fracció gamma del proteïnograma en funció de l'escala de dispnea (mMRC), segons els 5 estadis.**

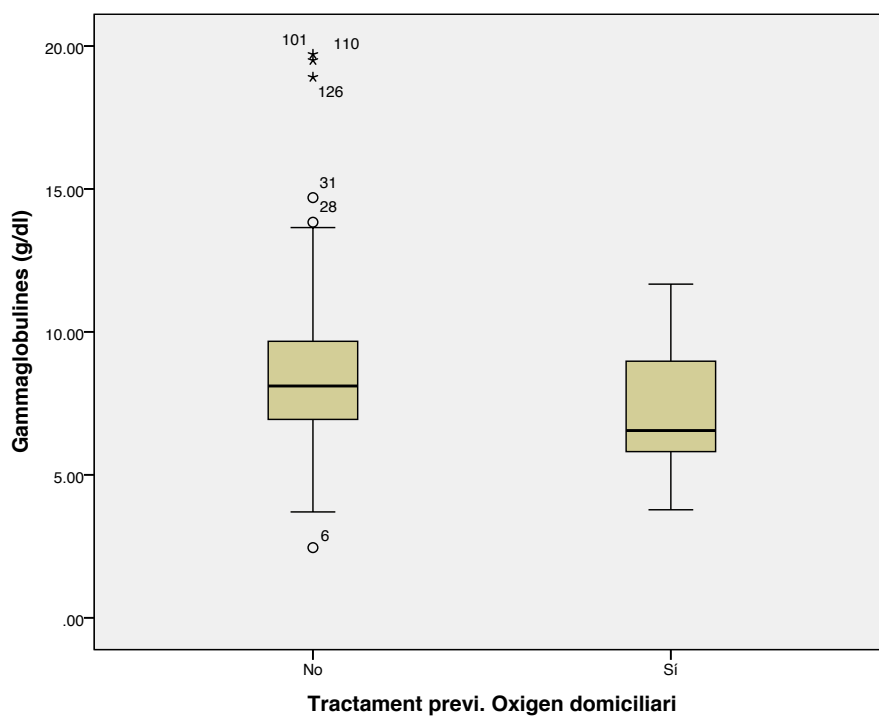


Si analitzem els nivells de la fracció de gammaglobulines del proteïnograma en funció del tractament de base, els pacients amb tractament amb corticoides orals els tres mesos previs a l'agudització tenen nivells de la fracció de gammaglobulines més baixos en comparació amb els que no realitzaven la corticoteràpia en el moment de l'ingrés [7,06 g/dl (DE 2,47) vs 8,98 g/dl (DE 3,03), respectivament amb una  $p=0,001$ ] (Figura 17). No existeixen diferències pel que fa al tractament amb corticoides inhalats [8,2 g/dl (DE 3,06) vs 8,8 g/dl (DE 2,7), respectivament amb una  $p=0,315$ ].

**Figura 17. Comparació dels nivells de la fracció gamma del proteïnograma en funció del tractament amb corticoides orals els tres mesos previs a l'ingrés hospitalari per l'EA-MPOC.**



**Figura 18. Comparació dels nivells de la fracció gamma del proteïnograma en funció de l'ús d'oxigenoteràpia crònica domiciliària.**



#### 4. Resultats

També es van observar diferències respecte al tractament amb oxigenoteràpia crònica domiciliària (OCD), on els pacients amb OCD presentaven uns nivells de la fracció gamma de 7,12 g/dl (DE 2,27) respecte als que no precisaven OCD, amb nivells de 8,64 g/dl (DE 8,11) amb una  $p=0,024$ ; figura 18.

Els pacients es van dividir segons els nivells sèrics de la fracció de gammaglobulines por sobre o per sota de 6,6 g/dL (percentil 25), definint 2 grups ( $>6.6$  g/dL,  $n = 90$  [75%], o  $<6,6$  mg/dL,  $n = 30$  [25%], respectivament).

Els pacients amb nivells baixos de la fracció de gammaglobulines en el proteïnograma presentaven una obstrucció al flux aeri més severa, un major grau de dispnea segons l'escala mMRC, una major puntuació en l'escala BODE i una major presència de cor pulmonale. A més, precisaven en un major percentatge d'oxigenoteràpia crònica domiciliària, corticoids orals i corticoids inhalats, teofilines, i un major ús d'antibiòtics en els últims tres mesos previs a l'ingrés.

En canvi, no hem trobat relació segons els dos grups pel que fa a l'edat, el sexe, el tabaquisme actiu, les vacunacions antigripal i antipneumocòccica, i les infeccions respiratòries en l'any previ (tant aguditzacions de la MPOC com pneumònies). Les característiques dels pacients i les dades demogràfiques es mostren a la taula 18.

També hem analitzat la gravetat dels pacients segons els dos grups de la fracció de gammaglobulines, on observem que els nivells baixos es relacionen amb una major gravetat en funció del grau d'obstrucció de la via aèria (segons el FEV1, el FVC, i l'índex FEV1/FVC), segons els estadis GOLD. També hem trobat relació amb la gravetat segons l'índex BODE en situació basal (categoritzat en els 4 grups) i l'escala de dispnea mMRC. (taula 19).

**Taula 18. Característiques demogràfiques, tractament previ i comorbiditats en funció dels nivells sèrics de la fracció de gammaglobulines.**

<i>Característiques</i>	Total (n=120)	<6.6 g/dl 30 (25)	>6.6 g/dl 90 (75)	p
<b>Dades sócio-demogràfiques</b>				
Edat, mitja (DE), anys	72.9 (8.6)	71.8 (7.2)	73.1 (9.4)	0.450
Sexe, homes	117 (97.5)	30 (100)	87 (96.7)	0.572
IMC, mitja (DE)	26.8 (4.5)	25.7 (4.3)	27.4 (4.4)	0.091
Fumadors	31 (25.8)	8 (26.7)	23 (25.6)	0.904
Vacunació antigripal	83 (69.7)	21 (70)	62 (69.7)	0.972
Vacunació antipneumocòccica	28 (23.5)	11 (36.7)	17 (19.1)	0.143
EA-MPOC en l'any previ	80 (66.7)	19 (63.3)	61 (67.8)	0.655
Hospitalització en l'any previ	44 (36.7)	13 (43.3)	31 (34.4)	0.382
Pneumònia en l'any previ	8 (6.7)	3 (10)	5 (5.6)	0.411
<b>Tractament previ EA-MPOC</b>				
OCD	22 (18.3)	12 (40)	10 (11.1)	<0.001
Antibiòtics els 3 mesos previs	43 (35.8)	15 (50)	28 (31.1)	0.062
Corticoids orals 3 mesos previs	39 (32.5)	18 (60)	21 (23.3)	<0.001
Corticoesteroids inhalants	90 (75)	27 (90.0)	63 (70.0)	0.028
Metilxantines	11 (9.2)	6 (20)	5 (5.6)	0.028
<b>Comorbiditats</b>				
Insuficiència cardíaca	9 (7.6)	2 (6.7)	7 (7.9)	1
Neoplàsia	16 (13.4)	4 (13.3)	12 (13.5)	1
SAHS	14 (11.8)	6 (20)	8 (9)	0.114
Cor pulmonale	12 (10.1)	7 (23.3)	5 (5.6)	0.011

Les dades s'expressen amb número de casos (%). IMC: índex de massa corporal; EA-MPOC exacerbació aguda de la MPOC; OCD: oxigenoteràpia crònica domiciliària. SAHS: síndrome d'apnea-hipoapnea.

#### 4. Resultats

**Taula 19. Característiques de la severitat dels pacients en funció dels nivells sèrics de la fracció de gammaglobulines.**

<i>Característiques</i>		Total (n=120)	<6.6 g/dl 30 (25)	>6.6 g/dl 90 (75)	P
SAPS II, mitja (DE)		22.5 (4.7)	22.9 (5.2)	22.3 (4.7)	0.542
Espirometria (PBD), mitja (DE)					
FEV1, %		44 (15.3)	33.8 (12.6)	47.5 (14.6)	<0.001
FVC, %		64 (17.8)	58.3 (13.3)	66.4 (17.9)	0.024
FEV1/FVC, %		47 (11.2)	40.1 (9.97)	49.4 (11.1)	<0.001
Severitat segons GOLD					
Lleu	(>80)	2 (1.7)	0 (0)	2 (100)	<0.001
Moderada	(50-80)	37 (31.1)	4 (13.3)	33 (37.1)	
Severa	(30-50)	60 (50.4)	12 (40)	48 (53.9)	
Molt severa	(<30)	20 (16.8)	14 (46.7)	6 (6.7)	
BODE basal (visita 4 setmanes)					
0-2		41 (36.9)	3 (10.7)	38 (45.8)	<0.001
3-4		42 (37.8)	13 (46.4)	29 (34.9)	
5-6		22 (19.8)	7 (25)	15 (18.1)	
7-10		6 (5.4)	5 (17.9)	1 (1.2)	
Dispnea basal (mMRC)					
0		5 (4.2)	0 (0)	5 (5.6)	0.003
1		71 (59.7)	14 (19.7)	57 (80.3)	
2		33 (27.7)	8 (24.2)	25 (75.8)	
3		10 (8.4)	7 (70)	3 (30)	

Les dades s'expressen amb número de casos (%), excepte quan s'indica el contrari. DE: desviació estàndard. SAPS II: FEV1%, forced expiratory volume in the first second; FVC%, forced vital capacity; FEV1/FVC%: GOLD, estadis de la Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. BODE, body mass, airflow obstruction, dyspnoea and exercise capacity multidimensional index; Escala mMRC, modified Medical Research Council.

Finalment, si analitzem l'etiologia de l'EA-MPOC en funció dels nivells de la fracció de gammaglobulines, els pacients amb nivells baixos tenien major nombre de diagnòstic viral, i menor diagnòstic d'etiologia bacteriana, un 30.8% respecte el 23.5% en l'etiologia viral; en contra, el diagnòstic bacterià en el grup dels nivells baixos, un 53,8% respecte el 78,1% del grup de nivells alts de la fracció de gammaglobulines. Pel que fa a l'etiologia mixta (virus i bacteries), els 2 pacients presentaven nivells baixos (100%). Les diferències dels tres grups no arribaven a la significació estadística, amb una  $p = 0.053$ . (taula 20)

**Taula 20. Etiologia de l'agudització en funció dels nivells sèrics de la fracció de gammaglobulines.**

Etiologia	Total (n=120)	<6.6 g/dl 30 (25)	>6.6 g/dl 90 (75)	p
<i>Bacteriana</i>	32 (69.6)	7 (53.8)	25 (78.1)	0.053
<i>Vírica</i>	12 (26.1)	4 (30.8)	8 (23.5)	
<i>Mixta</i>	2 (4.3)	2 (15.4)	0 (0)	

Les dades s'expressen amb número de casos (%).

#### 4.5 EVOLUCIÓ DE LA EA-EPOC.

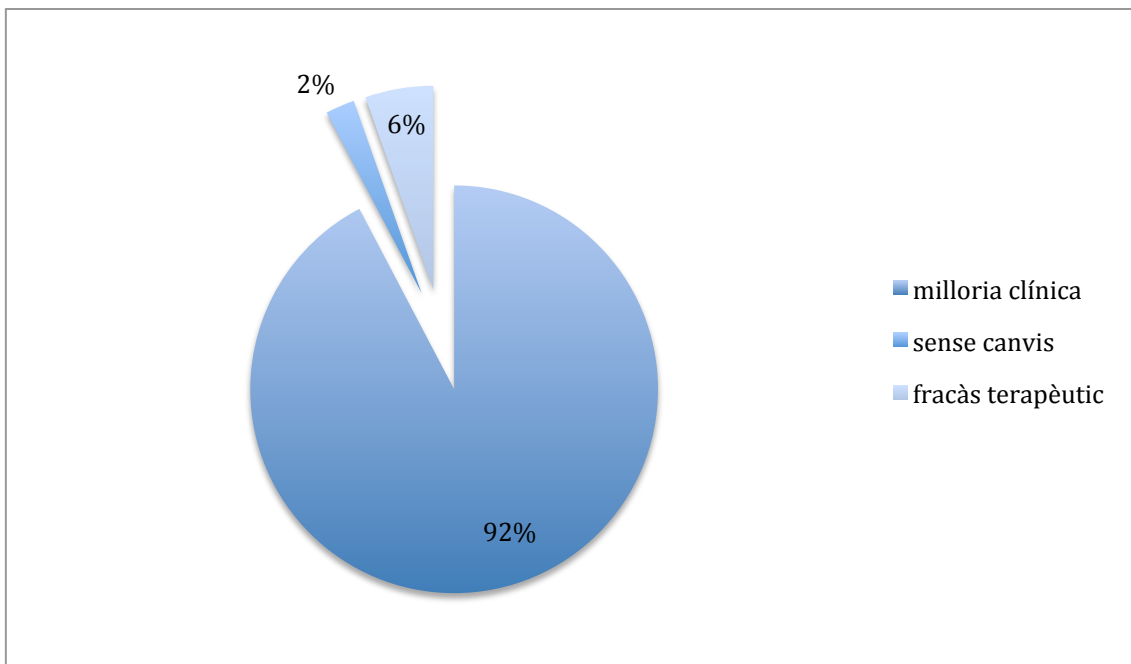
##### 4.5.1. Avaluació precoç.

Els pacients inclosos en l'estudi es van avaluar a la setmana de la inclusió, en funció de les complicacions durant l'ingrés o l'empitjorament clínic. Dels 132 pacients inclosos, la majoria van presentar una milloria clínica (92,4%), observant un fracàs terapèutic en 7 pacients (5,3%), i sense canvis en l'avaluació a la setmana en només 3 pacients (2,3%). Les causes del fracàs terapèutic a la setmana de la inclusió van ser un

#### 4. Resultats

empitjorament de la insuficiència respiratòria en 3 pacients, l'aparició d'efectes adversos greus en 2 pacients, i en els altres 2 pacients una absència de resposta al tractament. Les dades es mostren a la figura 19.

**Figura 19. Avaluació precoç a l'ingrés hospitalari de l'EA-MPOC de causa infecciosa.**

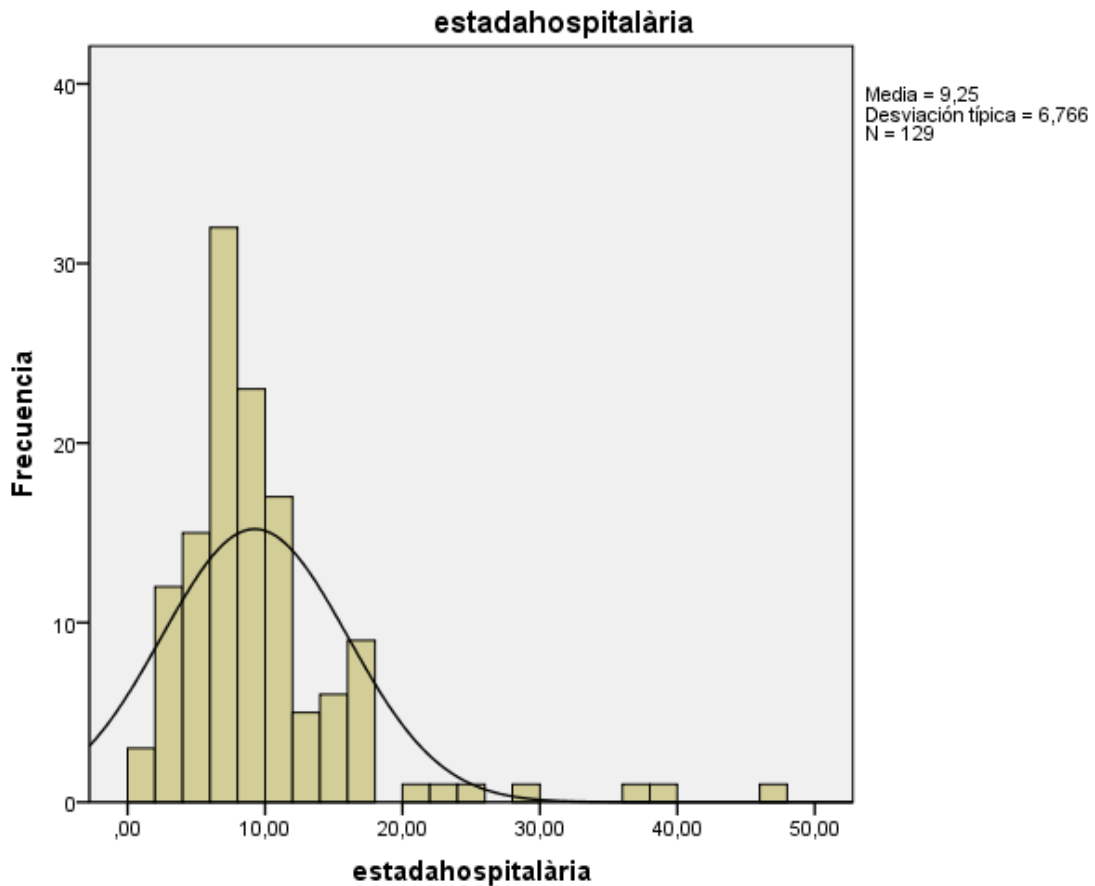


Les dades es mostren en percentatges.

Per altra banda, del total de pacients inclosos, 49 pacients varen presentar algun tipus de complicació. Les complicacions més freqüents van ser la hiperglucèmia i les diarrees (hiperglucèmia en el 17,4% dels pacients i diarrees en el 5,3%).

L'estada hospitalària dels pacients va ser d'una mitja de 9,25 dies (DE 6,76), figura 20.

**Figura 20. Estada hospitalària de les aguditzacions de la MPOC de causa infecciosa.**



#### 4.5.2. Evolució als primers 6 mesos de seguiment després de l'EA-MPOC.

Durant el seguiment en els 6 mesos posteriors a la inclusió a l'estudi es varen monitoritzar paràmetres com el peak flow, la saturació d'oxigen per pulsioximetria, la PCR (només en les visites basal, a la setmana 1, la setmana 4 i la setmana 8), i el FEV1 post-broncodilatació (prèvia a la inclusió, a la setmana 4, setmana 8, 3 i 6 mesos). En la taula 21 es mostra l'evolució dels paràmetres per cada visita. La figura 21 mostra l'evolució dels paràmetres: peak flow (l/min), saturació d'oxigen (%) i el FEV1 post broncodilatació (ml).

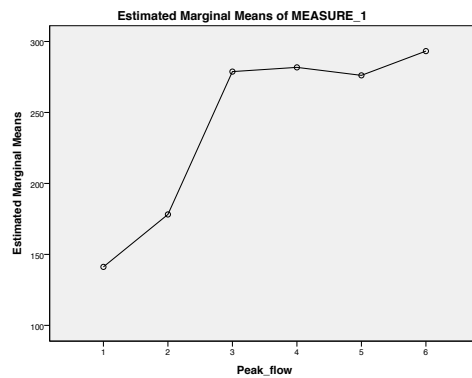


**Taula 21. Seguiment en els 6 mesos posteriors a l'EA-MPOC.**

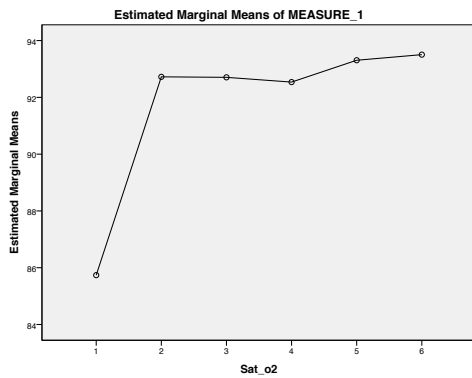
variable	basal	1 setmana	1 mes	2 mesos	3 mesos	6 mesos
Peak flow	156 (77)	201 (102)	312 (153)	307 (153)	301 (143)	320 (151)
satO2	86,9 (6,3)	93 (2,3)	93,2 (3)	92,9 (3,3)	93,4 (3)	93 (2,6)
PCR	6,6 (8,9)	9,9 (14,7)	22,6 (40,1)	10,2 (15,4)	-	-
FEV1	1,2 (0,9)	-	1,12 (0,46)	1,14 (0,47)	1,12 (0,4)	1,18 (0,5)

Es mostren les dades amb la mitja (desviació estàndard).

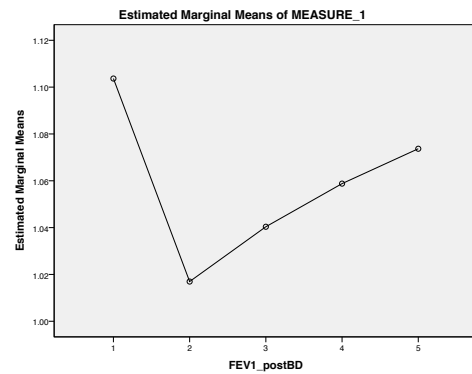
**Figura 21. Evolució durant el seguiment de 6 mesos posterior a l'EA-MPOC.**



**A. Peak flow.**  
Evolució del peak flow següent a 6 mesos. (l/min)



**B. Saturació d'Oxigen.**  
Evolució de la saturació d'oxigen per pulsioxímetre en el seguiment a 6 mesos. (%)



**C. FEV1 postBD.**  
Evolució del FEV1 postBD en el seguiment a 6 mesos. (ml)

Pel que fa al seguiment durant els sis mesos posteriors a l'ingrés hospitalari per l'EA-MPOC, aquest va ser possible en 126 pacients. D'aquests, es van poder avaluar 34 pacients que van presentar una recaiguda (29,8%) amb una agudització al mes de la inclusió; 72 pacients van presentar una nova agudització en el seguiment (57,6%), i 43 pacients van precisar una nova hospitalització en els següents 6 mesos (32,8% dels pacients valorats). Els motius de l'hospitalització del seguiment fou en la major part dels casos per una nova agudització de la MPOC (86,4%).

Els pacients que van presentar una recaiguda posterior a l'ingrés per una EA-MPOC, i en els que es van poder obtenir dades, eren més greus en funció de l'índex BODE i el grau d'obstrucció (avaluat segons el FEV1). A més, també existia una tendència a una menor pO<sub>2</sub> en el moment de l'alta de l'ingrés hospitalari i a un menor IMC, valors mostrats en la taula 22.

**Taula 22. Característiques dels pacients en funció de les recaigudes en el seguiment als 6 mesos.**

<i>Característiques</i>	No recaiguda	Recaiguda	P
	<b>80 (70,2)</b>	<b>34 (29,8)</b>	
pO <sub>2</sub> basal setmana 1 (mmHg), <i>mitja (DE)</i>	66.6 (13.6)	62.5 (6.7)	0.052
Índex BODE, <i>mitja (DE)</i>	3.1 (1.87)	3.9 (1.9)	0.077
IMC <i>mitja (DE)</i>	27.3 (4.5)	25.5 (4.3)	0.059
FEV1 post (ml), <i>mitja (DE)</i>	1250 (460)	1074 (427)	0.058
FEV1 post (%), <i>mitja (DE)</i>	45.8 (15.3)	38.9 (14.2)	0.028

Calculat sobre un total de 114 pacients. Es mostren les dades en valors absoluts (percentatge) excepte quan s'indica el contrari en les variables contínues amb la mitja (desviació estàndard).

#### 4. Resultats

Entre els pacients amb una nova agudització durant el seguiment de 6 mesos posterior a l'EA; 47 pacients varen presentar una agudització, 16 pacients dos aguditzacions, 7 pacients 3 aguditzacions, i 2 pacients fins a 4 aguditzacions, respectivament.

A la taula 23 es representen les característiques dels pacients amb una o més aguditzacions durant el període de 6 mesos respecte als que durant el seguiment no van presentar cap agudització. A destacar la dada d'un major valor de la PCR en els pacients que presenten una nova agudització en els 6 mesos següents, així com dades de l'exploració física (freqüència respiratòria i cardíaca), i el grau d'obstrucció valorat segons el FEV1. Per altra banda, els pacients amb antecedents d'un ingrés hospitalari en l'any previ també presentaven major percentatge d'aguditzacions. Finalment, destacar el tractament amb beta-adrenèrgics i anticolinèrgics.

**Taula 23. Característiques dels pacients en funció de les aguditzacions en el seguiment als 6 mesos.**

<i>Característiques</i>	Cap nova agudització	≥1 agudització	P
	53 (42,4)	72 (57,6)	
PCR, mitja (DE)	7.04 (10,7)	12,3 (17,03)	0.048
Freqüència respiratòria (rpm), mitja (DE)	26.6 (7.7)	29.5 (6.9)	0.032
Freqüència cardíaca (bpm), mitja (DE)	92.9 (13.5)	99.3 (18.6)	0.027
FEV1 post (ml), mitja (DE)	1304 (520)	1139 (402)	0.047
Insuficiència cardíaca esquerra	6 (75)	2 (25)	0.066
Ingrés hospitalari l'any previ	11 (25)	33 (75)	0.006
Tractament amb beta adrenèrgics	42 (37,8)	69 (62,2)	0.016
Tractament amb anticolinèrgics	37 (34.6)	70 (65.4)	0.000

Calculat sobre 125 pacients. Es mostren les dades en valors absoluts (percentatge) excepte quan s'indica el contrari en les variables contínues amb la mitja (desviació estàndard).

Finalment s'han avaluat els pacients en els que en els 6 mesos posteriors a l'ingrés hospitalari per l'EA-MPOC precisaven un nou ingrés. En el moment de l'ingrés, paràmetres respiratoris com la freqüència respiratòria, el peak flow i el FEV1 mostren diferències en els pacients que presenten un nou ingrés hospitalari en el seguiment a 6 mesos. També mostren diferències paràmetres analítics com la urea i els limfòcits (en el seu valor en percentatge). També mostren significació l'índex BODE i el tractament amb corticoides inhalats. Les dades es mostren en la taula 24.

**Taula 24. Característiques dels pacients en funció de les hospitalitzacions en el seguiment als 6 mesos.**

<i>Característiques</i>	Cap nova hospitalització 88 (67,2)	>1 hospitalització 43 (32,8)	P
Peak flow, <i>mitja (DE)</i>	165.2 (83.2)	135.4 (59)	0.022
Freqüència respiratòria (rpm), <i>mitja (DE)</i>	27.6 (7.3)	30 (6.9)	0.085
Alçada (cm), <i>mitja (DE)</i>	164.2 (6.9)	161.9 (6.3)	0.072
Polimorfonuclears (%), <i>mitja (DE)</i>	81.5 (7.9)	77.8 (11.6)	0.059
Limfòcits (%), <i>mitja (DE)</i>	10.2 (5.6)	13.5 (5.8)	0.026
Urea (mg/dl), <i>mitja (DE)</i>	56.1 (21.5)	46.8 (22.6)	0.023
Índex BODE, <i>mitja (DE)</i>	3.9 (1.9)	2.9 (1.8)	0.012
FEV1 post (ml), <i>mitja (DE)</i>	1289 (478)	1031 (347)	0.001
FEV1 post (%), <i>mitja (DE)</i>	46.7 (16.4)	39 (11.2)	0.002
Ingrés hospitalari l'any previ	27 (57.4)	20 (42.6)	0.076
Tractament amb anticolinèrgics	72 (64.3)	40 (35.7)	0.087
Tractament amb corticoides inhalants	60 (61.2)	38 (38.8)	0.012

Calculat sobre 131 pacients. Es mostren les dades en valors absoluts (percentatge) excepte quan s'indica el contrari en les variables contínues amb la mitja (desviació estàndard).

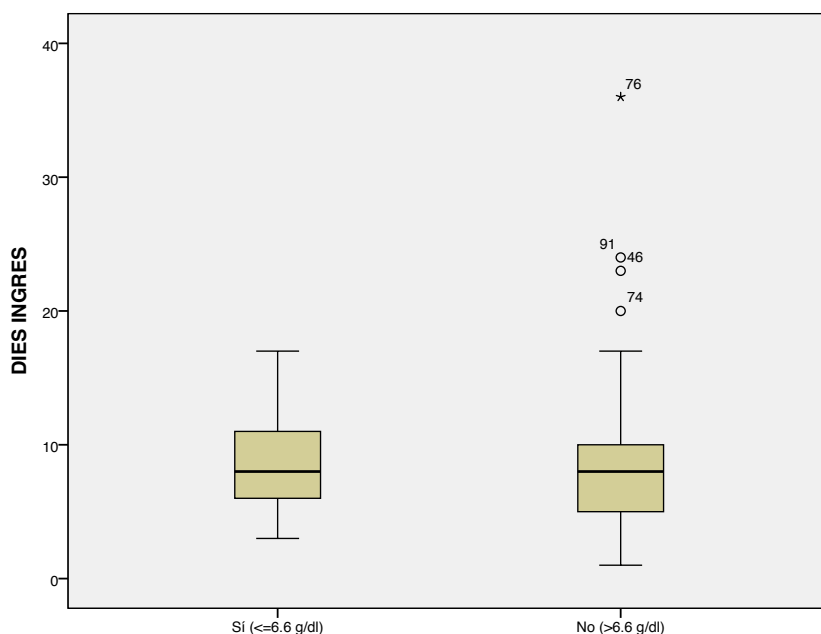
## 4. Resultats

### 4.5.3. Nivells de la fracció de gammaglobulines com a factor pronòstic.

Finalment, hem volgut valorar els nivells sèrics de la fracció de gammaglobulines en relació a l'EA-MPOC, i al seguiment posterior en els 6 mesos després de l'ingrés hospitalari.

