

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA
FACULTAT DE MEDICINA

TESI DOCTORAL

**ANÀLISI DE LA SUPERVIVÈNCIA I EFECTES A LLARG TERMINI
DE LA REHABILITACIÓ RESPIRATÒRIA EN LA
MALALTIA PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÒNICA**

INGRID SOLANES GARCIA

**ANÀLISI DE LA SUPERVIVÈNCIA I EFECTES A LLARG
TERMINI DE LA REHABILITACIÓ RESPIRATÒRIA EN LA
MALALTIA PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÒNICA**

**Ingrid Solanes i Garcia
Barcelona, 2004**

**Director: Pere Casan i Clarà
Directora: Rosa Güell i Rous**

**Al Xavi, al Pol i a la Laura,
perquè ells són la meva vida.**

Quan surts per fer el viatge cap a Ítaca,
has de pregar que el camí sigui llarg,
ple d'aventures, ple de coneixences.
Has de pregar que el camí sigui llarg,
que siguin moltes les matinades
que entraràs en un port que els teus ulls ignoraven,
i vagis a ciutats per aprendre dels que saben.
Tingues sempre al cor la idea d'Ítaca.
Has d'arribar-hi, és el teu destí,
però no forcis gens la travessia.
és preferible que duri molts anys,
que siguis vell quan fondegis l'illa,
ric de tot el que hauràs guanyat fent el camí,
sense esperar que et doni més riqueses.
Ítaca t'ha donat el vell viatge,
sense ella no hauries sortit.
I si la trobes pobra, no és que Ítaca
t'hagi enganyat. Savi, com bé t'has fet,
sabràs el que volen dir les ítaques.
Més lluny, heu d'anar més lluny
dels arbres caiguts que ara us empresonen,
i quan els haureu guanyat
tingueu ben present no aturar-vos.
Més lluny, sempre aneu més lluny,
més lluny de l'avui que ara us encadena.
I quan sereu deslliurats
torneu a començar els nous passos.
Més lluny, sempre molt més lluny,
més lluny del demà que ara ja s'acosta.
I quan creieu que arribeu, sapigueu trobar
noves sendes.

Konstandinos Kavafis

AGRAÏMENTS

De petita, sempre em deien que per poder travessar una porta era imprescindible arribar-hi, i és per això que, en primer lloc, vull agrair als meus pares el fet l'haver-me animat, ajudat i acompanyat fins aquí. Vull donar les gràcies a la meva mare, per les hores i hores que, assegudes al sofà del menjador, m'ajudava a estudiar, em preguntava els exàmens o em posava els mil i un problemes de matemàtiques que em corregia i m'explicava pacientment, i per haver-me ensenyat a ser, cada dia, més autònoma en aquest aprenentatge. Al meu pare, per haver cregut en mi com ningú, i sobretot, per fer que jo mateixa cregués en mi, quan alguns no hi creien. Per haver-me ensenyat que amb una mica de perseverança, constància i voluntat hom pot aconseguir allò que es proposa. Crec que mai els he agrait prou tot el que han fet per mi.

També vull donar les gràcies al Dr. Pere Casan, director d'aquesta tesi, per haver-me animat, ajudat i dirigit en el dia a dia, perquè sempre ha tingut tot el temps quan l'he necessitat, quan m'havia de corregir o simplement quan m'havia d'escoltar.

A la Dra. Rosa Güell, per haver posat en marxa aquest projecte, per haver-me ensenyat la importància de la rehabilitació respiratòria, i també per corregir-me i orientar-me en aquesta tesi.

Al Dr. Sanchis, cap del Departament de Pneumologia, per haver-me cedit un espai físic on poder treballar, però sobretot per donar-me l'oportunitat de poder-ho compaginar amb l'assistència, que per a mi és tant important.

A tots els malalts que han participat voluntàriament en aquest projecte.

A l'equip de fisioteràpia del Departament i, en especial a la Mercè Sangenís, per haver seguit els programes de rehabilitació respiratòria d'aquest grup de malalts.

A totes les persones que n'han fet les proves d'avaluació. A la Fàtima, i a tot l'equip d'administratives i infermeres de Funció Pulmonar, amb les que m'hi he sentit francament a gust durant tot aquest temps: a la Núria, a l'Esperança, a la Teresa, a la Mercedes, a la Rosita, a la Roser i a la Imma. Sé que totes elles han fet les coses de la millor manera possible i amb un màxim d'interès perquè tot anés cap endavant.

A l'equip d'infermeria, mèdic i d'administració del Departament i en especial, de les àrees de consultes externes, hospital de dia i hospitalització, on han hagut de ser atesos, molt sovint, aquests malalts.

A Leonardo Medina, per haver-me ajudat en la construcció i tractament de la base de dades i a la Dra. Beatriz Giraldo, del Departament d'Enginyeria de Sistemes, Automàtica i Informàtica Industrial (ESAI) de la Universitat Politècnica de Catalunya, pel suport estadístic d'aquesta tesi i per les hores que m'ha dedicat. També al Dr. José Belda per tots els dubtes informàtics, però també estadístics, que m'ha resolt.

A Bruno de Lema i a Jordi Giner per ajudar-me des del punt de vista de la informàtica.

En general a tota la meva família i als meus amics, perquè sempre m'han donat suport i animat a seguir endavant. Un molt especial agraïment a l'Oriol Sánchez per la correcció lingüística d'aquesta tesi. Si hi trobeu algun error lingüístic, de ben segur que és alguna part del text que he modificat a última hora i que no li he pogut donar perquè corregís.

Finalment, al meu fill, el Pol, per tot el temps que li he pres per poder fer aquesta tesi, i al Xavi, per ajudar-me en l'edició del document, però sobretot... per donar-me el millor que tinc.

Gràcies, de nou, a tots!! Sense vosaltres tot això no hauria estat possible.

ABREVIATURES

AACVPR:	American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation
AAT:	α -1-antitripsina
ACCP:	American College of Chest Physicians
ATS:	American Thoracic Society
AVD:	Activitats de la vida diària
BDI:	Índex de dispnea basal
BTS:	British Thoracic Society
CRQ:	Qüestionari de la Malaltia Respiratòria Crònica
EI:	Extremitats inferiors
ERS:	European Respiratory Society
ES:	Extremitats superiors
FEV ₁ :	Volum espirat en el primer segon
FEV ₁ pbd:	Volum espirat en el primer segon postbroncodilatador
FEV ₁ /FVC pbd:	Relació FEV ₁ /FVC postbroncodilatador
FRC:	Capacitat residual funcional
FVC:	Capacitat vital forçada
FVCpbd:	FVC postbroncodilatador
GC:	Grup control
GOLD:	Global Initiative of Chronic Obstructive Lung Disease
GR:	Grup rehabilitació
HB:	Hiperreactivitat bronquial
IMC:	Índex de massa corporal
Kco:	Transferència al monòxid de carboni ajustat pel volum alveolar.
MPOC:	Malaltia pulmonar obstructiva crònica
MRC:	Escala de dispnea del Medical Research Council.
OCD:	Oxigenoteràpia crònica domiciliària
PaCO ₂ :	Pressió parcial arterial de diòxid de carboni
PaO ₂ :	Pressió parcial arterial d'oxigen
PEmax:	Pressió espiratòria màxima
PImax:	Pressió inspiratòria màxima
QVRS:	Qualitat de vida relacionada amb la salut
RR:	Rehabilitació respiratòria
RV:	Volum residual
SD:	Desviació estàndard
SEPAR:	Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica

SF-36:	Qüestionari de Salut SF-36
SGRQ:	Qüestionari Respiratori Sant George
SWT:	Shuttle walking test (prova de la marxa en vaivé)
TLC:	Capacitat pulmonar total
TLco:	Transferència al monòxid de carboni
VC:	Capacitat vital
$\dot{V}CO_2$:	Producció de CO_2
$\dot{V}E$:	Ventilació minut
$\dot{V}E_{max}$:	Ventilació minut màxima a la prova d'esforç
$\dot{V}O_2$:	Consum d'oxigen
$\dot{V}O_{2max}$:	Consum d'oxigen màxim a la prova d'esforç
VVM:	Ventilació voluntària màxima
Wmax:	Càrrega màxima a la prova d'esforç
\bar{X} :	Mitjana
6MWT:	Prova dels 6 minuts de la marxa
*RR:	Risc relatiu
%v.ref.:	Percentatge respecte el valor de referència

ÍNDEX

1 INTRODUCCIÓ	13
1.1 Malaltia pulmonar obstructiva crònica.....	14
1.1.1 Definicions.....	14
1.1.2 Classificació.....	17
1.1.3 Epidemiologia.....	18
1.1.3.1 Prevalença.....	18
1.1.3.2 Morbiditat.....	21
1.1.3.3 Mortalitat.....	21
1.1.4 Factors de risc.....	23
1.1.4.1 Factors individuals.....	23
1.1.4.2 Factors ambientals.....	25
1.1.4.2.1 Hàbit tabàquic.....	25
1.1.4.2.2 Pol·lució.....	27
1.1.4.2.3 Factors ocupacionals.....	29
1.1.4.2.4 Factors alimentaris.....	29
1.1.5 Clínica: Dispnea.....	29
1.1.5.1 Concepte.....	29
1.1.5.2 Mecànica respiratòria i vies sensorials.....	30
1.1.5.3 Dispnea i MPOC.....	34
1.1.5.4 Mesura de la dispnea.....	35
1.1.6 Clínica: tos i expectoració.....	36
1.1.7 Hiperreactivitat bronquial.....	37
1.1.8 Estat nutricional.....	39
1.1.8.1 Prevalença.....	40
1.1.8.2 Causes.....	40
1.1.8.3 Conseqüències.....	41
1.1.9 Exploracions complementàries.....	43
1.1.9.1 Funció pulmonar.....	43
1.1.9.1.1 Limitació al flux aeri.....	44
1.1.9.1.2 Volums pulmonars.....	44
1.1.9.1.3 Ventilació.....	44
1.1.9.1.4 Pressions respiratòries.....	45
1.1.9.1.5 Intercanvi de gasos.....	45
1.1.9.2 Capacitat d'esforç.....	46
1.1.9.2.1 Causes limitants de l'esforç.....	47
1.1.9.2.2 Prova d'esforç màxim.....	48
1.1.9.2.3 Prova d'esforç submàxim.....	50
1.1.9.3 Qualitat de vida relacionada amb la salut.....	52
1.1.9.3.1 Concepte.....	52

1.1.9.3.2 Mesura.....	52
1.1.9.3.3 Relació amb les variables.....	53
1.1.10 Exacerbacions i utilització de recursos sanitaris.....	57
1.1.11 Supervivència.....	58
1.2 Rehabilitació respiratòria.....	60
1.2.1 Concepte.....	60
1.2.2 Objectius.....	60
1.2.3 Emplaçament d'un programa de RR.....	61
1.3 RR en el malalt amb MPOC.....	63
1.3.1 Selecció de malalts.....	63
1.3.2 Programa de RR.....	63
1.3.2.1 Educació, conducta i suport psicosocial.....	64
1.3.2.2 Fisioteràpia respiratòria.....	65
1.3.2.3 Entrenament muscular.....	66
1.3.2.3.1 Canvis estructurals dels músculs.....	66
1.3.2.3.2 Extremitats inferiors.....	68
1.3.2.3.3 Extremitats superiors.....	69
1.3.2.3.4 Músculs respiratoris.....	70
1.3.3 Efecte de la RR en els malalts amb MPOC: resultats.....	73
1.3.3.1 Dispnea.....	74
1.3.3.2 Variables de funció pulmonar.....	75
1.3.3.3 Tolerància a l'exercici físic.....	76
1.3.3.4 Alteracions psicològiques.....	78
1.3.3.5 Qualitat de vida relacionada amb la salut.....	79
1.3.3.6 Utilització de recursos sanitaris.....	80
1.3.3.7 Supervivència.....	81
1.4 Resum.....	83
2 OBJECTIUS.....	84
2.1 Anàlisi de supervivència en la MPOC.....	84
2.2 Efectes a llarg termini de la RR.....	85
3 MATERIAL I MÈTODES.....	86
3.1 Procedència i selecció de pacients.....	86
3.2 Mètodes.....	87
3.2.1 Tipus d'estudi.....	87
3.2.2 Programa de RR.....	87
3.2.3 Mesura de les variables.....	88
3.2.4 Anàlisi estadística.....	89
3.2.4.1 Anàlisi descriptiva.....	90
3.2.4.2 Anàlisi de supervivència.....	90
3.2.4.3 Comportament de les variables.....	90

4	RESULTATS	92
4.1	Resultats descriptius	92
4.1.1	Estadístics descriptius	92
4.1.2	Descripció de la comorbiditat	94
4.1.3	Distribució de les variables	96
4.1.4	Comparació entre grups	97
4.2	Anàlisi de supervivència	100
4.2.1	Descripció de les causes de mort per grups	100
4.2.2	Efecte de la RR sobre la supervivència: mortalitat global	101
4.2.3	Efecte de la RR sobre la supervivència: mort per agudització de la MPOC	102
4.2.4	Efecte de cada una de les variables sobre la supervivència	104
4.2.4.1	Anàlisi univariant	104
4.2.4.2	Anàlisi multivariant	106
4.2.5	Efecte de la $\hat{U}E_{max}$ sobre la supervivència	108
4.3	Comportament de les diferents variables en funció del grup	110
4.3.1	Proves funcionals respiratòries	110
4.3.2	Prova d'esforç màxim	112
4.3.3	Prova dels sis minuts de la marxa	114
4.3.4	Qualitat de vida relacionada amb la salut	115
5	DISCUSSIÓ	118
5.1	Anàlisi descriptiva	118
5.1.1	Característiques del grup	118
5.1.2	Comorbiditat	118
5.1.3	Mortalitat	119
5.1.3.1	Incidència de mort	119
5.1.3.2	Causes de mort	119
5.2	Factors pronòstics en la supervivència	122
5.2.1	Edat	123
5.2.2	Índex de massa corporal	124
5.2.3	Nombre de paquets-any fumats	125
5.2.4	Grau d'obstrucció bronquial	126
5.2.5	Proves d'esforç màxim i submàxim	127
5.2.6	Qualitat de vida relacionada amb la salut	129
5.2.7	Conclusions	130
5.3	Efectes de la RR sobre les variables	132
5.3.1	Proves funcionals respiratòries	132
5.3.2	Tolerància a l'esforç màxim	134
5.3.3	Tolerància a l'esforç submàxim	136
5.3.4	Diferències entre efectes sobre exercici màxim i submàxim	139
5.3.5	Qualitat de vida relacionada amb la salut	140

5.3.6	Conclusions	144
6	CONCLUSIONS	145
7	BIBLIOGRAFIA	146

1 INTRODUCCIÓ

La malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC) és una de les patologies que produeix més morbiditat i mortalitat en tots els països, i la seva prevalença està augmentant els darrers anys¹⁻⁴. S'ha de tenir en compte, a més, que es tracta d'una patologia infradiagnosticada i amb un tractament, des del punt de vista farmacològic, una mica precari. Aquests dos darrers punts han fet que, fins fa pocs anys, fossin escasses les investigacions sobre aquesta patologia i la recerca es decantà per altres de molt més agraïdes des del punt de vista terapèutic, com l'asma o la patologia infecciosa respiratòria. Darrerament, però, la MPOC va prenent més terreny en el camp de la pneumologia i això ha comportant que es fessin més estudis sobre aquesta malaltia.

Tot i que l'òrgan diana és el pulmó, les repercussions d'aquesta patologia són generals i alguns autors la consideren com una malaltia sistèmica, amb afectament multiorgànic⁵. Tant l'estat físic general, la qualitat de vida relacionada amb la salut (QVRS), la capacitat per a realitzar les activitats de la vida diària (AVD) com la supervivència, es poden veure afectades per aquesta patologia,

Molts dels estudis, però, s'enfoquen des d'un vessant purament pneumològic, deixant de banda l'avaluació d'altres factors que poden influir en el seu pronòstic. La comorbiditat s'ha tingut en compte en pocs estudis i en d'altres no s'ha avaluat o ha estat un factor determinant per excloure malalts de l'estudi. Antonelli Incalzi et al.⁶, però, van dur a terme un estudi amb la finalitat d'avaluar quins eren els factors determinants de mortalitat, tenint en compte, entre d'altres paràmetres, la comorbiditat. Van estudiar un grup de malalts amb MPOC que havien presentat una descompensació recent. Les alteracions concomitants més freqüents que es van trobar foren: la hipertensió arterial, la diabetis mellitus i alteracions en l'electrocardiograma, amb signes d'hipertrofia ventricular dreta. La mediana de mortalitat en aquest grup va ser de 3,1 anys, el risc relatiu (*RR) per l'edat, de 1,04; el dels signes d'hipertrofia ventricular dreta, de 1,76; el de signes d'isquèmia a l'electrocardiograma, de 1,42; i el de volum espirat en el primer segon (FEV₁) inferior a 590 ml, de 1,49.