Els nivells de la fracció de gammaglobulines en sèrum es correlacionen amb les dades espiromètriques post broncodilatació (FEV1 en ml, FEV1 predit en %, i FEV1/FVC%), i també amb dades analítiques com la creatinina i la PCR. També es correlacionen amb el nombre d'hospitalitzacions durant els 6 mesos de seguiment. No existeix correlació entre els nivells de la fracció de gammaglobulines i l'edat, o l'índex de massa corporal. Tampoc amb altres variables relacionades amb la mortalitat com l'escala de dispnea (mMRC), ni l'índex BODE. Tampoc s'ha trobat correlació entre l'estada hospitalària i els nivells de la fracció gamma (Taula 25).

**Figura 22. Comparació dels dies d'estada hospitalària en funció dels nivells de la fracció de gammaglobulines.**



Si es valora segons els grups de nivells alts i baixos, tampoc existeixen diferències pel que fa a l'estada hospitalària. Així els pacients amb nivells baixos de gammaglobulines van presentar una estada hospitalària de 9,28 dies (DE 4,21) respecte als pacients amb nivells alts que presentaven una estada hospitalària de 8,62 dies (DE 5,56) amb una  $p = 0,269$  (figura 22).

**Taula 25. Nivells sèrics de la fracció de gammaglobulines i la correlació amb altres variables pronòstiques.**

Característiques	Correlació	P
Edat (anys) ( <i>correlació de Pearson</i> )	0.141	0.123
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) ( <i>correlació de Pearson</i> )	-0.022	0.818
mMRC ( $r_s$ )	-0.124	0.179
BODE ( $r_s$ )	-0.111	0,245
Estada hospitalària (dies) ( $r_s$ )	0.90	0.333
PaCO <sub>2</sub> (mmHg) ( <i>correlació de Pearson</i> )	-0.161	0.085
FEV1 % pred. post BD ( <i>correlació de Pearson</i> )	0.244	0.007
FEV1 (ml) post BD ( <i>correlació de Pearson</i> )	0.239	0.009
FEV1/FVC % post BD ( <i>correlació de Pearson</i> )	0.213	0.020
Proteïna C reactiva en sèrum (mg/dl) ( $r_s$ )	0.190	0.040
Creatinina (mg/dl) ( $r_s$ )	0.190	0.038
Nombre d'hospitalitzacions en els propers 6 mesos ( $r_s$ )	<b>-0.263</b>	<b>0.005</b>

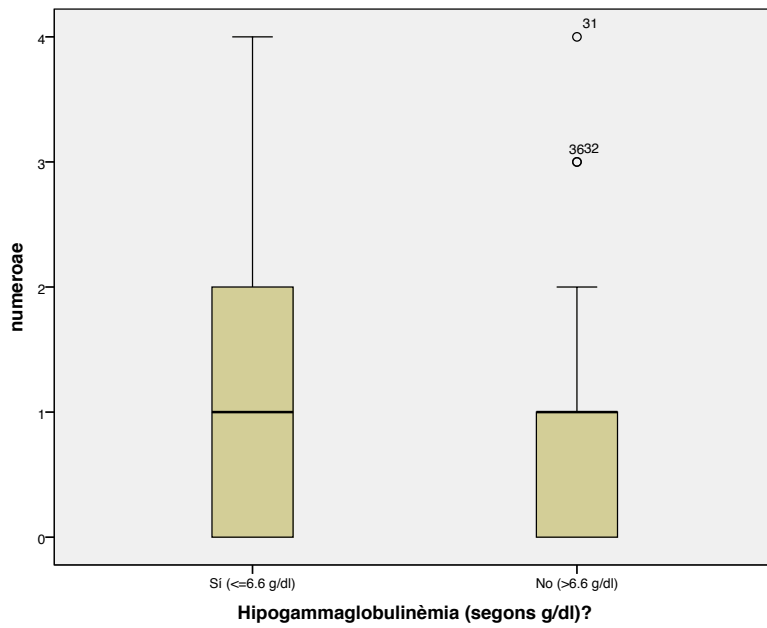
$r_s$ : coeficient de correlació rang Spearman; IMC: index de massa corporal; mMRC: escala de dispnea modificada de la Medical Research Council; BODE: IMC, grau obstrucció a la via aèria segons el FEV1, escala de dyspnea, i capacitat d'exercici segons el test de marxa de 6 minuts; PaCO<sub>2</sub>: pressió parcial de diòxid de carboni en gasos arterials, FEV1: volum espiratori en el primer segon, FVC: capacitat vital forçada.

En funció dels grups segons els nivells alts i baixos es comparen el nombre de noves aguditzacions i reingressos en els 6 mesos de seguiment. Els pacients amb nivells baixos de la fracció de gammaglobulines tenien un major número d'aguditzacions [1,28

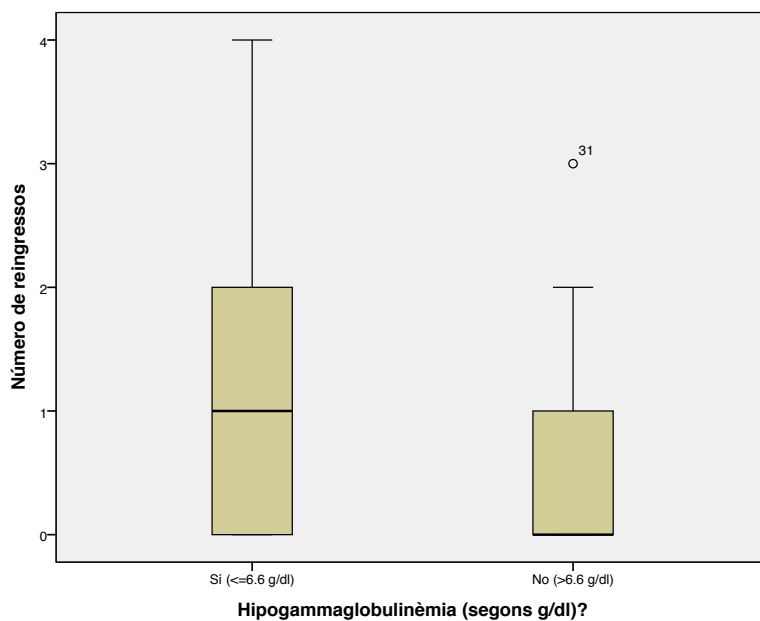
#### 4. Resultats

(DE 1,22)] respecte als pacients amb nivells alts [0,76 (DE 0,83)], amb una  $p = 0,053$ ; podent-se observar a la Figura 23.

**Figura 23. Comparació del nombre d'aguditzacions en el seguiment de 6 mesos en funció dels nivells de de la fracció de gammaglobulines.**



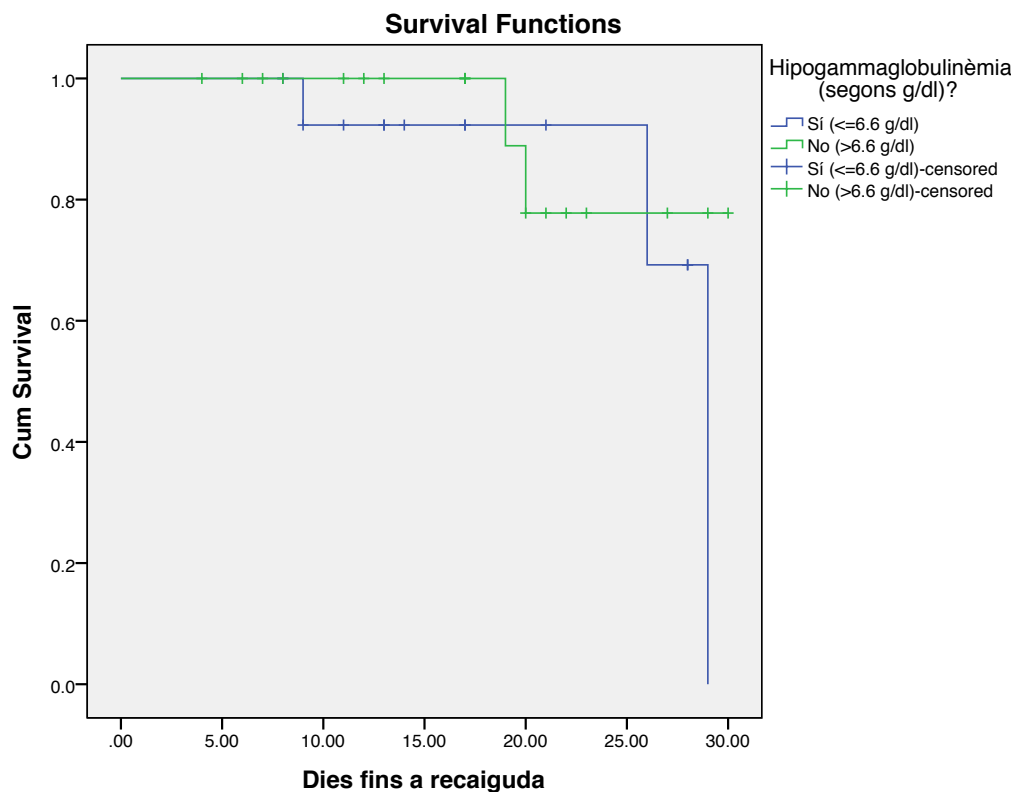
**Figura 24. Comparació del nombre d'hospitalitzacions en el seguiment de 6 mesos en funció dels nivells de de la fracció de gammaglobulines.**



Els pacients amb nivells baixos de la fracció de gammaglobulines tenien un major número de reingressos [1,03 (DE 1,18)] respecte als pacients amb nivells alts [0,35 (DE 0,65)], amb significació estadística,  $p = 0,001$ . (Figura 24).

S'ha calculat els dies fins a la recaiguda, una nova agudització o ingrés hospitalari en el seguiment en els 6 primers mesos. Si calculem els dies fins a la recaiguda en funció dels nivells de la fracció de gammaglobulines, els pacients amb els nivells baixos (<6.6 g/dl) presenten una mitja de 17,4 dies (DE 7,7) respecte als 17 dies (DE 7,7) dels pacients amb nivells alts, sense significació estadística ( $p=0,986$ ). Segons les corbes de supervivència de Kaplan-Meier que avalua el temps fins a la recaiguda, d'acord amb els nivells de gammaglobulines a l'ingrés, no existeix significació estadística ( $p=0,413$ ). Es presenten a la figura 25 per ambdues comparacions, d'acord amb probes de log-rank.

**Figura 25. Corba de supervivència en funció dels dies a la recaiguda, comparant els dos grups en funció dels nivells de la fracció de gammaglobulines.**

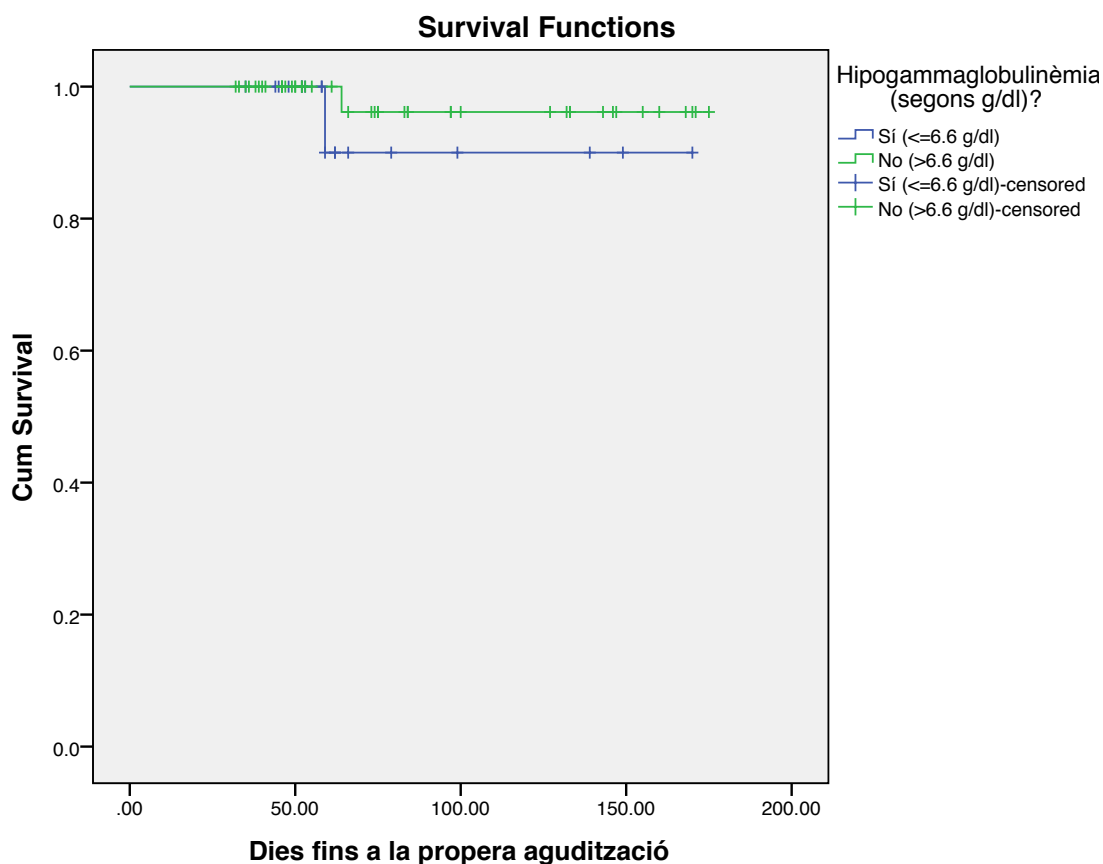




#### 4. Resultats

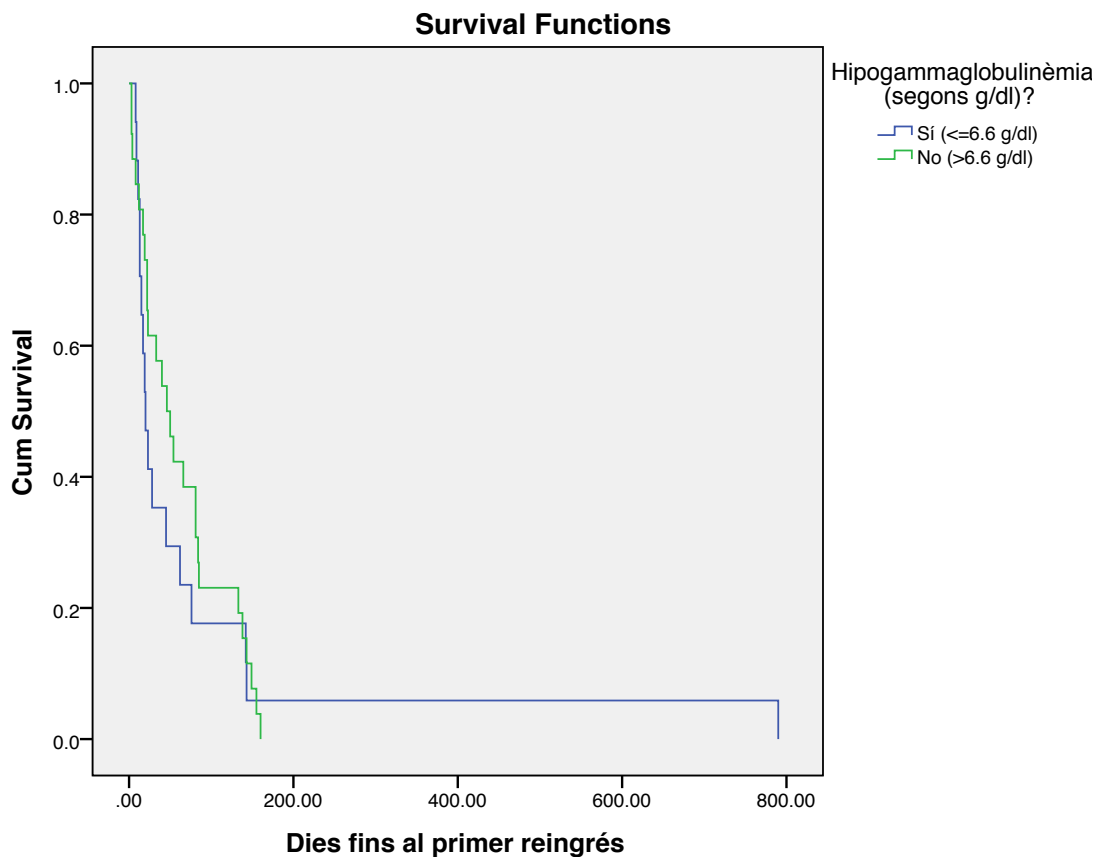
Si calculem els dies fins a la pròpera agudització en funció dels nivells de la fracció de gammaglobulines, els pacients amb els nivells baixos (<6.6 g/dl) presenten una mitjana de 73,1 dies (DE 38,3) respecte als 84,9 dies (DE 45,9) dels pacients amb nivells alts, sense significació estadística ( $p=0,564$ ). Segons les corbes de supervivència de Kaplan-Meier que avalua el temps fins a la primera EA-MPOC als 6 primers mesos de seguiment, d'acord amb els nivells de gammaglobulines a l'ingrés, tampoc mostra significació estadística ( $p=0,359$ ). Es presenten a la figura 26 per ambdues comparacions, d'acord amb proves de log-rank.

**Figura 26. Corba de supervivència en funció dels dies a la primera agudització per una EA-MPOC, comparant els dos grups en funció dels nivells de la fracció de gammaglobulines.**



Si calculem els dies fins al reingrés en funció dels nivells de la fracció de gammaglobulines, els pacients amb els nivells baixos (<6.6 g/dl) presenten una mitja de 84,3 dies (DE 186,8) respecte als 62,7 dies (DE 53,3) dels pacients amb nivells alts, sense significació estadística ( $p=0,291$ ). Segons les corbes de supervivència de Kaplan-Meier que avalua el temps fins a la primera hospitalització per EA-MPOC als 6 primers mesos de seguiment, d'acord amb els nivells de gammaglobulines a l'ingrés, tampoc mostra significació estadística ( $p=0,532$ ). Es presenten a la figura 27 per ambdues comparacions, d'acord amb probes de log-rank.

**Figura 27. Corba de supervivència en funció dels dies a la primera hospitalització per una EA-MPOC, comparant els dos grups en funció dels nivells de la fracció de gammaglobulines.**



## 4. Resultats

### 4.5.4. Anàlisi de supervivència.

Es va realitzar un seguiment de la mortalitat fins a uns 10 anys de seguiment. Dels pacients inclosos a la cohort de l'estudi VIRAE, als 6 mesos van ser èxits 8 pacients (6%), als 12 mesos van morir 17 pacients (12,9%), als 24 mesos 32 pacients (24,2%), als 3 anys 48 pacients (36,4%), als 4 anys 63 pacients (47,7%), als 5 anys 74 pacients (56,1%), i als 10 anys 107 pacients (81,1%). Aquestes dades es mostren en la taula 26.

**Taula 26. Mortalitat als 10 anys de la cohort VIRAE.**

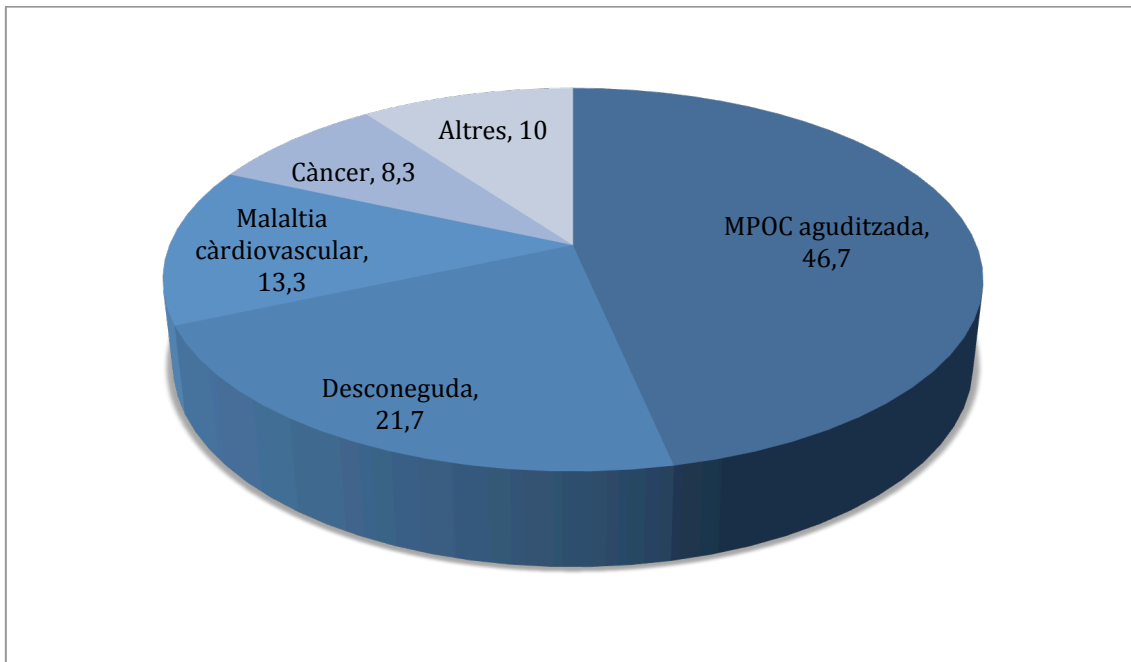
	6 mesos	1 any	2 anys	3 anys	4 anys	5 anys	10 anys
<b>n (%)</b>	8 (6)	17 (12,9)	32 (24,2)	48 (36,4)	63 (47,7)	74 (56,1)	107 (81,1)
<i>Perduts</i>	-	1	1	2	4	4	17

Es mostren les dades en valors absoluts (percentatge) dels pacients en els que s'ha pogut fer un seguiment.

Als 10 anys de seguiment, la causa de mort principal va ser una infecció respiratòria o agudització de la MPOC (en 28 pacients), amb una causa desconeguda en 13 pacients, una causa cardiovascular en 8 pacients (aturada càrdio-respiratòria en 4 pacients; i en 1 pacient insuficiència cardíaca, Bloqueig auriculoventricular i isquèmia intestinal), un càncer en 5 pacients (adenocarcinoma digestiu disseminat en 2 pacients; i un pacient amb tumor vesical, tumor gàstric i hepatocarcinoma), i altres causes en pacients 6 (2 fractures de fèmur; i un pacient amb sèpsia urinària, peritonitis, colangitis aguda, ili paralític). Les causes de mort es mostren a la figura 28.

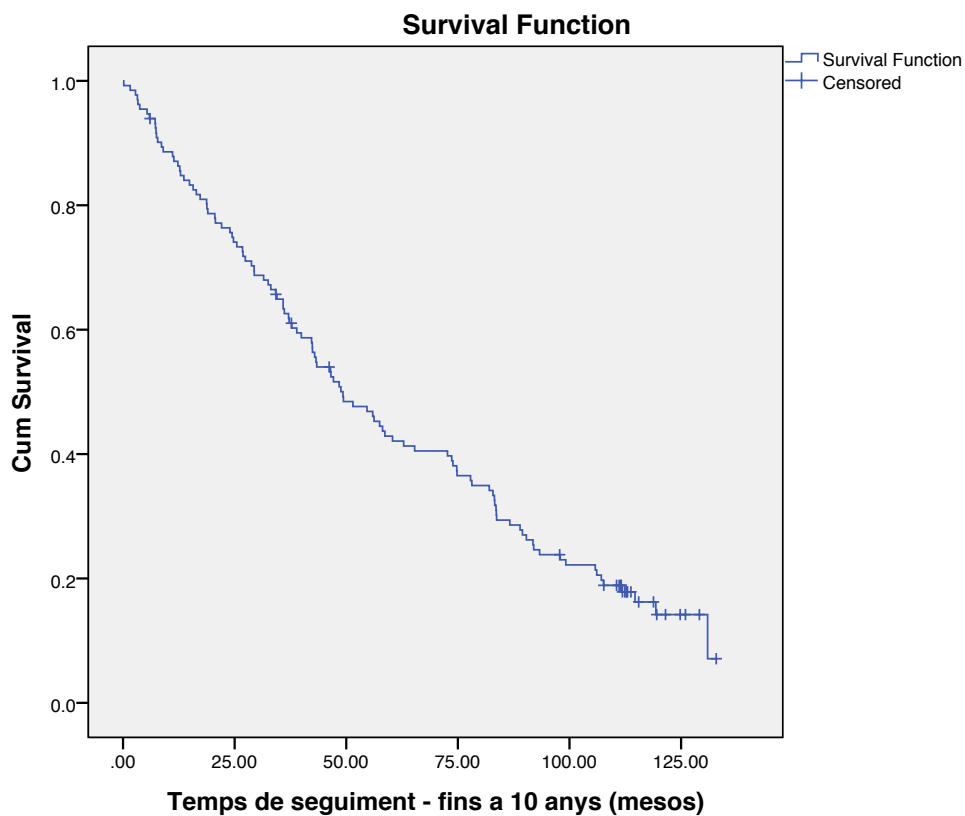
A la figura 29 es presenta la corba de supervivència dels pacients inclosos en la cohort de l'estudi VIRAE.

**Figura 28. Causes de mortalitat de la cohort VIRAE als 10 anys de seguiment.**



Es mostren els resultats de la causa de mort en percentatge.

**Figura 29. Corba de supervivència de la cohort VIRAE als 10 anys.**



## 4. Resultats

### 4.5.4. Estudi de predictors clínics i analítics de supervivència.

**Taula 27. Factors associats a mortalitat als 6 mesos.**

	Vius (N=124)	Morts (N=8)	P
Tractament previ amb beta-adrenèrgics	112 (90,3)	4 (57,1)	0.032
Tractament previ amb O2 domiciliari	19 (15,3)	4 (57,1)	0.018
Clínica. Sensació distèrmica	74 (62,1)	4 (14,3)	0.017
Clínica. Calfreds	55 (44,4)	0 (-)	0.021
Reingrés als primers 6 mesos	85 (68,5)	2 (25)	0.019
Nivells baixos fracció gamma (<11,1%)	32 (28,1)	4 (66,7)	0.065
Edat (anys) ± DE	72,5 ± 8,6	79,25 ± 6,7	0.048
Número de patologies de base ± DE	2,6 ± 1,8	7 ± 1,5	0.029
Exploració física, TAS (mmHg) ± DE	143,9 ± 23,2	162,7 ± 9,6	0.009
Exploració física, TAD (mmHg) ± DE	74,6 ± 12,9	91 ± 16,5	0.011
Analítica, leucòcits (x10 <sup>3</sup> /mm) ± DE	12,59 ± 4,77	20,24 ± 11,65	0.032
Analítica, pCO2 (mmHg) ± DE	43,6 ± 14,2	55,1 ± 17,8	0.041
Test de marxa de 6 minuts (metres) ± DE	370,3 ± 126,7	157,5 ± 97,8	0.004
Nombre de reingressos en 6 mesos ± DE	0.47 ± 0.84	1 ± 0.82	0.029

Es mostren les dades en valors absoluts (percentatge) excepte quan s'indica el contrari en les variables contínues amb la mitja (± desviació estàndard). TAS: tensió arterial sistòlica. TAD: tensió arterial diastòlica.

Hem analitzat els factors pronòstics de mortalitat en cadascun dels diferents talls. Els factors associats a la mortalitat als 6 mesos s'exposen en la taula 27. Observem com el tractament amb beta-adrenèrgics s'associa a major supervivència, en contraposició al tractament amb oxigenoteràpia crònica, que s'associa a mortalitat. Pel que fa a la clínica, la distèrmia i els calfreds referits pels pacients s'associen a major supervivència. Altres factors associats a mortalitat són l'edat, el nombre de patologies de base, els

nivells baixos de la fracció gamma del proteïnograma (en percentatge). Respecte a les dades de l'exploració física, es relacionen amb la mortalitat les xifres altes de la tensió arterial, tant la sistòlica com la diastòlica. Pel que fa a les dades de l'anàlítica, es relacionen amb la mortalitat la hipercàpnia (segons elevació de la pCO<sub>2</sub> obtinguda en la gasometria arterial en el moment de l'ingrés), i el recompte de leucòcits (en l'hemograma en la visita a urgències). Finalment, també s'associen a mortalitat el test de marxa de 6 minuts (realitzat en situació basal, a les 4 setmanes de l'ingrés hospitalari) i el nombre de reingressos en el període de 6 mesos de seguiment posterior (en canvi, el fet d'haver precisat un reingrés en els 6 mesos posterior s'associava a menor mortalitat).