Probablement, on s'ha aprofundit més ha estat en la fase més terminal de la malaltia, quan els malalts han assolit ja una insuficiència respiratòria crònica i són tributaris d'oxigenoteràpia crònica domiciliària (OCD), i l'efecte d'aquesta sobre l'evolució de la malaltia⁷⁻⁹. El 1994 Dubois et al.⁹ van fer un estudi amb 170 pacients amb insuficiència respiratòria i tributaris d'OCD. La supervivència global va ser del 70%, 50% i 43% al primer, segon i tercer anys respectivament. Els factors que reduïen la supervivència eren: un descens de la difusió, una disminució del volum de gas intratoràcic, un major grau

d'obstrucció, una pressió parcial arterial d'oxigen (PaO_2) per sota de 65 mmHg després de l'administració d' O_2 , edat avançada i anormalitats en la caixa toràcica.

El nostre estudi pretén englobar aquests conceptes i avaluar quins són els factors determinants (constitucionals, funcionals, de QVRS...) que tenen una major influència en el pronòstic de la MPOC. Tot això mesurat en un grup de malalts diagnosticats de MPOC, que quan van entrar a l'estudi no es trobaven en una fase terminal de la malaltia (no tributaris d'OCD), i conèixer quin paper ha jugat la rehabilitació respiratòria (RR) en aquest pronòstic, tant pel que fa a morbiditat (QVRS, capacitat per a realitzar les AVD ...) com a mortalitat.

1.1 Malaltia pulmonar obstructiva crònica

1.1.1 Definicions

Tot i que la MPOC existeix des de fa molts anys, no va ser fins el 1959, en un simposi organitzat per "CIBA", que un grup d'especialistes va prendre part en la qüestió i va arribar a un consens general pel que fa a la definició i classificació de les pneumopaties associades a la limitació crònica al flux aeri¹⁰. Un cop aplicats aquests nous criteris, diversos estudis fets als Estats Units i a la Gran Bretanya van demostrar una alta prevalença i un elevat cost social de la malaltia en el sexe masculí.

Des d'aquestes primeres definicions s'han anat perfilant i concretant més aquests conceptes, amb petites variacions entre les definicions donades per les diverses societats pneumològiques. Aquí em centraré, breument, en cinc de les definicions que s'han formulat i que en el nostre medi són les que més s'utilitzen: la de l'American Thoracic Society (ATS) i la de l'European Respiratory Society (ERS), publicades l'any 1995; la de la British Thoracic Society (BTS), que es va publicar l'any 1997; la normativa de la National Institutes of Health (**GOLD: Global Initiative of Chronic Obstructive Lung Disease**), del març de 2001; i la darrera normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), publicada el juny de 2001.

L'ATS¹¹ defineix la MPOC com un estat de malaltia caracteritzat per la presència d'obstrucció al flux aeri produït per una bronquitis crònica o un emfisema. L'obstrucció al flux aeri és generalment progressiva, pot estar acompanyada d'hiperreactivitat i pot ser parcialment reversible.

L'ERS¹² la defineix com un trastorn caracteritzat per una reducció del flux espiratori màxim i un lent buidament forçat dels pulmons. Aquestes troballes no canvien marcadament al llarg dels mesos. La major part de la limitació al flux aeri és lentament progressiva i irreversible. La limitació al flux aeri és produïda per diverses combinacions de patologia de la via aèria i emfisema; la contribució relativa de cada un dels dos processos

és difícil de definir *in vivo*. El component de la via aèria consisteix principalment en un descens del diàmetre de la llum endobronquial produït per diverses causes com l'engruiximent de la paret, l'augment de moc intraluminal o canvis en el fluid de revestiment de la petita via aèria. Els pacients amb una MPOC sovint mostren una mínima reversibilitat de la limitació al flux aeri amb broncodilatadors. És freqüent la hiperreactivitat de la via aèria a diversos estímuls constrictors. Aquests pacients sovint tenen tos productiva de forma recurrent o persistent.

La BTS¹³ defineix la MPOC com un trastorn crònic, lentament progressiu, caracteritzat per una obstrucció al flux aeri (reducció del FEV₁ i de la relació FEV₁/capacitat vital [VC]), que no canvia marcadament al llarg dels mesos. La majoria del dany en la funció pulmonar és fixa, tot i que es pot produir una certa reversibilitat amb els broncodilatadors.

La GOLD¹⁴ defineix la MPOC com un estat de malaltia caracteritzat per una limitació al flux aeri que no és plenament reversible. La limitació al flux aeri és progressiva i va associada a una resposta inflamatòria anormal dels pulmons davant d'una noxa de gas o de partícules.

La darrera definició l'ha donat la SEPAR¹⁵, segons la qual la MPOC es caracteritza per la presència d'obstrucció crònica i poc reversible al flux aeri (disminució del FEV₁ i de la relació FEV₁/capacitat vital forçada [FVC]), causada, principalment, per una reacció inflamatòria davant el fum del tabac.

Constatem que aquestes cinc definicions no són estrictament iguals i en certs punts divergeixen lleugerament. Tot seguit mostraré una taula comparativa dels conceptes inclosos en les definicions (vegeu taula 1.1).

Resumint les cinc definicions, podem dir que la MPOC és una patologia que cursa amb una limitació al flux aeri, més o menys lentament progressiva, i poc reversible amb teràpia broncodilatadora.

La MPOC agrupa dues entitats diferenciades: la bronquitis crònica i l'emfisema. L'emfisema es defineix anatomopatològicament com un engrandiment permanent dels espais aeris distals als bronquiols terminals, amb destrucció de la paret alveolar^{10;16;17}. La bronquitis crònica es defineix clínicament per la presència de tos abundant i expectoració durant més de tres mesos a l'any i durant més de dos anys consecutius, que no són produïdes per altres causes conegudes^{10;16}. Així doncs, la definició de la bronquitis crònica és clínica i la de l'emfisema és anatomopatològica. Les tècniques de radiodiagnòstic actuals, però, han facilitat les coses, i han fet innecessària una tècnica tan terminal, com és l'anatomopatològica, per arribar a un diagnòstic. Així, la tomografia computeritzada toràcica ens permet veure la destrucció pulmonar i poder etiquetar-la.

	LFA	BC/ EMFISEMA	CURS EVOLUTIU	HB	REV	EPG
ATS	Sí	Sí	Progressiva	possible	Parcial	
ERS	Sí	Sí	Lentament progressiva	a estímuls constrictors	Mínima	
BTS	Sí		Lentament progressiva		Mínima	
GOLD	Sí		Progressiva		Parcial	Resposta inflamatòria davant noxa
SEPAR	Sí				Mínima	Reacció inflamatòria al tabac

Taula 1.1 Quadre comparatiu dels diferents conceptes inclosos en les definicions de ATS,ERS,BTS,GOLD i SEPAR sobre la malaltia pulmonar obstructiva crònica.

Abreviatures: LFA = limitació o obstrucció al flux aeri, BC = bronquitis crònica, HB = hiperreactivitat bronquial, REV = reversibilitat, EPG = etiopatogènia, ATS = American Thoracic Society, ERS = European Respiratory Society, BTS = British Thoracic Society, GOLD = Global Initiative of Chronic Obstructive Lung Disease, SEPAR = Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica.

Sovint, es fa difícil delimitar tan estrictament ambdós processos ja que, habitualment, ambdues patologies es troben en un mateix individu participant-hi en major o menor grau. La normativa SEPAR recomana utilitzar el terme de MPOC enlloc del de bronquitis crònica o emfisema perquè defineix millor la malaltia obstructiva. Pel que fa a la GOLD, no separa aquests dos components, però sí que en descarta d'altres que poden produir obstrucció al flux aeri com ara les bronquièctasis, la fibrosi quística, la tuberculosi o l'asma, tot i que accepta la possibilitat que aquests processos es trobin concomitants amb una MPOC. En canvi, la BTS, a més de l'emfisema i la bronquitis crònica, inclou també casos d'obstrucció crònica de les vies aèries i alguns casos d'asma crònica. No inclou, però, d'altres causes específiques d'obstrucció al flux aeri com les bronquièctasis, la fibrosi quística o la bronquiolitis obliterant. A diferència de la BTS, la ERS no inclou l'asma crònica tot i que admet que sovint es fa difícil distingir la MPOC de la limitació crònica per asma en individus d'edat avançada. L'ATS sí que considera dintre de la MPOC aquell petit grup d'asmàtics que mostren una obstrucció al flux aeri i ja no mostren reversibilitat, i exclou aquell grup de pacients amb criteris clínics de bronquitis crònica i anatomopatològics d'emfisema però que no mostren una obstrucció al flux aeri. L'esquema que segueixen és mostrat a continuació (vegeu figura 1.1).

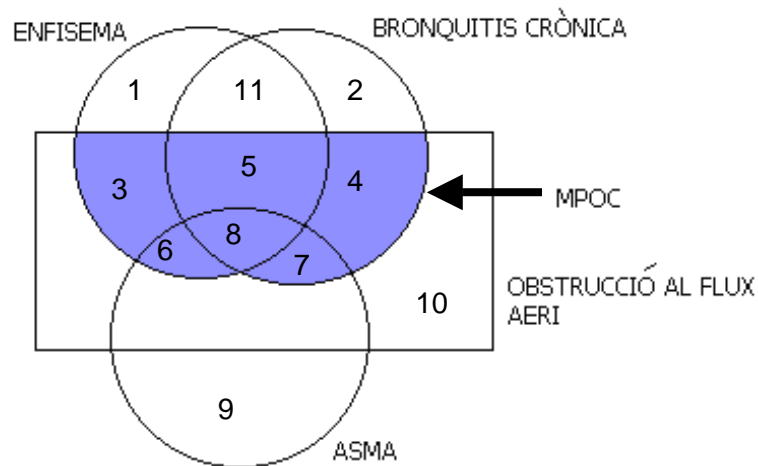


Figura 1.1 Diagrama no proporcional dels malalts amb bronquitis crònica, emfisema i asma¹¹. 1, 2, 11) Malalts amb bronquitis crònica i/o emfisema sense obstrucció al flux aeri no són considerats MPOC. 3, 4) Malalts amb bronquitis crònica o emfisema amb obstrucció al flux aeri són etiquetats de MPOC. 5) Malalts amb bronquitis crònica i emfisema alhora. 6, 7, 8) Malalts amb asma i obstrucció fixa al flux aeri són considerats MPOC. 9) Malalts amb asma en els quals l'obstrucció al flux aeri és completament reversible no són considerats MPOC. 10) Malalts amb obstrucció al flux aeri produït per causes d'etiologia coneguda o patologia específica com la fibrosi quística o la bronquiolitis obliterant no són considerats MPOC. Abreviatures: MPOC = malaltia pulmonar obstructiva crònica.

1.1.2 Classificació

Si bé hem de partir d'una espirometria amb una relació $FEV_1/(FVC \text{ o } VC)$ inferior al 70%, totes les Societats coincideixen a fer servir el FEV_1 , expressat com a percentatge respecte al valor de referència (%v.ref.), a l'hora de classificar la MPOC, per ser el millor indicador de la gravetat de l'obstrucció. Pel que fa als valors utilitzats per delimitar-ne les diverses gradacions, no totes les Societats són coincidents. A continuació mostraré un quadre comparatiu de les diferents classificacions (vegeu taula 1.2).

Pel que fa a la classificació de la GOLD, cal destacar que no sols es basa en els valors del FEV_1 , sinó que també utilitza la clínica. La presència o no de fallida respiratòria i/o la presència de signes de fallida cardíaca dreta faran que un determinat individu es trobi catalogat en el grup de MPOC moderada o bé greu.

La resta de Societats, a l'hora de fer la classificació, sols es basen en el FEV_1 , la qual cosa suposa importants limitacions. Cada cop s'està més a favor d'utilitzar altres

paràmetres com: intercanvi de gasos, percepció de símptomes, capacitat per a realitzar exercici i alteracions nutricionals^{15;18} per tal de fer la classificació de la MPOC.

	0: RISC	I: lleugera FEV ₁ (%)	II: moderada FEV ₁ (%)	III: intensa FEV ₁ (%)
ATS		≥ 50	35 – 50	< 35
ERS		60 – 80	40 – 60	< 40
BTS		≥ 70	50 – 70	< 50
GOLD	Símptomes crònics FEV1/FVC>70%	>80	30 – 80 IIA: 50 – 80 IIB: 30 – 50	<30 o <50+IRC o fallida cardíaca dreta
SEPAR		60 – 80	40 – 60	< 40

Taula 1.2. Quadre comparatiu de la classificació de la malaltia pulmonar obstructiva crònica per part de les diferents societats pneumològiques.

Abreviatures: FEV₁ = volum espirat en el primer segon, ATS = American Thoracic Society, ERS = European Respiratory Society, BTS = British Thoracic Society, GOLD = Global Initiative of Chronic Obstructive Lung Disease, SEPAR = Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, FVC = capacitat vital forçada, IRC = insuficiència respiratòria crònica.

1.1.3 Epidemiologia

1.1.3.1 Prevalença

La MPOC és una patologia infradiagnosticada¹⁹, ja que sovint passa desapercebuda fins que no n'hi ha alguna manifestació clínica evident, i això sol passar en estadis més avançats de la malaltia.

La gran majoria dels estudis que s'han fet de prevalença de la MPOC provenen de països desenvolupats i, fins i tot, per aquests països, aquests tipus d'estudis són difícils de dur a terme i suposen un cost elevat.

La prevalença, a més a més, varia en una mateixa zona estudiada, segons el criteri utilitzat per definir o classificar aquesta patologia, perquè, com ja hem vist, no totes les societats pneumològiques parteixen dels mateixos criteris²⁰⁻²². Un estudi realitzat al nord d'Itàlia²¹ entre 1988 i 1991 va detectar aquestes diferències en una mostra de 1.727 individus d'aquesta població en utilitzar la classificació de l'ERS i de l'ATS (vegeu taula 1.3).

Als Estats Units l'any 1994, el National Center for Health Statistics⁴ va fer un estudi poblacional i va estimar que hi havia 5.4% d'homes i dones que patien una bronquitis crònica, 0.78% un emfisema i 5.61% una asma. El tant per cent d'emfisema en homes era superior que en dones i el de bronquitis crònica i d'asma a la inversa. Aquests percentatges s'havien incrementat des de 1970 en que hi havia un 3.2% de bronquitis crònica, un 0.66% d'emfisema i un 3.02% d'asma.

	Criteri ERS (% MPOC)	Criteri ATS (%MPOC)
Alguna alteració fisiològica	1.0	12.0
Lleugera	8.1	25.8
Moderada	1.4	1.3
Moderada-intensa	-	0.8
Intensa	0.5	0.5
Molt intensa	-	-
Qualsevol nivell d'alteració	11.0	40.4

Taula 1.3 Prevalença en percentatge de MPOC en el nord d'Itàlia, segons els criteris de l'ERS i l'ATS²¹.
Abreujatures: ERS = European Respiratory Society, ATS = American Thoracic Society, MPOC = malaltia pulmonar obstructiva crònica.

L'estudi més important sobre la prevalença de la MPOC a Espanya es va fer l'any 1996 a través de la SEPAR i va rebre el nom d'IBERPOC^{23;24}. Es tracta d'un estudi epidemiològic multicèntric, de base poblacional. La mostra analitzada de la població va ser de 4.035 individus, d'entre 40 i 69 anys, escollits de forma aleatòria de la població de set àrees diferents d'Espanya (representatives dels diferents climes): Burgos, Càceres, Madrid, Manlleu, Oviedo, Sevilla i Bilbao. L'estudi va detectar una prevalença global de MPOC de 9.1% (interval de confiança del 95% [IC 95%] 8.1%-10.2%) en aquest grup de població. Si sols s'analitzava la població de fumadors, aquesta prevalença era de 15% (IC 95% 12.8% – 17.1%); en exfumadors de 12.8% (IC 95% 10.7% - 14.8%); i en no fumadors era del 4.1% (IC 95% 3.1% – 4.8%). Per sexes, la prevalença en homes era de 14.3% (IC 95% 12.8%-15.9%) i en dones de 3.9% (IC 95% 3.1% – 4.8%). Hi van haver marcades diferències entre sexes i hàbit tabàquic. El percentatge de no fumadors entre els homes era del 23% i entre les dones del 76.3%. La prevalença de MPOC variava també de forma important entre àrees, des d'un 4.9% (IC 95% 3.2% – 7%) a Càceres, fins a un 18% (IC 95% 14.8% – 21.2%) a Manlleu. No obstant això, aquesta darrera població era la que tenia un percentatge de MPOC lleu més gran (52% dels MPOC) i de MPOC greu més baix (14.5% dels MPOC). El novembre de 2001 es va tornar a estudiar la mateixa mostra d'individus (IBERPOC II), no sols per veure la prevalença, sinó també la incidència de la malaltia en aquests cinc anys. Els resultats d'aquest estudi estan pendents de ser publicats.