**Taula 28. Factors associats a mortalitat als 12 mesos.**

	Vius (N=115)	Morts (N=16)	P
Necessitat de BD's abans de 4 hores	19 (16,5)	8 (50)	0.005
Insuficiència cardíaca	5 (4,4)	4 (25)	0.014
Neoplàsia	13 (11,4)	5 (31,3)	0.047
Tractament previ amb metilxantines	8 (7)	4 (25)	0.041
Tractament previ amb O <sub>2</sub> domiciliari	14 (12,2)	9 (56,3)	<0.001
Clínica. Sensació distèrmica	73 (63,5)	5 (31,3)	0.014
Número de cigarretes/dia	28,8 ± 16,6	39,3 ± 19,8	0.046
Exploració física, TAD (mmHg) ± DE	74,3 ± 12,9	83,4 ± 15,7	0.017
Analítica urgències, ALT (U/l)	22,9 ± 12,3	18,6 ± 13,2	0.038
Analítica, pCO <sub>2</sub> (mmHg) ± DE	43,2 ± 8,1	50,1 ± 13,7	0.036
Analítica, bicarbonats (mEq/l) ± DE	28,1 ± 4,1	30,3 ± 5,4	0.049
Test de marxa de 6 minuts ± DE	376,7 ± 124,7	218 ± 115	0.001
Proteïna C reactiva (mg/dl) ± DE	7.1 ± 9,3	3,6 ± 5,7	0.035

Es mostren les dades en valors absoluts (percentatge) excepte quan s'indica el contrari en les variables contínues amb la mitja (± desviació estàndard).

#### 4. Resultats

Els factors associats a la mortalitat als 12 mesos s'exposen en la taula 28. Hem trobat associació pel que fa al tractament amb la necessitat de broncodilatadors abans de 4 hores en el moment de l'agudització, i la necessitat de tractament de base amb metilxantines i oxigenoterapia crònica domiciliària. S'associa també a comorbiditat com la neoplàsia i la insuficiència cardíaca. Pel que fa a la clínica, també s'associa a la sensació de distèrmia. Hem trobat associació amb la mortalitat a un tabaquisme acumulat major, valorat com a cigarretes per dia. Pel que fa a l'exploració física, persisteix l'associació amb les xifres de tensió arterial diastòlica en el moment de l'ingrés. En els valors de l'anàlisi en el moment de l'ingrés persisteix l'associació amb mortalitat en els valors elevats de la pCO<sub>2</sub> (pressió parcial de monòxid de carboni) i els bicarbonats, així com també amb els nivells baixos d'alanina transaminasa (ALT). Finalment, destaca l'associació amb els nivells de la proteïna C reactiva (PCR) en la mostra obtinguda en el moment de l'ingrés, i es manté l'associació amb el test de marxa de 6 minuts.

**Taula 29. Factors associats a mortalitat als 24 mesos.**

	Vius (N=100)	Morts (N=32)	P
HTA	42 (42,4)	20 (64,5)	0.032
Ingrés hospitalari en l'any previ	31 (31)	16 (51,6)	0.037
Tractament previ amb O <sub>2</sub> domiciliari	13 (13)	10 (32,3)	0.014
Número de patologies de base ± DE	2,42 ± 1,7	3,35 ± 1,9	0.016
Freqüència respiratòria (rpm) ± DE	27,6 ± 7	31 ± 7,6	0.025
Analítica, pCO <sub>2</sub> (mmHg) ± DE	43,5 ± 8,1	46,1 ± 12,1	0.030
Analítica, leucòcits (x10 <sup>3</sup> /mm) ± DE	12,26 ± 4,4	15,36 ± 7,9	0.001
Test de marxa de 6 minuts	385,7 ± 117,5	266,1 ± 145,4	0.001

Es mostren les dades en valors absoluts (percentatge) excepte quan s'indica el contrari en les variables contínues amb la mitja (± desviació estàndard). rpm: respiracions per minut.

A la taula 30 es mostren els factors associats a la mortalitat als 5 anys de seguiment. Observem com persisteix l'associació amb la hipertensió com a comorbiditat, així com la insuficiència cardíaca, la fibril·lació auricular i el cor pulmonale, al mateix temps que amb el nombre de patologies de base. Es manté l'associació amb el tractament previ amb anticolinèrgics inhalats, metilxantines i oxigenoteràpia crònica domiciliària. Apareix el tabaquisme acumulat (paquets/any) com a factor associat a mortalitat. Pel que fa a l'exploració física, persisteix la freqüència respiratòria i apareix el peak flow en el moment de l'ingrés. Finalment, persisteixen el test de marxa i apareix la urea com a dada analítica, obtinguda en el moment de l'ingrés.

**Taula 30. Factors associats a mortalitat als 5 anys.**

	Vius (N=58)	Morts (N=72)	p
HTA	22 (37,9)	40 (55,6)	0,046
Insuficiència cardíaca	1 (1,7)	8 (11,1)	0,042
Fibril·lació auricular	6 (10,3)	20 (27,8)	0,014
Cor pulmonale	2 (3,4)	10 (13,9)	0,041
Tractament previ d'anticolinèrgics inhalats	45 (77,6)	67 (91,8)	0.022
Tractament previ amb metilxantines	2 (3,4)	10 (13,7)	0.043
Tractament previ amb O2 domiciliari	5 (8,6)	18 (24,7)	0.017
Número de patologies de base $\pm$ DE	2,17 $\pm$ 1,7	3 $\pm$ 1,8	0.004
Nombre de paquets/any	60,9 $\pm$ 27,3	82,8 $\pm$ 59,4	0,012
Exploració física, Peak flow	171,5 $\pm$ 77,3	142,8 $\pm$ 75,8	0,018
Freqüència respiratòria (rpm) $\pm$ DE	26,4 $\pm$ 6	30,1 $\pm$ 7,8	0.006
Analítica, urea (mg/dl) $\pm$ DE	47,1 $\pm$ 17,8	57,9 $\pm$ 24,3	0.004
Test de marxa de 6 minuts	410,7 $\pm$ 121,5	320 $\pm$ 126	<0.001

Es mostren les dades en valors absoluts (percentatge) excepte quan s'indica el contrari en les variables contínues amb la mitja ( $\pm$  desviació estàndard).



#### 4. Resultats

També han mostrat associació amb significació estadística l'escala de dispnea basal mMRC ( $p=0,016$ ), i l'índex BODE ( $p=0,006$ ).

Finalment, mostrem els factors associats a mortalitat als 10 anys en la taula 31. Com a factors associats a la mortalitat destaca el tabaquisme actiu en el moment de l'agudització, així com l'antecedent d'un ingrés hospitalari en l'any previ. També tractament de base amb beta-adrenèrgics, anticolinèrgics i corticoids inhalats. Però no manté l'associació als 10 anys el tractament previ amb oxigenoteràpia domiciliària ( $p=0,564$ ). Persisteix associació amb el símptoma de calfreds referit pel pacient com a factor protector. No han mostrat associació altres comorbiditats com la insuficiència cardíaca ( $p=0,13$ ) o el cor pulmonale ( $p=0,31$ ).

**Taula 31. Factors associats a mortalitat als 10 anys.**

	Vius (N=100)	Morts (N=32)	P
Tabaquisme actiu	14 (56)	86 (81,1)	0.008
Ingrés hospitalari en l'any previ	4 (16)	43 (40,6)	0.021
Tractament previ beta-adrenèrgics inhalats	16 (64)	100 (94,3)	<0.001
Tractament previ d'anticolinèrgics inhalats	14 (56)	98 (92,5)	<0.001
Tractament previ amb corticoids inhalats	12 (48)	86 (81,1)	0.001
Clínica. Calfreds	15 (60)	40 (37,7)	0.042
Número de patologies de base $\pm$ DE	2,12 $\pm$ 1,9	2,77 $\pm$ 1,7	0.041
Edat (anys) $\pm$ DE	68,4 $\pm$ 9,1	73,9 $\pm$ 8,2	0.006
Anys de diagnòstic MPOC	43,5 $\pm$ 8,1	7,34 $\pm$ 6,3	0.029
Analítica, urea (mg/dl) $\pm$ DE	41,1 $\pm$ 16,2	55,9 $\pm$ 22,6	0.001
FEV1 post-BD (ml)	1379 $\pm$ 534	1162 $\pm$ 425	0.049
FVC post-BD (ml)	2867 $\pm$ 756	2495 $\pm$ 714	0.044

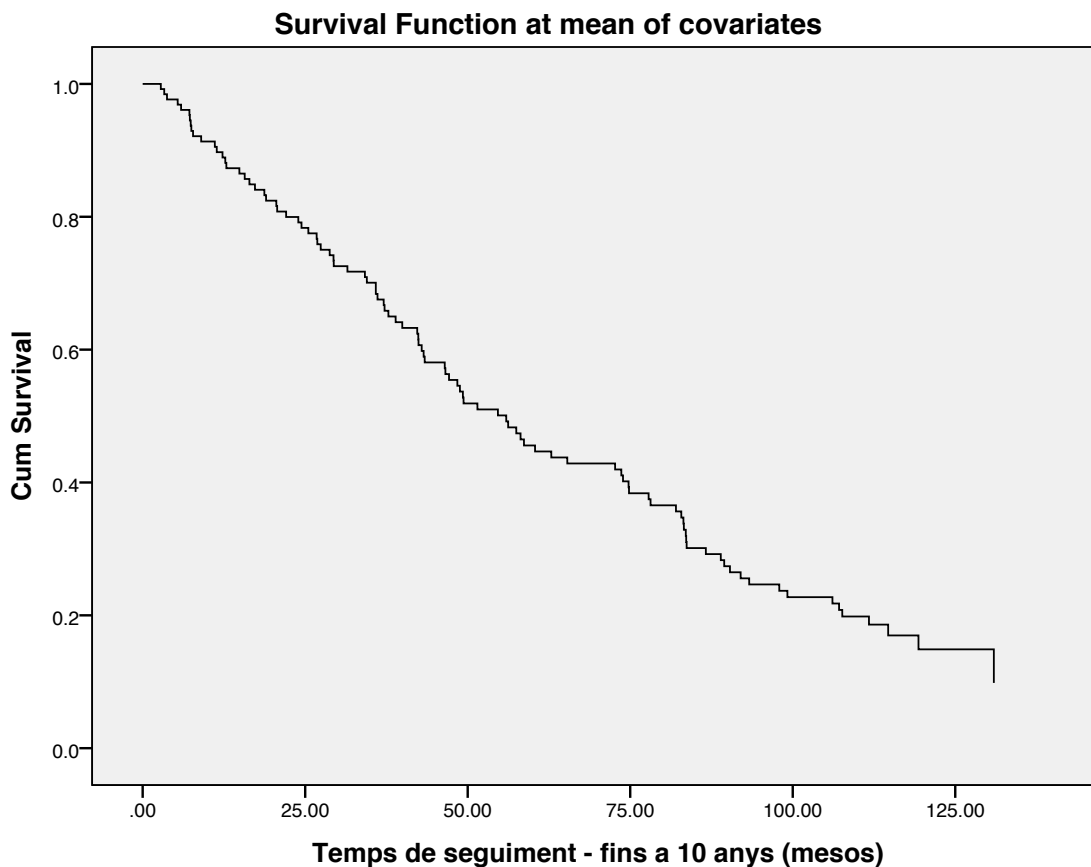
Es mostren les dades en valors absoluts (percentatge) excepte quan s'indica el contrari en les variables contínues amb la mitja ( $\pm$  desviació estàndard).

L'edat es mostra com a factor associat a la mortalitat als 10 anys, així com els anys de diagnòstic de la MPOC en el moment de l'ingrés. Pel que fa als valors de laboratori, manté l'associació la urea, però tampoc mantenen l'associació el recompte de leucòcits ( $p=0,262$ ), i la hipercàpnia, segons la  $pCO_2$  en el moment de l'ingrés ( $p=0,561$ ). Tot i que sense significació, cal destacar el nivell de l'albumina en el moment de l'ingrés, amb nivells de 38,2 g/dl (DE 5,2) en els pacients vius respecte a 36,1 g/dl (DE 4,7) en els pacients morts, amb una  $p=0,07$ . En el tall dels 10 anys també perd associació el test de marxa de 6 minuts ( $p=0,188$ ), però trobem significació en el FEV1 post broncodilatació basal previ a l'ingrés, així com també el FVC post broncodilatació. Tampoc mantenen l'associació altres factors pronòstics com l'escala de dispnea mMRC ( $p=0,485$ ) ni l'índex BODE ( $p=0,414$ ).

Així, segons l'anàlisi univariant, els factors de risc que han mostrat significació estadística en els talls de 6 mesos, 1 any, 2 i 5 anys han estat la oxigenoteràpia domiciliària prèvia a l'ingrés ( $p=0,018$ ,  $p=0,001$ ,  $p=0,014$  i  $p=0,017$ ; respectivament); el test de marxa de 6 minuts realitzada en fase d'estabilitat, a les 4 setmanes de la inclusió ( $p=0,04$ ,  $p=0,001$ ,  $p=0,001$  i  $p=0,001$ ; respectivament). En canvi, als talls dels 5 i 10 anys tenen significació la comorbiditat i l'edat.

Hem realitzat l'anàlisi multivariat de mortalitat als 10 anys, ajustant la gravetat dels pacients segons l'índex BODE (inclou escala de dispnea, FEV1 post broncodilatació, IMC, i el test de marxa de 6 minuts) observant que el tractament amb corticoides inhalats manté la significació estadística [HR 1,851, IC del 95% (1,094-3,132),  $p=0,022$ ]. La corba de supervivència de Kaplan-Meier per avaluar el temps fins a la mort als 10 anys ajustat per l'índex BODE i el tractament previ amb corticoides es presenta a la Figura 30.

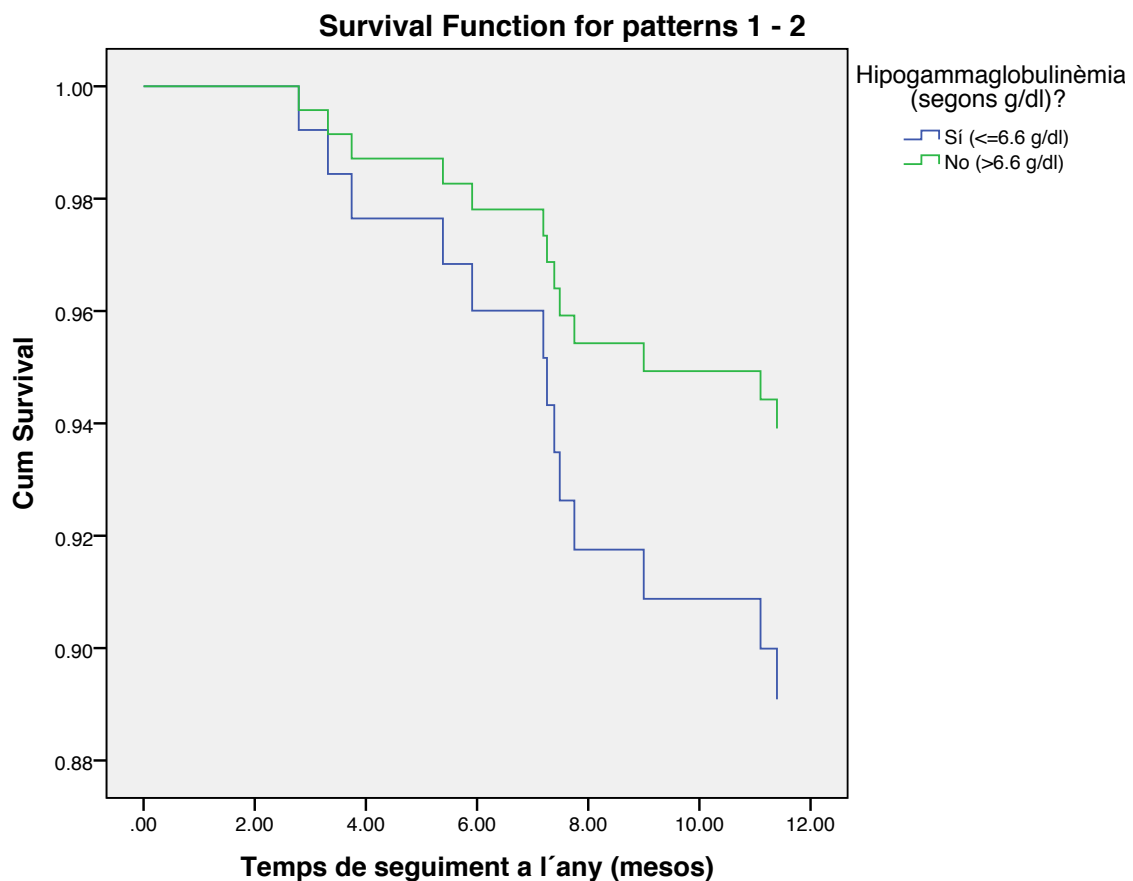
**Figura 30. Corba de supervivència de la cohort VIRAE als 10 anys ajustant per edat, índex BODE i tractament amb corticoides.**



Finalment, hem volgut analitzar l'impacte dels nivells de la fracció de gammaglobulines en el proteïnograma en el moment de l'ingrés en la mortalitat a l'any i als 10 anys de seguiment. Els pacients amb nivells baixos presenten una major mortalitat en comparació als pacients amb nivells més alts, però sense significació estadística. A l'any hem observat un 23,3% de mortalitat en els pacients amb nivells baixos respecte a un 8,9% de morts en els pacients amb nivells >6,6 g/dl, amb una  $p = 0,054$ ; i als 10 anys, un 86,7% de mortalitat respecte a un 80% de morts en els pacients amb nivells alts, amb una  $p = 0,414$ .

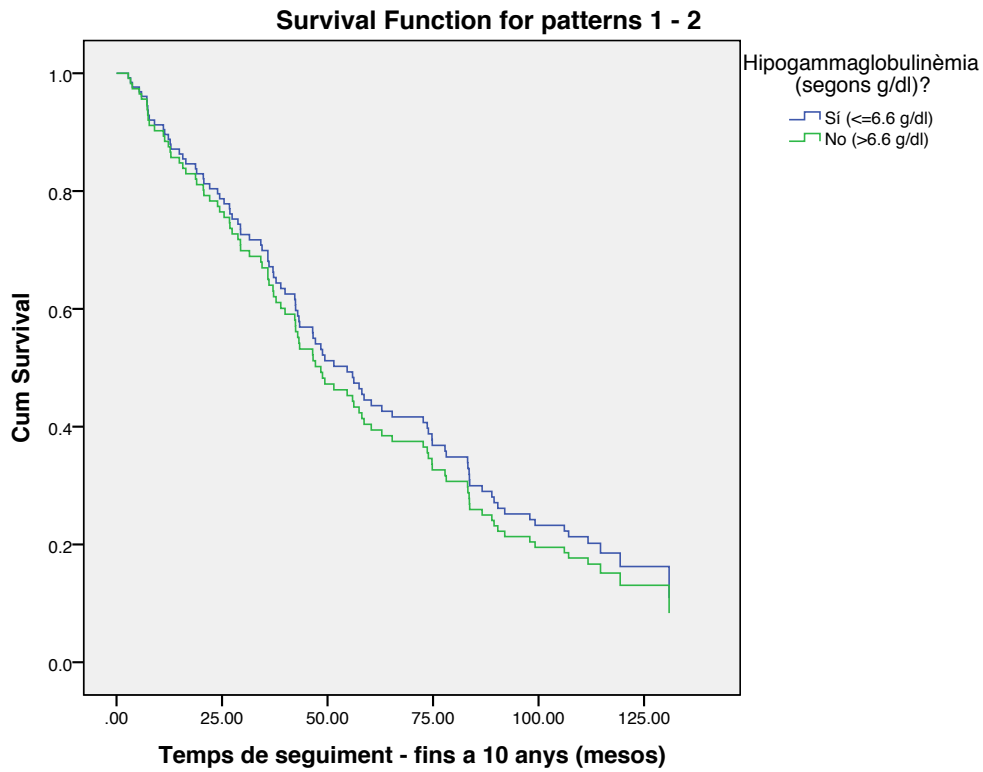
Segons les corbes de supervivència de Kaplan-Meier, s'avalua el temps fins a la mort a l'any i als 10 anys en funció dels nivells de la fracció de gammaglobulines. Es mostren les corbes de supervivència a l'any (figura 31) i als 10 anys sense ajustar (32a) i ajustant segons el tractament amb corticoides inhalats (32b).

**Figura 31. Corba de supervivència de la cohort VIRAE a l'any en funció dels nivells de la fracció de gammaglobulines.**

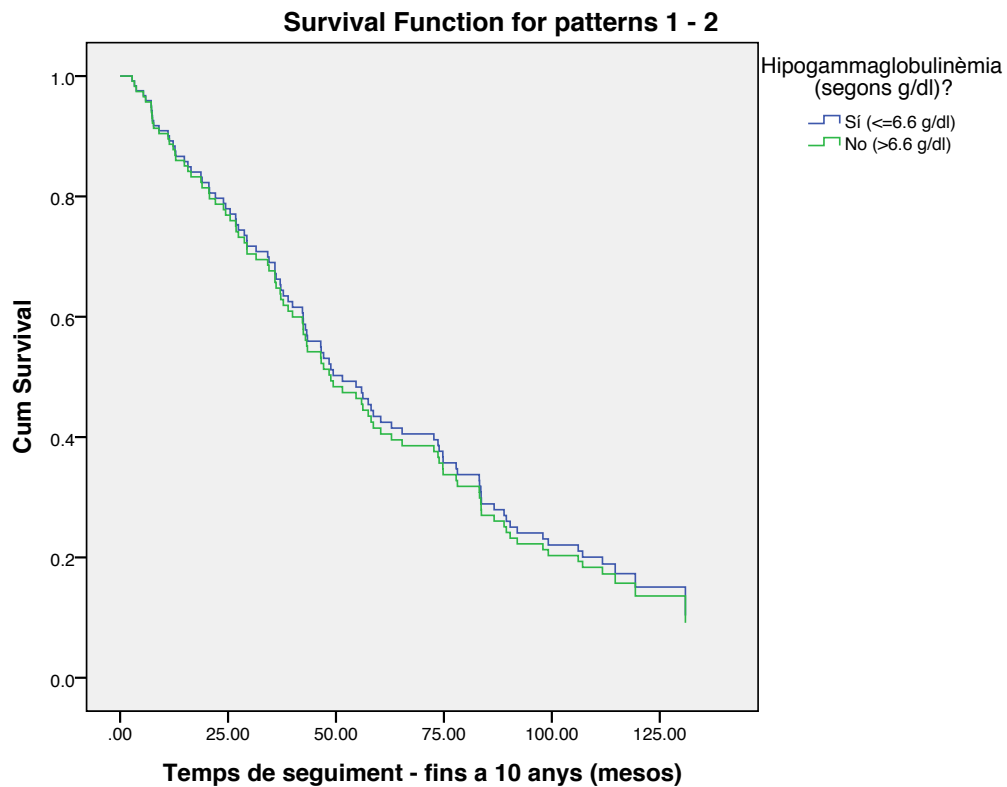


#### 4. Resultats

**Figura 32a. Corba de supervivència de la cohort VIRAE als 10 anys en funció dels nivells de la fracció de gammaglobulines.**



**Figura 32b. Corba de supervivència de la cohort VIRAE als 10 anys en funció dels nivells de la fracció de gammaglobulines ajustant per tractament amb corticoides.**



## 5. DISCUSSIÓ

Amb el treball presentat hem pogut avaluar l'impacte que significa l'ingrés per una agudització infecciosa en una cohort de pacients amb una MPOC, amb especial relació a l'etiologia viral de la mateixa, així com la utilitat dels marcadors biològics; i avaluar l'evolució als 6 mesos de l'ingrés i la mortalitat fins a un període de 10 anys. En funció dels objectius principals:

- 1) Hem identificat l'etiologia de les infeccions respiratòries en pacients hospitalitzats per una EA-MPOC; utilitzant tècniques de diagnòstic viral a través del rentat nasofaríngic, l'estudi de l'esput convencional per l'estudi de l'etiologia bacteriana, i les serologies aparellades per a l'etiologia de microorganismes atípics.
- 2) Un cop identificats els diagnòstics etiològics probables, segons els microorganismes aïllats, hem avaluat els paràmetres clínics, analítics, i els marcadors biològics (PCR, PCT i IL-6) que poguessin orientar al seu diagnòstic i a l'evolució de l'agudització.
- 3) Hem avaluat la utilitat de la fracció gamma del proteïnograma en el moment de l'ingrés com a marcador pronòstic. Hem observat una bona correlació amb el FEV1 i una associació a altres factors de gravetat de la malaltia (BODE, mMRC).
- 4) Finalment hem avaluat l'impacte de l'EA-MPOC en els primers 6 mesos pel que fa a recaigudes i noves aguditzacions, així com la mortalitat en un període de fins a 10 anys. En aquest punt hem avaluat la utilitat de la fracció gamma a través de l'obtenció del proteïnograma en el moment de l'ingrés com a marcador pronòstic.

## 5. Discussió

Hem basat el nostre treball en una cohort de pacients ingressats per EA-MPOC. Entre les causes de la EA-MPOC s'han descrit la insuficiència cardíaca o el tromboembolisme pulmonar. Per aquest motiu es va seleccionar una població amb alta sospita d'infecció respiratòria com a una única causa de descompensació aguda. Igualment, per descartar infeccions relacionades en l'àmbit sanitari, es van excloure els pacients procedents de centres residencials, amb ingrés hospitalari en els 30 dies previs, o procedents d'una Unitat de Cures Intensives. Aquesta selecció exhaustiva de la nostra sèrie pot provocar un biaix de selecció de la població estudiada respecte a la pràctica clínica habitual. Al mateix temps, també és una de les fortaleces del nostre treball al seleccionar pacients amb EA-MPOC de probable causa infecciosa, exclouent els pacients que presentessin altres comorbiditats que poguessin justificar la clínica del pacient, comportant un empitjorament de la seva situació de base. Així, es van descartar els pacients amb comorbiditats pulmonars (pneumònia com a infecció respiratòria baixa, tromboembolisme pulmonar, pneumotòrax, etc) i extra pulmonars (insuficiència cardíaca, arítmia cardíaca, etc). Això ens assegurava el diagnòstic d'EA-MPOC com a causa de l'ingrés hospitalari. Per altra banda, en funció dels criteris d'Anthonisen sospitàvem la causa de l'agudització com a infecciosa. Creiem que aquesta selecció de la població en un estudi on un dels objectius principals era l'estudi etiològic infeccions podia beneficiar els nostres resultats.

En el moment de la selecció dels pacients per a l'estudi, un dels principals problemes va ser la dificultat en la correcta nomenclatura en el diagnòstic dels pacients amb broncopatia crònica catalogats de MPOC. És conegut el problema del sobrediagnòstic en la MPOC, el que s'ha intentat minimitzar amb l'evidència d'un patró obstructiu a través de les proves de funció respiratòria. Així, es defineix MPOC en aquells pacients amb simptomatologia respiratòria que presenten valors espiromètrics compatibles ( $FEV_1 < 80\%$  i  $FEV_1/FVC < 0.7$ ) [1]. Així doncs, és un diagnòstic clínic en el qual és

necessària la pràctica de l'espirometria per tal de catalogar-la, i al mateix temps, valorar la seva severitat, de la qual se'n derivarà el diferent tractament i pronòstic. Això comporta la possible sobreestimació en pacients que, tenint una obstrucció de la via aèria, aquesta sigui causada per altres patologies com són la insuficiència cardíaca, tuberculosi, obesitat, o fins i tot per l'envelliment pulmonar en funció de l'edat. Ja es descriu a la literatura la troballa de patrons compatibles amb MPOC en relació a l'edat sense participació del tabac, posant en dubte aquest diagnòstic en població anciana davant l'absència de tabaquisme [233]. Per aquest motiu sol associar-se el diagnòstic a la presència de tabaquisme. En el nostre cas vam identificar els pacients com MPOC si existia un tabaquisme acumulat de més de 10 paquets/any.

La importància del tabaquisme en els pacients amb diagnòstic de MPOC s'ha emfatitzat en un recent estudi on s'han comparat els pacients fumadors amb i sense alteració de la funció pulmonar. En aquests dos grups de pacients, la simptomatologia valorada segons l'escala de qualitat de vida CAT era similar. Això recolzaria el diagnòstic clínic de la MPOC en presència de tabaquisme tot i no complir els criteris d'obstrucció de la via aèria [234].

Així, durant el període d'inclusió dels 2 anys, es van valorar 718 pacients ingressats amb el diagnòstic de MPOC, insuficiència respiratòria o infecció respiratòria, identificant pacients amb MPOC, amb alteració ventilatòria restrictiva, amb asma bronquial i pacients amb insuficiència cardíaca. Es van identificar un grup de malalts catalogats com MPOC on els valors espiromètrics no són diagnòstics (patrons restrictius o malalts sense antecedents de tabaquisme amb patologia asmàtica). Crida l'atenció el gran nombre de malalts d'edat avançada (entre 70 i 80 anys) sense antecedents de tabaquisme i que presenten clínica d'hiperactivitat bronquial catalogats repetidament com MPOC i als que al realitzar una espirometria es descarta el patró obstructiu.



## 5. Discussió

De la mateixa manera, la MPOC es considera actualment una entitat que s'associa a la comorbiditat, o multimorbiditat donada la pluripatologia a la que s'associa, ja sigui pel component d'insuficiència cardíaca acompanyant en les descompensacions, com el tipus de pacient amb gran comorbiditat associada, secundària a efectes adversos de la medicació (osteoporosi, miopatia per corticoids), o associada als factors de risc cardiovasculars que conflueixen amb el tabaquisme i l'edat avançada dels pacients. Aquesta pluripatologia comporta una difícil identificació de pacients ingressats per agudització de la seva MPOC (solen ser pacients amb severitat moderada-severa) que no presentin cap altra causa d'insuficiència respiratòria tal com se sol·licitava en el present estudi. Degut a aquestes raons, amb una població tan seleccionada, durant el període de dos anys d'inclusió només es van poder identificar 132 pacients. A més, durant el període d'estudi les epidèmies de grip dels anys 2005-2006 i 2006-2007 [235,236] van ser molt lleus, el que segur va influir en el nombre de les hospitalitzacions per EA-MPOC com mostra la figura 2, amb pics en les èpoques hivernals, i essent superior en la segona temporada d'epidèmia de grip. Segons dades del *Ministerio de Sanidad y Consumo de España*, la incidència màxima de grip la temporada 2006-2007 va presentar una taxa de 166,07 per 100.000 habitants a Espanya, i a Catalunya de 75,32 per 100.000 habitants [235]. La incidència màxima de grip la temporada 2005-2006 va presentar una taxa de 259,69 per 100.000 habitants a Espanya, i a Catalunya de 196,01 per 100.000 habitants [236]. Aquestes consideracions justifiquen el que durant el període d'inclusió de pacients només es van poder reclutar 132 pacients, el que influeix negativament en la validesa externa dels nostres resultats amb una mostra inferior a la prevista inicialment.

Si analitzem les característiques de la cohort, els pacients van ingressar al Servei de Medicina Interna (48,5%) i Servei de Pneumologia (33,3%) de forma majoritària, la majoria eren homes, i d'edat avançada (72,9 anys, 51-88), amb tabaquisme present en

tots ells (un 15.4% de fumadors actius). Aquestes dades són similars a les exposades segons una auditoria de pacients ingressats per una EA-MPOC a Catalunya [237].

Com hem comentat anteriorment, en la MPOC cada vegada es parla més de pluripatologia. En els nostres pacients, el 82% dels pacients presentaven comorbiditat (HTA, DM i DLP les més freqüents). La majoria de pacients ingressats presentaven una MPOC moderada-severa (80,9%), pel que el tractament realitzat era amb  $\beta$ -agonistes, anticolinèrgics i corticoides inhalats. Un 23% dels pacients realitzava tractament amb oxigenoteràpia domiciliària. Degut a la severitat de la MPOC, més de la meitat dels pacients havien presentat algun episodi d'exacerbació durant l'any previ a l'ingrés, precisant ingrés hospitalari un 40%. Les característiques de la població no difereixen de les presentades en altres estudis de pacients hospitalitzats per una EA-MPOC. Així, estudis realitzats pel *Grupo EPOC de la Sociedad Española de Medicina interna* (estudi ECCO [31] i ESMI [40]) presenten dades similars.

Tot i el grau de severitat dels pacients MPOC i els consells de vacunació, hem identificat una vacunació antigripal del 67,6% i antipneumocòccica en un 23,5%. Pel que fa a la vacunació antipneumocòccica, cal destacar que la campanya de vacunació anterior fou l'any 2000, pel que el moment de la inclusió dels pacients va coincidir amb el període finestra de noves vacunacions.

Pel que fa a l'estudi de l'etiologia de l'EA-MPOC, els resultats del primer objectiu del nostre treball s'han publicat en una revista indexada [238]. Hem obtingut un diagnòstic etiològic en el 35,6% dels pacients inclosos, essent de causa bacteriana en el 25%, de causa vírica en el 9,1% i d'etiologia mixta en el 1.5% dels pacients.

La identificació dels patògens bacterians es va realitzar amb l'espüt convencional. Per les bactèries atípiques es va utilitzar l'estudi serològic amb mostres aparellades, i per

## 5. Discussió

l'etiologia viral es van utilitzar tècniques de diagnòstic a través de l'obtenció de mostres del RNF.

L'estudi diagnòstic de l'EA-MPOC és motiu de debat. Es considera que la causa més freqüent és la infecció de l'arbre bronquial, d'etiologia viral o bacteriana [239]. Aquest fet es basa en la presència habitual d'expectoració purulenta i en l'aïllament de bactèries en l'expectoració en més de la meitat dels pacients amb exacerbació [92]. Al mateix temps, fins a un 30% dels pacients amb MPOC estable presenta evidència de colonització bacteriana bronquial en absència d'EA-MPOC [89]. Tot i això, autors com Sethi han demostrat que la colonització de patògens no és la responsable de les aguditzacions, com en el cas de l'*Haemophilus*, on és necessària una infecció per una nova soca [72]. En diversos estudis s'ha demostrat la importància de la purulència de l'esput davant la sospita d'etiologia bacteriana per a l'inici de tractament antibiòtic [134], especialment en pacients amb graus severos de la malaltia ingressats per una EA-MPOC. En aquest sentit cal remarcar que la nostra cohort de pacients presentava una agudització greu de la seva MPOC el que pot explicar les troballes que presentem.

Pel que fa a la rendibilitat dels mètodes diagnòstics, es va obtenir un esput convencional en el 65,1% dels pacients estudiats, essent un 55,3% de bona qualitat. D'aquests es va obtenir un cultiu positiu per microorganismes potencialment patògens (MPP's) en el 25% del total de pacients. Ja és coneguda la dificultat de l'obtenció de l'esput de qualitat en els pacients amb EA-MPOC. Altres estudis presenten també una obtenció d'esput convencional sobre un 50% dels pacients, amb esputs vàlids fins a un 25% del total. [84, 240]. Respecte a l'etiologia bacteriana a través de l'esput, la majoria d'aïllaments van ser un 25,5% *P. aeruginosa* i un 21,3% *H. Influenzae*. Podem atribuir els nostres resultats amb una majoria d'aïllaments de *P. aeruginosa* a les característiques de la nostra cohort, conformada per pacients amb gravetat moderada-severa de la malaltia segons GOLD.

En l'estudi de l'etiologia vírica hem obtingut una baixa prevalença d'infecció vírica en el context d'EA-MPOC respecte el que s'esperava en un principi. Es van realitzar les tècniques amb immunocromatografia, immunofluorescència i cultiu cel·lular en la pràctica totalitat dels pacients i només es van poder afegir les tècniques de detecció d'àcids nucleics en 54 mostres dels pacients inclosos, afegint la determinació de virus com el metapneumovirus i el coronavirus. A més, com ja s'ha comentat, les baixes taxes d'incidència de grip en el període d'estudi també podrien justificar l'absència d'aïllament de virus influença, i on l'etiologia viral més freqüent va ser el virus respiratori sincicial. Una altra possible causa de la menor evidència de l'etiologia vírica seria les característiques de la nostra població, amb gravetat moderada-severa, que precisen un ingrés hospitalari per una EA-MPOC amb insuficiència respiratòria, característiques d'etiologia bacteriana.

Les nostres dades són similars a altres estudis realitzats en població hospitalària on estudien l'etiologia vírica de l'EA-MPOC com els referits per Ko i col·laboradors [241], estudiant 643 episodis d'EA-MPOC en 373 pacients durant el període d'un any, obtenint un 32% dels episodis amb etiologia bacteriana i un 9.7% amb etiologia vírica (determinada per cultiu cel·lular), i el 2.2% d'etiologia mixta. Aquest mateix grup va observar la presència de virus en els pacients amb EA-MPOC a l'analitzar el RNF amb tècniques de PCR obtenint un 22% de resultats positius [242]. Igualment, nosaltres augmentem el diagnòstic víric del 5,3% al 28% si comparem els pacients sense estudi amb tècniques de PCR respecte als pacients a qui es va realitzar la determinació d'àcids nucleics.

La majoria d'estudis descriuen majors percentatges de pacients identificats amb infecció vírica en pacients amb una EA-MPOC, utilitzant diferents mostres i tècniques de diagnòstic. S'aïllen virus respiratoris amb tècniques de biologia molecular en la meitat de les EA-MPOC utilitzant mostres de RNF i esput. Per exemple, es van aïllar

## 5. Discussió

virus en les mostres nasals de la cohort d'EA-MPOC de l'East London COPD en el 39% dels pacients ambulatoris [90]. Un altre estudi amb pacients alemanys amb una EA-MPOC severa que requerien un ingrés hospitalari va detectar l'etiologia viral en el 31% en les mostres de RNF, i en el 47% en les mostres dels esputs [91]. En pacients italians es va aïllar l'etiologia viral estudiant els esputs en el 48.4% dels pacients ingressats per una EA-MPOC [63].

Finalment, en una revisió recent, es demostra que l'etiologia vírica analitzada amb tècniques de PCR en les EA-MPOC és del 34,1% (95% IC: 23,9-44,4) on el picornavirus és el més freqüent amb un 17% (95% IC: 7,2-27,3%), seguit del virus influença amb un 7,4% (IC 95%: 7,2-27,3) [243]. Aquesta revisió sistemàtica demostra que l'etiologia vírica s'associa a les EA-MPOC, sobretot en els estudis realitzats a Europa. A més, la tècnica més sensible per demostrar malaltia vírica com a causa de descompensació aguda d'un pacient amb MPOC és la determinació d'àcids nucleics. Per últim, els tests diagnòstics ràpids de detecció antigènica viral per immunocromatografia han demostrat una baixa sensibilitat diagnòstica [244], i actualment han estat superades en la pràctica clínica per les tècniques de biologia molecular.

Per l'estudi de les bacteries atípiques, l'ús rutinari de les serologies aparellades no és de utilitat pel diagnòstic d'infecció aguda per *Mycoplasma pneumoniae* o *Chlamydia spp.* en aquesta població de pacients amb EA-MPOC per la seva baixa prevalença i el diagnòstic tardà que ofereix.

En els nostres resultats, l'etiologia mixta (bacteriana i vírica) ha suposat només el 1,5% dels pacients estudiats. Aquest fet ha comportat que no poguéssim analitzar característiques diferencials d'aquest grup etiològic. S'ha descrit a la literatura que en aquest grup sembla augmentar la gravetat de les aguditzacions amb una major reducció de la funció pulmonar i estades hospitalàries més llargues [63], i a nivell

ambulatori s'ha associat a una major inflamació, major descens de la funció pulmonar i major gravetat dels símptomes [104].

Dels tests utilitzats, la major rendibilitat la vàrem obtenir amb l'esput convencional i les tècniques de reacció en cadena de la polimerasa (PCR) a través de l'anàlisi del RNF. En els pacients en els que es va poder obtenir un esput de qualitat i es va poder cursar una mostra de RNF per a l'anàlisi d'àcids nucleics el diagnòstic etiològic va pujar del 36% fins al 72%.

Des d'un punt de vista clínic i epidemiològic és difícil diferenciar l'etiologia vírica de la bacteriana. Les variables clíniques i de laboratori avaluades en funció del diagnòstic etiològic van ser similars. Pel que fa a la clínica, destacar el contacte amb nens i l'odinofàgia que s'associen amb l'etiologia vírica (ambdues amb una  $p=0,09$ ). I a nivell analític destaca l'associació amb nivells baixos de limfòcits (segons percentatge) amb una  $p=0,034$ , i nivells baixos de la fracció gamma del proteïnograma (segons percentatge) amb una  $p=0,05$ . S'ha descrit una associació entre les infeccions per virus influença i la limfopènia que podria explicar aquestes troballes [245].

Al comparar l'etiologia coneguda respecte a la desconeguda, també hem observat una associació de l'etiologia desconeguda amb la congestió nasal ( $p=0,07$ ); disminució del valors analítics del pH ( $p=0,002$ ),  $pO_2$  ( $p=0,048$ ), saturació d'oxigen ( $p=0,006$ ), leucòcits ( $p=0,04$ ), i alanina aminotransferases ( $p=0,03$ ); majors nivells de creatinina ( $p=0,03$ ); i menor obstrucció pulmonar en funció del FEV1 post-broncodilatació (segons percentatge) amb una  $p=0,045$ . Els valors gasomètrics i de funció respiratòria els podríem atribuir a que en els pacients sense etiologia coneguda en la causa de l'agudització existís un component de broncospasme.

Des d'un punt de vista clínic i epidemiològic és difícil diferenciar l'etiologia vírica de la bacteriana. Tot i això, amb els resultats obtinguts podem afirmar que la infecció vírica és causa de descompensació aguda en un pacient MPOC, i aquest és un factor a tenir

## 5. Discussió

present en el moment de valorar la indicació d'antibiòtics, principalment en un pacient amb una MPOC lleu i que no presenta un esput purulent. Igualment, s'ha de tenir en compte la distribució estacional per reservar els esforços diagnòstics en la pràctica clínica habitual al ser difícil la diferenciació clínica i amb les dades de laboratori.

Dintre l'estudi vàrem analitzar els marcadors biològics en les infeccions respiratòries en pacients hospitalitzats per una EA-MPOC: la proteïna C reactiva (PCR), la procalcitonina (PCT) i la interleuquina-6 (IL-6). Davant l'absència de factors clínics o analítics que diferenciessin l'etiologia, volíem valorar la utilitat dels biomarcadors. Segons els nostres resultats no hem obtingut diferències en funció de l'etiologia de l'EA-MPOC (tenint en compte les limitacions de l'estudi etiològic, amb poca mostra i poca rendibilitat de les proves de diagnòstic viral on només es van utilitzar les tècniques de PCR en 54 pacients). Tampoc s'han observat diferències si agrupem segons els grups d'etiologia coneguda respecte a l'etiologia desconeguda. Si analitzàvem per MPP's obtinguts de l'esput convencional, comparant la *P. aeruginosa* i l'*H. influenzae* (amb 13 i 10 pacients, respectivament) tampoc hem obtingut diferències.

S'han definit els marcadors biològics com qualsevol molècula o material (teixit, cèl·lules, etc) que reflexa el procés d'una malaltia [246]. Existeix discrepància en els estudis de la literatura en la utilitat dels marcadors biològics. En una revisió recent realitzada per Koutsokeras i Stolz [115], i que ja s'ha descrit en la introducció, es conclou que no existeix cap biomarcador que per ell sol serveixi pel maneig de l'EA-MPOC, tot i que el conjunt d'ells poden donar informació clínica útil. En la mateixa revisió es defineixen els requisits dels biomarcadors: demostrar una associació amb el diagnòstic i/o events clínics d'interès (diagnòstic de l'exacerbació, etiologia, diagnòstic diferencial, gravetat de l'agudització, predicció de la recurrència o mortalitat, etc), validació prospectiva en diferents cohorts, proporcionar informació incremental (en

relació a la clínica), ajudar en el maneig o tractament de les EA-MPOC, i ser cost-efectius.

Cal destacar que s'ha publicat recentment la descripció de diferents fenotipus de les aguditzacions, on es defineixen 4 patrons diferents d'aguditzacions: patró bacterià, víric, eosinofílic i finalment, el pauci-inflamatori. Aquests 4 patrons presenten característiques diferencials en la cel·lularitat de l'esput [247], i s'han validat per altres autors a l'obtenir resultats similars [248]. Aquests diferents patrons d'EA-MPOC segur que interfereixen en les dades contradictòries que s'observen en la bibliografia extensa en el camp dels marcadors biològics, on s'analitzen totes les aguditzacions sense tenir en compte els possibles perfils inflamatoris que presenten, o fins i tot, aquelles sense component inflamatori (aguditzacions pauci-inflamatòries).

Pel que fa al diagnòstic de l'EA-MPOC, en l'estudi de Hurst [113] es van analitzar 36 biomarcadors i cap d'ells va demostrar superioritat diagnòstica respecte als símptomes clínics majors (dispnea, volum i canvi de color en l'esput). La PCR era el que millor poder predictiu demostrava, definint un punt de tall de 27,6 mg/l. La PCR també s'ha utilitzat per diferenciar una agudització de l'asma, de l'EA-MPOC i de la pneumònia [118].

Pel que fa al diagnòstic etiològic el millor marcador segueix sent la PCR, que conjuntament amb la purulència de l'esput tenen una bona especificitat per l'etiologia bacteriana [120]. S'ha descrit com a punt de tall uns nivells sèrics  $>10\text{mg/l}$  per a la detecció de la etiologia bacteriana. Tot i que els nostres resultats no mostren diferències significatives (augment de la PCR en l'etiologia bacteriana amb una  $p=0,09$ ), si presenten una tendència a uns nivells més elevats en l'etiologia bacteriana, i essent els valors superiors al punt de tall exposat amb una mitja de 2,3 mg/dl (DE 6,5) i mediana de 2,3 mg/dl [IQ 25-75: 0,6-8,6]. La falta de significació podria ser



## 5. Discussió

causada per les limitacions que hem exposat al principi; estudi de 132 pacients, determinació d'àcids nucleics només en 54 d'ells, i epidèmia de grip lleu en el període d'estudi.

També s'ha demostrat la utilitat de la determinació dels nivells sèrics de la Proteïna C reactiva per valorar la progressió i identificar un possible fracàs terapèutic en infeccions respiratòries, sobretot en les pneumònies [249,250]. En l'estudi de Coelho i col·laboradors [249] utilitzaven les determinacions de PCR els dies 1 i 7 per definir la resposta en funció de la relació entre les dues determinacions, definint una resposta ràpida (nivells de PCR del dia 5, igual o menor a 0,4 vegades el valor del dia 1), resposta lenta (quan la determinació del dia 5 era major a 0,4 vegades el valor del dia 1 i la determinació del dia 7 era igual o menor a 0,8 vegades el valor del dia 1), i no resposta (quan la determinació del dia 7 era igual o major a 0,8 vegades el valor del dia 1). També s'ha publicat la seva utilitat en les EA-MPOC [67], on els pacients amb fracàs terapèutic mantenen elevats els valors de PCR durant l'agudització.

La PCT s'ha avaluat com a marcador de la infecció bacteriana des de la publicació d'un estudi randomitzat controlat [133] on els antibiòtics s'indicaven en funció dels nivells de la PCT en sèrum (<0,1 pg/l no infecció; 0,1-0,25 pg/l possible infecció; i >0,25 pg/l infecció bacteriana), aconseguint segons els nivells obtinguts una reducció de la prescripció d'antibiòtics sense afectar a la progressió posterior dels pacients avaluats. Però posteriorment s'han obtingut dades contradictòries, amb millors resultats de la PCR respecte a la PCT per a la decisió de l'inici de tractament antibiòtic [120, 134]. Aquestes divergències han fet que en els estudis més recents en pacients amb EA-MPOC s'aconselli que la determinació dels nivells sèrics de PCT en l'agudització es realitzi a través de tècniques més sensibles que les clàssiques, com BRAHMS i Biomerieux, enlloc de LUMItest PCT-LIA que es consideren inadequades per a la detecció de nivells baixos o moderadament elevats [251,252]. Així, actualment es

recomana la determinació amb la tècnica Kriptor PCT amb una sensibilitat de 0,06 mcg/L.

Aquest fet limita molt els resultats del nostre estudi, doncs es van analitzar els nivells de PCT amb una tècnica immunoluminomètrica (ILMA), PCT Liason, amb una sensibilitat reportada de 0,04 ng/mL, però que s'ha descrit una sensibilitat real al voltant del 0,3 ng/mL [253], més dirigida a la determinació de nivells elevats en sèpsia o infeccions bacterianes severes, i no en infeccions bacterianes lleus o moderades com en les infeccions bronquials de les EA-MPOC. Això podria explicar els nostres resultats on hem observat nivells més alts per l'etiologia vírica amb valors de 0,13 ng/dl de mediana (IC 25-75: 0-0,28), inferiors a la sensibilitat referida per la tècnica utilitzada. A més, segons els criteris d'utilització d'antibiòtics descrits per Stoltz [133], els nostres pacients estarien sota la indicació de possible infecció bacteriana, i només un 25% dels pacients amb etiologia bacteriana serien tributaris de tractament antibiòtic doncs els nivells de procalcitonina eren de 0,12 ng/dl de mediana (IQ 25-75: 0-0,27).

Pel que fa als nivells d'IL-6, la seva elevació a nivell sistèmic s'ha associat a infeccions de causa bacteriana [122]. Per contra, nosaltres hem observat valors contradictoris, a l'observar diferències en els nivells de l'IL-6 al comparar la purulència de l'esput, on l'absència de la purulència s'associava a nivells sèrics lleument més elevats ( $p=0,047$ ). També en funció del tractament previ a l'agudització, valors lleument més elevats s'associaven al fet de rebre un tractament previ amb corticoides per l'EA-MPOC ( $p=0,005$ ).

Altres marcadors biològics s'han associat a l'etiologia vírica, referint un augment dels nivells en plasma del fibrinogen (no avaluat en el nostre treball) [90] i la proteïna 10 induïda per l'interferó gamma, sobretot en relació a infeccions per rinovirus [124].

Així, i com a conclusió, la PCR és un marcador biològic que tradueix una inflamació sistèmica, traduint-se en una major correlació amb la purulència de l'esput. En canvi,

## 5. Discussió

existeix una associació més feble entre la presència de l'esput purulent i la PCT. En relació a això, la PCT és un marcador vàlid d'infecció bacteriana sistèmica (sèpsia, pneumònia), però molt dèbil en la infecció bacteriana bronquial (EA-MPOC). Tot i això, la PCT es recomana de forma més evident per les estratègies de reducció de la prescripció d'antibiòtics sobretot en la pneumònia [133,145,254,255], i la PCR s'aconsella com d'utilitat en l'inici de l'antibioteràpia en les EA-MPOC [119]. En aquest context, autors com Soler i col·laboradors [134] conclouen que els nivells baixos de PCT poden ajudar a decidir la no prescripció dels antibiòtics, i la PCR orienta lleugerament per la sospita de l'etiologia bacteriana; encara que acaben considerant que el millor indicador de sospita d'infecció bacteriana en les EA-MPOC, i així de prescripció d'antibiòtics, és la purulència de l'esput reportada pels pacients.

En el nostre treball hem volgut avaluar els nivells de la fracció gamma del proteïnograma en el moment de l'ingrés d'una EA-MPOC com a marcador pronòstic. L'electroforesi de proteïnes sèriques s'utilitza per separar les proteïnes del sèrum en cinc fraccions (albúmina, alfa-1, alfa-2, beta i gamma-globulina) i poder avaluar la seva concentració individual. Els nivells normals de la fracció de les gammaglobulines estan entre el 10-21%. Les immunoglobulines són un component de les gammaglobulines. Encara que no existeix una correlació entre la hipogammaglobulinèmia (HGG) definida per la dosificació de les immunoglobulines i els nivells baixos de la fracció de les gammaglobulines obtinguda a través del proteïnograma, creiem que la importància del seu anàlisi radica en la simplicitat de l'obtenció en la pràctica clínica habitual per poder predir la gravetat i el pronòstic dels pacients amb una EA-MPOC.

Vàrem poder analitzar la fracció gamma del proteïnograma en 120 pacients. Segons els nostres resultats, els pacients amb una MPOC més greu tenien uns nivells més baixos de la fracció gamma del proteïnograma. Així, existia una associació entre la gravetat en funció del grau d'obstrucció segons l'escala GOLD [20] i els nivells de la fracció

gamma, amb significació estadística ( $p < 0'001$ ). També existia associació amb la gravetat en funció de l'índex BODE (escala pronòstica) i l'escala de dispnea mMRC (escala de valoració de la simptomatologia), però aquestes sense significació estadística. A més, vam obtenir una correlació positiva entre els valors del FEV1 post broncodilatació i els nivells de la fracció gamma. Amb aquests resultats podríem concloure que la fracció gamma del proteïnograma podria utilitzar-se com a marcador de la gravetat de la MPOC.

No existeix cap estudi que hagi avaluat els nivells de la fracció gamma del proteïnograma en els pacients amb MPOC. Si existeixen estudis on s'ha avaluat l'associació entre la MPOC i la dosificació quantitativa de immunoglobulines. Així, s'ha publicat la presència de nivells baixos de immunoglobulines G (IgG) en pacients amb diagnòstic de MPOC [256], i amb correlació amb la gravetat segons el FEV1 i els nivells baixos de IgG2, el que podria suggerir segons els autors la contribució del dèficit de les subclasses de IgG2 al desenvolupament i progressió de la malaltia. Aquests resultats podrien superposar-se als nostres a l'observar també una correlació entre el FEV1 i els nivells de la fracció gamma.

Un dels efectes adversos de la corticoteràpia crònica és la hipogammaglobulinèmia (HGG). S'ha descrit nivells més baixos d'immunoglobulines en els pacients MPOC que realitzaven tractament amb corticoides [256]. Així, es considera que un promig d'una dosi diària de 5mg al dia es relaciona amb la HGG [257]. De la mateixa manera que en el grau d'obstrucció, aquesta relació amb el tractament amb corticoides també s'ha observat amb la fracció gamma del proteïnograma. Analitzant els nivells segons el tractament previ a l'EA-MPOC, vam identificar diferències en el tractament amb corticoides, amb significació estadística en el tractament oral i sense significació en el tractament inhalat. També mostrava significació estadística la necessitat de l'oxigenoteràpia crònica domiciliària.

## 5. Discussió

La importància en l'estudi de les immunoglobulines en els pacients amb MPOC ve derivada dels estudis que relacionen el dèficit de les immunoglobulines i les infeccions de repetició. S'ha relacionat el dèficit de IgG amb infeccions de repetició i obstrucció de la via aèria [258]. També Stanley i col·laboradors [259] van demostrar un dèficit de IgG2 en els pacients amb infeccions respiratòries de repetició. Així, per exemple, en els últims anys s'ha apuntat la hipogammaglobulinèmia com al factor que determinava el risc de tenir infeccions en els pacients afectes d'una leucèmia limfàtica crònica [260]. Igualment s'han relacionat nivells baixos de IgG2 i gravetat de la pneumònia adquirida en la comunitat [261].

Així, en els pacients amb MPOC la determinació de les immunoglobulines podria ajudar-nos en el coneixement de la fisiopatologia de la malaltia, al correlacionar-se amb la gravetat segons els FEV1, però també podria obrir una opció terapèutica considerant que els nivells baixos s'associen amb el nombre d'infeccions respiratòries podent ser una indicació terapèutica en pacients exacerbadors. Ja s'han publicat els primers treballs amb infusió d'immunoglobulines en pacients amb MPOC obtenint una disminució de les aguditzacions [262]. A més, en la última epidèmia de grip H1N1 del 2009, es va associar la infecció severa al dèficit de IgG2 [263].

Observant les dades de la fracció gamma del proteïnograma en el nostre estudi, no podem concloure que els pacients amb nivells baixos (en funció de dos grups segons el percentil 25, col·locant el punt de tall en 6,6 g/dl) tinguin més infeccions o EA-MPOC més severes, però si hem observat un major gravetat de la malaltia, al precisar major tractament de corticoides i antibiòtics els tres mesos previs, més necessitat de tractament amb OCD, corticoides inhalats i metilxantines. A més, es mostraven diferències amb significació estadística segons la gravetat de l'obstrucció (GOLD), segons gravetat per escala pronòstica (BODE), i gravetat segons simptomatologia (mMRC). També hem observat una tendència als nivells baixos de la fracció gamma del

proteïnograma en l'etiologia vírica. Segons aquestes consideracions, creiem que la determinació de la fracció gamma del proteïnograma pot ser útil com a marcador biològic com a indicador de la gravetat de la malaltia, així com a indicador d'uns nivells baixos de gammaglobulines amb opcions terapèutiques a considerar i validar en un futur.

Finalment, en el quart objectiu, s'ha valorat l'impacte de l'ingrés hospitalari per una EA-MPOC a llarg i curt termini. A curt plaç es pot valorar l'estada hospitalària, el fracàs terapèutic o la mortalitat intrahospitalària. Segons els nostres resultats, la cohort VIRAE presenta una estada hospitalària similar a la referenciada en altres estudis, sobretot a nivell d'Europa [68,186,187]. Tant el fracàs terapèutic com la mortalitat intrahospitalària depenen de la gravetat de les aguditzacions. Si tenim en compte que per a la inclusió dels pacients es van excloure els que provenien d'un ingrés a una UCI, o que havien ingressat els 30 dies previs, podem entendre la menor taxa de fracàs terapèutic i una baixa mortalitat intrahospitalària de la nostra sèrie.

A nivell de l'impacte a llarg plaç l'hem valorat en funció de l'evolució dels paràmetres (Peak Flow, saturació d'oxigen per pulsioximetria, FEV1 i determinació de PCR en sang) en els 6 mesos posteriors a l'ingrés hospitalari. Hem observat com l'obstrucció al flux aeri s'estabilitza a partir de la visita a la setmana 4; en canvi, la saturació d'oxigen s'estabilitza ja a la setmana 1 en el moment de l'alta. Al descriure la fisiopatologia de les EA-MPOC s'ha observat que la recuperació del peak flow té lloc al sisè dia, la recuperació clínica als 7 dies, i la normalització del peak flow als 35 dies de l'episodi en el 75% dels pacients [168]. La capacitat d'exercici, valorada segons el test de marxa als 6 minuts, s'ha mostrat com la variable amb una recuperació més tardana [166].

Igualment, en el seguiment de la nostra cohort hem valorat els factors pronòstics de recaiguda, nova agudització i nova hospitalització. La majoria dels pacients amb una

## 5. Discussió

EA-MPOC presenten una segona exacerbació en un període dins de les 8 setmanes següents a l'EA inicial [183].