La taula 1.4 mostra un estudi en el que es va comparar les característiques dels pacients majors de 45 anys, diagnosticats de MPOC, enfisema, bronquitis crònica, o que complien criteris de bronquitis crònica i que havien fumat com a mínim 10 paquets-any, entre vuit països: els Estats Units, Canadà i sis països europeus²⁵ (França, Alemanya,

Itàlia, Holanda, Espanya i el Regne Unit). Prèviament es va fer un cribratge per saber la proporció de no fumadors (o fumadors de menys de 10 paquets-any) que havien estat classificats com a MPOC. La proporció de no fumadors entre els MPOC anava des d'un 20% dels MPOC als Estats Units i Canadà a un 50% dels MPOC a Alemanya.

	TOTAL	EUA	CAN	FRAN	ALEM	ITAL	HOL	ESP	RU
Grandària de la mostra: n	3265	447	401	400	400	400	415	402	400
Edat (%)									
45 – 54 anys	25	22	28	34	31	23	31	21	23
55 – 64 anys	29	29	29	26	32	24	31	22	35
65 – 74 anys	29	30	25	25	22	35	25	34	27
≥ 75 anys	18	19	18	16	14	18	13	24	15
SEXE (H/D)	56/64	45/55	49/51	70/30	63/37	69/31	54/46	77/23	49/51
Diagnòstic de MPOC/emfisema pel metge (%)	49	69	45	33	29	45	42	30	39
Dispnea habitual (%)	54	70	51	41	43	35	51	22	67
Hospitalització alguna vegada (%)	15	20	16	11	10	11	18	14	11
Hospitalització darrer any (%)	13	14	14	11	8	11	9	20	14
Urgències darrer any (%)	29	38	30	27	15	16	21	29	33
Espirometria alguna vegada (%)	79	87	77	70	83	55	80	76	79
Alta satisfacció en el maneig de MPOC (%)	83	86	85	82	83	73	90	81	83

Taula 1.4 Estudi comparatiu pel que fa a les característiques i control de la MPOC entre els EUA, Canadà i sis països d'europes²⁵.

Abreviatures: EUA = Estats Units d'Amèrica, CAN = Canadà, FRAN = França, ALEM = Alemanya, ITAL = Itàlia, HOL = Holanda, ESP = Espanya, RU = Regne Unit, n = nombre d'individus, H = home, D = dona, MPOC = malaltia pulmonar obstructiva crònica.

El 23% dels MPOC deien que havien estat diagnosticats de MPOC pel metge; un 26%, que havien estat diagnosticats d'emfisema però no de MPOC; el 36%, que havien estat diagnosticats de bronquitis crònica però no d'emfisema ni de MPOC. Al 85% de la mostra global se'ls havia donat un dels tres diagnòstics: bronquitis crònica, emfisema o MPOC. El 15% restant complien estrictament criteris de bronquitis crònica però mai no havien estat diagnosticats.

1.1.3.2 Morbiditat

La MPOC és la responsable d'un elevat nombre de visites a metges, visites a urgències i ingressos hospitalaris. Representa el 35% de les consultes externes de pneumologia i suposa unes 39.000 hospitalitzacions anuals¹⁵. Junt amb els accidents vasculars cerebrals, és el procés no quirúrgic que genera major despesa sanitària. La morbiditat d'aquesta malaltia, però, no es pot comptabilitzar solament en aquests paràmetres, ja que hi ha un impacte de la malaltia en la vida diària i en la QVRS d'aquests pacients, sobretot en fases més avançades. Podem trobar un augment crònic de la dispnea, que empitjora en les exacerbacions, problemes de fatiga muscular, alteracions en el son i d'altres. Els qüestionaris de QVRS ens serveixen per quantificar l'afectament emocional i psicològic, com també físic, del que comporta per a aquests pacients la seva malaltia²⁶.

Les exacerbacions dels malalts amb MPOC que requereixen ingrés hospitalari solen ser en estadis força avançats de la malaltia, amb graus de MPOC de moderat a intens. Els factors que afecten la intensitat i freqüència d'aquestes exacerbacions o afecten la QVRS són poc coneguts. Per avaluar això, Seemungal et al.²⁷ van seguir durant un any un grup de 70 MPOCs (52 homes i 18 dones) amb una mitjana (\bar{x}) de FEV₁ de 40% i una desviació estàndard (SD) de 19%. Hi va haver un total de 190 exacerbacions en 61 dels malalts (amb un rang d'1 a 8 per malalt). Durant les exacerbacions el flux espiratori pic va caure 6.6 L/min ($p=0.003$). Es va separar aquells que tenien poques exacerbacions (≤ 2) i aquells que en tenien moltes (>2). La QVRS global i per àrees va ser pitjor en el grup que tenia més de 2 exacerbacions. Els factors que van predir les exacerbacions freqüents van ser: tos cada dia ($p=0.018$), dispnea diària ($p=0.011$), tos i expectoració diària ($p=0.009$), i exacerbacions freqüents durant l'any previ ($p=0.001$). Tot això suggereix que un dels paràmetres amb què es relaciona la QVRS dels pacients amb MPOC és la freqüència de les exacerbacions de la malaltia.

1.1.3.3 Mortalitat

L'any 1986 la MPOC era la cinquena causa de mort als Estats Units. D'aquestes morts el 95% es donaven en individus majors de 55 anys. Entre els 55 i 84 anys la mortalitat variava entre sexes; era de 196 per cada 100.000 homes i de 81 per cada 100.000 dones²⁸. La determinació precisa de la mortalitat en els individus amb MPOC es fa difícil ja que, sovint, el terme MPOC no es troba en el certificat de defunció en pacients que pateixen aquesta malaltia. A més a més, hi ha diferències en la mortalitat per MPOC entre països i això es justifica per les diferències en: l'hàbit tabàquic de la població, el diagnòstic i el registre de la malaltia com a causa de mort per part del metge, l'impacte de la mort

atribuïble a altres causes, la susceptibilitat de base genètica i els factors ambientals. L'elevada prevalença i mortalitat en països subdesenvolupats és justificada per problemes de salut pública associada a factors de risc respiratori²⁸. La figura 1.2 mostra aquestes diferències quant a mortalitat per MPOC entre 25 països industrialitzats:

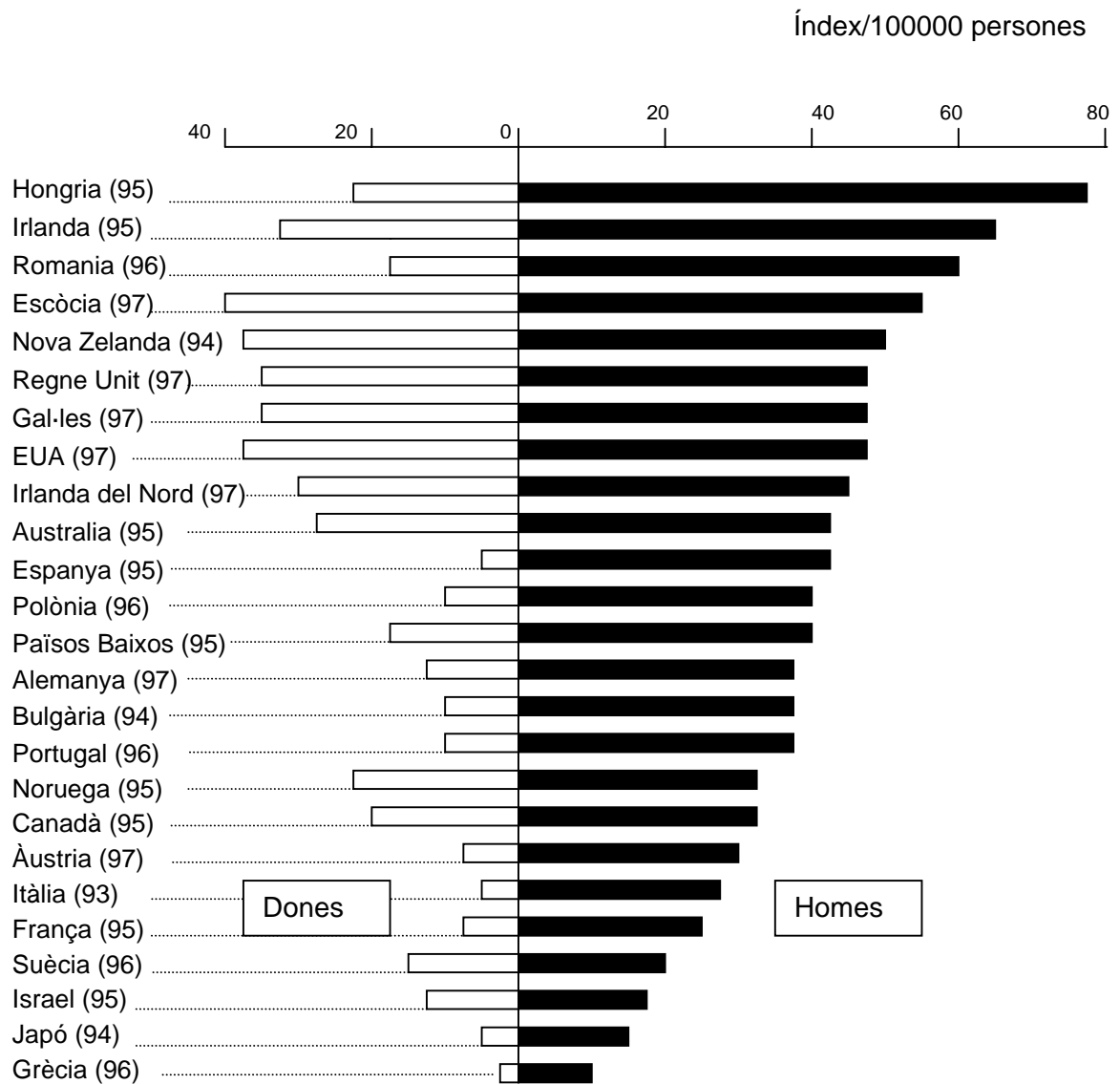


Figura 1.2 Índex de mortalitat per malaltia pulmonar obstructiva crònica, ajustats per edat (individus entre 35 i 74 anys), per països i sexes (adaptat del WHO)². Entre parèntesi es mostra l'any en que s'ha calculat aquests índex per cada país.

Abreviatures: EUA = Estats Units d'Amèrica.

L'any 1996 la MPOC ja era la quarta causa de mort als Estats Units, superada sols per la cardiopatia isquèmica, el càncer i l'accident vascular cerebral (vegeu taula 1.5).

A Espanya la MPOC també representa la quarta causa de mortalitat, amb una taxa global de 33 per cada 100.000 habitants que augmenta fins a 176 per cada 100.000 habitants en individus majors de 75 anys.

CAUSA DE MORT	Nº DE MORTS
Malaltia cardíaca	733.834
Neoplàsia	544.278
Accident vascular cerebral	160.431
MPOC	106.146
Accidents	93.874
Pneumònia i grip	82.579
Diabetis	61.559
HIV	32.655
Suïcidi	30.862
Malaltia hepàtica crònica	25.135
Altres	451.168

Taula 1.5. Nombre de morts per causa als EUA l'any 1996⁴

Abreviatures: Nº = nombre, MPOC = malaltia pulmonar obstructiva crònica, HIV = virus de la immunodeficiència humana.

1.1.4 Factors de risc

1.1.4.1 Factors individuals

Sols una petita part dels individus fumadors²⁹ (un 15% dels caucàsics i un 5% dels asiàtics), acaben desenvolupant una limitació crònica al flux aeri. Pel que fa als sexes, les dones semblen tenir un major afectament pel tabac que els homes tant si es té en compte els símptomes i l'estat de salut com el descens en el percentatge del FEV₁ com en la FVC³⁰. Hi ha estudis realitzats en bessons monozigòtics que mostren que hi ha la mateixa susceptibilitat entre ells per a desenvolupar una MPOC davant l'exposició al tabac i que aquesta concordança no es detecta en el cas dels bessons dizigòtics. D'altres estudis mostren que hi ha una certa agregació familiar³¹.

Si tenim en compte tot això, sembla lògic pensar que, probablement, hi ha una susceptibilitat individual a l'hora de desenvolupar aquesta malaltia. La figura 1.3 mostra el mecanisme patogènic en la MPOC.

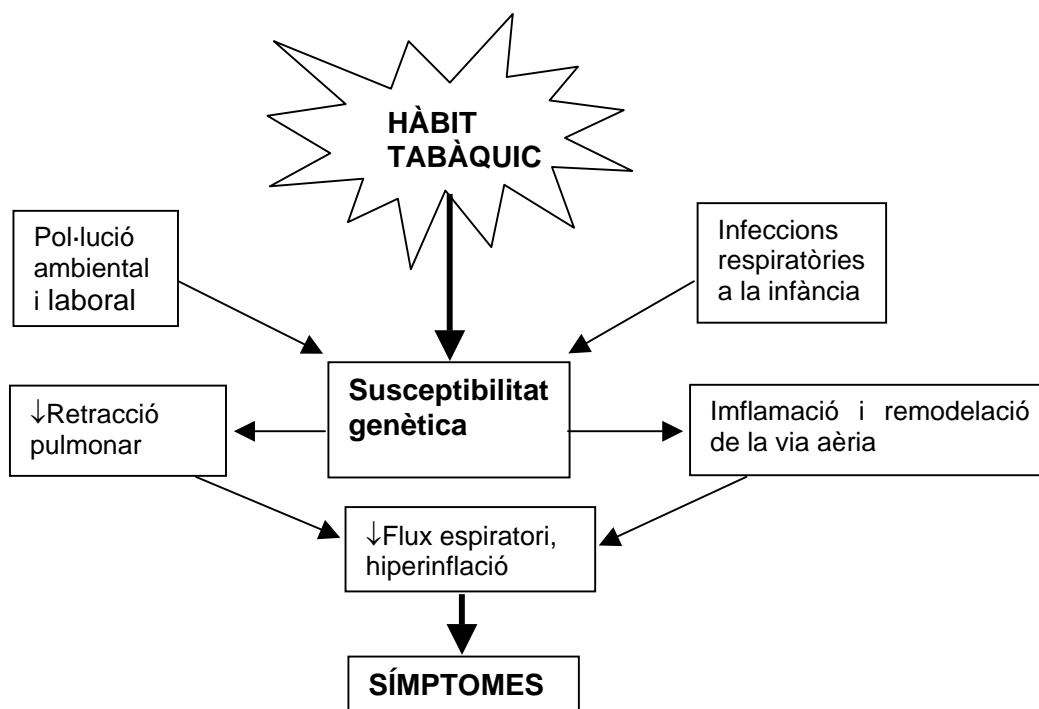


Figura 1.3 Mecanismes patològics en la malaltia pulmonar obstructiva crònica. L'exposició al tabac és el major factor que intervé en la seva patogènia, però interacciona amb altres factors, com la susceptibilitat genètica, per produir l'obstrucció de la via aèria per pèrdua de la retracció elàstica i/o inflamació de la via aèria³¹.

Hi ha diversos gens que s'han implicat com a possibles responsables de la MPOC: α 1-antitripsina (AAT), α 1-antiquimo-tripsina, regulador transmembrana de la fibrosi quística, proteïna transportadora de la vitamina D, α 2-macroglobulina, citocrom P-450-A1, ABH secretor, grups sanguinis ABO, HLA, dèficits d'immunoglobulines i haptoglobina. De tots ells, el que sembla tenir un paper més reconegut com a implicat en el desenvolupament d'una MPOC, és el gen de l'AAT. La major part de l'AAT és produïda pel fetge i en menor mesura pels macròfags alveolars i pels monòcits en sang perifèrica. És un enzim amb poder antiproteolític i és un dels pocs que pot inhibir l'elastasa del leucòcit. Aquest gen de la AAT és polimòrfic, els al·lels més freqüents són els M, S, i Z. Les persones amb el genotip MM tenen nivells elevats d'AAT i són considerades normals³¹. Les persones afectades pel dèficit d'AAT són homozigots per l'al·lel Z. Aquest dèficit, però, sols es pot atribuir al 1% dels malalts amb MPOC³². Els malalts que pateixen un dèficit d'AAT, amb nivells per sota el 10% del normal, solen desenvolupar un emfisema panlobular precoç, que empitjora si s'hi afegeix l'hàbit tabàquic. Des de fa més d'una dècada s'ha iniciat el tractament substitutiu amb AAT, però no hi ha una evidència clara de la seva eficàcia³³.