Similars als nostres resultats, la gravetat de la MPOC valorada segons el FEV1 s'ha descrit com a factor pronòstic per una recaiguda [192,194,195], i reingrés hospitalari [190]. Així com també l'índex BODE [202]. Igualment, nosaltres observem com a valor pronòstic d'una nova agudització un major valor de la PCR en els pacients que presenten una nova agudització [67]. Altres marcadors d'ingrés hospitalari a destacar són els paràmetres analítics com la urea i els limfòcits (en el seu valor en percentatge), i el tractament amb corticoids inhalats, aquesta última ja referenciada [198].

Hem volgut valorar també els nivells sèrics de la fracció de gammaglobulines en relació a l'EA-MPOC, i al seguiment posterior en els 6 mesos després de l'ingrés hospitalari. Els nivells de la fracció de gammaglobulines en sèrum es correlacionen amb les dades espiromètriques post broncodilatació (FEV1 i FEV1/FVC%), i també amb dades analítiques com la PCR. També es correlacionen amb el nombre d'hospitalitzacions durant els 6 mesos de seguiment. També s'ha trobat una associació de nivells baixos i major estada hospitalària i més reingressos en els 6 mesos de seguiment. Tot i això, no hem observat diferències respecte als dies fins a la recaiguda (menys de 30 dies), nova agudització o nou ingrés hospitalari en funció del grup segons el nivell de la fracció gamma en el proteïnograma.

Finalment, s'ha valorat la mortalitat de la nostra cohort fins als 10 anys. Les causes de mort de la nostra cohort són similars a les referenciades en la literatura [207]. S'ha descrit la mortalitat associada a una EA-MPOC severa (hospitalització) en una revisió sistemàtica [264] recopilant les dades de diferents cohorts similars a la nostra (aguditzacions que precisen ingrés hospitalari, sense ingrés a una UCI o necessitat de VMNI). Segons les dades d'aquesta revisió sistemàtica, la mortalitat als 6 mesos va ser

del 26% (IC 95% 20-32), als 12 mesos del 33% (IC 95% 25-40), als 2 anys del 43% (IC 95% 37-50), i als 5 anys del 51% (IC 95% 38-63). Les nostres dades presenten unes taxes de mortalitat inferiors (6%, 12,9%, 24,2%, 36,4%, 47,7% i 56,1%; respectivament), probablement per la selecció de la nostra mostra, amb menor comorbiditat [188,40] i la gestió de casos individualitzada que es fa en el nostre hospital. En la mateixa revisió sistemàtica es descriuen com a factors associats a la mortalitat l'edat, amb un increment de la mortalitat per any del 4,1% (RR 1,041, IC 95% 1,037-1,045).

Soriano i col·laboradors [265] han publicat models predictius de mortalitat als 10 anys, observant un poder predictiu de mortalitat a 10 anys similar per les classificacions de GOLD 2007 (20) (classificació en funció del FEV1) i GOLD 2011 (21) (classificació en funció de 4 variables; FEV1, CAT, mMRC, i exacerbacions moderades-severes), i apuntant que el component additiu de les altres variables clíniques afegides en l'actualització de la GOLD 2011 (dispnea, estat de salut i aguditzacions) ajuden a una millor categorització en el maneig terapèutic i tenen un millor poder predictiu a curt plaç, fins a un termini de 3 anys. Així, descriuen com fins als 3 anys tenen millor valor predictiu escales simptomàtiques, respecte a terminis més elevats on guanya importància la gravetat de la malaltia.

Coincidint amb la bibliografia, en la nostra cohort hem observat com els millors indicadors associats a la mortalitat, segons l'anàlisi univariant, fins als 2 anys han estat la oxigenoteràpia domiciliària prèvia a l'ingrés, la pCO<sub>2</sub> en el moment de l'ingrés [184,186,217], la leucocitosi [226], i el test de marxa de 6 minuts [208]. En canvi, les variables associades a llarg termini, als 5 i 10 anys, han estat l'obstrucció de la via aèria (FEV1) [49,208] i la urea. Altres variables descrites anteriorment i que hem obtingut en diferents talls han estat l'edat [68,184,186,208,216], els ingressos repetits



## 5. Discussió

[184], la comorbiditat associada [34,40], freqüència respiratòria [49,211], insuficiència cardíaca [68], PCR a l'ingrés [268], i cor pulmonale [68,40].

Segons l'anàlisi multivariat ajustant per edat i BODE trobem com a marcador pronòstic als 10 anys el tractament amb corticoids inhalats, probablement en relació a la gravetat de la malaltia i a la duració de la mateixa. Al voler avaluar el paper pronòstic dels nivells de la fracció gamma del proteïnograma en el moment de l'ingrés en la mortalitat a l'any i als 10 anys de seguiment, si existeix una major mortalitat però sense significació estadística, i al ajustar amb el tractament amb corticoids inhalats aquestes diferències es minimitzen, pel que probablement està en relació a la gravetat de la malaltia (tot i haver ajustat per BODE).

## 6. CONCLUSIONS

- 1) En la nostra cohort hem obtingut una baixa prevalença d'infecció vírica en el context d'EA-MPOC que precisa ingrés hospitalari. Tot i les limitacions apuntades del projecte inicial; la selecció exhaustiva dels pacients respecte a la comorbiditat acompanyant, amb una baixa taxa d'incidència de grip en el període d'estudi, i la determinació dels agents virals amb tècniques de detecció d'àcids nucleics (PCR) només en 54 pacients, dels nostres resultats es desprèn que:
  - a) La infecció vírica és causa de descompensació aguda d'un malalt MPOC. Aquest és un factor a tenir present en el moment d'estalviar antibiòtics, principalment en un malalt lleu i que no presenta un esput purulent.
  - b) Els tests ràpids de detecció antigènica viral per immunocromatografia tenen una baixa sensibilitat diagnòstica i són molt poc útils i cars per emprar en situacions no epidèmiques.
  - c) L'ús rutinari de la serologia no és d'utilitat pel diagnòstic d'infecció aguda per *Mycoplasma pneumoniae* o *Chlamydia spp.* en aquesta població de malalts amb EA-MPOC.
  - d) La tècnica més sensible per demostrar malaltia vírica com a causa de descompensació aguda d'un malalt amb MPOC són les tècniques de biologia molecular (PCR).
  
- 2) Des d'un punt de vista clínic-epidemiològic és difícil diferenciar malaltia vírica de bacteriana. Les dades de laboratori (incloent els marcadors biològics com la PCR, la PCT i la IL-6) no ens permeten tampoc diferenciar les diferents etiologies.

## 6. Conclusions

- 3) La fracció gamma del proteïnograma en el moment de l'ingrés té una bona correlació amb la gravetat en funció del grau d'obstrucció de la via aèria. També s'associa a altres factors pronòstics com l'escala de dispnea (MMRC) i l'índex BODE. Així, la determinació de la fracció gamma del proteïnograma pot ser útil com a marcador biològic al correlacionar-se amb la gravetat de la malaltia, així com a indicador d'uns nivells baixos de gammaglobulines amb opcions terapèutiques a considerar i validar en un futur en pacients seleccionats.
  
- 4) Hem avaluat l'impacte de l'EA-MPOC que precisa ingrés hospitalari a curt i llarg plaç fins a un seguiment de 10 anys.
  - a) Tal com es descriu en la bibliografia, el FEV1 i l'índex BODE s'associen a recaiguda i reingrés en el seguiment posterior a un ingrés hospitalari per una EA-MPOC.
  - b) En el seguiment en els 6 mesos posteriors a l'ingrés hospitalari, els factors associats a una nova agudització observats en la nostra cohort han estat la PCR, la urea i els limfòcits (obtinguts en el moment de l'ingrés), així com també el tractament previ amb corticoides inhalats.
  - c) La mortalitat observada en la nostra cohort és similar a la referenciada, tot i observar taxes més baixes en el seguiment a curt plaç (mortalitat intrahospitalària i dels 6 mesos als 2 anys) probablement en relació a una menor gravetat de les aguditzacions de la MPOC al no incloure pacients amb ingrés a una UCI o necessitat de VMNI durant l'ingrés.
  - d) Els factors observats associats a mortalitat difereixen en funció del seguiment, amb importància de variables clíniques i funcionals a curt plaç (oxigenoteràpia domiciliar prèvia a l'ingrés, la pCO<sub>2</sub> en el moment de l'ingrés, la leucocitosi, i el test de marxa de 6 minuts), i variables associades a la gravetat i evolució de

la malaltia a llarg termini (FEV1, urea, i anys d'evolució de la MPOC). Altres variables, també referenciades en altres estudis han estat l'edat, els ingressos repetits, la comorbiditat associada (insuficiència cardíaca, cor pulmonale), la freqüència respiratòria, i la PCR a l'ingrés.

- e) Segons l'anàlisi multivariat ajustant per edat i BODE trobem com a marcador pronòstic als 10 anys el tractament amb corticoids inhalats, probablement en relació a la gravetat de la malaltia i a la duració de la mateixa.

En resum, en el nostre estudi hem comprovat l'etiologia vírica com a causa d'EA-MPOC. Cap factor clínic ni analític dels analitzats permet a priori fer-ne un diagnòstic etiològic. La fracció gamma del proteïnograma presenta una bona correlació amb el FEV1, relacionant-se amb la gravetat de la malaltia. En el seguiment a curt i llarg plaç dels pacients amb una EA-MPOC hem comprovat que el FEV1; el test de marxa de 6 minuts; l'índex BODE; l'oxigenoteràpia crònica domiciliària; i la pCO<sub>2</sub>, la PCR, la urea i la leucocitosi en el moment de l'ingrés es relacionen amb el pronòstic. En l'anàlisi multivariat a 10 anys de seguiment, el tractament amb corticoids inhalats es manté com a factor pronòstic de mortalitat.

## 6. Conclusions

## 7. BIBLIOGRAFIA

1. Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Arch Bronconeumol. 2012; 48 (Supl 1): 2-58.
2. Oswald NC, Medvei VC. Chronic bronchitis: the effect of cigarette-smoking. Lancet. 1955; 269: 843-844.
3. Anderson D, Ferris BG Jr. Role of tobacco smoking in the causation of chronic respiratory disease. N Engl J Med. 1962; 267: 787-794.
4. Lokke A, Lange P, Scharling H, Fabricius P, Vestbo J. Developing COPD: a 25 year follows study of the general population. Thorax. 2006; 61: 935-939.
5. Miravittles M, Soriano JB, Garcia-Rio F, Muñoz L, Duran-Tauleria E, Sanchez G, Sobradillo V, and Ancochea J. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. Thorax. 2009; 64: 863-868.
6. Encuesta Nacional de Salud 2011-2012. Disponible a: <http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuestaNac2011/NotaTecnica2011-12.pdf> [consulta el 19 d'agost 2016]
7. Soriano JB, Zielinski J, Price D. Screening for and early detection of chronic obstructive pulmonary disease. Lancet. 2009; 374: 721-732.
8. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in nonsmokers. Lancet. 2009; 374: 733-743.
9. Yin P, Jiang CO, Cheng KK, Lam TH, Miller MR et al. Passive smoking exposure and risk of COPD among adults in China: the Guangzhou Biobank Cohort Study. Lancet. 2007; 370: 751-757.
10. Hu G, Zhou Y, Tian J, Yao W, Li J, Li B, et al. Risk of COPD from exposure to biomass smoke: a metaanalysis. Chest. 2010; 138: 20-31.
11. Rodríguez E, Ferrer J, Martí S, Zock JP, Plana E, Morell F. Impact of occupational exposure on severity of COPD. Chest. 2008; 134: 1237-1243.
12. Menzes AMB, Hallal PC, Perez-Padilla R, Jardim JRB, Muiño A, Lopez MV, et al. Tuberculosis and airflow obstruction: evidence of the PALTINO study in Latin America. Eur Resp J. 2006; 30: 1180-1185.

## 7. Bibliografia

13. Peña VS, Miravittles M, Gabriel R, Jimenez-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: 981-989.
14. Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet*. 2007; 370: 765-773.
15. Bousquet J, Kiley J, Bateman ED, Viegi G, Cruz AA, Khaltayev N, et al. Prioritised research agenda for prevention and control of chronic respiratory disease. *Eur Respir J*. 2010; 36: 995-1001.
16. World Health Organization. Burden of COPD. Disponible a: <http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en/index.html> [consulta 29 de setembre de 2011].
17. Regidor E, Gutiérrez-Fisac JL, M. Patrón de mortalidad en España, 2008. Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, 2011. Disponible en: [http://www.msc.es/ca/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/mortalidad/docs/Patrones\\_de\\_Mortalidad\\_en\\_España\\_2008.pdf](http://www.msc.es/ca/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/mortalidad/docs/Patrones_de_Mortalidad_en_España_2008.pdf)
18. Plà director de les malalties de l'aparell respiratori. Generalitat de Catalunya. Disponible a: [http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir3560/aparespir\\_defin.pdf](http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir3560/aparespir_defin.pdf) [consulta 29 de setembre de 2011].
19. Izquierdo JL. The burden of COPD in Spain: results from the confronting COPD survey. *Respir Med*. 2003; 97: 61S-9S.
20. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, Fukuchi Y, Jenkins C, Rodriguez-Roisin R, van Weel C, Zielinski J; Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 176: 532-555
21. Vestbo J, Hurd SS, Agustí Ag et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Resp Crit Care Med*. 2013; 187: 347-65.

22. Fletcher C, Petro R. The natural history of chronic airflow obstruction. *BMJ* 1977; 1: 1645-8.
23. Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD, Yates JC, Agusti A, Bakke P, Calverley PM, Celli B, Coxson HO, Crim C, Lomas DA, MacNee W, Miller BE, Silverman EK, Tal-Singer R, Wouters E, Rennard SI; ECLIPSE Investigators. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. *N Engl J Med*. 2011; 365 (13):1184-92.
24. Agustí A. COPD a multicomponent disease: implications for management. *Respir Med* 2005; 99:670-682.
25. Agustí A, Calverley PM, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas DA, MacNee W, Miller BE, Rennard S, Silverman EK, Tal-Singer R, Wouters E, Yates JC, Vestbo J; Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) investigators. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 2010; 11: 122-136.
26. Schols AM. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *AJRCCM* 1998; 157: 1791-1797.
27. Ries AL, Kaplan RM, Limberg TM, Prewitt LM. Effects of pulmonary rehabilitation on physiologic and psychosocial outcomes in patients with COPD. *Ann Intern Med* 1995; 122: 823-832.
28. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, Pinto Plata V, Cabra HJ. 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.
29. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009; 33:1165-1185.
30. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, Payvandi N, Hansell AL. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest* 2005; 128: 2099-107.
31. Almagro P, López García F, Cabrera FJ, Montero L, Morchón D, Díez J, de la Iglesia F, Roca FB, Fernández-Ruiz M, Castiella J, Zubillaga E, Recio J, Soriano JB; Grupo EPOC de la Sociedad Española de Medicina Interna. Study of the comorbidities in



## 7. Bibliografia

- hospitalized patients due to decompensated chronic obstructive pulmonary disease attended in the Internal Medicine Services. ECCO Study. *Rev Clin Esp* 2010; 210: 101-8.
32. Garcia-Aymerich J, Gómez FP, Benet M, Farrero E, Basagaña X, Gayete À, Paré C, Freixa X, Ferrer J, Ferrer A, Roca J, Gáldiz JB, Sauleda J, Monsó E, Gea J, Barberà JA, Agustí À, Antó JM; PAC-COPD Study Group. Identification and prospective validation of clinically relevant chronic obstructive pulmonary disease (COPD) subtypes. *Thorax* 2011; 66: 430-7.
33. Wong AW, Gan WQ, Burns J, Sin DD, van Eeden SF. Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: influence of social factors in determining length of hospital stay and readmission rates. *Can Respir J* 2008; 15: 361-4.
34. Almagro P, Calbo E, Ochoa de Echagüen A, Barreiro B, Quintana S, Heredia JL, Garau J. Mortality after hospitalization for COPD. *Chest*. 2002; 121: 1441-8.
35. Schneider C, Bothner U, Jick SS, Meier CR. Chronic obstructive pulmonary disease and the risk of cardiovascular diseases. *Eur J Epidemiol* 2010; 25: 253-60.
36. de Torres JP, Marín JM, Casanova C, Cote C, Carrizo S, Cordoba-Lanus E, Baz-Dávila R, Zulueta JJ, Aguirre-Jaime A, Saetta M, Cosio MG, Celli BR. Lung Cancer in patients with COPD: Incidence and predicting factors. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184(8): 913-9
37. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, Yates JC, Vestbo J; TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 775-89.
38. Pozo-Rodríguez F, Alvarez CJ, Castro-Acosta A, Melero Moreno C, Capelastegui A, Esteban C, Hernández Carcereny C, López-Campos JL, Izquierdo Alonso JL, López Quílez A, Agustí A; por el Grupo AUDIPOC España. Clinical audit of patients admitted to hospital in Spain due to exacerbation of COPD (AUDIPOC study): method and organisation. *Arch Bronconeumol* 2010; 46: 349-57.

39. San Román Terán C, Guijarro Merino R, Gómez Huelgas R, Montero Ribas L, Grupo de trabajo de EPOC de la Sociedad Española de Medicina Interna. Epidemiología hospitalaria de la EPOC en España. *Rev Clin Esp*. 2007; 207 Supl 1: 3-7.
40. Almagro P, Cabrera FJ, Díez J, Boixeda R, Ortiz B, Murio C, Soriano JB, and Working Group on COPD of the Spanish Society of Internal Medicine. Comorbidities and short-term prognosis in patients hospitalized for acute exacerbation of COPD. The ESMI study. *Chest*. 2012; 142 (5): 1126-1133.
41. Han MK, Agustí 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: 598-604.
42. Garcia-Aymerich J, Agustí A, Barberà JA, Belda J, Ferreiro E, Ferrer A et al. La heterogeneidad fenotípica de la EPOC. *Arch Bronconeumol* 2009; 45: 129-38.
43. Gibson PG, Simpson JL. The overlap syndrome of asthma and COPD: What are its features and how important is it? *Thorax* 2009; 64: 728-735.
44. Casanova C, Cote C, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, Marín JM, Pinto-Plata V, et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 591-7.
45. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer T, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstruction pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 1128-38.
46. Mair G, Maclay J, Miler JJ, MacAllister D, Connell M, Murchison JT, et al. Airway dimensions in COPD: Relationship with clinical variables. *Respir Med* 2010; 104: 1683-90.
47. Medical Research Council Committee on research into chronic bronchitis: instruction for use on the questionnaire on respiratory symptoms. Devon: W.J. Holman, 1966.
48. Jones PW, Brusselle G, Dal Negro RW, Ferrer M, Kardos P, Levy ML, et al. Properties of the COPD assessment test in a cross-sectional European study. *Eur Respir J*. 2011; 38: 29-35.

## 7. Bibliografia

49. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T, en representació del Kansai COPD registry and research group in Japan. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest*. 2002; 121: 1434-40.
50. Esteban C, Quintana JM, Aburto M, Moraza J, Egurrola M, Pérez-Izquierdo J, et al. Impact of changes in physical activity on health-related quality of life among patients with COPD. *Eur Respir J*. 2010; 36: 292-300.
51. García-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Antó JM. Regular physical activity modifies smoking-related lung function decline and reduces risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 175: 458-63.
52. Waschki B, Kirsten A, Holz O, Müller KC, Meyer T, Watz H, et al. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD. *Chest*. 2011; 140: 331-342.
53. García-Aymerich J, Serra Pons I, Mannino DM, Maas AK, Miller DP, Davis KJ. Lung function impairment, COPD hospitalizations and subsequent mortality. *Thorax*. 2011; 66: 585-90.
54. Domingo-Salvany A, Lamarca R, Ferrer M, García-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: 680-685.
55. Hurst JR, Wedzicha JA. What is (and what not is) a COPD exacerbation: thoughts from the new GOLD guidelines. *Thorax* 2007; 62:198-9.
56. Tsoumakidou M, Siakafas NM. Novel insights into the aetiology and pathophysiology of increased airway inflammation during COPD exacerbations. *Respiratory Research* 2006; 7:80.
57. Hurst JR, Donaldson GC, Perera WR, Wilkinson TM, Bilello JA, Hagan GW, et al. Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:867-74.
58. Wedzicha JA and Donaldson GC. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Care* 2003; 48 (12): 1204-15.

59. Miravittles M, Guerrero T, Mayordomo S, Sánchez-Agudo L, Nicolau F, Segú JL; on behalf of the EOLO group. Factors associated with increased risk of exacerbation and hospital admission in a cohort of ambulatory COPD patients: a multiple logistic regression analysis. *Respiration*. 2000; 67: 495-501.
60. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Catalán Serra P and Román Sanchez P. Impacto de las exacerbaciones en la evolución de la EPOC. *Rev Clin Esp*. 2011; 211 (supl 2): 3-12.
61. O'Donnell DE and Parker CM. COPD exacerbations. *Pathophysiology*. Thorax. 2006; 61: 354-61.
62. Sapey E, Stockley A. COPD exacerbations: aetiology. *Thorax*. 2006; 61: 250-8.
63. Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, Romagnoli M, Casolari P, Caramori G, Fabbri LM, Johnston SL. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 173 (10): 1114-21.
64. Rizkallah J, Man SF, Sin DD. Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbation of COPD: a systematic review and metaanalysis. *Chest*. 2009; 135: 786-93.
65. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Catalán-Serra P. The frequent exacerbator. A new phenotype in COPD? Hot Topics. *Respir Med*. 2011; 6: 7-12.
66. Parker CM, Voduc N, Aaron SD, Webb KA, O'Donnell DE: Physiologic changes during symptom recovery from moderate exacerbation of COPD. *Eur Respir J*. 2005; 26: 420-8.
67. Perera WR, Hurst JR, Wilkinson TM, Sapsford RJ, Müllerova H, Donaldson GC, Wedzicha JA. Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation. *Eur Respir J*. 2007; 29 (3): 527-34.
68. Connors AF, Dawson NV, Thomas C, Harrel FE, Desbiens N, Fulkerson WJ et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996; 154: 959-67.
69. Soler N, Torres A, Ewig S, Gonzalez J, Celis R, El-Ebiary M, Hernandez C, Rodriguez-Rosin R. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic

## 7. Bibliografia

- obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 157: 1498-1505.
70. Sethi S. Management of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Infect Dis Clin Pract* 1998; 7: S300–S308.
71. Abe Y, Murphy TF, Sethi S, Faden HS, Dmochowski J, Harabuchi Y, Thanavala YM. Lymphocyte proliferative response to P6 of *Haemophilus influenzae* is associated with relative protection from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165 (7): 967-71.
72. Sethi S, Evans N, Grant BJ, Murphy TF. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2002; 347 (7): 465-71.
73. Murphy TF, Brauer AL, Grant BJ, Sethi S. *Moraxella catarrhalis* in chronic obstructive pulmonary disease: burden of disease and immune response. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 172 (2):195-9.
74. Miravittles M. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: when are bacteria important? *Eur Respir J.* 2002; 20 (Suppl 36): 9s-19s.
75. Monsó E, Ruiz J, Rosell A et al. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. A study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 152: 1316-1320.
76. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest.* 2000; 117 (6): 1638-45.
77. Sethi S, Muscarella K, Evans N, Klingman KL, Grant BJ, Murphy TF. Airway inflammation and etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest.* 2000; 118 (6): 1557-65.
78. Miravittles M, Espinosa C, Fernández-Laso E, Martos JA, Maldonado JA, Gallego M, et al. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. *Chest.* 1999; 116: 40-6.

79. Eller J, Ede A, Schaberg T, Niederman MS, Mauch H, Lode H. Infective exacerbations of chronic bronchitis. Relation between bacteriologic etiology and lung function. *Chest*. 1998; 113: 1542-8.
80. Monsó E, García-Aymerich J, Soler N, Farrero E, Félez MA, Antó JM, et al. Bacterial infection in exacerbated COPD with changes in sputum characteristics. *Epidemiol Infect*. 2003; 131: 799-804.
81. Fagon JY, Chastre J, Trouillet JL, Domart Y, Dombret MC, Bornet M, et al. Characterization of distal bronchial microflora during acute exacerbations of chronic bronchitis: use of the protected specimen brush technique in 54 mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis*. 1990; 142: 1004-8.
82. Almagro P, Romaní V, Rodríguez-Carballeira M, Cuchi E, Canales L, Blasco D, Heredia JL, Garau J. *Pseudomonas aeruginosa* in patients hospitalised for COPD exacerbation: a prospective study. *Eur Respir J*. 2009; 34 (5): 1072-8.
83. Murphy TF. *Pseudomonas aeruginosa* in adults with chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2009; 15 (2): 138-42.
84. Garcia-Vidal C, Almagro P, Romaní V, Rodríguez-Carballeira M, Cuchi E, Canales L, Blasco D, Heredia JL, Garau J. *Pseudomonas aeruginosa* in patients hospitalised for COPD exacerbation: a prospective study. *Eur Respir J*. 2009 Nov; 34(5):1072-8.
85. Donaldson GC, Seemungal T, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of environmental temperature on symptoms, lung function and mortality in COPD patients. *Eur Respir J* 1999; 13: 844-849.
86. Gump DW, Phillips CA, Forsyth BR, et al. Role of infection in chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis*. 1976; 113: 465-473.
87. Buscho RO, Saxtan D, Shultz PS, et al. Infections with viruses and *Mycoplasma pneumoniae* during exacerbations of chronic bronchitis. *J Infect Dis*. 1978; 137: 377-383.

## 7. Bibliografia

88. Smith CB, Golden C, Kanner R, et al. Association of viral and *Mycoplasma pneumoniae* infections with acute respiratory illness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1980; 121: 225–232.
89. Greenberg, SB, Allen, M, Wilson, J, et al Respiratory viral infections in adults with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162: 167-173.
90. Seemungal T, Harper-owen R, Bhowmik A, Moric I, Sanderson G, Message S, MacCallum P, Meade TW, Jeffries DJ, Johnston SL, and Wedzicha JA. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164 (9): 1618-1623.
91. Rhode G, Wiethage A, Borg I, Kauth M, Bauer TT, Gillissen A, Bufe A, Schultze-Werninghaus G. Respiratory viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring hospitalisation: a case-control study. *Thorax.* 2003; 58: 47-42.
92. White AJ, Gompertz S, Stockley RA. Chronic obstructive pulmonary disease. 6: The aetiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2003; 58 (1): 73-80.
93. Seemungal TA, Harper-Owen R, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Detection of rhinovirus in induced sputum at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2000; 16 (4): 677-83.
94. Hutchinson AF, Ghimire AK, Thompson MA, Black JK, Brand CA, Lowe AJ, Smallwood DM, Vlahos R, Bozinovski S, Brown GV, Anderson GP and Irving LB. A community-based, time-matched, case-control study of respiratory viruses and exacerbations of COPD. *Respir Med.* 2007; 101 (12): 2472-2481.
95. Gorse GJ, O'Connor TZ, Hall SL, Vitale JN, Nichol KL. Human coronavirus and acute respiratory illness in older adults with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Infectious Diseases.* 2009; 199: 847-857.

96. Hamelin ME, Cote S, Laforge J, Lampron N, Bourbeau J, Weiss K, Gilca R, De Serres G and Boivin G. Human Metapneumovirus infection in adults with community-acquired pneumonia and exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical Infectious Disease*. 2005; 41: 498-502.
97. Nichol KL, Baken L, Nelson A. Relation between influenza vaccination and outpatient visits, hospitalization and mortality in elderly persons with chronic lung disease. *Ann Intern Med*. 1999; 130: 397-403.
98. Tan WC, Xiang X, Qiu D, Ng TP, Lam SF, Hegele RG: Epidemiology of respiratory viruses in patients hospitalized with near-fatal asthma, acute exacerbations of asthma, or chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med*. 2003; 115: 272-277.
99. Monto AS. Epidemiology of viral respiratory infections. *Am J Med*. 2002; 112 Suppl 6A: 4S-12S.
100. Blasi F, Damato S, Cosentini R, et al. Chlamydia pneumoniae and chronic bronchitis: association with severity and bacterial clearance following treatment. *Thorax*. 2002; 57: 672-676.
101. Goh SK, Johan A, Cheong TH, Wang YT. A prospective study of infections with atypical pneumonia organisms in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Ann Acad Med Singapore*. 1999; 28: 476-80.
102. Blasi F, Legnani D, Lombardo VM, Negretto GG, Magliano E, Pozzoli R, Chiodo F, Fasoli A, and Allegra L. Chlamydia pneumoniae infection in acute exacerbations of COPD. *Eur Respir J*. 1993 6: 19-22.
103. Smith CB, Golden CA, Kanner RE, Renzetti AD Jr. Association of viral and Mycoplasma pneumoniae infections with acute respiratory illness in patients with chronic obstructive pulmonary diseases. *Am Rev Respir Dis*. 1980; 121 (2): 225-32.
104. Wilkinson, T, Hurst, J, Perera, W, et al Effect of interactions between lower airway bacterial and rhinoviral infection in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 2006; 129: 317-324.