L'asma i la hiperreactivitat bronquial (HB) de la via aèria, que s'han identificat com un factor de risc per desenvolupar una limitació crònica al flux aeri¹⁴, estan en relació amb

una sèrie de factors genètics i ambientals. Hi ha evidència que els individus amb HB fumadors tenen un deteriorament més gran en la funció pulmonar que aquells que no fumen, no està massa clar si es tracta d'un efecte additiu o sinèrgic³⁴.

Pel que fa als volums pulmonars, la morfologia i dimensions de la caixa toràcica també està relacionada amb el sexe, de manera que per una determinada talla i pes, la caixa toràcica de la dona té un diàmetre menor que la de l'home i la disposició de les costelles és més obliqua, cosa que permet una major acomodació a canvis en el volum toràcic o abdominal, fet que pot succeir durant un embaràs³⁵.

Un altre factor individual que s'ha vist relacionat amb una alteració en la funció pulmonar és el retard de creixement intrauterí. En un estudi realitzat en el sud de l'Índia es va veure que tant en els homes com en les dones el FEV₁ era menor a mesura que disminuïa el pes al néixer. Aquesta disminució era de 0.09 i 0.06 litres, en els homes i dones respectivament, per cada unça (454 gr) de menys de pes al néixer. De totes maneres, la FVC també disminuïa 0.11 i 0.08 litres en els homes i dones respectivament per cada disminució d'una unça de pes al néixer. Una disminució del perímetre cranial al néixer també es va associar amb una baixa relació FEV₁/FVC³⁶.

1.1.4.2 Factors ambientals

1.1.4.2.1 Hàbit tabàquic

Avui en dia no es qüestiona que el factor de risc més important per al desenvolupament d'una MPOC és l'hàbit tabàquic, tot i que, com hem dit abans, sols un 15% dels fumadors desenvoluparan la malaltia. En els individus no fumadors entre 25 i 35 anys el descens del FEV₁ és de 20-30 ml per any. En canvi, en els fumadors, aquesta baixada està entre 40 i 80 ml per any, però pot haver-hi una pèrdua superior a 200 ml per any en alguns casos.

En els individus no fumadors l'augment en el FEV₁ inclou una fase llarga de *plateau* o de lent creixement entre 23-35 anys. A partir d'aquest moment hi ha un lent descens. En els fumadors no hi ha aquesta fase de *plateau* i el descens del FEV₁ s'inicia abans, entre els 20 i 30 anys³⁷.

A continuació mostrem les rectes de regressió dels diferents grups d'individus segons edat en anys i talla en metres.

$$e = \text{edat} - 50a \quad i \quad t = \text{talla} - 1,7m$$

*Grup de seguiment (792 homes): $FEV_1 = 3,01 \pm 0,56 + 3,6 t - 0,046e$

*No fumadors (141 homes): $FEV_1 = 3,28 \pm 0,53 + 3,8t - 0,026e$

- *Fumadors asimptomàtics (110 homes): $FEV_1 = 3,01 \pm 0,59 + 3,8t - 0,037e$
- *Fumadors simptomàtics (479 homes): $FEV_1 = 2,76 \pm 0,63 + 3,4t - 0,050e$
- *Cotes et al. (1966): $FEV_1 = 3,19 \pm 0,50 + 3,6t - 0,031e$

La regressió està ajustada per a una edat a l'exploració inicial de 50 anys i una talla de 1.7 metres, de manera que, si l'edat és 50 anys i la talla 1,7 metres, el FEV_1 és de $3,01 \pm 0,56$ en el grup de seguiment, de $3,28 \pm 0,53$ en els no fumadors, de $3,01 \pm 0,59$ pels fumadors asimptomàtics, de $2,76 \pm 0,63$ pels fumadors simptomàtics i de $3,19 \pm 0,50$ en el grup de cotes³⁸.

S'ha de tenir present que aquesta regressió no té en compte la quantitat de cigarretes fumades, cosa que és important ja que la diferència entre fumadors i no fumadors s'incrementa d'una forma directament proporcional a la quantitat de cigarretes fumades¹¹.

Els fumadors de pipa i cigars tenen unes majors morbiditat i mortalitat per MPOC que els no fumadors, però aquests índexs són menors que els dels fumadors de cigarretes¹¹. En un estudi fet per Iribarren et al.³⁹ en el qual van seguir una població de 17.774 individus que mai no havien fumat cigarretes i que actualment no fumaven pipa van detectar un *RR de patir una MPOC entre els fumadors de cigars respecte els no fumadors de 1,45 (IC del 95% 1,10 – 1,91).

L'edat en què s'ha iniciat l'hàbit tabàquic, el total de paquets-any fumats i l'estat actual de fumador són factors predictius de mortalitat per MPOC (vegeu figura 1.4).

Hi ha una relació estreta entre el nombre de paquets-any fumats i el grau d'alteració funcional. Si el pacient, a més, té tos productiva, el descens del FEV_1 encara és més important. Els fumadors actius no mostren una relació amb el grau d'alteració funcional⁴⁰, probablement perquè no estan prou malament per deixar de fumar i perquè el nombre de paquets-any fumats és menor que en els exfumadors.

L'estudi de Framingham⁴¹ va seguir una cohort de 5.209 individus des de 1948 per veure quins eren els factors que es relacionaven amb desenvolupament d'una malaltia cardiovascular. Les avaluacions van ser bianuals. Entre altres mesures es va fer la de la FVC en totes les avaluacions i la del FEV_1 sols en 2 ocasions (la cinquena i la desena avaluació). L'estudi transversal inicial va mostrar que l'hàbit tabàquic es relacionava d'una forma inversa amb el FVC en les dones i amb el FEV_1 i el FVC en els homes. L'estudi longitudinal mostrava que els fumadors de cigarretes tenien un major descens del FVC que els no fumadors al cap de 10 anys.

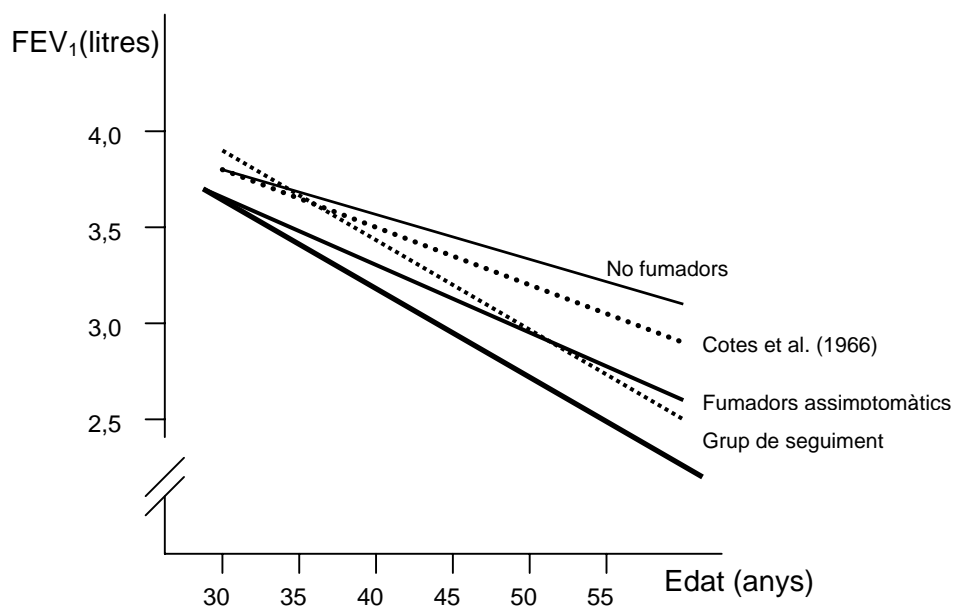


Figura 1.4 Relació entre l'edat i la regressió del FEV₁ ajustat per edat i alçada a l'avaluació inicial, en diversos grups d'homes³⁸.
Abreviatures: FEV₁ = volum espirat el primer segon.

Sembla que el tabaquisme passiu podria afavorir la presència de símptomes respiratoris i MPOC per augment d'inhalació de partícules i gasos, però aquest efecte no està prou demostrat¹⁴. El que sí se sap és que els fills de pares fumadors tenen més símptomes i malalties respiratòries i sembla que tenen petites però mesurables deficiències en les proves de funció pulmonar, quan són comparats amb els fills de pares no fumadors.

El tabaquisme durant l'embaràs podria ser un factor de risc pel fetus retardant el creixement i desenvolupament dels pulmons intrauterí i possiblement afectant el seu sistema immunitari⁴².

1.1.4.2.2 Pol·lució

Els nivells elevats de contaminants ambientals han demostrat ser perjudicials per a persones amb malalties cardíaques o pulmonars, però l'efecte en el desenvolupament d'una MPOC no queda del tot clar¹¹. De totes maneres, alguns estudis prospectius suggereixen que les zones urbanes amb major grau de contaminació ambiental podrien estar implicades en l'empitjorament de la funció pulmonar i, per tant, actuar com a factor de risc de la MPOC. Al Regne Unit es va fer un estudi en el qual s'evidenciava que els carters britànics que vivien en àrees amb elevats índexs de pol·lució ambiental obtenien uns resultats més baixos en les proves de funció pulmonar⁴³. Un estudi a Califòrnia

mostrava que tant les partícules ambientals com el NO₂ es relacionaven amb nivells baixos de funció pulmonar⁴⁴. Un altre estudi fet a Àustria i Alemanya mostrava que uns elevats nivells de d'ozó estaven associats amb un descens en la funció pulmonar⁴⁵.

Una revisió de Sunyer J.⁴⁶ mostra els efectes que produeix la contaminació ambiental en la variació en els paràmetres de funció pulmonar objectivats en dos tipus d'estudis: estudis transversals i estudis de cohorts (vegeu taula 1.6).

	Autor	Lloc	Edat	Mesura de la funció pulmonar	Efecte
Estudis transversals					
NENS	Dockery	EUA	10-12	FVC, FEV ₁ , FEF _{25-75%}	No associació
	Schwartz	EUA	6-24	FVC, FEV ₁	-6% per 100µg.m ⁻³ TSP
	Stern	Canadà	8-10	FVC	-1.7 per 6µg.m ⁻³ sulfats
				FEV ₁	-1.3% per 6µg.m ⁻³ sulfats
	Raizenne	EUA / Canadà	8-12	FVC	-3.25% per 52 nmol.m ⁻³ acidesa
				FEV ₁	-3.1% per 52 nmol.m ⁻³ acidesa
	Peters	Califòrnia	9-16	FVC	31.8mL per 15µg.m ⁻³ PM _{2.5}
				FEV ₁	19.5mL per 15µg.m ⁻³ PM _{2.5}
ADULTS	Ackerman	Suècia	18-60	FVC	-3.24% per 10µg.m ⁻³ PM ₁₀
	Chestnut	EUA	25-75	FVC	-2.25% per 34µg.m ⁻³ TSP
	Abbey	Califòrnia	43-80	FEV ₁	-7.2% per 54 dies.any ⁻¹ amb PM ₁₀ >1000µg.m ⁻³
	Xu	Xina	40-69	FEV ₁	-131.4mL al doblar TSP
Estudis de cohorts					
	Frisher	Àustria	7	ΔFEV ₁	-0.029mL.dia ⁻¹ per ppb d'O ₃
	Jedrychowski	Polònia	9-11	ΔFEV ₁	OR 2.1 i 1.5 nens i nenes respectivament, per -0.18L / 2 anys entre àrees amb molta i poca pol·lució
	Detels	Los Angeles	25-59	ΔFEV ₁	-23.6 i -9.6 mL.any ⁻¹ en homes i dones respectivament entre Long Beach i Lancaster

Taula 1.6 Estudis epidemiològics transversals i de cohorts que avaluen la relació entre la funció pulmonar i la pol·lució⁴⁶.

Abreviatures: EUA = Estats Units d'Amèrica, FVC = capacitat vital forçada, FEV₁ = volum espirat en el primer segon, FEF_{25-75%} = volum espirat entre el 25 i el 75% del temps en una maniobra de FVC, TSP = Total de partícules en suspensió, PM_a = partícules menors a la mida a.

L'ús de determinats combustibles per a cuinar i les elevades temperatures sense una ventilació correcte poden comportar pol·lució en el domicili i, per tant, empitjorar la funció pulmonar¹¹.

1.1.4.2.3 Factors ocupacionals

Pel que fa a l'ambient laboral, l'exposició a determinats productes i agents químics industrials (vapors, irritants, fums...) pot causar MPOC independentment del tabac i augmentar el risc de MPOC quan es troben ambdós factors de forma concomitant. A més, l'exposició a determinats irritants, substàncies orgàniques i agents sensibilitzants pot augmentar la hiperresposta bronquial i també lesionar la via aèria, especialment en vies aèries ja lesionades per altres factors o patologies¹⁴.

1.1.4.2.4 Factors alimentaris

Hi ha determinats aliments que poden protegir d'una davallada de la funció pulmonar. Mckeever et al.⁴⁷ van fer un estudi en el Regne Unit al que van avaluar la relació entre el descens de la funció pulmonar i la ingesta diària de magnesi, vitamina C i altres vitamines antioxidants (A i E), a partir d'uns qüestionaris sobre alimentació. Una ingesta elevada de vitamina C o magnesi s'associava amb uns nivells més elevats de funció pulmonar, cosa que no passava amb les vitamines A i E. Una ingesta elevada de vitamina C podia reduir el descens del FEV₁ en adults i per tant ser un protector de la MPOC.

En un altre estudi fet per Watson et al.⁴⁸ van agafar un grup de MPOC majors de 45 anys i que havien fumats més de 10 paquets-any i van veure que el consum de fruites i verdures s'associava inversament amb la MPOC.

1.1.5 Clínica: Dispnea

La dispnea és el símptoma del malalt amb MPOC que generalment més l'invalida, té uns mecanismes fisiopatològics múltiples i poc clars, i a més a més, és el símptoma que la RR, fonamentalment ha mostrat millorar⁴⁹⁻⁵³. Per tot això, m'aturaré breument per parlar-ne.

1.1.5.1 Concepte

En condicions normals no apreciem la nostra respiració, tant sols quan sospirem o quan prenem, voluntàriament, consciència de l'acte de respirar. La respiració depèn de l'activació d'un grup muscular que, habitualment, funciona de forma automàtica, però que pot ser controlat de forma voluntària, tot i que no eludit de forma definitiva. L'excessiva presa de consciència que respirem produeix una sensació estranya, insatisfactòria, com si

el sistema respiratori estigués, tan sols, preparat per funcionar de forma automàtica i sense haver de produir manifestacions sensorials.

La dispnea és, doncs, una sensació de malestar que s'associa a l'acte de respirar. És un símptoma freqüent en les malalties cardiorespiratòries, però també pot presentar-se en individus sans i en altres malalties. Quan es presenta, pot interferir en la pràctica de determinats exercicis i, per tant, en algunes de les AVD. Aquesta percepció sol empitjorar de forma proporcional amb la magnitud del treball realitzat o en determinades posicions (ortopnea) i la graduem segons l'esforç necessari per a desencadenar-la (grans, mitjans, petits esforços o repòs).

La dispnea ha estat definida de diverses maneres sense que hi hagi un acord sobre quina és la definició més correcte. S'ha definit com: "necessitat conscient d'augmentar l'esforç respiratori"; "sensació desagradable, no dolorosa, associada a la necessitat de forçar la respiració"; "sensació de malestar en l'acte de respirar"; "discrepància entre l'estímul neuronal ventilatori i la ventilació realment aconseguida"; etc. A més a més, és un concepte que s'ha de diferenciar clarament d'altres com: taquipnea, hiperventilació, hiperpnea... que, a diferència de la dispnea, són signes i, per tant, objectivables i quantificables. La dispnea és un símptoma i, per tant, una sensació i és difícil de quantificar atès que hi ha una gran variabilitat inter i intraindividual.

1.1.5.2 Mecànica respiratòria i vies sensorials

Els receptors estimulats durant la respiració són la font principal de la informació aferent per arribar a desencadenar la percepció de la respiració. Hi ha diferents tipus de receptors i la integració dels diferents receptors estimulats serà el que ens donarà una sensació concreta, que, segons la nostra personalitat, les experiències prèvies amb relació a aquest estímul, etc, percebrem d'una o altra manera (vegeu figura 1.5)^{54;55}.

Molts dels malalts amb malaltia pulmonar crònica que pateixen sensació de dispnea sovint presenten símptomes depressius o d'ansietat. La relació causa-efecte no és del tot clara. Per una banda, l'ansietat, l'ira i la depressió poden augmentar aquest símptoma d'una manera desproporcionada a la lesió orgànica cardiopulmonar, però, per altra banda, l'estrès de patir una malaltia respiratòria crònica i la incapacitat física que comporta poden ser la responsables del canvi d'humor. Les persones que tenen facilitat per adaptar-se i són més independents, toleren un augment de la demanda ventilatòria amb escassos símptomes. D'altres que són més dependents, ansiosos, i estan més pendents de la seva malaltia poden percebre una major sensació de dispnea amb petits increments de la demanda ventilatòria⁵⁵.