## 7. Bibliografia

105. Sethi S. Coinfection in Exacerbations of COPD: A New Frontier. *Chest*. 2006; 129 (2): 223-224.
106. Adams SG, Melo J, Luther M, Anzueto A. Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of COPD. *Chest*. 2000; 117: 1345-52.
107. Miravittles M, Murio C, Guerrero T on behalf of the DAFNE Study Group. Factors associated with relapse after ambulatory treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. A prospective multicenter study in the community. *Eur Respir J*. 2001; 17: 928-33.
108. Hirschmann JV. Do bacteria cause exacerbations of COPD? *Chest*. 2000; 118: 193-203.
109. Murray PR, Washington JA. Microscopic and bacteriologic analysis of expectorated sputum. *Mayo Clin Proc*. 1975; 50 (6): 339-344.
110. Beckham JD, Cadena A, Lin J, Piedra PA, Glezen WP, Greenberg SB, RL Atmar. Respiratory viral infections in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Infection*. 2005; 50: 322-330.
111. The MIST (Management of influenza in the Southern Hemisphere Trialists) Study Group. Randomised Trial of efficacy and safety of inhaled zanamivir in treatment of influenza A and B virus infections. *Lancet*. 1998; 352: 1877-1881.
112. Balbi B, Bason C, Balleari E, Fiasella F, pesci A, Ghio R, Fabiano F. Increased bronchoalveolar granulocytes and granulocyte/macrophage colony-stimulating factor during exacerbations of chronic bronchitis. *Eur Respir J*. 1997; 10 (4): 846-50.
113. Hurst JR, Perera WR, Wilkinson TM, Donaldson GC, Wedzicha JA. Systemic and Upper and Lower Airway Inflammation at Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173 (1): 71-8.
114. Wedzicha JA, Seemungal TA, Maccallum PK, Paul EA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Meade TW. Acute exacerbations of chronic pulmonary disease

- are accompanied by elevations of plasma fibrinogen and serum IL-6 levels. *Thromb Haemost.* 2000; 84 (2): 210-215.
115. Koutsokera A, Stolz D, Loukides S, Kostikas K. Systemic biomarkers in exacerbation of COPD. *Chest.* 2012; 141 (2): 396-405.
116. Müller B, Morgenthaler N, Stolz D, et al. Circulating levels of copeptin, a novel biomarker, in lower respiratory tract infections. *Eur J Clin Invest.* 2007; 37 (2): 145-152.
117. Kythreotis P, Kokkini A, Avgeropoulou S et al. Plasma peptin and insulin-like growth factor I levels during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Plum Med.* 2009; 9: 11.
118. Stankiewicz W, Dabrowski MP, Chcialowski A, Pulsa T. Cellular and cytokine immunoregulation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma. *Mediators Inflamm.* 2002; 11 (5): 307-312.
119. Bafadhel M, Clark TW, Reid C, et al. Procalcitonin and C reactive protein in hospitalised adult patients with community acquired pneumonia, exacerbation of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Chest.* 2011; 139(6):1410-8.
120. Daniels JM, Schoorl M, Snijder D, et al. Procalcitonin vs C-reactive protein as a predictive markers of response to antibiotic therapy in acute exacerbations of COPD. *Chest.* 2010; 138 (5): 1108-1115.
121. Bircan A, Gokirmak M, Kilic O, Ozturk O, Akkaya A. C-reactive protein levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease: role of infection. *Med Princ Pract.* 2008; 17(3):202-8. doi: 10.1159/000117793. Epub 2008 Apr 10.
122. Bathoorn E, Liesker JJ, Postma DS, et al. Change in inflammation in out-patient COPD patients from stable phase to a subsequent exacerbation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2009; 4: 101-109.
123. Bozinovski S, Hutchinson A, Thompson M et al. Serum amyloid a is a biomarker of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 177 (3): 269-278.

## 7. Bibliografia

124. Quint JK, Donaldson GC, Goldring JJ, Baghai-Ravary R, Hurst JR, Wedzicha JA. Serum IP-10 as a biomarker of human rhinovirus infection at exacerbation of COPD. *Chest*. 2010; 137 (4): 812-822.
125. Kherad O, Kaiser L, Bridevaux PO et al. Upper viral respiratory infection, biomarkers and COPD exacerbations: associations with inflammatory biomarkers. *Chest*. 2010; 138 (4): 896-904.
126. Stolz D, Breidthardt T, Christ-Crain M, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the risk stratification of acute exacerbations of COPD. *Chest*. 2008; 133 (5): 1088-1094.
127. Stolz D, Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Leuppi J, Miedinger D, Bingisser R, Müller C, Struck J, Müller B, Tamm M. Copeptin, C-reactive protein, and procalcitonin as prognostic biomarkers in acute exacerbation of COPD. *Chest*. 2007; 131 (4): 1058-67.
128. Stolz D, Christ-Crain M, Morgenthaler NG, et al. Plasma pro-adrenomedullin but not plasma pro-endothelin predicts survival in exacerbations of COPD. *Chest*. 2008; 134 (2): 263-272.
129. Martins CS, Rodrigues MJ, Miranda VP, Nunes JP. Prognostic value of cardiac troponin I in patients with COPD acute exacerbation. *Neth J Med*. 2009; 67 (10): 341-349.
130. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*. 1987; 106 (2):196-204.
131. Celli BR, MacNee W. ATS Task Force: standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J*. 2004; 23 (6): 932-946.
132. Daubin C, Parienti JJ, Vabret A, et al. Procalcitonin levels in acute exacerbation of COPD admitted in ICU: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2008; 8: 145.

133. Stolz D, Christ-crain M, Bingisser R, et al. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD. A randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standar therapy. *Chest*. 2007; 131 (1): 9-19.
134. Soler N, Esperatti M, Ewig S, Huerta A, Agustí, C, Torres A. Sputum purulence-guided antibiotic use in hospitalised patients with exacerbations of COPD. *Eur Resp J*. 2012; 40 (6): 1344-53.
135. Girón R, Matesanz C, García-Río F et al. Nutritional state during COPD exacerbation: clinical and prognostic implications. *Ann Nutr Metab*. 2009; 54 (1): 52-58.
136. Brekke PH, Omland T, Holmedal SH, Smith P, Soyseth V. Troponin T elevation and long-term mortality after chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Eur Respir J*. 2008; 31 (3): 563-570.
137. McCrory DC, Brown C, Gelfand SE, Bach PB. Management of acute exacerbations of COPD: a summary and appraisal of published evidence. *Chest*. 2001; 119: 1190-209.
138. Wood-Baker RR, Gibson PG, Hannay M, Walters EH, Walters JAE. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database Syst Rev* 2005; 1: CD001288.
139. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, Collins D, Gross NJ, Light RW, Anderson P, Morgan NA. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary diseases. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med*. 1999; 340 (25): 1941-7.
140. Aaron SD, Vandemheen KL, Hebert P, Dales R, Stiell IG, Ahuja J, Dickinson G, Brison R, Rowe BH, Dreyer J, Yetisir E, Cass D, Wells G. Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2003; 348 (26): 2618-25.
141. Saint S, Bent S, Vittinghoff E, Grady D. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A meta-analysis. *JAMA*. 1995; 273: 957-960.

## 7. Bibliografia

142. Ram SFS, Rodríguez-Rosin R, Granados-Navarrete, Garcia-Aymerich J, Barnes NC. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; 2: CD004403.
143. Blasi F, Ewig S, Torres A, Huchon G. A review of guidelines for antibacterial use in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Pulm Pharmacol Ther*. 2006; 19 (5): 361-9.
144. Allegra L, Blasi F, Diano P, Cosentini R, Tarsia P, Confalonieri M, Dimakou K, Valenti V. Sputum color as a marker of acute bacterial exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2005; 99 (6): 742-7.
145. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Binqisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, Müller B. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet*. 2004; 363: (9409): 600-7.
146. Martínez FJ, Han MK, Flaherty K, Curtis J. Role of infection and antimicrobial therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2006; 4 (1): 101-24.
147. Miravittles M, Monsó E, Mensa J, Aguarón Pérez J, Barberán J, Bárcena Caamaño M et al. Tratamiento antimicrobiano de la agudización de EPOC: Documento de consenso 2007. *Arch Bronconeumol*. 2008; 44: 100-8.
148. Pérez-Trallero E, Marimón JM, González A, Ercibengoa M, Larruskain J. In vivo development of high-level fluoroquinolone resistance in *Streptococcus pneumoniae* in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Infect Dis*. 2005; 41 (4): 560-4.
149. Ram FS, Picot J, Lightowler J, Wedzicha JA. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; 3: CD004104.
150. Peces-Barba G, Barberà JA, Agustí A, Casanova C, Casas A, Izquierdo JL, et al. Guía clínica de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva

- crónica. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). Arch bronconeumol. 2008; 44: 271-81.
151. Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2006; (1): CD002733.
  152. Walters JA, Smith S, Poole P, Granger RH, Wood-Baker R. Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2010; (11): CD001390.
  153. Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, Muñoz J, Fernández A, Hernández M, et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. Thorax. 2006; 61: 189-95.
  154. Bonten MJM, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. NEJM. 2015; 372: 1114-1125.
  155. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, Decramer M; UPLIFT Study Investigators. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2008; 359 (15): 1543-54.
  156. Puhan MA, Gimeno-Santos E, Scharplatz M, Troosters T, Walters EH, Steurer J. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary diseases. Cochrane Database Syst Rev. 2011; (10): CD005305.
  157. Staykova T, Black PN, Chacko EE, Poole P. Prophylactic antibiotic therapy for chronic bronchitis. Cochrane Review. Published online: 21 jan 2009. DOI: 10.1002/14651858.CD004105.
  158. Sevilla-Sanchez D, Soy-Muner D, Soler-Porcar N. Utilidad de los macrólidos como antiinflamatorios en las enfermedades respiratorias. Arch Bronconeumol. 2010; 46: 244-54.
  159. Seemungal TAR, Wilkinson TMA, Hurst JR, Perera WR, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic

## 7. Bibliografia

- obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Resp Crit Care Med.* 2008; 178: 1139-47.
160. Pomares X, Montón C, Espasa M, Casabon J, Monsó E, Gallego M. Long-term azithromycin therapy in patients with severe COPD and repeated exacerbations. *Int J Chron Obst Dis.* 2011; 6: 449-56.
161. Albert RK, Connet J, Biley WC, Casaburi R, Cooper JAD, Criner GJ, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med.* 2011; 365: 689-98.
162. Miravittles M, Marin A, Monsó E, Vilà S, De la Roza C, Hervás R et al. Efficacy of moxifloxacin in the treatment of bronchial colonization in COPD. *Eur Respir J.* 2009; 34: 1066-71.
163. Sethi S, Jones PW, Theron MS, Miravittles M, Rubinstein E, Wedzicha JA, et al. Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Respir Res.* 2010; 11: 10.
164. Vendrell M, De Garcia J, Oliveira C, Martinez MA, Girón R, Máiz L, et al. Diagnóstico y tratamiento de las bronquiectasias. *Arch Bronconeumol.* 2008; 44: 629-40.
165. Donaldson GC, Seemungal TAR, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstruction pulmonary disease. *Thorax.* 2002; 57: 847-52.
166. Cote CG, Dordelly LJ, and Celli B. Impact of COPD exacerbations on patient-centered outcomes. *Chest.* 2007; 131: 696-704.
167. Puhan MA, Scharplatz M, Troosters T et al. Respiratory rehabilitation after acute exacerbation of COPD may reduce risk for readmissions and mortality: a systemic review. *Respir Res.* 2005; 6: 54.
168. Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Resp Crit Care Med.* 2000; 161 (5): 1608-13.

169. Donaldson GC, Seemungal TA, Patel IS, Bhowmik A, Wilkinson TM, Hurst JR, Maccallum PK, Wedzicha JA. Airway and systemic inflammation and decline in lung function in patients with COPD. *Chest*. 2005; 128 (4): 1995-2004.
170. Wilkinson TM, Donaldson GC, Johnston SL, Openshaw PJ, Wedzicha JA. Respiratory syncytial virus, airway inflammation, and FEV1 decline in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006. 15; 173 (8): 871-6.
171. Aaron SD, Vandemheen KL, Clinch JJ, Ahuja J, Brison RJ, Dickinson G, et al. Measurement of short-term changes in dyspnea and disease-specific quality of life following an acute COPD exacerbation. *Chest*. 2002; 121: 688-96.
172. Seemungal TAR, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1418-22.
173. Miravittles M, Ferrer M, Pont A, Zalacain R, Álvarez-Sala JL, Masa F, et al. Effect of exacerbations on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a 2 year follow up study. *Thorax* 2004; 59: 387-95.
174. Spencer S, Jones PW. Time course of recovery of health status following an infective exacerbation of chronic bronchitis. *Thorax*. 2003; 58: 589-93.
175. Bourbeau J, Ford G, Zackon H, Pinsky N, Lee J, Ruberto G. Impact on patients' health status following early identification of a COPD exacerbation. *Eur Respir J*. 2007; 30 (5): 907-13.
176. Esteban C, Quintana JM, Moraza J, Aburto M, Egurrola M, España PP, et al. Impact of hospitalisations for exacerbations of COPD on health-related quality of life. *Respir Med*. 2009; 103: 1201-8.
177. Fan SF, Curtis JR, Tu SP, McDonnell MB, Fihn SD. Using quality of life to predict hospitalizations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. 2002; 122: 429-36.



## 7. Bibliografia

178. Spencer S, Calverley PM, burge PS, Jones PW. Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in COPD. *Eur Resp J.* 2004; 23: 698-702.
179. Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ, Hubbar RB, Wedzicha JA. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Chest.* 2010; 137: 1091-7.
180. 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. *Endocrin.* 2010; 38: 76-82.
181. Hopkinson NS, Tennant RC, dayer MJ, Swallow EB, Hansel TT, Moxham J, et al. A prospective study of decline in fat free mass and skeletal muscle strength in chronic obstructive pulmonary disease. *Resp Res.* 2007; 8: 25.
182. Soler-Cataluña JJ, Rodríguez-Rosin R. Frequent chronic obstructive pulmonary disease exacerbators. How much real, how much fictitious?. *COPD.* 2010; 7: 276-284.
183. Hurst JR, Donaldson GC, Quint JK, Goldring JJP, Baghai Ravary R, Wedzicha J. Temporal clustering of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 179: 396-74.
184. Soler-Catalunya JJ, Martínez-Garcia MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2005; 60: 925-931.
185. García-Aymerich J, Monsó E, Marrades RM, Escarrabill J, Félez MA, Sunyer J, et al. Risk factors for hospitalization for a chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164: 1002-7.
186. Groenewegen K, Schols A, Wouters E. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest.* 2003; 124: 459-67.
187. Mushlin AI, Black ER, Connolly CA, Buonaccorso KM, Eberly SW. The necessary length of hospital stay for chronic pulmonary disease. *JAMA.* 1991; 226 (1): 80-3.

188. Villalta J, Sequeira E, Cereijo AC, Sisó A, de la Sierra A. Factors predicting a short length of stay for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Med Clin (Barc)*. 2005; 124 (17): 648-50.
189. Tsimogianni AM, Papiris SA, Stathopoulos GT, Manali ED, Roussos C, Kotanidou A. Predictors of outcome after exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *J Gen Intern Med*. 2009; 24 (9): 1043-8.
190. Steer J, Norman EM, Afolabi OA, Gibson GJ, Bourke SC. Dyspnoea severity and pneumonia as predictors of in-hospital mortality and early readmission in acute exacerbations of COPD. *Thorax*. 2012; 67 (2): 117-21.
191. Mac Ghan R, Radeliff T, Fish R, Sutherland TR, Welsh C, Make B. Predictors of rehospitalization and death after a severe exacerbation of COPD. *Chest*. 2007; 132: 1748-55.
192. Wong AW, Gan WQ, Burns J, Sin DD, van Beden SF. Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Influence of social factors in determining length of hospital stay and readmission rate. *Can Respir J*. 2008; 15: 361-4.
193. Cao Z, Ong KC, Eng P, Tan WC, Ng TP. Frequent hospital readmissions for acute exacerbation of COPD and their associated factors. *Respirology*. 2006; 11: 188-95.
194. Almagro P, Barreiro B, Ochoa de Echaguen A, Quintana S, Rodríguez Carballeira M, Heredia JL et al. Risk factors for hospital readmission in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 2006; 73: 311-7.
195. Garcia-Aymerich J, Farrero E, Félez MA, Izquierdo J, Marrades RM, Antó JM; Estudi dels Factors de Risc d'Agudització de la MPOC investigators. Risk factors of readmission to hospital for a COPD exacerbation: a prospective study. *Thorax*. 2003; 58 (2): 100-5.
196. Vega Reyes JA, Montero Perez-Barquero M, Sanchez Guijo P. Factores pronósticos de reingreso en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Medicina Clínica*. 2004; 122: 293-7.

## 7. Bibliografia

197. Chen Y, Li Q, Johansen H. Age and sex variations in hospital readmissions for COPD associated with overall and cardiac comorbidity. *Inter Tuberc Lung Dis.* 2009; 13: 349-9.
198. Lau AC, Yam LY, Pool B. Hospital re-admission in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 2001; 95: 876-84.
199. Sin DD, Tu IV. Inhaled corticosteroids and the risk of mortality and readmission in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164: 580-4.
200. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, 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.
201. Esteban C, Quintana JM, Aburto M, Moraza J, Egurrola M, España PP, Pérez-Izquierdo J, Capelastegui A. Predictors of mortality in patients with stable COPD. *J Gen Intern Med.* 2008;23 (11): 1829-34.
202. Marin JM, Carrizo SJ, Casanova C, et al. Prediction of risk of COPD exacerbation by BODE index. *Respir Med.* 2009; 103: 373-8.
203. World Health. *World Health Report.* Geneva: World Health Organization, 2000.
204. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, Mathers CD, Hansell AL, Held LS, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J.* 2006; 27: 397-412.
205. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, Payvandi N, Hansell AL. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest.* 2005; 128: 2099-107.
206. Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation.* 2003; 107: 1514-9.
207. Soriano JB, Almagro P, Sauleda Roig J. Causas de mortalidad en la EPOC. *Arch bronconeumol.* 2009; 45 (Supl 4): 8-13.

208. Solanes I, Casan P, Sangenis M, Calaf N, Giraldo B, Guell R. Factores de riesgo de mortalidad en la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2007; 43: 445-9.
209. Cote CG, Pinto-Plata V, Kasprzyk K, Dordelly LJ, Celli BR. The 6-min walk distance, peak oxygen uptake, and mortality in COPD. *Chest*. 2007; 132: 1778-85.
210. Jones RC, Donaldson GC, Chavannes NH, Kida K, Dickson-Spillmann M, Harding S, Wedzicha JA, Price D, Hyland ME. Derivation and validation of a composite index of severity in chronic obstructive pulmonary disease: the DOSE Index. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009. 15; 180 (12): 1189-95.
211. Puhan MA, García-Aymerich J, Frey, ter Riet G, Antó JM, Agustí AG, et al. Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive lung disease: the update BODE index and the ADO index. *Lancet*. 2009; 374: 704-711.
212. Motegi T, Jones RC, Ishii T, Hattori K, Kusunoki Y, Furutate R, Yamada K, Gemma A, Kida K. A comparison of three multidimensional indices of COPD severity as predictors of future exacerbations. *Int J COPD*. 2013; 8: 259-271.
213. Seemungal TA, Hurst JR, Wedzicha JA. Exacerbation rate, health status and mortality in COPD--a review of potential interventions. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2009; 4: 203-23.
214. Snow V, Lascher S, Mottur-Pilson C. The evidence base for management of acute exacerbations of COPD – clinical practice guideline, part 1. *Chest*. 2001; 119: 1185-1189.
215. Roche N, Zureik M, Soussan S, Neukirch F, Perrotin D and the Urgence BPCO (COPD Emergency) Scientific Committee and investigators. Predictors of outcomes in COPD exacerbationm cases presenting to the emergency department. *Eur Resp J*. 23008; 32: 953-961.
216. Fuso L, Incalzi RA, Pistelli R, et al. Predicting mortality of patients hospitalized for acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med*. 1995; 98: 272-7.

## 7. Bibliografia

217. Sanjaume M, Almagro P, Rodríguez-Carballeira M, Barreiro B, heredia JL, garau J. Mortalidad posthospitalària en pacientes reingresadores por EPOC. Rev Clin Esp. 2009; 209: 364-70.
218. Ranieri P, Bianchetti A, Margiotta A, Virgillo A, Clini EM, Trabucchi M. Predictors of 6-month mortality in elderly patients with mild chronic obstructive pulmonary disease discharged from a medical ward after acute nonacidotic exacerbation. J Am Geriatr Soc. 2008; 56: 909-13.
219. Chatila WM, Thomashow BM, Minai OA, criner GJ, Make BJ, Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. Proc Am Thorac Soc. 2008; 5: 549-55.
220. Sánchez- Marteles M, Molina Medina A, Bermejo Saiz E, Ruiz Laiglesia F, Nieto Rodriguez JA, Pérez-Calvo JI. Prognostic value of NT-porBNP in chornic pulmonary disease exacerbation. Medicina Clínica. 2010; 135 (10): 441-446.
221. Hoisteh AD, Neukamm A, Karlsson BD, Omland T, Brekke PH, Soyseth V. Elevated high-sensivity cardiac troponin T is associated with increased mortality after acute ecarebation of chornic obstructive pulmonary disease. Thorax. 2011; 66: 775-781.
222. Chang CL, Robinson SC, Mills GD, Sullivan GD, Karalus NC, MacLachlan JD, Hancox RJ. Biochemical markers of cardiac dysfunction predict mortality in acute exacerbations of COPD. Thorax. 2011; 66: 764-768.
223. Almagro P, Salvadó M, Garcia-Vidal C, Rodriguez-Caballeira M, Delgado M, Barreiro B, Heredia JL, Soriano JB. Recent improvement in long-term survival after a COPD hospitalisation. Thorax. 2010; 65: 298-302.
224. Mortensen EM, Copeland LA, Pugh MJV, Restrepo MI, de Molina RM, Nakashima B, Anzueto A. Impact of statins and ACE inhibitors on mortality after COPD exacerbations. Respiratory Research. 2009; 10:45.
225. Baker EH, Janaway CH, Philips BJ, Brennan AL, Baines DL, Wood DM, et al. Hyperglycaemia is associated with poor outcomes in patients admitted to hospital with acute exacerbations of chornic obstructive pulmonary disease. Thorax. 2006; 61: 284-9.

226. Wildman MJ, Harrison DA, Welch CA, Sanderson C. A new measure of acute physiological derangement for patients with exacerbations of chronic obstructive airways disease: the COPD and Asthma Physiology Score. *Respir med.* 2007; 101: 1994-2002.
227. Bartziokas K, Papaioannou AI, Loukides S, papadopoulos A, Haniotou A, Papiris S, Kostikas K. Serum uric acid on copd exacerbation as predictor of mortality and future exacerbations. *Eur Resp J.* 2013; *J erj02092-2012; published ahead of print 2013, doi:10.1183/09031936.00209212.*
228. Farah R, Khamisy-Farah R, Arraf Z, Jacobson L, Makhoul N. Hypophosphatemia as a prognostic value in acute exacerbation of COPD. *Clin Respir J.* 2013 May 9. doi: 10.1111/crj.12027.
229. Terzano C, Conti V, Di Stefano F, Petroianni A, Ceccarelli D, Graziani E, Mariotta S, Ricci A, Vitarelli A, Puglisi G, De Vito C, Villari P, Allegra L. Comorbidity, Hospitalization, and Mortality in COPD: results from a Longitudinal Study. *Lung.* 2010; 188: 321-329.
230. Chang CL, Sullivan GD, Karalus NC, Mills GD, McLachlan JD, Hancox J. Predicting early mortality in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease using the CURB65 score. *Respirology.* 2011; 16: 146-151.
231. Assimwe AC, Brims FJH, Andrews NP, Prytherc DR, Higgins BR, Kilburn SA, Chauhan AJ. Routine laboratory tests can predict in-hospital mortality in acute exacerbations of COPD. *Lung.* 2011; 189: 225-232.
232. Almagro P, Soriano J, Cabrera F, Boixeda R, Alonso M, Barreiro B, et al. Short- and medium-term prognosis in patients hospitalized for COPD exacerbation: The CODEX index. *Chest.* 2013 Sep 26. doi: 10.1378/chest.13-1328.
233. Hardie JA, Buist AS, Vollmer WM, Ellingsen I, Bakke PS, Morkve O. Risk of overdiagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. *Eur Res J.* 2002; 20: 1117-22.

## 7. Bibliografia

234. Woodruff PG, Barr G, Bleecker E, Christenson SA, Couper D, Curtis JL, Gouskova NA, Hansel NN, Hoffman EA, Kanner RE, Kleerup E, Lazarus SC, Martínez FJ, III RP, Rennard S, Tashkin DP and Han MK. Clinical significance of symptoms in smokers with preserved pulmonary function. *NEJM*. 2016; 374:1811-21.
235. Informe de vigilància de la gripa en España. Temporada 2005-2006. Disponible a: [http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/Informe\\_gripe\\_temporada\\_2005-2006.pdf](http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/Informe_gripe_temporada_2005-2006.pdf) [consulta el 19 d'agost de 2016].
236. Informe de vigilància de la gripa en España. Temporada 2006-2007. Disponible a: [http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/Vigilancia\\_de\\_gripe\\_Informe\\_de\\_Temporada\\_2006-2007.pdf](http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/Vigilancia_de_gripe_Informe_de_Temporada_2006-2007.pdf) [consulta 19 d'agost 2016].
237. Escarrabill J, Torrente E, Esquinas C, Hernández C, Monsó E, Freixas M, Almagro P, Tresseras R, en nombre del equipo del Plan Director de las Enfermedades del Aparato Respiratorio (PDMAR) y del grupo colaborador del proyecto MAG-1. *Arch bronconemol*. 2015; 51 (10): 483-9.
238. Microbiological study of patients hospitalized for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AE-COPD) and the usefulness of analytical and clinical parameters in its identification (VIRAE study). Boixeda R, Rabella N, Sauca G, Delgado M, Martínez-Costa X, Mauri M, Vicente V, Palomera E, Serra-Prat M, Capdevila JA. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012;7:327-35.
239. Anthonisen NR. Bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2002; 347: 526-7.
240. Boixeda R, Almagro P, Díez-Manglano J, et al. Bacterial flora in the sputum and comorbidity in patients with acute exacerbations of COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2015;10:2581-2591. doi:10.2147/COPD.S88702.

241. Ko FW, Ip M, Chan PK, Fok JP, Chan MC, Ngai JC, Chan DP, Hui DS. A 1-year prospective study of the infectious etiology in patients hospitalized with acute exacerbations of COPD. *Chest* 2007; 131: 44-52.
242. Ko FW, Ip M, Chan PK, Chan MC, To KW, Ng SS, Chau SS, Tang JW, Hui DS. Viral etiology of acute exacerbations of COPD in Hong Kong. *Chest* 2007; 132: 900-8.
243. Mohan A, Chandra S, Agarwal D, Guleria R, Broor S, Gaur B, Pandey RM. Prevalence of viral infection detected by PCR and RT-PCR in patients with acute exacerbation of COPD: A systematic review. *Respirology*. 2010. 15 (3): 536-542.
244. Uyeki TM, Prasad R, Vukotich C, et al. Low sensitivity of rapid diagnostic test for influenza. *Clin Infect Dis*. 2009;48(9):e89–e92.
245. Vogel AB, Haasbach E, Reiling SJ, Droebner K, Klingel K and Planz O. Highly Pathogenic Influenza Virus Infection of the Thymus Interferes with T Lymphocyte Development. *The Journal of Immunology*. 2010; 185 (8): 4824-4834.
246. Barnes PJ et al. *American J Resp Crit Care Med*. 2006; 174:6-14
247. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, Mistry V, Reid C, Haldar P, McCormick M, Haldar K, Keadze T, Duvoix A, Lindblad K, Patel H, Rugman P, Dodson P, Jenkins M, Saunders M, Newbold P, Green RH, Venge P, Lomas DA, Barer MR, Johnston SL, Pavord ID, and Brightling CE. Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Identification of Biologic Clusters and Their Biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 184: 662–671.
248. Gao P, Zhang J, He X, Hao Y, Wang K, Gibson PG. Sputum Inflammatory Cell-Based Classification of Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *PLoS ONE*. 2013; 8 (5): e57678. doi:10.1371/journal.pone.0057678
249. Coelho LM, Salluh JI, Soares M, Bozza FA, Verdeal JC, Castro-Faria-Neto HC, Lapa e Silva JR, Bozza PT, Póvoa P. Patterns of c-reactive protein RATIO response in severe community-acquired pneumonia: a cohort study. *Crit Care*. 2012;16(2):R53.



## 7. Bibliografia

250. Ruiz-González A, Falguera M, Porcel JM, Martínez-Alonso M, Cabezas P, Geijo P, Boixeda R, Dueñas C, Armengou A, Capdevila JA, Serrano R. C-reactive protein for discriminating treatment failure from slow responding pneumonia. *Eur J Intern Med.* 2010;21(6):548-52.
251. Christ-Crain M, Müller B. Procalcitonin in bacterial infections--hype, hope, more or less? *Swiss Med Wkly.* 2005 Aug 6;135(31-32):451-60.
252. Christ-Crain M, Müller B. Biomarkers in respiratory tract infections: diagnostic guides to antibiotic prescription, prognostic markers and mediators. *European Respiratory Journal.* 2007; 30: 556-573.
253. Schneider HG, Lam QT. Procalcitonin for the clinical laboratory: a review. *Pathology.* 2007;39(4):383-90.
254. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Müller C, Miedinger D, Huber PR, Zimmerli W, Harbarth S, Tamm M, Müller B. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 174(1):84-93.
255. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, Falconnier C, Wolbers M, Widmer I, Neidert S, Fricker T, Blum C, Schild U, Regez K, Schoenenberger R, Henzen C, Bregenzer T, Hoess C, Krause M, Bucher HC, Zimmerli W, Mueller B; ProHOSP Study Group. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA.* 2009;302(10):1059-66.
256. O'Keeffe S, Gzel A, Drury R, Cullina M, Greally J, Finnegan P. Immunologic G subclasses and spirometry in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1991; 4: 932-6.
257. Hamulus DL, Young RM, meter JB, et al. Hypogammaglobulinemia in asthmatic patients. *Ann Aller.* 1992; 68: 472-481.
258. Popa V. airway obstruction in adults with recurrent respiratory infections and IgG deficiency. *Chest* 1994; 105: 1066-1072.].