La dispnea, a diferència d'altres sensacions com l'olfacte, la vista, l'audició, o les percepcions somatosensorials, no té, ara per ara, identificada cap àrea al còrtex cerebral. No hi ha cap zona al còrtex que al ser estimulada produeixi dispnea⁵⁶. La dispnea és percebuda de forma diferent per cada individu i també en un mateix individu en diferents situacions. Això succeeix, probablement, pels diferents mecanismes fisiopatològics que hi intervenen.

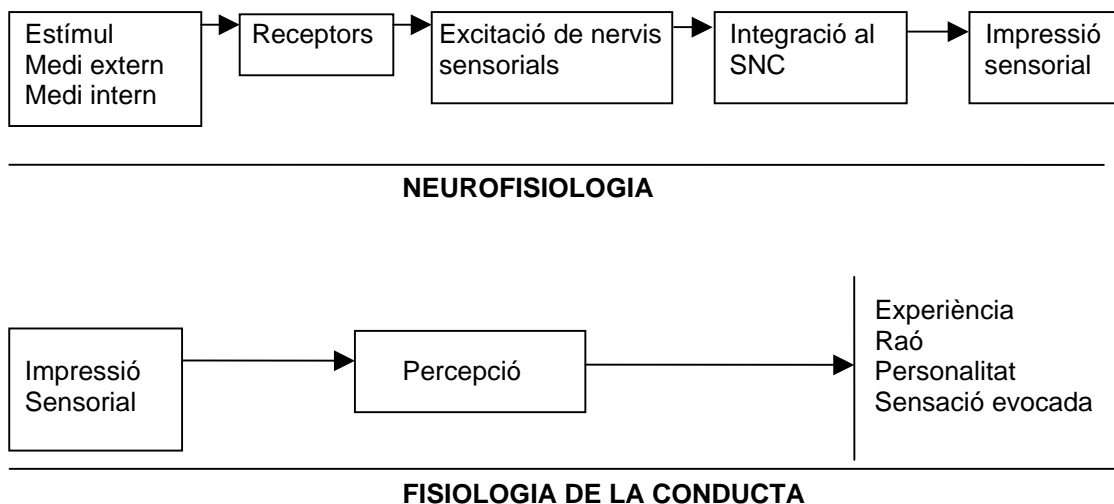


Figura 1.5 Sensació conscient resultant de l'aplicació d'un estímul. Seqüència dels diferents passos requerits per arribar a la percepció⁵⁴.
Abreviatures: SNC = sistema nerviós central.

La presència de dispnea la podem trobar davant d'una debilitat dels músculs secundària a malaltia, hiperinflació o fatiga, per un augment de la ventilació, per exemple, produïda durant l'exercici, de forma voluntària o com a reflex, com succeeix davant una oclusió vascular, o bé per una dificultat dels músculs inspiratoris per un augment de la resistència o de la retracció elàstica⁵⁴. Generalment, si ens trobem davant d'una malaltia, aquestes situacions queden sobreposades. La tensió generada sobre els músculs respiratoris ha de vèncer la càrrega que suposa l'elastància, la resistència i la inertància, i es tradueix en canvis de pressió, volum i flux. L'estímul dels mecanoreceptors per canvis de tensió dona la sensació de tensió, i l'estímul d'aquests pels canvis de volum dona la sensació de desplaçament.

Els mecanoreceptors es troben situats en els pulmons, la via aèria i la paret toràctica. Els pulmons tenen molts tipus de receptors que transmeten la informació al sistema nerviós central. Per una banda, els receptors d'estirament pulmonar, que són

estimulats amb la inflació dels pulmons i són responsables de finalitzar la inspiració, d'una altra banda, els receptors situats a l'epiteli bronquial i que responen a estímuls mecànics i químics i mediatitzen la broncoconstricció, i finalment, les fibres C (no mielinitzades) localitzades a les parets alveolars i als vasos sanguinis i que responen a canvis a nivell de l'interstici. La compressió dinàmica de la via aèria succeeix habitualment en els malalts amb MPOC i pot influir en la seva dispnea a través d'una distorsió de la via aèria durant l'expiració, per canvis en la pressió transmural al llarg d'aquesta. La informació aferent d'aquests mecanoreceptors dels pulmons és conduïda a través del nervi vague fins al sistema nerviós central.

Els receptors de la paret toràctica són diversos i es troben situats en els tendons i músculs i poden jugar un paper en la percepció de la dispnea. Els canvis morfològics, i més concretament els canvis de volum de la paret toràctica són els que estimulen aquests receptors. L'aplicació de vibració sobre músculs inspiratoris durant la inspiració disminueix la sensació de dispnea associada a una situació d'hipercàpnia o a una resistència al flux de l'aire en individus sans⁵⁷. Per contra, l'aplicació de vibració a la regió paraesternal durant l'expiració augmenta la dispnea.

Aquests canvis en el volum pulmonar afavoreixen l'intercanvi de gasos i comporten canvis metabòlics en el consum d'oxigen ($\dot{V}O_2$) i en la producció de diòxid de carboni ($\dot{V}CO_2$), que produeixen canvis en els gasos i pH sanguinis, repercutint sobre els quimiorceptors centrals i perifèrics. Els quimiorceptors són els responsables de detectar la hipòxia, la hipercàpnia, així com els diferents canvis en el pH de la sang.

La hipercàpnia és una causa de dispnea i, tot i que hi ha algun estudi que mostra que, en absència d'activitat muscular, no es produeix aquest disconfort respiratori, hi ha estudis que mostren que la hipercàpnia causa dispnea independentment de l'activitat muscular^{58;59}. Tant els individus sans com els que pateixen malalties respiratòries presenten dispnea quan s'afegeix CO_2 a l'aire inspirat. De totes maneres, aquells pacients amb hipercàpnia crònica i compensació metabòlica solen tenir poca dispnea en repòs⁵⁶. L'edat, a més a més, sembla que també intervé en la intensitat de la percepció de la dispnea.

Si bé està força estès que la causa fonamental de la dispnea es troba en la hipòxia, sembla que aquesta realment hi juga un paper força limitat. És cert que individus sans sotmesos a exercici tenen menys dispnea si la concentració d' O_2 de l'aire que respiren és més elevada i que l'administració d' O_2 durant l'exercici en malalts amb MPOC millora la dispnea, probablement per un descens en l'esforç ventilatori. També és cert, però, que molts individus amb hipòxia no tenen la percepció de dispnea i que molts individus amb dispnea no estan hipòxics⁵⁶.

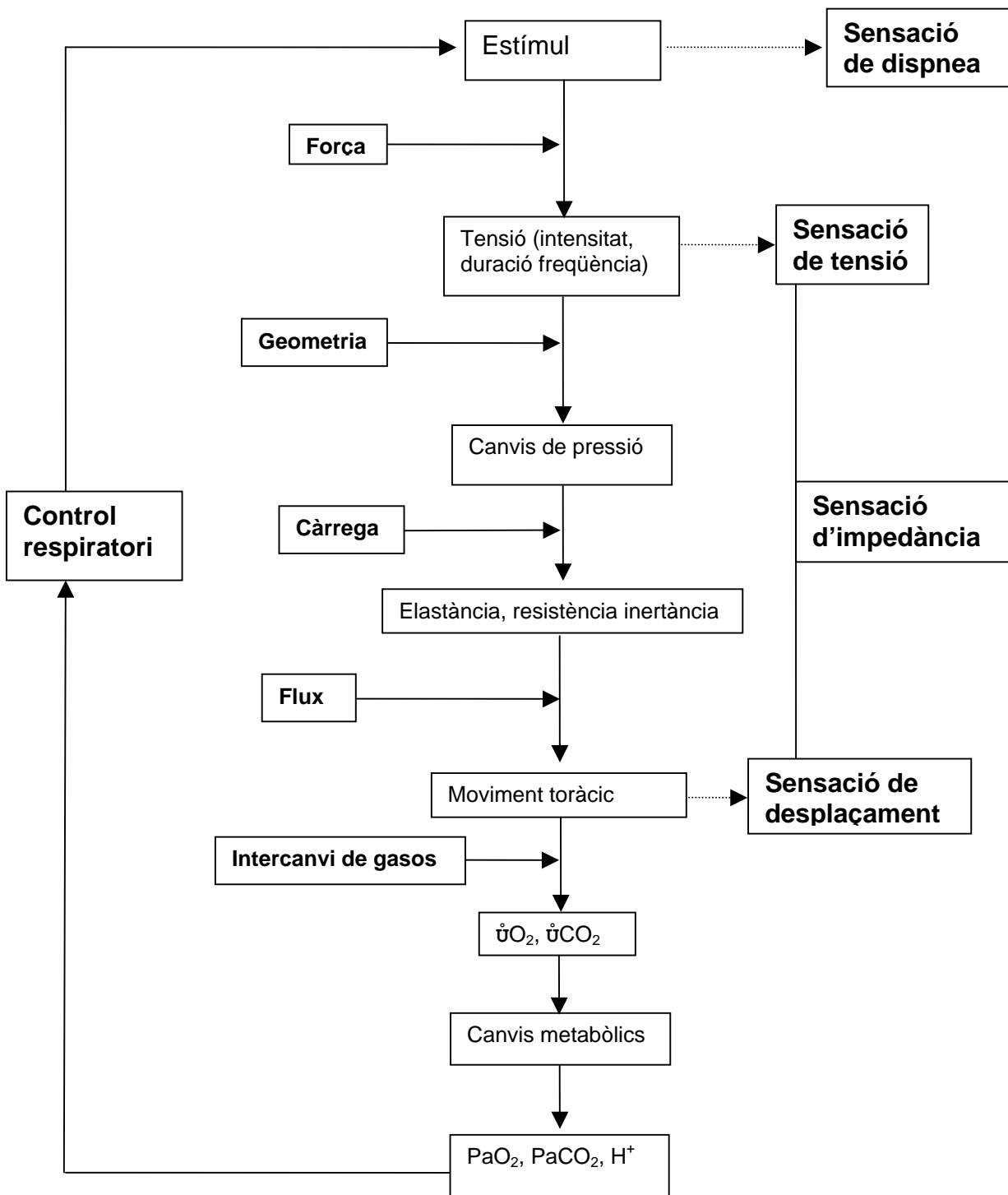


Figura 1.6 Seqüència de les unitats requerides per tal de mantenir l'homeostasi com a resposta a un increment de les demandes metabòliques; els factors que modulen aquest procés es mostren a l'esquerra; els efectes sobre la resposta sensorial, particularment en els músculs respiratoris i sensacions es mostren a la dreta⁵⁴. Abreviatures: $\dot{V}O_2$ = consum d'oxigen, $\dot{V}CO_2$ = producció de diòxid de carboni, PaO_2 = pressió parcial arterial d'oxigen, $PaCO_2$ = pressió parcial arterial de diòxid de carboni, H^+ = hidrogenions.

Uns altres receptors que sembla que tenen algun paper en la dispnea són els receptors de la cara i, més concretament, els receptors del nervi trigemin. S'ha vist que molts pacients noten un descens en la intensitat de la dispnea quan respiren amb la finestra oberta o amb un ventilador⁶⁰, però no està clar si és per un efecte mecànic en el flux d'aire o bé per un canvi de temperatura.

Tots els receptors estimulats envien el senyal a través dels nervis corresponents fins al centre respiratori, que té la missió d'integrar els senyals rebuts i enviar la informació als músculs respiratoris per contraure's en major o menor intensitat.

La sensació de dispnea es dona quan hi ha un desequilibri, de manera que es produeix una major estimulació per part del centre respiratori que la resposta que pot donar l'organisme per respondre a aquest augment de la demanda.

El punt final de tot plegat és la presència o no de dispnea, com una sensació global que expressa el malestar associat a l'acte de respirar (vegeu figura 1.6).

1.1.5.3 Dispnea i MPOC

En els malalts amb MPOC la sensació de dificultat respiratòria pot presentar-se per tots els mecanismes explicats en l'anterior apartat, jugant un major o menor paper cada un d'ells (vegeu figura 1.7).

La limitació al flux aeri produeix unes alteracions mecàniques amb una hiperinflació i una compressió dinàmica de la via aèria. Quan ens trobem davant d'una hiperinflació, com a conseqüència de la obstrucció al flux aeri, els músculs inspiratoris esdevenen més curts i menys efectius a l'hora de generar tensió. La hiperinflació pot modificar, a més, el radi de curvatura del diafragma, fent-lo menys eficaç. Tots aquests estímuls són transmesos a través del nervi vague per les vies aferents i són integrats pel sistema nerviós central, amb el resultat final de la percepció de dispnea⁵⁶ (veure figura 1.7). D'altra banda, la compressió dinàmica de la via aèria produeix una distorsió d'aquesta actuant sobre els seus receptors. Aquests dos mecanismes produeixen dispnea. El malalt amb MPOC no sols té una limitació al flux aeri, sinó que també pateix un desequilibri entre la ventilació i la perfusió, que produeix una alteració en l'intercanvi de gasos. L'alteració de la PaO₂, pressió parcial arterial de diòxid de carboni (PaCO₂) i el pH, actuarà sobre els quimiorceptors; aquests estimularan la ventilació, que també produirà sensació de dispnea. En algunes situacions, com quan s'utilitza la musculatura d'extremitats superiors (ES), hi ha una contracció dels músculs inspiratoris i això suposa un augment de l'esforç ventilatori que produeix major sensació de dispnea.

Tots aquests mecanismes implicats en la dispnea en la MPOC es poden veure alterats en major grau en el cas d'una agudització, en què pot trobar una major limitació al

flux aeri tant per un engruïment de la paret per inflamació d'aquesta, com per un augment en la producció de moc que pot obstruir el pas de l'aire, o per una broncoconstricció per l'alliberació d'histamina o pels propis factors irritants. D'altra banda, podem trobar un major desequilibri entre la ventilació i la perfusió i una major dificultat per a l'intercanvi de gasos amb la consegüent disminució de la PaO_2 i del pH o l'augment de la $PaCO_2$.

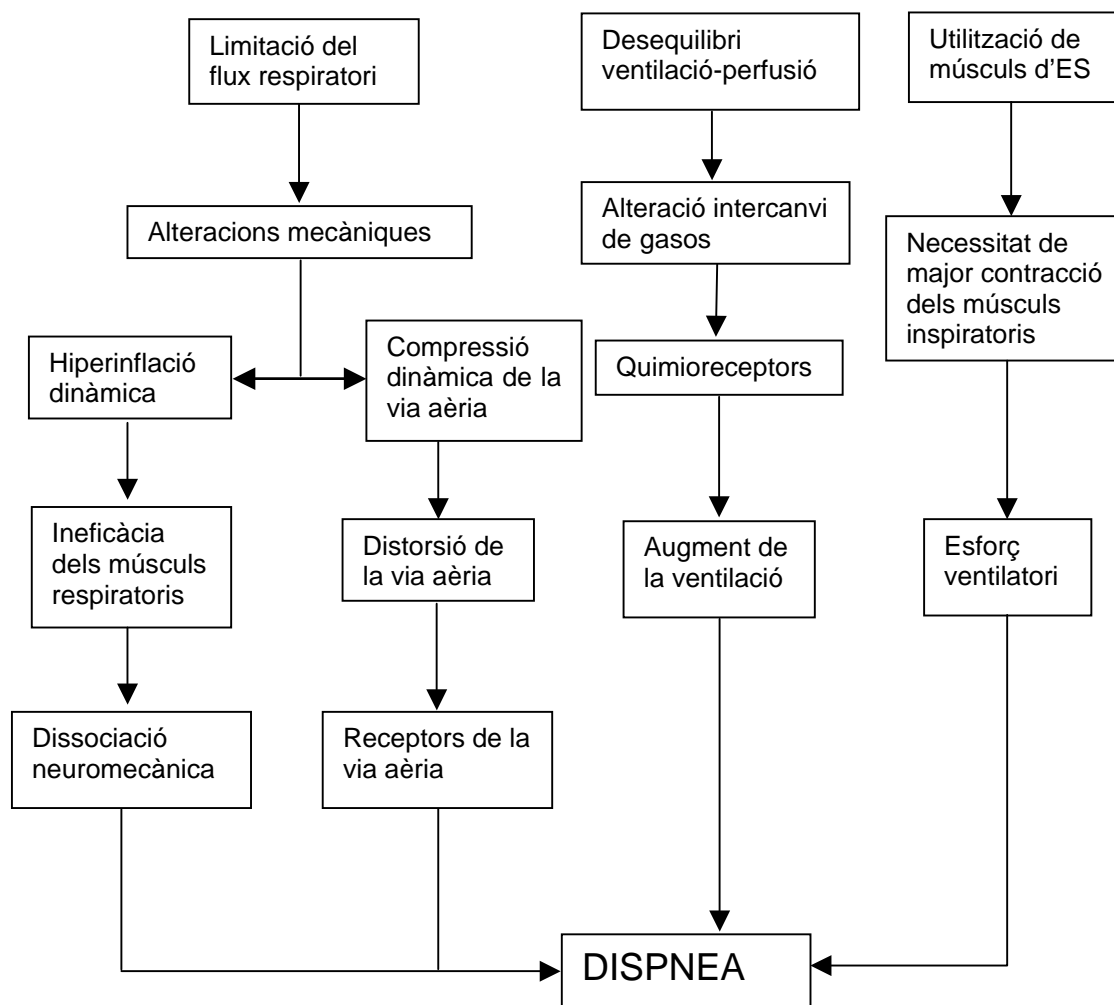


Figura 1.7 Patogènia de la dispnea en la malaltia pulmonar obstructiva crònica⁶¹.
Abreviatures: ES = extremitats superiors.