259. Stanley PJ, Corbo G and Cole PJ. Serum IgG subclasses in chronic and recurrent respiratory infections. *Clin Exp Immunol* 1984; 58: 703-708.
260. Batlle M, Ribera JM, Oriol A, Rodríguez LI, Cirauqui B, Xicoy B, Grau J, Feliu J, Flores A and Millá F. Pneumonias in patients with chronic lymphocytic leukemia. Study of 30 episodes. *Med Clin* 2001; 116: 738-740.
261. De la Torre MC, Palomera E, Serra-Prat M, Güell E, Yébenes JC, Bermejo\_martin JF, Almirall J. IgG2 as an independent risk factor for mortality in patients with community-acquired pneumonia. *J Crit Care*. 2016; 35: 115-119. doi: 10.1016/j.jcrc.2016.05.005.
262. Cowan J, Gaudet L, Mulpuru S, Corrales-Medina V, Hawken S, Cameron C, Aaron SD and Cameron DW. A retrospective longitudinal within-subject risk interval analysis of immunoglobulin treatment for recurrent acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS ONE* 10 (11):e0142205. Doi:10.1371/journal.pone.0142205.
263. Gordon CL, Johnson PDR, Permezel M et al. Association between severe pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection and immunoglobulin G2 subclass deficiency. *CID* 2010; 50: 672-678.
264. Hoogendoorn M, Hoogenveen RT, Rutten-van Mólken MP, Vestbo J, Feenstra TL. Case fatality of COPD exacerbations: a meta-analysis and statistical modelling approach. *Eur Resp J*. 2011; 37: 508-515.
265. Soriano JB, Lamprecht B, Ramírez AS, Martínez-Camblor P, Kaiser B, Alfageme I, et al. Mortality prediction in chronic obstructive pulmonary disease comparing the GOLD 2007 and 2011 staging Systems: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Respi Med*. 2015; 3: 443-50.
266. Dahl M, Vestbo J, Lange P, Bojesen S, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard. C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 175: 250-5.

## 7. Bibliografia



## **ANNEXES**

- I. Fulls d'informació per al pacient**
- II. Full de consentiment per escrit**
- III. Full de resolució del Comitè d'Ètica del CSDM**
- IV. QRD (quadern de recollida de dades).**
- V. Publicacions i comunicacions derivades del treball de tesi.**

## I. Fulls d'informació per al pacient

### FULL D'INFORMACIÓ PER AL PACIENT

#### CONSORCI SANITARI DEL MARESME

Les infeccions respiratòries són la causa de descompensació més freqüent de la malaltia pulmonar obstructiva crònica i també la causa més freqüent d'hospitalització per aquesta malaltia. Malauradament, poc es coneix dels agents causals d'aquestes infeccions, i especialment dels virus que causen les descompensacions al nostre medi.

A l'Hospital de Mataró estem duent a terme un estudi per a determinar la freqüència, causa i distribució estacional de la infecció respiratòria en pacients hospitalitzats amb exacerbació aguda de la malaltia pulmonar obstructiva crònica, i estudiem particularment els virus que causen aquestes infeccions. D'aquesta manera podrem conèixer els factors predisposants per aquestes infeccions i l'evolució de la malaltia segons el tipus d'infecció.

Aquest estudi anomenat "**ESTUDI CLÍNIC DE LA IMPORTANCIA DE LA INFECCIÓ VÍRICA EN LA EXCERBACIÓ AGUDA DE LA MALALTIA OBSTRUCTIVA PULMONAR CRÒNICA AMB EMFÀSI EN REDUIR AMB SEGURETAT L'ÚS D'ANTIBIÒTICS**", està finançat per la **Fundació de la Marató de TV3** i aprovat pel Comitè d'Ètica i Investigació Clínica de l'hospital. L'estudi és bàsicament observacional i els estudis diagnòstics i el tractament que vostè rebrà serà el dictaminat pels seus metges i l'habitual en la pràctica clínica diària per al tractament de la seva malaltia.

Se li demana la seva participació **voluntària** i **anònima** per a la recollida d'una mostra de moc nasofaringi i de sèrum per estudis microbiològics. Degut a que interessa particularment conèixer la resposta als antibiòtics i l'impacte sobre la seva qualitat de vida li demanem també la seva participació en les enquestes de seguiment del protocol que inclou la pràctica de una visita de control al mes amb espirometria (proves funcionals respiratòries). El seguiment previst serà de 6 mesos (controls durant l'hospitalització, al mes, 2on, 3er. i 6è. mesos)

La seva participació es molt important ja que la identificació dels factors predisposants per infeccions per a diferents organismes causals portaria a una més ràpida identificació dels casos i amb conseqüència a un ús més racional de les proves diagnòstiques, disminuint l'ús d'antibiòtics.

Pot fer les preguntes que cregui necessàries ara a l'investigador al càrrec o durant el desenvolupament de l'estudi al telèfon 937417700 (ext 1241). Investigador principal: Dr. Josep Anton Capdevila. Servei de Medicina interna. Hospital de Mataró.

## II. Full de consentiment per escrit

### CONSENTIMENT INFORMAT

**Jo, (nom i cognoms) ....., en qualitat de (pacient o indicar tipus de familiar)....., després d'haver llegit el full d'informació que se m'ha entregat en relació a l'ESTUDI CLÍNIC DE LA IMPORTANCIA DE LA INFECCIÓ VÍRICA EN LA EXACERBACIÓ AGUDA DE LA MALALTIA OBSTRUCTIVA PULMONAR CRÒNICA AMB ÈMFASI EN REDUIR AMB SEGURETAT L'ÚS D'ANTIBIÒTICS i fer les preguntes aclaridores al respecte. Estic d'acord en participar i dono lliurement la meva conformitat per a participar en aquest estudi i que les meves dades puguin ser utilitzades per a la investigació clínica.**

Comprenc que la meva participació és voluntària.

Comprenc que puc retirar-me de l'estudi:

1. Quan vulgui
2. Sense donar explicacions
3. Sense que això repercuteixi a les meves cures mèdiques

Firma del pacient o familiar

Firma de l'Investigador

DNI:

Nº col·legiat

A....., el ..... de ..... de 200...

### III. Full de resolució del Comitè d'Ètica del CSDM



**HOSPITAL DE MATARÓ**  
CONSORCI SANITARI DEL MARESME

#### INFORME DEL COMITÈ ÈTIC D'INVESTIGACIÓ CLÍNICA

El Dr. **ALBERT VERDAGUER MUNUJOS**, President del Comitè Ètic d'Investigació Clínica de l'Hospital de Mataró, Consorci Sanitari del Maresme

#### CERTIFICA

Que aquest Comitè ha avaluat la proposta presentada per la Dra. Beatriz Rosón, per tal que sigui realitzat en el nostre centre el següent estudi:

**Estudi clínic de la importància de la infecció vírica en l'exacerbació aguda de la malaltia obstructiva pulmonar crònica amb èmfasi en reduir amb seguretat l'ús d'antibiòtics.**

i considera que:

Es compleixen els requisits necessaris d'idoneïtat del protocol en relació amb els objectius de l'estudi i estan justificats els riscos i molèsties previsibles per al subjecte.

La capacitat de l'investigador i els mitjans disponibles són apropiats per a dur a terme l'estudi.

I que aquest Comitè accepta que aquest estudi sigui realitzat a l'Hospital de Mataró, Consorci Sanitari del Maresme per la **Dra. Beatriz Rosón** com a Investigadora Principal.

Ho firmo a Mataró a 16 de març de 2004

Firmat:

Dr. Albert Verdaguer  
President CEIC



**IV. QRD (quadern de recollida de dades).**

**ESTUDI CLÍNIC DE LA IMPORTANCIA DE LA  
INFECCIÓ VÍRICA EN LA EXACERBACIÓ  
AGUDA DE LA MALALTIA PULMONAR  
OBSTRUCTIVA CRÒNICA**

Codi: Vir-AE

**Versió 1.1.**

**Data de creació: 03/02/2005 13:19**

**Data última versió: 05/09/aa 01:18**

<b>HISTÒRIA CLÍNICA N°:</b>	!_!_!_!_!_!_!
<b>DATA INGRÉS:(DD/MM/AA)</b>	!_!_!/!_!_!/!_!_!
<b>SERVEI INGRÉS INICIAL:</b>	!_!_!

## 8. Annexes

### I. CRITERIS D'EXCLUSIÓ (s'ha de respondre NO En totes les casilles)

	SI	NO
COMORBIDITAT PULMONAR que pot explicar la insuficiència respiratòria (pneumònia, TEP, càncer, tuberculosi)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CONDICIÓ EXTRAPULMONAR que pot explicar la insuficiència respiratòria aguda ( insuficiència cardíaca congestiva, càncer)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PACIENTS AMB IMMUNODEPRESSIÓ PROFONA (SIDA, trasplantament, càncer en tractament quimioteràpic en els últims 12 mesos).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
NECESSITAT DE VM O INGRÉS A UCI per a l'episodi actual.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
INGRES HOSPITALARI EN ELS 30 dies previs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PROCEDENT DE RESIDÈNCIA DE LLARGA ESTADA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ESTADI TERMINAL (WHO=4)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
INCLÒS PREVIAMENT.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### CRITERIS D'INCLUSIÓ(s'ha de respondre SI en totes les casilles)

	SI	NO
MPOC MODERADA SEVERA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MAJOR DE 18 ANYS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
EXACERBACIÓ AGUDA GREU	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CONSENTIMENT INFORMAT PER ESCRIT	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ABSÈNCIA DE CRITERIS D'EXCLUSIÓ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### II. CRITERIS DE GRAVETAT DE LA EXACERBACIÓ (S'ha de complir 1 criteri com a mínim)

INSUF. RESPIRATÒRIA*	1.NO	2.SI	!__!
CIANOSIS INTENSA	1.NO	2.SI	!__!
ALTERACIÓ DEL NIVELL DE CONSCIÈNCIA	1.NO	2.SI	!__!
EMPITJORAMENT IMPORTANT DE LA DISPNEA BASAL*	1.NO	2.SI	!__!
US DE MUSC ACCESÒRIA, RESP PARADÒJICA, CLAUD MUSC	1.NO	2.SI	!__!
NECESSITAT DE BRONCODILATADORS ABANS DE 4 HORES	1.NO	2.SI	!__!
PHa <7.35	1.NO	2.SI	!__!
EMPITJORAMENT DE LA HIPOXÈMIA O HIPERCÀPNIA*	1.NO	2.SI	!__!
<b>NUMERO DE CRITERIS DE GRAVETAT</b>			!__!

**DIA 0****II. CARACTERISTIQUES BASALS**PATOLOGIA DE BASE

HIPERTENSIÓ:	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	INSUF. CARD. ESQ	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
DIABETIS:	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	OBESITAT	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
DISLIPÈMIA	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	SAHS	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
CARD. ISQUÈMICA	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	NEOPLASIA	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
ALTRA CARDIOPAT	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>			
COR PULMONALE	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>			

**ANYS DE DIAGNÒSTIC DE MPOC**

!\_\_!\_\_!

**Nº DE PATOLOGIES DE BASE**

!\_\_!

DISPNEA BASAL\*

!\_\_!

ANTECEDENTS EPIDEMIO LòGICS

## ANTECEDENTS LABORALS

1.NO 2.SI

!\_\_!

(especifiqueu.....)

## FUMADOR

1.NO 2.SI 3. EXFUMADOR\*

!\_\_!

Nº cigarretes/dia ----- !\_\_!\_\_!

ANYS QUE HA FUMAT !\_\_!\_\_!

PAQUETS ANY !\_\_!\_\_!

ANYS QUE NO FUMA (exfum)!\_\_!\_\_!

## BEVEDOR

1.NO 2.SI

3. EXBEVEDOR\*

!\_\_!

grams de alcohol/dia -----

!\_\_!\_\_!

## PNEUMÒNIA PRÈVIA.(&lt;12 mesos)

1.NO 2.SI

!\_\_!

## EXACERBACIONS EN L'ANY PREVI

1.NO 2.SI

!\_\_!

## INGRESSOS (qualsevol raó) L'ANY PREVI

1.NO 2.SI

!\_\_!

## VACUNA ANTIGRIPAL (&lt;1a)

1.NO 2.SI

!\_\_!

DATA DE VACUNACIÓ ANTIGRIPAL (/MM/AA)

!\_\_!\_\_!/ !\_\_!\_\_!

## VACUNA ANTIPNEUMOCÒCICA (&lt;5a)

1.NO 2.SI

!\_\_!

ANY DE LA ADMINISTRACIÓ

!\_\_!\_\_!

## ALTRES MALALTS A DOMICILI

1.NO 2.SI

!\_\_!

## CONTACTE AMB NENS (&lt;10 a)

1.NO 2.SI

!\_\_!

## CONTACTE AMB NENS MALALTS

1.NO 2.SI

!\_\_!

**III. MEDICACIÓ PRÈVIA(Últims 3 mesos):**

ANTIBIÒTICS PREVIS (Últims 3 mesos):	1.NO	2.SI	!_!
ANTIBIÒTIC PREVI 1: .....			!_!_!
ANTIBIÒTIC PREVI 2: .....			!_!_!
DATA DE LA ADMINISTRACIÓ (/MM/AA)			!_!_!/!_!_!
BETA-AGONISTES INHALATS	1.NO	2.SI	!_!
ANTICOLINÈRGICS INHALATS	1.NO	2.SI	!_!
METILXANTINES ORALS	1.NO	2.SI	!_!
CORTICOIDES INHALATS	1.NO	2.SI	!_!
CORTICOIDES SISTÈMICS	1.NO	2.SI	!_!
DOSI BASAL (mg)			!_!_!
DOSI abans ingrés (mg)			!_!_!
DOSI ACUMULADA (ULTIMS 3MESOS)			!_!_!
OXIGENOTERÀPIA DOMICILIÀRIA	1.NO	2.SI	!_!
QUIMIOTERÀPIA.	1.NO	2.SI	!_!
ALTRES INMUNOSUPRESORS	1.NO	2.SI	!_!

ANTIBIÒTICS AMBULATORIS PER AQUEST EPISODI	1.NO	2.SI	!_!
ANTIBIÒTIC 1: .....			!_!_!
ANTIBIÒTIC 2: .....			!_!_!

**DIA 0****IV. PRESENTACIÓ CLÍNICA**

DURACIÓ DE LA MALALTIA (DIES)			!_!_!
INICI BRUSC	1.NO	2.SI	!_!
SENSACIÓ DISTÈRMICA	1.NO	2.SI	!_!
FEBRE*	1.NO	2.SI	!_!
CALFREDS	1.NO	2.SI	!_!
Tª AX. MÀXIMA A DOMICILI °C			!_!_! !_!_!
CONGESTIO NASAL	1.NO	2.SI	!_!
RINORREA	1.NO	2.SI	!_!
ESTERNUTS	1.NO	2.SI	!_!
TOS	1.NO	2.SI	!_!
EXPECTORACIÓ	0.No; 1.No Purulenta; 2.Purulenta 3.Hemoptoica; 4.Altres		
	!_! (esp. ....)		
LLAGRIMEIG	1.NO	2.SI	!_!
RONQUERA	1.NO	2.SI	!_!
ODINOFÀGIA	1.NO	2.SI	!_!
GRAU DE DISPNEA EN L'EPISODI ACTUAL*			!_!
ASTENIA	1.NO	2.SI	!_!
ANOREXIA	1.NO	2.SI	!_!
CEFALEA.	1.NO	2.SI	!_!
ARTROMIALGIES.	1.NO	2.SI	!_!
ALT ESTATCONSCIÈNCIA.	1.NO	2.SI	!_!

**V. EXPLORACIÓ FÍSICA (a l'ingrés):**

PEAK FLOW	!_!_!_!	TA sist: !_!_!_! (mmHg)
Sat O2 (pulsioxímetre)	!_!_!_! !_!_!	TA diast: !_!_!_! (mmHg)
TEMPERATURA°C	!_!_!_! !_!_!	PES (Kg) !_!_! !_!
Freq. CARD (x min)	!_!_!_!	ALTURA cm !_!_!_!
Freq. RESP (xmin)	!_!_!_!	

## 8. Annexes

CIANOSI.	1.NO	2.SI	!_!
FLAPPING	1.NO	2.SI	!_!
ACROPAQUIA	1.NO	2.SI	!_!
ESPIRACIÓ ALLARGADA	1.NO	2.SI	!_!
RONCUS/SIBILÀNCIES	1.NO	2.SI	!_!
HIPOFONESI	1.NO	2.SI	!_!
ALTRES MANIF.	1.NO	2.SI	!_!
(especif.....)			

### VI. EXPLORACIONS COMPLEMENTARIES DIA 0

GASOMETRIA BASAL Sí  No

pH	!_!.!_!.!_!	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	!_!.!_!.!_!
P02	!_!.!_!	SAT O2 (%)	!_!.!_!.!_!
PC02	!_!.!_!.!_!		

LEUCÒCITS	!_!.!_!.!_!	AST	!_!.!_!.!_!
% PMNS	!_!.!_!.!_!	CREATININA	!_!.!_!.!_!
%LINFOCITS	!_!.!_!.!_!	ALBUMINA	!_!.!_!.!_!
HB:	!_!.!_!.!_!	α-1	!_!.!_!.!_!
HTO:	!_!.!_!.!_!	α-2	!_!.!_!.!_!
PCR	!_!.!_!.!_!	β (%)	!_!.!_!.!_!
ALT	!_!.!_!.!_!	γ (%)	!_!.!_!.!_!

### RADIOLOGIA DIA 0

<b>RX TORAX 0</b>	<b>1.NORMAL</b>	<b>2.PATOLÒGICA</b>	<b>!_!</b>
INFILTRAT INTERSTICIAL	1.NO	2.SI	!_!
HIPERINSUFLACIÓ	1.NO	2.SI	!_!
TORAX BRUT*	1.NO	2.SI	!_!
BULLES	1.NO	2.SI	!_!

**DIA 0****DATA DE ESPIROMETRIA BASAL (DD/MM/AA)**

!\_\_!\_\_! / !\_\_!\_\_! / !\_\_!\_\_!

FEV1 basal pre-\* !\_\_!\_\_! .!\_\_!

FEV1 (% PREDICT.)\* !\_\_!\_\_! !\_\_!

FEV1 (% PRED.) post\* !\_\_!\_\_! .!\_\_!

FVC basal-pre\* !\_\_!\_\_! !\_\_!

FVC basal post\* !\_\_!\_\_! !\_\_!

FVC (% PREDICTED) !\_\_!\_\_! .!\_\_!

FVC (% PRED) post !\_\_!\_\_! !\_\_!

FEV1/FVC-pre !\_\_! !\_\_! !\_\_!

FEV1/FVC post !\_\_!\_\_! !\_\_!

FEV1 basal post\* !\_\_!\_\_! !\_\_!

PROVA BRONCODILATADORA

Positiva Negativa **GRAVETAT BASAL DE LA MPOC\***

1. lleu 2. Moderada 3. Greu

!\_\_!

VALORACIÓ SAPS II .....TOTAL ..... !\_\_!\_\_!

(anotar la pitjor puntuació a les primeres 24 hores)

MALALTIA DE BASE .....	( - )=.....	!__!
TIPUS D'INGRÉS .....	( <i>mèdic</i> )=.....	!__!
EDAT .....	( )=.....	!__!
FREQÜÈNCIA CARDÍACA.....	( )=.....	!__!
TA SISTÒLICA.....	( )=.....	!__!
Tª AXILAR.....	( )=.....	!__!
PO2/FiO2 ....	( )=.....	!__!
VENTILACIÓ O CPAP.....	( - )=.....	!__!
VOLUM D'ORINA .....	( )=.....	!__!
HEMATÒCRIT.....	( )=.....	!__!
LEUCÒCITS.....	( )=.....	!__!
UREA.....	( )=.....	!__!
GLUCOSA pl.....	( )=.....	!__!
POTASSI pl.....	( )=.....	!__!
SODI pl.....	( )=.....	!__!
BICARBONAT pl.....	( )=.....	!__!
GLASGOW.....	( )=.....	!__!



**BODE INDEX BASAL TOTAL**

!\_\_!\_\_!

INDEX MASA CORPORAL .....	(	)=.....!	__!
WALKING TEST 6 MIN .....	(	)=.....!	__!
DISPNEA .....	(	)=.....!	__!
FEV1 .....	(	)=.....!	__!

**VII. ESTAT BASAL GENERAL (WHO) S1**

!\_!\_!

0=no condicions restrictives, 1= pacient ambulatori, 2=incapaç per a treballar, <50% al llit durant el dia, 3=>50% al llit durant el dia, necessita cures especials; 4= completament limitat

**VIII. PARÈMETRES CLÍNICS S1:**

FUMADOR	1.NO	2.SI	3. EXFUMADOR*	!_!_!
Nº cigarretes/dia -----				!_!_!_!
<b>DISPNEA BASAL setmana 1*</b>				!_!_!

CONGESTIO NASAL	1.NO	2.SI	!_!_!
RINORREA	1.NO	2.SI	!_!_!
ESTERNUTS	1.NO	2.SI	!_!_!
TOS	1.NO	2.SI	!_!_!
EXPECTORACIÓ 0.NO; 1.no purulenta; 2.purulenta 3.hemoptoica; 4.Altres ( esp. _____ )			!_!_!
LLAGRIMEIG	1.NO	2.SI	!_!_!
RONQUERA	1.NO	2.SI	!_!_!
ODINOFÀGIA	1.NO	2.SI	!_!_!
ASTENIA	1.NO	2.SI	!_!_!
ANOREXIA	1.NO	2.SI	!_!_!
CEFALEA.	1.NO	2.SI	!_!_!
ARTROMIALGIES.	1.NO	2.SI	!_!_!

**IX. EXPLORACIÓ FÍSICA S1**

TEMPERATURA°C	!_!_!_!_!_!;	Freq. RESP (xmin)	!_!_!_!_!;
Freq. CARD (x min)	!_!_!_!_!;	PES (Kg)	!_!_!_!_!_!
<b>PEAK FLOW</b>			!_!_!_!_!_!
<b>Sat O2</b> (pulsioxímetre)			!_!_!_!_!_!

## 8. Annexes

CIANOSI.	1.NO	2.SI	!_!
FLAPPING	1.NO	2.SI	!_!
ACROPAQUIA	1.NO	2.SI	!_!
ESPIRACIÓ ALLARGADA	1.NO	2.SI	!_!
RONCUS/SIBILÀNCIES	1.NO	2.SI	!_!
ALTRES MANIF.	1.NO	2.SI	!_!
(especificar).....			

### X. GASOMETRIA S1

GASOMETRIA BASAL

Sí

No

pH	!_!_!_!_!
P02	!_!_!
PC02	!_!_!_!_!
HCO3-	!_!_!_!_!
SAT O2 (%)	!_!_!_!_!

### PCR SETMANA 1

!\_!\_!\_!

### XI. TRACTAMENT EPISODI AGUT

ANTITÈRMICS	1.NO	2.SI	!_!
BETA-AGONISTES AEROSOL	1.NO	2.SI	!_!
BETA-AGONISTES INHALATS	1.NO	2.SI	!_!
ANTICOLINÈRGICS AEROSOL	1.NO	2.SI	!_!
ANTICOLINÈRGICS INHALATS	1.NO	2.SI	!_!
METILXANTINES ORALS	1.NO	2.SI	!_!
METILXANTINES IV	1.NO	2.SI	!_!
CORTICOIDES INHALATS	1.NO	2.SI	!_!
CORTICOIDES SISTÈMICS	1.NO	2.SI	!_!
DOSI màxima rebuda (mg/kg/dia)			!_!_!
NECESSITAT DE VENTILACIÓ MECÀNICA	1.NO	2.SI	!_!
TRACTAMENT ANTIBIÒTIC	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	
ANTIBIÒTIC1:			!_!_!
ALTRES ANTIBIÒTICS:	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	

### AVALUACIÓ PRECOÇ

1.FRACÀS TERAPÈUTIC

!\_!

## 2. MILLORIA

**Si fracàs terapèutic PRECOÇ indiqueu-ne la causa:**

## EMPITJORAMENT CLÍNIC

!\_\_!

1. NO
2. XOC O ALT HEMODINÀMICA QUE APAREIX DE NOU
3. AGREUJAMENT DE LA INSUFICIÈNCIA RESPIRATÒRIA
4. APARICIÓ D'EFFECTES ADVERSOS GREUS
5. FALTA DE RESPOSTA AL TRACTAMENT

## PROGRESSIÓ RADIOLÒGICA

!\_\_!

- 1.NO.SENSE CANVIS
- 2.PNEUMÒNIA
- 3.ALTRES CAUSES

**XII. TRACTAMENT S1**

ANTITÈRMICS	1.NO	2.SI	!__!
BETA-AGONISTES AEROSOL	1.NO	2.SI	!__!
BETA-AGONISTES INHALATS	1.NO	2.SI	!__!
ANTICOLINÈRGICS AEROSOL	1.NO	2.SI	!__!
ANTICOLINÈRGICS INHALATS	1.NO	2.SI	!__!
METILXANTINES ORALS	1.NO	2.SI	!__!
CORTICOIDES INHALATS	1.NO	2.SI	!__!
CORTICOIDES SISTÈMICS	1.NO	2.SI	!__!
DOSI ACTUAL (mg/kg/d)			!__!__!

## 8. Annexes

### XII. ESTAT BASAL GENERAL (WHO) S4 !\_\_!

0=no condicions restrictives, 1= pacient ambulatori, 2=incapaç per a treballar, <50% al llit durant el dia, 3=>50% al llit durant el dia, necessita cures especials; 4= completament limitat

### XIII. PARÀMETRES CLÍNICS S4:

FUMADOR	1.NO	2.SI	3. EXFUMADOR*	!__!
Nº cigarretes/dia -----				!__!__!
CONGESTIO NASAL	1.NO	2.SI		!__!
RINORREA	1.NO	2.SI		!__!
ESTERNUTS	1.NO	2.SI		!__!
TOS	1.NO	2.SI		!__!
EXPECTORACIÓ.				!__!
0.NO; 1.no purulenta; 2.purulenta 3.hemoptoica; 4.Altres ( esp. _____ )				
LLAGRIMEIG	1.NO	2.SI		!__!
RONQUERA	1.NO	2.SI		!__!
ODINOFÀGIA	1.NO	2.SI		!__!
ASTENIA	1.NO	2.SI		!__!
ANOREXIA	1.NO	2.SI		!__!
CEFALEA.	1.NO	2.SI		!__!
ARTROMIALGIES.	1.NO	2.SI		!__!

### XIV. EXPLORACIÓ FÍSICA S4

TEMPERATURA°C !__!__!;!__!	Freq. RESP (xmin) !__!__!;
Freq. CARD (x min) !__!__!;!__!	Pes (kg) !__!__!;!__!

CIANOSI.	1.NO	2.SI	!__!
FLAPPING	1.NO	2.SI	!__!
ACROPAQUIA	1.NO	2.SI	!__!
ESPIRACIÓ ALLARGADA	1.NO	2.SI	!__!
RONCUS/SIBILÀNCIES	1.NO	2.SI	!__!
ALTRES MANIF.	1.NO	2.SI	!__!
(especificar).....			

PCR **Setmana 4**

!\_!\_!\_!

**XV. CRITERIS DE GRAVETAT DE LA MPOC S4**

PEAK FLOW		!_!_!_!
Sat O2 (pulsioxímetre)		!_!_!_!_!
SETM 4 DATA DE ESPIROMETRIA (DD/MM/AA)	!_!_!/ !_!_!/ !_!_!	
FEV1 basal pre-*		!_!_!.!_!
FEV1 (% PREDICT.)*		!_!_!.!_!
FVC basal-pre*		!_!_!_!_!
FVC (% PREDICTED)		!_!_!.!_!
FEV1/FVC-pre		!_!.!_!_!
FEV1 basal post*		!_!_!.!_!
FEV1 (% PREDICT.) post*		!_!_!.!_!
FVC basal post*		!_!_!_!_!
FVC (% PREDICTED) post		!_!_!.!_!
FEV1/FVC post		
PROVA BRONCODILATADORA	1.NEGATIVA 2. POSITIVA	!_!