1.1.5.4 Mesura de la dispnea

Per quantificar la dispnea es pot fer amb diferents escales segons el que volem mesurar. La dispnea durant una prova d'esforç se sol mesurar amb una escala analogicovisual o amb l'escala de Borg. La dispnea durant les AVD es pot mesurar amb diferents escales o qüestionaris: l'escala de dispnea de la Medical Research Council

(MRC), l'índex de dispnea basal (BDI), l'índex de dispnea transicional, l'àrea de dispnea del Qüestionari de la Malaltia Respiratòria Crònica (CRQ) i el diagrama del cost d'O₂. Els diaris són un mètode bo per a monitoritzar la dispnea amb relació a les AVD.

1.1.6 Clínica: tos i expectoració

Uns altres símptomes importants en el pacient amb MPOC són la presència de tos i l'expectoració. Són símptomes més freqüents en el malalt amb bronquitis crònica que amb emfisema ja que, de fet, el criteri per definir bronquitis crònica és la presència de tos i expectoració abundant durant tres mesos a l'any al llarg de dos anys consecutius^{10;16}. El malalt amb emfisema molt sovint també té tos i expectoració important, però no és la característica que el defineix.

La tos productiva és, sobretot, de predomini matutí i, a vegades, sobretot a l'inici, és el símptoma predominant. No es correlaciona amb el grau d'alteració funcional¹². El malalt no li dóna massa importància a aquest símptoma, perquè sap que és un símptoma freqüent en els fumadors, perquè, amb els anys s'hi ha anat acostumant i perquè, a diferència de la dispnea, no l'invalida ni li és cap obstacle per a les AVD.

Les característiques de l'esput ens poden donar informació força útil. Un canvi en el color, un augment del volum expectorat al llarg del dia (>30ml/dia), una major dificultat per a expectorar, poden suggerir una exacerbació. Stockley et al.⁶² van fer un estudi per veure si el color de l'esput (mesurat amb una escala visual de colors) era un indicatiu d'inflamació. Els resultats van mostrar que hi havia una forta correlació entre el color de l'esput i el nivell de mieloperoxidasa, interleuquina 8, leucòcit elastasa (quantitat i activitat), volum de l'esput, pèrdua de proteïnes i inhibidor de la proteasa secretora de leucòcits, com també una correlació positiva forta entre l'elastasa del leucòcit i la mieloperoxidasa i el volum de l'esput, i una correlació negativa forta entre l'elastasa del leucòcit i l'inhibidor de la proteasa secretora de leucòcits. Aquests resultats indiquen que el color de l'esput valorat amb una escala visual es relaciona amb el grau d'activitat inflamatòria.

L'expectoració hemoptoica, a diferència de les bronquièctasis, no sol ser freqüent i ens ha de posar en alerta sobre altres patologies que també es relacionen amb el tabac com per exemple, la patologia neoplàsica.

Inicialment es creia que la hipersecreció mucosa era per un creixement de les glàndules seromucoses, i en menor mesura s'atribuïa a la hiperplàsia i l'augment en el nombre de les cèl·lules caliciformes. Actualment està més acceptat que la hipersecreció mucosa està més en relació amb la inflamació de les vies aèries. A més, s'ha vist que les glàndules seroses dels malalts amb bronquitis crònica perden en part el contingut serós de

la seva secreció, que és ric en lactoferrina, lisozima i antiproteases de baix pes molecular, disminuint d'aquesta manera el mecanisme de defensa davant les infeccions.

Sembla que el tabac produeix una alteració en els mecanismes de defensa del pulmó tant dels mecanismes físics, produint una alteració dels mecanismes de rentatge mucociliar, com de la immunitat. Això afavoreix la colonització de la via aèria i la presència d'infeccions de repetició que produiran una major alteració de l'activitat mucociliar i un dany a la via aèria. La infecció per alguns gèrmens, com la *Clamidia pneumoniae*, s'ha associat amb una predisposició a acabar desenvolupant una MPOC, probablement alterant la resposta de l'hoste davant el tabac o bé induint una resposta inflamatòria crònica⁶³.

Per tal d'estudiar el procés inflamatori en l'àmbit de les glàndules bronquials, Saetta et al.⁶⁴ van fer un estudi amb 18 pacients fumadors que havien de ser sotmesos a una resecció pulmonar per algun motiu. Nou d'ells complien criteris de bronquitis crònica i uns altres nou estaven asimptomàtics i tenien una funció pulmonar normal. Els fumadors amb símptomes tenien un augment en el nombre de neutròfils i macròfags, com també una relació CD4⁺/CD8⁺ disminuïda en les glàndules bronquials, comparat amb els fumadors asimptomàtics. A nivell de l'epiteli, els fumadors simptomàtics tenien més neutròfils, però els macròfags, els limfòcits CD4⁺ i CD8⁺ a nivell de l'epiteli i de la submucosa va ser similar per a ambdós grups. Pel que fa als eosinòfils i mastòcits, no hi va haver diferència entre ambdós grups a cap nivell. Aquest augment de neutròfils i macròfags i una relació CD4⁺/CD8⁺ disminuïda a nivell de les glàndules dels fumadors simptomàtics, afavoreix el rol que s'ha donat a les glàndules bronquials en la patogènia de la bronquitis crònica.

Si l'augment de la producció d'esput sembla que està en relació amb la inflamació de les glàndules bronquials, l'evolució cap a l'obstrucció al flux aeri probablement es troba més en relació amb la inflamació de la paret bronquial⁶⁵. Probablement, la inflamació pot actuar directament sobre el múscul llis bronquiolar. La cronicitat de la inflamació pot incrementar la quantitat de múscul o bé com a conseqüència de la inflamació o indirectament, per un augment del to muscular de forma crònica⁶⁶.

1.1.7 Hiperreactivitat bronquial

La HB és una característica bastant comuna de les malalties de les vies aèries. Probablement hi ha una base genètica que determina unes propietats de l'epiteli, del sistema nerviós autonòmic, de la presència de cèl·lules inflamatòries i d'alguns mediadors de la inflamació i fa que una via aèria sigui més o menys reactiva, en un moment donat, davant d'un estímul específic (al·lergen) o inespecífic (metacolina, histamina). També hi ha una sèrie de factors externs, com el tabaquisme⁶⁷, o determinades infeccions,

concretament la produïda pel virus respiratori sincicial⁶⁸, que davant d'una susceptibilitat individual poden afavorir el desenvolupament d'HB.

El sexe femení mostra un major grau d'HB en tots els grups d'edat a excepció del grup menor de 12 anys. La HB en les dones disminueix després de la infància i posteriorment es manté. En els homes disminueix després de la infància i posteriorment augmenta en edats més avançades. La via aèria de les dones no sols és més susceptible a desenvolupar una hiperreactivitat davant l'efecte del tabac⁶⁹, sinó que també és més susceptible a desenvolupar una MPOC. Així doncs, el tabac és un factor afavoridor d'ambdues situacions i, per tant, aquestes no són tan fàcilment separables. Una vegada més veiem una associació entre MPOC i HB.

La HB s'associa de forma positiva amb el desenvolupament posterior de símptomes respiratoris crònics⁷⁰ i amb un deteriorament de la funció pulmonar^{71;72} i de forma negativa amb la remissió de símptomes en l'edat adulta⁷⁰.

Malgrat que la majoria de normatives defineixen la MPOC com aquella malaltia que cursa amb una limitació al flux aeri i que té una resposta mínima o parcial al broncodilatador¹¹⁻¹⁵, sobretot amb la intenció de no confondre aquesta patologia amb l'asma persistent, la realitat és que molt sovint el malalt amb MPOC pot tenir cert grau d'HB i aquesta pot modificar-se al llarg del temps⁷³. S'ha de tenir en compte, a més, que tant l'ATS com la BTS inclouen dintre la MPOC aquells malalts amb asma crònica^{11;13} que ja han desenvolupat una obstrucció fixa al flux d'aire i així s'admet, de forma indirecta, que en algun moment aquests malalts han tingut HB.

El fet de tenir una HB és un factor de mal pronòstic per als malalts amb MPOC. Hospers et al.⁷⁴ van seguir durant 30 anys 2.008 persones d'una població que tenien una prova de broncoprovocació amb histamina feta. El seguiment va ser del 99% dels individus, dels quals, als 30 anys, 1.453 eren vius i 526 havien mort (246 per malaltia cardiovascular, 54 per càncer de pulmó i 21 de MPOC). La mortalitat en el grup de malalts amb MPOC es relacionava de forma directa amb el grau d'HB, de manera que el *RR de morir en els malalts amb MPOC era de 3,83, 4,40, 4,78, 6,69, 15,8 respecte al fet de tenir una resposta positiva amb histamina a concentracions de 32 gr/L, 16 gr/L, 8gr/L, 4gr/L, i 1 gr/L respectivament, comparat amb aquells que tenien una resposta negativa.

Per contra, Anthonisen et al.⁷⁵ amb un grup de 985 malalts amb MPOC seguits durant 3 anys, van observar una mortalitat del 23%. Els majors factors predictors de mortalitat van ser l'edat i el FEV₁. Quan s'utilitzava el FEV₁ abans del broncodilatador, una resposta significativa al broncodilatador es relacionava directament amb la supervivència, però no era significativa si s'utilitzava el FEV₁ postbroncodilatador (FEV₁pbd). Aquests resultats, d'entrada, semblen contraris als de l'estudi de Hospers et al.⁷⁴, en què el fet de

tenir una HB era un factor de mal pronòstic. En aquest estudi d'Antonisen et al., però, per a un valor de FEV₁, el fet de tenir una prova broncodilatadora significativa indica que el grau d'obstrucció fixa és menor i, per això, seria un factor protector.

1.1.8 Estat nutricional

La nutrició es pot definir com el procés mitjançant el qual l'organisme utilitza els aliments. La nutrició determina l'estat nutricional de l'organisme que és el resultat de l'equilibri entre l'aportació i la despesa nutricional.

La nutrició es produeix en el context en què l'individu està immers i depèn de l'educació, de la cultura i de les possibilitats econòmiques, en definitiva, de l'estatus sociocultural.

L'individu que realitza una nutrició equilibrada amb una despesa nutricional adequada es trobarà en un estat d'eunutrició. Tot el que comporti una nutrició inadequada o una despesa desproporcionada amb la ingesta comportarà un estat de malnutrició, que pot ser per excés, hipernutrició, o per defecte, hiponutrició o desnutrició.

Un dèficit en l'estat nutricional es pot detectar en l'evolució de diverses malalties, en una fase més o menys avançada. Entre aquestes trobem algunes patologies de l'aparell respiratori i, en concret, la MPOC. En aquests malalts, la desnutrició s'ha relacionat amb un augment de la mortalitat^{76;77}, i les conseqüències d'un augment de pes, a força de tractament dietètic o afegint-hi fàrmacs anabolitzants, amb una millor supervivència⁷⁸. Landbo et al.⁷⁹ van detectar, en els malalts amb MPOC, que un baix índex de massa corporal (IMC) era un factor predictiu de mal pronòstic amb un *RR respecte a un IMC en el marge de referència d'1,64 (95% IC:1,20 a 2,23) en homes i d'1,42 (95% IC:1,07 a 1,89) en dones. Aquesta relació entre el baix IMC i la mortalitat sols la van detectar en els malalts que patien una intensa MPOC i no en aquells en què era lleu o moderada. D'altra banda sembla que la pèrdua de massa muscular és millor predictor de la mortalitat que l'IMC^{80;81} i, de fet, sembla que el baix pes d'alguns d'aquests malalts depèn, fonamentalment, de la pèrdua de massa muscular⁵.

Els malalts amb MPOC i un deficient estat nutricional poden tenir una alteració sobre la capacitat de difusió i un afectament de la funció del múscul perifèric. Aquest últim probablement està en relació amb la pèrdua de massa d'aquest grup muscular o bé, amb una alteració del sistema oxidatiu d'aquest⁸².

Malgrat tot, no queda clar, si la pèrdua de pes és una causa *per se* de mortalitat o bé és un marcador d'empitjorament de la pròpia malaltia.

Ens trobem davant d'un cercle viciós: per una banda, la MPOC pot afavorir la desnutrició a través d'un augment del $\dot{V}O_2$, però, per l'altra, la desnutrició pot produir

alteracions en l'estructura de les parets alveolars i de les fibres musculars i tenir, com a conseqüència, una alteració en la funció pulmonar i en la mecànica respiratòria, fent que l'estat nutricional empitjori.

1.1.8.1 Prevalença

Dintre de la malnutrició del malalt amb una MPOC, hem de diferenciar-ne els dos extrems: la desnutrició i l'obesitat (que representa una altra forma de malnutrició). La desnutrició és més freqüent en els malalts amb emfisema "pink puffer" i l'obesitat, per contra, en el bronquític crònic "blue bloater"⁸³.

Per a quantificar el grau de malnutrició en els malalts amb MPOC, s'utilitzen habitualment els paràmetres antropomètrics com el perímetre braquial, el plec tricripital, el pes (amb relació al pes ideal segons sexe, talla i complexió) o el pes amb relació a la talla a través de l'IMC. D'altres paràmetres, com la mesura de les proteïnes plasmàtiques com l'albumina o prealbumina, s'alteren poc en aquests malalts a menys que ens trobem en una fase terminal de la malaltia⁸⁴. Aproximadament el 43% dels pacients amb emfisema tenen un pes per sota del 90% del seu pes ideal⁸⁵; aquest percentatge s'incrementa si ens referim a malalts hospitalitzats. Estudis fets en el nostre àmbit suggereixen que el percentatge de desnutrició en els malalts emfisematosos en el nostre país és inferior. Coronel et al.⁸⁶ van calcular l'IMC d'aquells pacients amb MPOC que s'havien fet proves funcionals entre el 2000-2001, en un hospital de Barcelona. Van detectar que sols el 6,6% dels 3.126 pacients amb MPOC estudiats tenien un IMC inferior a 20Kg/m² i aquest percentatge disminuïa a un 3,1% si s'analitzaven aquells amb un IMC inferior a 18kg/m².

1.1.8.2 Causes

S'han valorat tres possibles causes implicades en la desnutrició d'aquests malalts. En primer lloc el dèficit d'ingesta, tot i que no sembla ser un factor clau, ja que hi ha alguns estudis que han mostrat que malalts que patien una desnutrició prenen una dieta adequada, o malalts que prenen una dieta hipercalòrica no presentaven un increment de pes. En general, la ingesta proteica i calòrica diària dels malalts amb MPOC no és inferior a la dieta diària recomanada (Recommended Dietary Allowances of the National Academy of Sciences, National Research Council de l'any 1974)⁸⁷. D'altra banda, un trastorn en l'absorció per compressió del diafragma sobre la cúpula gàstrica, problemes per a mastegar o deglutir amb aerofàgia i distensió abdominal, o l'ús de determinats medicaments podrien contribuir-hi. Això no obstant, Wilson et al.⁸⁵ en un estudi van demostrar que aquests pacients tenien el tracte gastrointestinal intacte. Tots aquests factors, probablement, serien responsables d'una petita part del problema. El factor que

s'ha vist com el més implicat en la desnutrició és l'augment de la taxa del metabolisme basal o, dit d'una altra manera, un $\dot{V}O_2$ augmentat, que podria deure's a un increment del treball respiratori, per part de la musculatura per tal de vèncer la resistència de les vies aèries.

En aquest estudi de Wilson et al.⁸⁵ es van incloure sis pacients amb MPOC ingressats a l'hospital amb estat de desnutrició i als quals es va augmentar l'aportació energètica en funció de les seves necessitats durant dues setmanes. Tots els malalts van millorar les mesures antropomètriques com: el plec tricipital, el perímetre braquial i augment de pes tot i que aquest encara estava per sota del 90% del seu pes ideal al finalitzar el programa, també va augmentar la transferrina com a un reflex de la síntesi de proteïnes a nivell visceral. Pel que fa a les proves de funció pulmonar, no es van modificar abans ni després de la intervenció, els autors suggereixen que probablement això sigui perquè, malgrat la intervenció nutricional, els malalts seguien amb cert grau de desnutrició.

1.1.8.3 Conseqüències

Els mecanismes pels quals la desnutrició pot empitjorar la mecànica i la funció pulmonar probablement són múltiples: produint una alteració en la reparació del pulmó lesionat; disminuint la síntesi de surfactant pulmonar; alterant el sistema immunitari i, per tant, afavorint les infeccions; i reduint l'eficàcia dels músculs respiratoris i extra respiratoris.

Un desequilibri entre el sistema proteïnasa/antiproteïnasa a favor de la primera podria contribuir a la lesió del parènquima pulmonar. L'activitat de les proteïnases (entre elles les elastases) lesiona el teixit connectiu de les parets alveolars, que en l'individu sa és reparat per les antiproteïnases. En l'emfisema, els neutròfils, monòcits i macròfags alveolars són la major font d'elastases, i la migració dels neutròfils sembla estar augmentada en els malalts desnodrits. Pel que fa al sistema antiproteïnasa, l'enzim que més s'hi ha implicat és l'AAT. No està del tot clar si la desnutrició podria afavorir una deficiència en aquesta proteïna i, per tant, no reparar la lesió pulmonar produïda per les proteïnases. En aquest punt, el sistema oxidatiu podria inactivar també aquesta proteïna. D'aquests agents oxidatius els més coneguts són: el tabac, la pol·lució i el sistema fagocitari. Aquests oxidants poden actuar també de forma directa lesionant el pulmó. Les vitamines C i E són radicals lliures que actuen en el mecanisme antioxidant del sistema de defensa del pulmó, podent intervenir en contra les infeccions⁸⁸.

Pel que fa a la síntesi de surfactant, s'ha vist que, en períodes curts d'inanició, hi ha una disminució del contingut de dipalmitoil fosfatidilcolina contingut en el rentatge alveolar i que es recupera als 4 dies després de finalitzar aquest període. Aquesta disminució del surfactant pulmonar s'associa amb un increment de la tensió superficial i amb una

inestabilitat dels petits alvèols. Per tant, els malalts amb MPOC desnodrits sintetitzen una menor quantitat de surfactant, que pot empitjorar en episodis d'agudització de la malaltia. Això significa un empitjorament en la mecànica pulmonar, afavorint la presència d'atelectàsis i retardant el procés de recuperació⁸⁸.

El sistema de defensa del pulmó depèn tant de la integritat de la barrera, és a dir, de l'epiteli, com del sistema immunitari. No està massa estudiat l'efecte de la desnutrició sobre l'epiteli i la funció dels cilis. Pel que fa al sistema immunitari, els macròfags alveolars intervenen en la defensa enfront de la inhalació de determinats microorganismes, actuant tant a través de la immunitat cel·lular com humoral⁸⁸. La desnutrició té un efecte important sobre la immunitat cel·lular en humans, que es manifesta en una supressió de la resposta retardada i en una disminució de la transformació dels limfòcits T com a resposta a mitògens. D'altra banda, la immunitat humoral també pot estar afectada amb una alteració del recanvi d'immunoglobulines i una disminució de la secreció de IgA⁸⁸.

Pel que fa a la musculatura respiratòria, una força i una resistència muscular adequades són imprescindibles per a una correcta ventilació. L'energia per a la contracció muscular prové de dues fonts: la glucosa que subministra el sistema sanguini al múscul i el propi glucogen emmagatzemat al múscul. La fatiga muscular s'esdevé quan els dipòsits de carbohidrats s'esgoten. Una disminució brusca de l'aportació calòrica pot comportar una ràpid descens de les reserves de glucogen i proteïnes, i una disminució perllongada pot comportar un descens en el greix corporal i en la massa muscular. De fet, el múscul estriat és el que conté la major part del greix lliure corporal i, en estudis *post mortem*, s'ha demostrat una clara relació entre el pes corporal i la massa del diafragma. Estudis experimentals amb animals també mostren que el pes del diafragma i la seva força estan disminuïdes proporcionalment a la pèrdua de pes corporal⁸⁹. En el pla cel·lular hi ha una disminució per part de les cèl·lules per incorporar aminoàcids per a la síntesi de proteïnes, la qual cosa també contribueix a la pèrdua de pes i eficàcia del múscul.

Pel que fa als músculs perifèrics, la desnutrició n'alteraria l'estructura, per un dèficit dels aminoàcids capaços de sintetitzar proteïnes i un catabolisme augmentat (ja que es requereix la proteïna com a font energètica) i per un consum excessiu del glucogen, que fa aquests músculs menys eficaços i amb un consum energètic superior. Seria comparable a un motor; com més gastats estan cada un dels seus components, com més desacoblament hi ha entre les seves estructures, i si no té un engrinxat correcte, el consum de carburant és molt superior i la potència molt menor de quan era nou i estava ben ajustat. Això justificaria que el múscul del malalt amb MPOC sigui més fàcilment fatigable que el d'un individu sa⁹⁰.

Agustí et al.⁹¹ en un estudi en el que van realitzar biòpsies musculars a 15 pacients amb MPOC (8 amb IMC normal i 7 amb IMC baix), 8 voluntaris sans i 6 individus sedentaris, van detectar un augment progressiu en el tant per cent de cèl·lules apoptòtiques des dels individus sans ($3,8 \pm 1,8\%$), als sans inactius ($6,0 \pm 2,3\%$), als pacients amb MPOC i correcte IMC ($17,1 \pm 4,2\%$) i pacients amb MPOC amb baix IMC ($57,1 \pm 12,4\%$). L'apoptosi a nivell del múscul no es va relacionar amb les mesures de funció pulmonar i sí amb una baixa tolerància a l'exercici. Els autors apunten que un mecanisme probablement implicat seria una alteració a nivell del sistema oxidatiu, atès que el principal regulador de l'apoptosi és el citocrom C de la mitocòndria. La conseqüència de l'apoptosi és una reducció de les cèl·lules, una fragmentació del ADN, i una formació de cossos apoptòtics, que seran eliminats per cèl·lules fagocítiques. Lewis M⁹², en una editorial a aquest article, destaca la importància en aquesta línia d'investigació de l'apoptosi mionuclear com a factor que pot contribuir a la sarcopènia en la MPOC, i en la recerca de mesures terapèutiques per combatre el problema.

1.1.9 Exploracions complementàries

1.1.9.1 Funció pulmonar

Amb les variables de funció pulmonar podem quantificar el grau d'obstrucció de la via aèria amb el consegüent atrapament d'aire, l'alteració en la ventilació, l'estat de la musculatura, l'alteració de la difusió i la repercussió de totes aquestes alteracions sobre els gasos arterials en els malalts amb MPOC.

Si bé la bronquitis crònica i l'emfisema queden englobades en aquest concepte de MPOC, no deixen de ser dues patologies diferents amb unes alteracions fisiopatològiques similars en diferent grau. L'esquema de la figura 1.8 mostra com interactuen els diferents factors a l'hora de produir les alteracions en el malalt amb MPOC⁹³.

Per a la majoria de proves funcionals respiratòries s'han creat unes equacions de regressió amb individus sans per predir el valor de referència segons l'edat, el sexe, l'alçada i la raça. Un valor per sota del 80% en la FVC o FEV₁, és sospitós d'una alteració, però, més que un valor aïllat de funció pulmonar, és important la seva evolució al llarg del temps i la seva variació entre abans i després del broncodilatador, ja que una prova tècnicament correcta feta repetidament en un mateix individu té menys variabilitat que entre individus.

1.1.9.1.1 Limitació al flux aeri

La limitació al flux aeri es pot demostrar amb una espirometria (maniobra de FVC). És una maniobra relativament senzilla i reproduïble, tot i que, en algunes ocasions, pot desencadenar hiperresposta bronquial. S'han avaluat diversos paràmetres per quantificar el grau d'obstrucció amb aquesta maniobra, però el FEV₁ és el que s'ha considerat com a paràmetre de referència ja que és fàcil d'enregistrar i molt reproduïble. Habitualment s'utilitza la normalització del FEV₁ amb la FVC, prenent la relació FEV₁/FVC, que en els malalts amb MPOC ha d'estar disminuïda.

En el malalt amb una MPOC, l'obstrucció al flux aeri es troba, fonamentalment, a les vies aèries més distals⁹⁴. És una situació freqüent que els pacients no presentin símptomes fins que el grau d'obstrucció de la via aèria mesurat amb el FEV₁ sigui inferior al 50%v.ref. i això pot esdevenir en 20 anys des de l'inici de la malaltia.

1.1.9.1.2 Volums pulmonars

Pel que fa als volums pulmonars, el que és mesurat amb la màxima inspiració és la capacitat pulmonar total (TLC); en la màxima espiració és el volum residual (RV); i el volum pulmonar mesurat al final d'una espiració basal és la capacitat residual funcional (FRC). Tant la TLC com el RV ens informen sobre l'estructura i els canvis funcionals en la MPOC, per contra, la FRC es pot veure afectada segons la col·laboració a l'hora de fer la maniobra. La TLC depèn de dos factors: de la integritat de les estructures de suport i tensió del parènquima pulmonar i de l'efectivitat de la musculatura inspiratòria. Malgrat tot, per molt que entrenem la musculatura respiratòria, no aconseguim modificar significativament la TLC. En el malalt amb MPOC el flux espiratori màxim es troba disminuït i el RV augmentat, la qual cosa és un signe precoç del desenvolupament de la malaltia. La VC és el màxim volum espirat des d'una inspiració màxima i correspon a la diferència entre la TLC i el RV. Quan és mesurada amb una maniobra d'espiració forçada, parlem de FVC. Tant VC com la FVC poden no modificar-se en el malalt amb MPOC, sobretot si la TLC i el RV augmenten en la mateixa proporció.

1.1.9.1.3 Ventilació

La ventilació pot ser mesurada amb la ventilació minut (\dot{V}_E) i amb la ventilació voluntària màxima (VVM). Aquestes maniobres solen ser ben tolerades, tot i que la VVM, en algunes ocasions, pot desencadenar una hiperresposta bronquial. La \dot{V}_E seria un bon paràmetre per a determinar la situació basal, però el seu resultat pot dependre d'algunes variables com la col·laboració, l'intercanvi de gasos i la situació metabòlica. La VVM no

depèn d'aquestes variables i dóna uns valors força reproduïbles. La VVM no avalua la situació basal però dóna una idea de la reserva ventilatòria⁹³.

1.1.9.1.4 Pressions respiratòries

La força dels músculs respiratoris pot ser mesurada per la diferència de pressió quan l'individu està relaxat i quan fa una màxima inspiració (P_Imax) o una màxima espiració (P_Emax). La P_Imax i la P_Emax són volums dependents. Davant d'un volum pulmonar elevat, la P_Imax i la P_Emax queden reduïdes perquè els músculs són més curts i la configuració del tòrax és menys favorable. Una reducció important de les pressions en el malalt amb una MPOC està associada amb una elevació de la FRC i és indicatiu d'una baixa reserva ventilatòria. Pot, a més, reflectir una pèrdua de massa muscular i una fatiga dels músculs.

1.1.9.1.5 Intercanvi de gasos

L'intercanvi de gasos depèn també de la barrera alveolocapilar i es pot mesurar amb la transferència (o difusió) al monòxid de carboni (TL_{CO}). Com que la capacitat de difusió no sols depèn de la barrera, sinó també de la superfície total, s'ha d'ajustar amb el volum alveolar (K_{CO}). Com a resultat de tot això, aconseguirem una PaO₂ i una PaCO₂ que estaran més o menys modificades, segons la proporció dels diferents mecanismes que quedin alterats. De manera que, si el que està fonamentalment alterat és la ventilació alveolar amb relació a la $\dot{V}CO_2$, el que es veurà augmentat és la PaCO₂. Pel que fa a la PaO₂, es veu més afectada per altres mecanismes com alteracions en la relació ventilació-perfusió, presència de curt circuit vascular pulmonar i/o afectació de la barrera alveolocapilar.

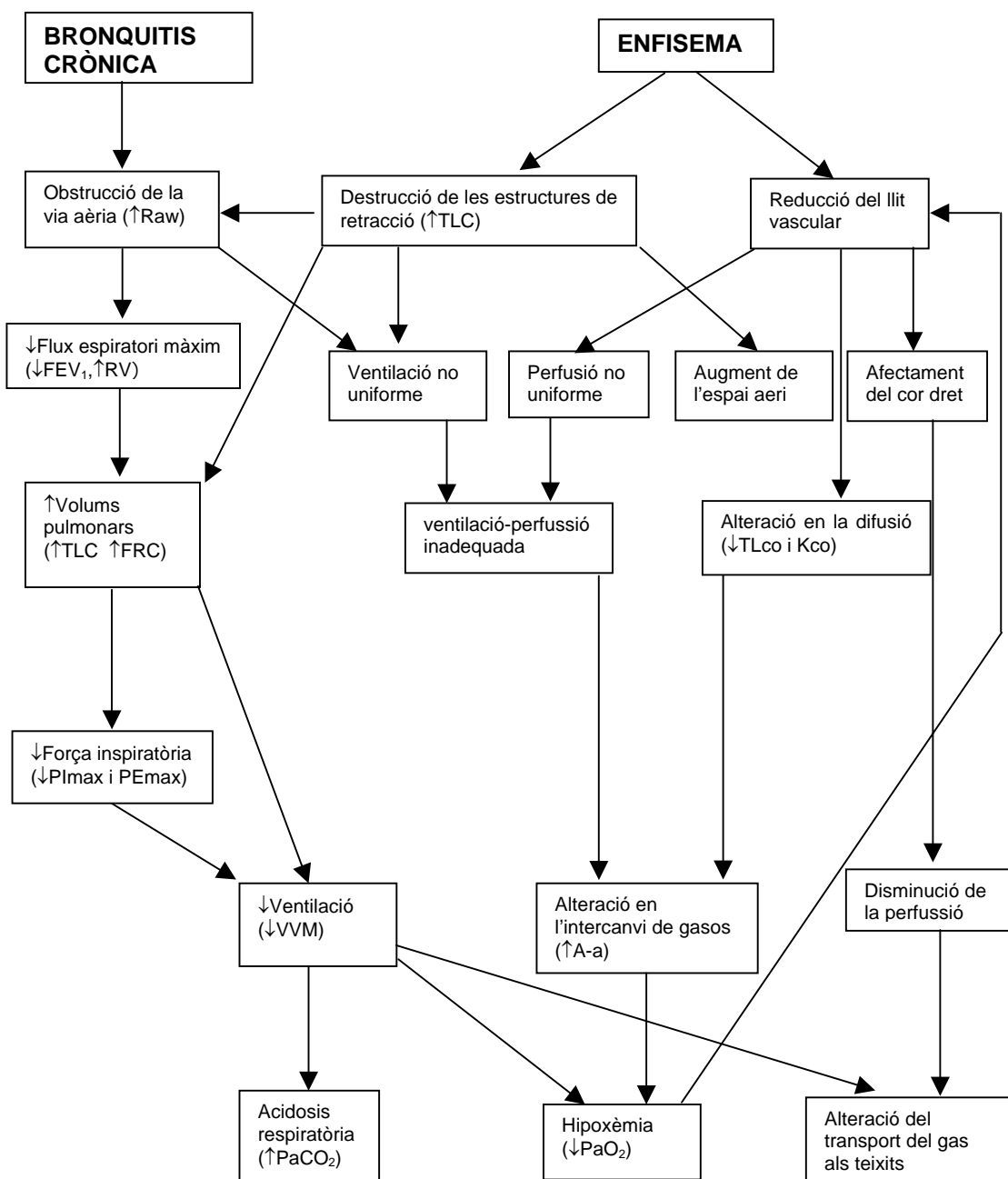


Figura 1.8 Mecanismes fisiopatològics en la malaltia pulmonar obstructiva crònica. La destrucció de les parets alveolars i l'obstrucció de la via aèria repercuteixen en una major hipoxèmia i acidosi. Les proves funcionals que es veuen alterades a cada punt es troben entre parèntesis⁹³.

Abreviatures: Raw = resistència de la via aèria, TLC = capacitat pulmonar total, FEV₁ = volum espirat en el primer segon, RV = volum residual, FRC = capacitat residual funcional, TLco = transferència al monòxid de carboni, Kco = TLco ajustat pel volum alveolar, PImax = pressió inspiratòria màxima, PEmax = pressió espiratòria màxima, VVM = ventilació voluntària màxima, A-a = diferència alvoloarterial, PaO₂ = pressió parcial arterial d'oxigen, PaCO₂ = pressió parcial arterial de diòxid de carboni.