**XVI. TRACTAMENT S4**

ANTITÈRMICS	1.NO 2.SI	!_!
BETA-AGONISTES AEROSOL	1.NO 2.SI	!_!
BETA-AGONISTES INHALATS	1.NO 2.SI	!_!
ANTICOLINÈRGICS AEROSOL	1.NO 2.SI	!_!
ANTICOLINÈRGICS INHALATS	1.NO 2.SI	!_!
METILXANTINES ORALS	1.NO 2.SI	!_!
CORTICOIDES INHALATS	1.NO 2.SI	!_!
CORTICOIDES SISTÈMICS	1.NO 2.SI	!_!
DOSI màxima rebuda des de l'últim control (mg/kg/dia)		!_!_!
DOSI ACTUAL (mg/kg/d)		!_!_!
TRACTAMENT ANTIBIÒTIC	1.NO 2.SI	!_!
ANTIBIÒTIC1:		!_!_!

## 8. Annexes

ALTRES ANTIBIÒTICS:	1.NO 2.SI	!_!
ANTIBIÒTIC2		!_!_!
ANTIBIÒTIC3:		!_!_!

### XVII. AVALUACIÓ DE L'EVOLUCIÓ DURANT L'INGRÉS HOSPITALARI

<b>DATA ALTA HOSPITALÀRIA</b> (DD/MM/AA)	!_!_!/!_!_!/!_!_!
--	-------------------

DIES DESAPARICIÓ DE LA FEBRE	!_!_!
DIES DESAPARICIÓ SIMPTOMES VIES ALTES	!_!_!
DIES DESAPARICIÓ TOS	!_!_!
DIES DESAPARICIÓ EXPECTORACIÓ*	!_!_!
DIES DE RETORN A L'ACTIVITAT HABITUAL	!_!_!_!

DATA ÚLTIMA PRESA ANTIBIÒTICS	!_!_!/!_!_!/!_!_!
DURACIÓ DEL TRACTAMENT ENDOVENOS AB1	!_!_!
DURACIÓ TOTAL DEL TRACTAMENT ANTIBIÒTIC AB1 (DIES)	!_!_!_!
DURACIÓ DEL TRACTAMENT ENDOVENOS AB2	!_!_!
DURACIÓ TOTAL DEL TRACTAMENT ANTIBIÒTIC AB2 (DIES)	!_!_!_!
MODIFICACIONS DEL TRACTAMENT ANTIBIÒTIC	!_!
0. NO MODIFICACIONS	
1. SUBSTITUCIÓ PER RESISTÈNCIA DEMOSTRADA	
2. SUBSTITUCIÓ EMPÍRICA	
3. EFECTES ADVERSOS	
4. SUPERINFECCIÓ	
5. COMPLICACIONS	

COMPLICACIONS DURANT L'INGRÉS	1.NO 2.SI	!_!
COMPLIC1 .....		!_!_!
COMPLIC2 .....		!_!_!
COMPLIC3 .....		!_!_!
COMPLIC4 .....		!_!_!
Nº DE COMPLICACIONS		!_!

EFFECTES ADVERSOS	SÍ <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
EFFECTE ADVERS1 .....	!_!
0. NO	
1. REACCIÓ AL·LÈRGICA	
2. NÀUSEES I VÒMITS	
3. TAQUIARÍTIMIES	
4. DESORIENTACIÓ O ANSIETAT	
5. ALT.FUNCIÓ HEPÀTICA	
6. ALTERACIÓ FUNCIÓ RENAL	
7. OSTEOPOROSI	

## 8. ALTRES (especifiqueu.....)

EFECTE ADVERS2 ..... !\_!

EFECTE ADVERS3 ..... !\_!

DIA D'APARICIÓ DE L'EFECTE ADVERS ..... !\_!\_!

**XVIII. RECAIGUDA**

1.NO	2.SI	!_!
DATA RECAIGUDA		!_!_!/!_!_!/!_!_!
SUPERINFECCIÓ	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
DATA SUPERINFECCIÓ		!_!_!/!_!_!/!_!_!
GERMEN SUPERINFECCIO	.....	!_!_!
	.....	!_!_!
	.....	!_!_!

**XIX. INGRÉS HOSPITALARI**

1.NO	2.SI	!_!
DATA INGRÉS		!_!_!/!_!_!/!_!_!
DURACIÓ DE L'INGRÉS		!_!_!
CAUSA DE L'INGRÉS (codis)	.....	!_!_!

**XX. MORTALITAT**

0. NO	!_!
1. DURANT L'INGRÉS	
2. DESPRÉS DE L'ALTA	
DATA MORT	!_!_!/!_!_!/!_!_!
DIA DE LA MORT	!_!_!
CAUSA DE LA MORT (CODIS)	..... !_!_!



## 8. Annexes

### XXI. ESTAT BASAL GENERAL (WHO) !\_\_!

0=no condicions restrictives, 1= pacient ambulatori, 2=incapaç per a treballar, <50% al llit durant el dia, 3=>50% al llit durant el dia, necessita cures especials; 4= completament limitat

### XXII. PARÈMETRES CLÍNICS SETMANA 8

FUMADOR	1.NO	2.SI	3. EXFUMADOR*	!__!
Nº cigarretes/dia -----				!__!__!
<b>DISPNEA BASAL*</b>				!__!

CONGESTIO NASAL	1.NO	2.SI	!__!
RINORREA	1.NO	2.SI	!__!
ESTERNUTS	1.NO	2.SI	!__!
TOS	1.NO	2.SI	!__!
EXPECTORACIÓ. 0.NO;1.No Purulenta;2.Purulenta;3.Hemoptoica;4.Altres (Esp. ....)			!__!
LLAGRIMEIG	1.NO	2.SI	!__!
RONQUERA	1.NO	2.SI	!__!
ODINOFÀGIA	1.NO	2.SI	!__!
DISPNEA EN L'EPISODI ACTUAL*			!__!
ASTENIA	1.NO	2.SI	!__!
CEFALEA.	1.NO	2.SI	!__!
ARTROMIALGIES.	1.NO	2.SI	!__!

### XXIII. EXPLORACIÓ FÍSICA (SETMANA 8):

TEMPERATURA°C !__!__! !__!__!	Freq. RESP (xmin) !__!__!;
Freq. CARD (x min) !__!__!__!	
CIANOSI.	1.NO 2.SI !__!
FLAPPING	1.NO 2.SI !__!
ACROPAQUIA	1.NO 2.SI !__!
ESPIRACIÓ ALLARGADA	1.NO 2.SI !__!
RONCUS/SIBILÀNCIES	1.NO 2.SI !__!
ALTRES MANIF.	1.NO 2.SI !__!
(especificar).....	

<b>PEAK FLOW</b>		!_!_!_!
Sat O2 (pulsioxímetre)		!_!_!_!_!
DATA DE ESPIROMETRIA SETM 4(DD/MM/AA)	!_!_!/!_!_!/!_!_!	
FEV1 basal pre-*		!_!_!.!_!
FEV1 (% PREDICT.)*		!_!_!.!_!
FVC basal-pre*		!_!_!_!_!
FVC (% PREDICTED)		!_!_!.!_!
FEV1/FVC-pre		!_!.!_!_!
FEV1 basal post*		!_!_!.!_!
FEV1 (% PREDICT.) post*		!_!_!.!_!
FVC basal post*		!_!_!_!_!
FVC (% PREDICTED) post		!_!_!.!_!
FEV1/FVC post		
PROVA BRONCODILATADORA	1.NEGATIVA 2. POSITIVA	!_!

**XXIV. TRACTAMENT setmana 8**

ANTITÈRMICS	1.NO 2.SI	!_!
BETA-AGONISTES AEROSOL	1.NO 2.SI	!_!
BETA-AGONISTES INHALATS	1.NO 2.SI	!_!
ANTICOLINÈRGICS AEROSOL	1.NO 2.SI	!_!
ANTICOLINÈRGICS INHALATS	1.NO 2.SI	!_!
METILXANTINES ORALS	1.NO 2.SI	!_!
CORTICOIDES INHALATS	1.NO 2.SI	!_!
CORTICOIDES SISTÈMICS	1.NO 2.SI	!_!
DOSI màxima rebuda des de l'últim control (mg/kg/dia)		!_!_!
DOSI ACTUAL (mg/kg/d)		!_!_!
TRACTAMENT ANTIBIÒTIC	1.NO 2.SI	!_!
ANTIBIÒTIC1:		!_!_!
ALTRES ANTIBIÒTICS:	1.NO 2.SI	!_!
ANTIBIÒTIC2		!_!_!
ANTIBIÒTIC3:		!_!_!

PCR setm.8

!\_!\_!\_!

## 8. Annexes

EFFECTES ADVERSOS	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	
EFFECTE ADVERS1	.....		!_!
0. NO			
1. REACCIÓ AL·LÈRGICA			
2. NÀUSEES I VÒMITS			
3. TAQUIARÍTIMIES			
4. DESORIENTACIÓ O ANSIETAT			
5. ALT.FUNCIÓ HEPÀTICA			
6. ALTERACIÓ FUNCIÓ RENAL			
7. OSTEOPOROSI			
8. ALTRES (especifiqueu.....)			
EFFECTE ADVERS2	.....		!_!
EFFECTE ADVERS3	.....		!_!
DIA D'APARICIÓ DE L'EFFECTE ADVERS			!_!_!

### XXV. RECAIGUDA

<b>Recaiguda</b>	<b>1.NO</b>	<b>2.SI</b>		!_!
DATA RECAIGUDA			!_!_!/!_!_!/!_!_!	
SUPERINFECCIÓ		Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	
DATA SUPERINFECCIÓ			!_!_!/!_!_!/!_!_!	
GERMEN SUPERINFECCIO	.....			!_!_!
	.....			!_!_!
	.....			!_!_!

### XXVI. INGRÉS HOSPITALARI

	<b>1.NO</b>	<b>2.SI</b>		!_!
DATA INGRÉS			!_!_!/!_!_!/!_!_!	
DURACIÓ DE L'INGRÉS				!_!_!
CAUSA DE L'INGRÉS (codis)	.....			!_!_!

### XXVII. MORTALITAT

<b>3. NO</b>				!_!
<b>4. DURANT L'INGRÉS</b>				
<b>5. DESPRÉS DE L'ALTA</b>				
DATA MORT			!_!_!/!_!_!/!_!_!	
DIA DE LA MORT				!_!_!
CAUSA DE LA MORT (CODIS)	.....			!_!_!

XXVIII. **ESTAT BASAL GENERAL (WHO)**

!\_!

0=no condicions restrictives, 1= pacient ambulatori, 2=incapaç per a treballar, <50% al llit durant el dia, 3=>50% al llit durant el dia, necessita cures especials; 4= completament limitat

XXIX: **PARÈMETRES CLÍNICS M3**

FUMADOR	1.NO	2.SI	3. EXFUMADOR*	!_!
Nº cigarretes/dia -----				!_!_!

**DISPNEA BASAL\***

!\_!

**XXX. EXPLORACIÓ FÍSICA M3**

TEMPERATURA°C		Freq. CARD (x min)	!_!_!_!
!_!_!_!_!		<b>PEAK FLOW</b>	!_!_!_!
Freq. RESP (xmin)	!_!_!	<b>Sat 02</b> (pulsioxímetre)	!_!_!_!_!

**DATA DE ESPIROMETRIA MES 3 (DD/MM/AA)**

!\_!\_!/ !\_!\_!/ !\_!\_!

FEV1 basal pre-*	!_!_!_!_!
FEV1 (% PREDICT.)*	!_!_!_!_!
FVC basal-pre*	!_!_!_!_!
FVC (% PREDICTED)	!_!_!_!_!
FEV1/FVC-pre	!_!_!_!_!
FEV1 basal post*	!_!_!_!_!
FEV1 (% PREDICT.) post*	!_!_!_!_!
FVC basal post*	!_!_!_!_!
FVC (% PREDICTED) post	!_!_!_!_!
FEV1/FVC post	
PROVA BRONCODILATADORA	1.NEGATIVA 2. POSITIVA
	!_!

**XXXI. TRACTAMENT M3**

ANTITÈRMICS	1.NO	2.SI	!_!
BETA-AGONISTES AEROSOL	1.NO	2.SI	!_!
BETA-AGONISTES INHALATS	1.NO	2.SI	!_!
ANTICOLINÈRGICS AEROSOL	1.NO	2.SI	!_!
ANTICOLINÈRGICS INHALATS	1.NO	2.SI	!_!
METILXANTINES ORALS	1.NO	2.SI	!_!
CORTICOIDES INHALATS	1.NO	2.SI	!_!
CORTICOIDES SISTÈMICS	1.NO	2.SI	!_!
DOSI màxima rebuda des de l'últim control (mg/kg/dia)			!_!_!
DOSI ACTUAL (mg/kg/d)			!_!_!

TRACTAMENT ANTIBIÒTIC	1.NO	2.SI	!_!
ANTIBIÒTIC1:			!_!_!
ALTRES ANTIBIÒTICS:	1.NO	2.SI	!_!
ANTIBIÒTIC2			!_!_!
ANTIBIÒTIC3:			!_!_!

EFFECTES ADVERSOS	SÍ <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	
EFFECTE ADVERS1 .....			!_!
9. NO			
10. REACCIÓ AL·LÈRGICA			
11. NÀUSEES I VÒMITS			
12. TAQUIARÍTIMIES			
13. DESORIENTACIÓ O ANSIETAT			
14. ALT.FUNCIÓ HEPÀTICA			
15. ALTERACIÓ FUNCIO RENAL			
16. OSTEOPOROSI			
17. ALTRES (especifiqueu.....)			
EFFECTE ADVERS2 .....			!_!
EFFECTE ADVERS3 .....			!_!
DIA D'APARICIÓ DE L'EFFECTE ADVERS			!_!_!

**XXXII. RECAIGUDA**

<b>1.NO</b>	<b>2.SI</b>	<b>!_!</b>
DATA RECAIGUDA		!_!_!/!_!_!/!_!_!
SUPERINFECCIÓ	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
DATA SUPERINFECCIÓ		!_!_!/!_!_!/!_!_!
GERMEN SUPERINFECCIÓ	.....	!_!_!
	.....	!_!_!
	.....	!_!_!

**XXXIII. INGRÉS HOSPITALARI**

<b>1.NO</b>	<b>2.SI</b>	<b>!_!</b>
DATA INGRÉS		!_!_!/!_!_!/!_!_!
DURACIÓ DE L'INGRÉS		!_!_!
CAUSA DE L'INGRÉS (codis)	.....	!_!_!

**XXXIV. MORTALITAT**

0. NO		!_!
1. DURANT L'INGRÉS		
2. DESPRÉS DE L'ALTA		
DATA MORT		!_!_!/!_!_!/!_!_!
DIA DE LA MORT		!_!_!
CAUSA DE LA MORT (CODIS)	.....	!_!_!

## 8. Annexes

### XXXV. ESTAT BASAL GENERAL (WHO)

!\_!\_!

0=no condicions restrictives, 1= pacient ambulatori, 2=incapaç per a treballar, <50% al llit durant el dia, 3=>50% al llit durant el dia, necessita cures especials; 4= completament limitat

### XXXVI.

### PARÈMETRES

#### CLÍNICS M6

FUMADOR	1.NO	2.SI	3. EXFUMADOR*	!_!_!
Nº cigarretes/dia -----				!_!_!_!

### DISPNEA BASAL\*

!\_!\_!

### XXVII.

### EXPLORACIÓ

#### FÍSICA M6

TEMPERATURA°C	!_!_!_!_!	<b>PEAK FLOW</b>	!_!_!_!_!
Freq. RESP (xmin)	!_!_!_!	<b>Sat 02</b> (pulsioxímetre)	!_!_!_!_!_!
Freq. CARD (x min)	!_!_!_!_!		

### DATA DE ESPIROMETRIA MES 3 (DD/MM/AA)

!\_!\_!\_!\_! / !\_!\_!\_!\_! / !\_!\_!\_!\_!

FEV1 basal pre-*	!_!_!_!_!_!
FEV1 (% PREDICT.)*	!_!_!_!_!_!
FVC basal-pre*	!_!_!_!_!_!
FVC (% PREDICTED)	!_!_!_!_!_!
FEV1/FVC-pre	!_!_!_!_!_!
FEV1 basal post*	!_!_!_!_!_!
FEV1 (% PREDICT.) post*	!_!_!_!_!_!
FVC basal post*	!_!_!_!_!_!
FVC (% PREDICTED) post	!_!_!_!_!_!
FEV1/FVC post	
PROVA BRONCODILATADORA	1.NEGATIVA 2. POSTIVA !_!_!

**XXVII. TRACTAMENT M6**

ANTITÈRMICS	1.NO	2.SI	!_!
BETA-AGONISTES AEROSOL	1.NO	2.SI	!_!
BETA-AGONISTES INHALATS	1.NO	2.SI	!_!
ANTICOLINÈRGICS AEROSOL	1.NO	2.SI	!_!
ANTICOLINÈRGICS INHALATS	1.NO	2.SI	!_!
METILXANTINES ORALS	1.NO	2.SI	!_!
CORTICOIDES INHALATS	1.NO	2.SI	!_!
CORTICOIDES SISTÈMICS	1.NO	2.SI	!_!
DOSI màxima rebuda des de l'últim control (mg/kg/dia)			!_!_!
DOSI ACTUAL (mg/kg/d)			!_!_!

TRACTAMENT ANTIBIÒTIC	1.NO	2.SI	!_!
ANTIBIÒTIC1:			!_!_!
ALTRES ANTIBIÒTICS:	1.NO	2.SI	!_!
ANTIBIÒTIC2			!_!_!
ANTIBIÒTIC3:			!_!_!

EFFECTES ADVERSOS	SÍ <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	
EFFECTE ADVERS1			!_!
18. NO			
19. REACCIÓ AL·LÈRGICA			
20. NÀUSEES I VÒMITS			
21. TAQUIARÍTIMIES			
22. DESORIENTACIÓ O ANSIETAT			
23. ALT.FUNCIÓ HEPÀTICA			
24. ALTERACIÓ FUNCIO RENAL			
25. OSTEOPOROSI			
26. ALTRES (especifiqueu.....)			
EFFECTE ADVERS2			!_!
EFFECTE ADVERS3			!_!
DIA D'APARICIÓ DE L'EFFECTE ADVERS			!_!_!



**XXVIII. RECAIGUDA**

	<b>1.NO</b>	<b>2.SI</b>	<b>!_!</b>
DATA RECAIGUDA			!_!_!/!_!_!/!_!_!
SUPERINFECCIÓ		Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
DATA SUPERINFECCIÓ			!_!_!/!_!_!/!_!_!
GERMEN SUPERINFECCIO		.....	!_!_!
		.....	!_!_!
		.....	!_!_!

**XXIX. INGRÉS HOSPITALARI**

	<b>1.NO</b>	<b>2.SI</b>	<b>!_!</b>
DATA INGRÉS			!_!_!/!_!_!/!_!_!
DURACIÓ DE L'INGRÉS			!_!_!
CAUSA DE L'INGRÉS (codis)		.....	!_!_!

**XXX. MORTALITAT**

	<b>0. NO</b>	<b>2. DESPRÉS DE L'ALTA</b>	<b>!_!</b>
DATA MORT			!_!_!/!_!_!/!_!_!
DIA DE LA MORT			!_!_!
CAUSA DE LA MORT (CODIS)		.....	!_!_!

**XXXV. ESPUT**

<b>GRAM ESPUT</b>				!_!
	0.NO REALITZAT	5.CBGN		
	1.NO VALORABLE	6.BGN		
	2.DCGP	7.PLEOMORFISME		
	3.CGP EN RAÏM	8.PMN SENSE GÈRMENS		
	4.CGP EN CADENA			
<b>ZN ESPUT.</b>	0.NO REALITZAT	1.NEGATIU	2. POSITIU	!_!
<b>CULTIU ESPUT.</b>				!_!
	0.NO REALITZAT			
	1.SENSE ESPECIEM PREDOMINANT			
	2.POSITIU.			
ESPUT GERMEN 1:				!_!_!
ESPUT GERMEN 2:				!_!_!
ESPUT GERMEN 3:				!_!_!

## a. MOC NASOFARINGI

MOSTRA RECOLLIDA	<input type="checkbox"/> <b>sí</b>	<input type="checkbox"/> <b>NO</b>
MOSTRA DE QUALITAT	<input type="checkbox"/> <b>sí</b>	<input type="checkbox"/> <b>NO</b>

<b>DETECCIÓ RÀPIDA D'ANTÍGENS VÍRICS IMMUNOCROMATOGRÀFIA</b>	!_!
	0.NO REALITZAT
	1.NEGATIU
	2.ALGUN POSITIU
	3. NO VALORABLE

**GRIP A**      !\_!**RSV**      !\_!**GRIP B**      !\_!

0. NO REALITZAT

**ADENOVIRUS**      !\_!

1. NEGATIU

**PARAINFLUENZA**      !\_!

2. POSITIU

3. NO VALORABLE

## 8. Annexes

<b>DETECCIÓ RÀPIDA D'ANTÍGENS VÍRICS IMMUNOFLUORESCÈNCIA</b>	<b>!__!</b>
0.NO REALITZAT	
1.NEGATIU	
2. ALGUN POSITIU	
3. NO VALORABLE	

<b>GRIP A</b>	<b>!__!</b>	<b>RSV</b>	<b>!__!</b>
<b>GRIP B</b>	<b>!__!</b>	4. NO REALITZAT	
<b>ADENOVIRUS</b>	<b>!__!</b>	5. NEGATIU	
<b>PARAINFLUENZA</b>	<b>!__!</b>	6. POSITIU	
		7. NO VALORABLE	

<b>CULTIU MOC NASOFARINGI</b>	<b>!__!</b>
0. NO REALITZAT	
1. NEGATIU	
2. POSITIU	
3. NO VALORABLE	

CULTIU MOC NASOFARING GERMEN 1:	<b>!__!__!</b>
CULTIU MOC NASOFARING GERMEN 2:	<b>!__!__!</b>
CULTIU MOC NASOFARING GERMEN 3:	<b>!__!__!</b>

### **FROTIS FARINGI**

<b>CULTIU FROTIS FARINGI</b>	<b>!__!</b>
0.NO REALITZAT	
1.NEGATIU	
2.POSITIU	
CULTIU FROTIS FARINGI GERMEN 1:	<b>!__!__!</b>
CULTIU FROTIS FARINGI GERMEN 2:	<b>!__!__!</b>
CULTIU FROTIS FARINGI GERMEN 3:	<b>!__!__!</b>

**XXXVI. SEROLOGIES**

!\_!

- |                      |                                |
|----------------------|--------------------------------|
| 0.No practicades     | 4. <i>Chlamydia psitacii</i>   |
| 1. <i>Legionella</i> | 5. <i>Chlamydia pneumoniae</i> |
| 2. <i>Mycoplasma</i> | 6. <i>Chlamydia species</i>    |
| 9.Negativa           |                                |

	DATA 1 <sup>a</sup> . MOSTRA	DATA 2 <sup>a</sup> . MOSTRA
(DD/MM/AA)	!_!_!/!_!_!/!_!_!	!_!_!/!_!_!/!_!_!
MYCOPLASMA	1/!_!_!_!_!_!	1/!_!_!_!_!_!
Chlamydia sp	!_!_!_!_!_!	!_!_!_!_!_!
CHLAMYDIA PSITACII	1/!_!_!_!_!_!	1/!_!_!_!_!_!
CHLAMYDIA PNEUMONIAE	1/!_!_!_!_!_!	1/!_!_!_!_!_!
GRIP A/GRIP B	1/!_!_!_!_!_!	1/!_!_!_!_!_!
ADENOVIRUS	1/!_!_!_!_!_!	1/!_!_!_!_!_!
PARAINFLUENZA	1/!_!_!_!_!_!	1/!_!_!_!_!_!
RSV	1/!_!_!_!_!_!	1/!_!_!_!_!_!

**XXXVII. HEMOCULTIU**

!\_!

- 0.NO REALITZAT  
1.NEGATIU  
2.POSITIU

HEMOCULTIU GERMEN 1:	!_!_!
HEMOCULTIU GERMEN 2:	!_!_!
HEMOCULTIU GERMEN 3:	!_!_!

### XXXVIII. DIAGNÒSTIC DEFINITIU

<b>DIAGNÒSTIC DEFINITIU</b>	!_!
1. DIAGNÒSTIC DE SEGURETAT	
2. DIAGNÒSTIC DE PROBABILITAT	
3. ETIOLOGIA NO FILIADA	
<b>DIAGNÒSTIC ETIOLÒGIC:</b>	!_!
1. BACTERIANA	
2. VÍRICA	
3. MIXTA	
DIAGNÒSTIC DEFINITIU1:	!_!_!
DIAGNÒSTIC DEFINITIU2:	!_!_!
DIAGNÒSTIC DEFINITIU3:	!_!_!

## V. Publicacions i comunicacions derivades del treball de tesi.

### Publicacions:

- Boixeda R, Rabella N, Sauca G, Delgado M, Martínez-Costa X, Mauri M, Vicente V, Palomera E, Serra-Prat M, Capdevila JA. Microbiological study of patients hospitalized for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AE-COPD) and the usefulness of analytical and clinical parameters in its identification (VIRAE study). *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2012;7:327-35.

### Ponències:

- Etiologia de l'exacerbació aguda de la malaltia pulmonar obstructiva crònica. Implicacions terapèutiques i pronostiques. JA. Capdevila. En: XVI Jornades de la Societat Catalana de Malalties Infeccioses i Microbiologia Clínica: Sant Hilari Sacalm. Novembre 2007.
- Importància dels virus en la infecció respiratòria. N. Rabella. En: XVI Jornades de la Societat Catalana de Malalties Infeccioses i Microbiologia Clínica: Sant Hilari Sacalm. Novembre 2007.
- Causes infeccioses i evolució de la descompensació de la MPOC. R. Boixeda. En: V Reunió d'Infeccions del Maresme. Sant Andreu de Llavanes. Novembre 2007.

### Comunicacions a congressos o jornades:

- Comunicació en forma de póster: "¿Son útiles los cuestionarios de calidad de vida en el momento del ingreso por exacerbación aguda de los pacientes con EPOC?" R. Boixeda, JA. Capdevila, X. Martínez-Costa, M. Mauri, V. Vicente, M. Delgado, S. Bardagí, y E. Palomera. Servei de Medicina Interna. Servei de Pneumologia. Unitat de Recerca. Hospital de Mataró. Mataró. Barcelona. XXVII Congreso de la Sociedad Española de Medicina Interna. Salamanca, octubre 2006.
- Comunicació en forma de comunicació oral: "Etiología de la exacerbación de la enfermedad obstructiva crónica en pacientes hospitalizados." R. Boixeda, N. Rabella, R. Comet, V. Vicente, G. Sauca, E. Palomera, M. Delgado, JA. Capdevila. Servei de Medicina Interna. Servei de Microbiologia. Servei de Pneumologia. Unitat de Recerca. Hospital de Mataró. Mataró. Servei de Microbiologia. Hospital Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. Servei de Medicina Interna. Hospital Taulí. Sabadell. *III Reunión Grupo EPOC de la SEMI.* Ciudad Real, 03-05 de abril 2008.
- Comunicació en forma de póster: "Importancia de la infección vírica en la exacerbación de la enfermedad obstructiva crónica." R. Boixeda, N. Rabella, G.

## 8. Annexes

- Sauca, M. Delgado, X. Martínez-Costa, M. Mauri, V. Vicente, E. Palomera i JA. Capdevila. Servei de Medicina Interna. Servei de Microbiologia. Servei de Pneumologia. Unitat de Recerca. Hospital de Mataró. Mataró. Servei de Microbiologia. Hospital Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. *XIII Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, Madrid, 11-14 de Maig de 2008. [Enferm Infecc Microbiol Clin 2008; 26 (Supl 4):52].
- Comunicació en forma de póster: "Importància de la infecció vírica en l'exacerbació aguda de la malaltia pulmonar obstructiva crònica en pacients hospitalitzats." R. Boixeda, N. Rabella, G. Sauca, V. Vicente, E. Palomera, M. Delgado, X. Martínez, M. Mauric i JA. Capdevila. Servei de Medicina Interna. Servei de Microbiologia. Servei de Pneumologia. Unitat de Recerca. Hospital de Mataró. Mataró. Servei de Microbiologia. Hospital Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. *XI Jornada de Recerca Sanitària del Maresme*. Mataró, 19 de Juny 2008.
  - Comunicació en forma de póster: "The Role of Viruses in the Aetiology in Patients Hospitalized with Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease". R. Boixeda, N. Rabella, G. Sauca, V. Vicente, M. Delgado, X. Martínez-Costa, M. Mauri, V. Vicente, E. Palomera, JA. Capdevila. Servei de Medicina Interna. Servei de Microbiologia. Servei de Pneumologia. Unitat de Recerca. Hospital de Mataró. Mataró. Servei de Microbiologia. Hospital Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. 48th Annual ICAAC / IDSA 46th Annual Meeting. Washington DC, del 25 al 28 d'octubre de 2008.
  - Comunicació en forma de póster: "Marcadores biológicos, ¿un nuevo test diagnóstico en la exacerbación aguda de la EPOC? Importancia de la infección vírica en la exacerbación de la enfermedad obstructiva crónica". R. Boixeda, N. Rabella, G. Sauca, M. Delgado, X. Martínez-Costa, M. Mauri, V. Vicente, E. Palomera i JA. Capdevila. *XXIX Congreso de la Sociedad Española de Medicina Interna*, A Coruña, del 26 al 29 de novembre de 2008.