1.1.9.2 Capacitat d'esforç

Per mesurar la capacitat d'esforç s'ha dissenyat diferents tipus de proves d'esforç, tant per mesurar la tolerància a l'esforç màxim com submàxim. Dintre de les proves

d'esforç màxim tenim les proves de laboratori que es fan amb un cicloergòmetre o amb una cinta corredora i les proves de camp, com la prova de la marxa en vaivé⁹⁵ (*shuttle-walking test* [SWT]). Per mesurar la tolerància a l'exercici submàxim també tenim proves de laboratori que es fan amb un cicloergòmetre o amb una cinta corredora i que es realitzen a un percentatge determinat (50%, 70%) del que s'ha aconseguit a la prova d'esforç màxim i les proves de camp com la prova dels 6 o 12 minuts de la marxa.

Aquestes proves ens serviran, en una fase inicial, per saber de quina base partim i, en avaluacions successives, per monitoritzar l'evolució i els canvis després d'un programa d'entrenament.

1.1.9.2.1 Causes limitants de l'esforç

La disminució de la tolerància per a fer exercici és una característica que trobem habitualment en el malalt amb una MPOC, sobretot en fases avançades, i és d'origen multifactorial. Per una banda, ens trobem amb un desequilibri entre l'augment de les necessitats ventilatòries i una reducció significativa de la resposta ventilatòria durant l'exercici, així com un esgotament precoç de la reserva ventilatòria. La limitació al flux aeri contribueix a afavorir la hiperinsuflació tant en el malalt amb asma com amb MPOC⁹⁶. A més, la hiperinflació dinàmica induïda per l'exercici produeix un increment del treball inspiratori per un descens de la compliància del pulmó⁹⁷. Sembla que un increment de la capacitat inspiratòria (o reducció de la hiperinflació dinàmica) de 0,3 a 0,4 L durant l'exercici es tradueix en una major resistència a l'exercici i una disminució de la dispnea en situació extrema⁹⁸⁻¹⁰¹. De manera que la variabilitat individual de la resposta ventilatòria durant l'exercici és un determinant per a la capacitat i els símptomes a l'hora de fer un esforç^{102;103}. D'altra banda, hi ha un desequilibri entre el treball que han de fer els músculs respiratoris, per un augment de la resistència de les vies aèries, i la capacitat que tenen per fer-lo.

Durant l'exercici, hi ha un progressiu increment de la pressió inspiratòria sobretot a costa dels músculs inspiratoris de la caixa toràcica més que no pas del diafragma. El diafragma actua per superar la resistència de la pròpia via aèria mentre que els músculs inspiratoris de la caixa toràcica actuen un cop aquesta s'ha sobrepassat¹⁰⁴.

La funció dels músculs respiratoris està disminuïda per factors com la hipoxèmia, la hipercàpnia, la desnutrició, els corticosteroides i la situació basal d'estirament en què es troben per l'augment de la FRC. També s'ha de tenir en compte la fatiga del múscul perifèric que pot patir cert grau d'atròfia tenint disminuït el nombre de mitocondries i l'activitat enzimàtica, la qual cosa pot afectar l'intercanvi de gasos i nutrients a nivell del múscul, disminuint el seu metabolisme i permetent que caigui fàcilment en fatiga. L'activitat

de l'enzim citrat sintetasa s'ha relacionat amb el $\dot{V}O_2$ màxim ($\dot{V}O_{2max}$) en una prova d'esforç¹⁰⁵. Killian et al.¹⁰⁶ van demostrar que el dolor a extremitats inferiors (EI), així com la dispnea, era una causa limitant per a fer esforç màxim i era independent del grau d'obstrucció. De fet, el símptoma predominant en una prova d'esforç màxima, en el malalt amb MPOC, és més sovint el dolor a les EI que no pas dispnea¹⁰⁷. També és molt important l'aspecte psicològic. Sovint tenen sensació de fòbia o pànic davant l'esforç, la qual cosa fa que el sol fet de pensar que han de fer un exercici ja els produeix dispnea. Belman et al.¹⁰⁸ van demostrar que, amb la repetició d'una prova d'esforç (en dies diferents) en una cinta corredora en malalts amb MPOC, el grau de dispnea millorava a mesura que el malalt es familiaritzava amb l'exercici, mentre que d'altres variables com la $\dot{V}O_2$, $\dot{V}E$, freqüència cardíaca i freqüència respiratòria un cop s'han estabilitzat, després de la primera o segona vegada, no es modificaven.

1.1.9.2.2 Prova d'esforç màxim

Una prova d'esforç màxima de laboratori ens serveix per a fer una avaluació global de la resposta a l'exercici, amb determinacions objectives de la capacitat funcional. És útil per a calcular la intensitat de càrrega per a fer un entrenament continuat. Ens servirà per a quantificar els factors que limiten l'exercici i els mecanismes fisiopatològics i els òrgans implicats¹⁰⁹.

Segons el grau de complicació, s'han agrupat les proves d'esforç en 4 estadis. L'estadi 1 pot ser utilitzat de forma habitual en la pràctica clínica i és de curta durada. De l'estadi 2 al 4 es va complicant progressivament fins a l'estadi 4, que fins requereix la cateterització del cor dret.

Em centraré en l'estadi 1 ja que és el que es fa servir més de rutina en la pràctica clínica i perquè és el que hem fet servir en el nostre estudi.

L'objectiu d'aquesta prova d'esforç és obtenir mesures metabòliques, del sistema cardiovascular i respiratòries, des de la situació de repòs a l'esforç màxim. L'exercici màxim es defineix com el punt en què l'individu és incapaç de continuar l'exercici per culpa dels símptomes o perquè s'ha sobrepassat el límit de seguretat de la prova. L'exercici es pot fer en un cicloergòmetre o amb una cinta corredora.

Al malalt se'l fa respirar a través d'una embocadura per la qual li arriba l'aire ambiental i per la qual l'aire espirat va a un analitzador de gasos. Per tal que no hi hagi fugues pel nas, se li col·loca una pinça. Se li posen els elèctrodes per a la monitorització del cor, el pulsioxímetre, es mesura la tensió arterial i se li pregunta sobre els símptomes (dispnea, fatiga, dolor) amb una escala de Borg. Després d'un primer minut de repòs connectat amb l'analitzador de gasos, ha de començar l'exercici (córrer o pedalejar). Els

nivells de càrrega són progressivament augmentats amb increments iguals cada minut. La càrrega màxima (W_{max}) que es pot assolir en un cicloergòmetre ben calibrat és un bon indicador de la capacitat per a fer exercici¹⁰⁹. Quan finalitza cada minut de la prova, es torna a mesurar la tensió arterial i es pregunta sobre els símptomes. Se l'ha d'animar i encoratjar per tal d'aconseguir que faci com més temps millor, i si finalitza la prova sense que se li hagi indicat, hem de preguntar-li quin és el símptoma que l'ha fet aturar-se.

Com ja hem dit, per a la valoració dels símptomes s'utilitza l'**escala modificada de Borg**, que ens indicarà el grau de dolor (EI o tòrax) o de dispnea que pateix l'individu en un moment de la prova i com varien aquests símptomes al llarg de la prova.

La **W_{max}** es refereix a la capacitat màxima d'esforç i està en relació amb el treball fet durant la prova d'esforç.

El $\dot{V}O_2$ reflecteix les demandes metabòliques durant l'exercici i, més concretament, i d'una manera indirecta, la despesa cardíaca i l'intercanvi de gasos.

La $\dot{V}CO_2$ és un indicador del sistema oxidatiu que s'ha utilitzat i de l'entrada de lactat a la sang. És el paràmetre que s'utilitza per avaluar la resposta de la ventilació i l'intercanvi de gasos.

La **frequència cardíaca** reflecteix la despesa cardíaca i el volum per batec quan es relaciona amb el $\dot{V}O_2$ i els mecanismes de control cronotròpics.

El control de la **tensió arterial** ens serveix per a monitoritzar la funció ventricular esquerra i avaluar el control neurovascular.

La **monitorització electrocardiogràfica** serveix per a avaluar la perfusió cardíaca i la presència d'arítmies.

La **ventilació** avalua l'eficàcia de l'intercanvi de gasos i els mecanismes de control respiratoris. Augments desproporcionats de la ventilació suggereixen un augment de lactat en sang.

El **patró respiratori** està influït per la resposta a la impedància pulmonar (elàstica i resistiva), la capacitat ventilatòria i la força dels músculs respiratoris.

La **saturació d' O_2** per pulsioximetria amb relació al $\dot{V}O_2$ avalua l'intercanvi de gasos i la presència de shunts intracardíacs

Abans d'iniciar la prova, és molt important el contacte inicial amb el malalt que ha de fer la prova d'esforç; sovint té cert grau d'ansietat i no sap en què consisteix la prova ni quant dura. Per tant, és molt important, i sobretot en aquells que mai l'han fet, una correcta informació sobre el procediment i sobre el personal que l'atendrà durant la prova. Un cop ben informat s'hauria de sol·licitar el consentiment informat¹⁰⁹.

1.1.9.2.3 Prova d'esforç submàxim

Per a alguns pacients amb incapacitats, la utilització d'un cicloergòmetre o d'una cinta corredora pot donar una informació limitada. En aquests pacients, per avaluar la tolerància a l'exercici es pot fer servir una prova de la marxa amb una durada predeterminada (6,12... minuts).

Inicialment, McGavin et al.¹¹⁰ van fer servir la distància recorreguda durant 12 minuts per tal d'avaluar els pacients amb escassa reserva respiratòria i per veure els canvis obtinguts després d'un programa de RR. Posteriorment, Butland et al.¹¹¹ van valorar l'aplicació de proves més curtes de 2 i 6 minuts, ja que 12 minuts era una prova massa llarga per a alguns malalts, i van veure que la prova dels 6 minuts de la marxa (6MWT) era més reproducible i, a la pràctica, més útil que la de 2 minuts. L'any 1984 Guyatt et al.¹¹² van demostrar que, encoratjant els malalts a l'hora de fer la 6MWT, s'obtenia una millora significativa en els resultats i que aquests també milloraven a mesura que es repetia la prova. De fet, diferències en la manera de fer la prova contribueixen a tenir variabilitat pel que fa als resultats en els diferents estudis¹¹³. Per això, recentment, l'ATS ha fet una normativa per tal d'estandarditzar aquesta prova¹¹⁴.

La indicació principal de la 6MWT és mesurar la resposta a una intervenció mèdica en pacients amb malaltia pulmonar o cardíaca de moderada a intensa. La distància recorreguda amb la 6MWT és una bona mesura de l'estat funcional i és un bon factor de predicció de morbiditat i mortalitat^{115;116}.

La 6MWT, en principi, s'ha de fer dintre d'un edifici, en un passadís de superfície dura poc concorregut, però, si fa bon temps, també es pot fer a l'aire lliure. La llargada del passadís a recórrer hauria de ser de 30 metres i hauria d'estar marcat cada 3 metres. Els punts on s'ha de canviar el sentit han de ser identificats amb un senyal ben visible (per exemple un con). Una distància més curta del passadís fa que s'hagi de canviar més vegades de sentit, per la qual cosa hi ha una pèrdua de temps i la distància recorreguda pot ser menor. Un estudi multicèntric, però, no va mostrar diferències significatives entre fer la prova en un passadís de 50 o de 164 peus (16.4 a 54 metres)¹¹⁴.

La prova s'ha de fer en un lloc on hi pugui haver una ràpida actuació mèdica en cas d'una urgència, amb un aparell desfibrilador, i medicació adequada, incloent-hi una presa d'O₂.

El pacient ha de fer la prova diverses vegades el mateix dia. No ha de fer exercicis d'entrenament abans de la prova. Ha de romandre assegut a prop d'on es farà la prova com a mínim 10 minuts abans d'iniciar-la. Ens hem d'assegurar que no hi ha contraindicacions i que porta una roba i un calçat adequats. La mesura de la saturació arterial d'O₂ per pulsioximetria no és obligada. S'ha de mesurar la dispnea i la fatiga basal

amb una escala de Borg. S'ha de posar el comptador de voltes a zero, així com el cronòmetre, i ens hem de situar allà on iniciarem la prova.

S'ha d'explicar al malalt que l'objectiu fonamental de la prova és caminar els màxims metres durant els 6 minuts que dura la prova i que ha de caminar amunt i avall pel passadís esforçant-se molt, però que li és permès de baixar el ritme o, fins i tot, parar i descansar si li és necessari i haurà de seguir amb la prova tan aviat com li sigui possible.

El tècnic que realitza la prova no ha de caminar al costat del malalt, s'ha de quedar a la línia d'inici de la prova, posar el cronòmetre en marxa i anotar les voltes que fa. S'ha de fer servir un to fort per encoratjar el malalt i observar-lo constantment. Se l'ha d'informar a cada minut del temps que li queda i se li ha de dir que ho fa bé. Quan quedin 15 segons per finalitzar la prova, se l'ha d'informar que està a punt d'acabar i que, quan se li digui, s'haurà d'aturar allà on es trobi.

Quan acabin els 6 minuts, s'ha d'enregistrar la dispnea i la fatiga amb l'escala de Borg. Si s'ha utilitzat el pulsíoxímetre s'ha de mirar la saturació d'O₂ i la freqüència cardíaca. S'ha de comptar el nombre de voltes i calcular els metres fets. Després de tot això, s'ha de felicitar el malalt i oferir-li aigua si en vol.

Les contraindicacions absolutes per fer aquesta prova són: haver patit àngor o un infart cardíac el mes previ i, les contraindicacions relatives són: tenir una freqüència cardíaca basal superior a 120 per minut o una tensió arterial sistòlica basal superior a 180 o una diastòlica superior a 100¹¹⁴.

Tot i que s'ha determinat una llargada de passadís de 30 metres segons aquesta normativa de l'ATS, hi ha estudis que no detecten diferències entre les diferents longituds del passadís on s'ha de realitzar la prova¹¹⁷.

En un estudi publicat l'any 1998 per Enright i Sherrill¹¹⁸, van calcular els valors de referència de la 6MWT en un grup de 290 individus sans, no fumadors, amb un IMC corporal inferior a 35, amb FEV₁ major a 70%v.ref., sense història d'accidents vasculocerebrals ni arteriopatia perifèrica, que no utilitzessin diürètics i amb una edat inferior a 80 anys. Van trobar una equació per calcular els metres en aquesta prova en els homes i una altra per a les dones.

Homes:

$$6MWT = (7,57 \times \text{alçada}_{\text{cm}}) - (5,02 \times \text{edat}_{\text{anys}}) - (1,76 \times \text{pes}_{\text{Kg}}) - 390$$

Dones:

$$6MWT = (2,11 \times \text{alçada}_{\text{cm}}) - (2,29 \times \text{pes}_{\text{Kg}}) - (5,78 \times \text{edat}_{\text{anys}}) + 667$$

1.1.9.3 Qualitat de vida relacionada amb la salut

1.1.9.3.1 Concepte

La qualitat de vida és un concepte subjectiu i multifactorial definit per les influències fisiopatològiques, psicoemocionals, socials, econòmiques i culturals que rep un individu al llarg de la seva vida. Així doncs, el concepte de bona qualitat de vida no per a tothom significa el mateix⁶¹.

La QVRS pot definir-se com l'avaluació de l'impacte que produeix la malaltia en la vida de l'individu, analitzat des de la seva pròpia perspectiva. De fet, explora com se sent l'individu davant de la malaltia i la limitació que aquesta li produeix⁶¹. La QVRS inclou diverses dimensions, de les quals les més destacades són: salut física, salut mental, activitat social, funcionament en les AVD i percepció de benestar⁵².

La percepció dels símptomes depèn del que la persona identifica i avalua del símptoma i de la interpretació que en dóna de les causes i les conseqüències.

1.1.9.3.2 Mesura

Els qüestionaris que s'utilitzen per mesurar la QVRS en els malalts amb MPOC estan dissenyats per avaluar com s'afecta l'activitat física, emocional, social i ocupacional en el dia a dia de la vida de les persones, com a conseqüència de la seva lesió cardiopulmonar. En aquest tipus de qüestionaris, generalment apareix la dispnea en el context de la malaltia per quantificar com interfereix aquesta en les AVD.

Els qüestionaris de QVRS, però, no sols serveixen per a quantificar l'impacte de la malaltia sobre la vida de l'individu, sinó que també serveixen per a monitoritzar i avaluar els resultats dels tractaments, és a dir, per a mesurar-ne la seva eficàcia¹¹⁹.

S'ha de tenir en compte que els qüestionaris de QVRS tenen una variabilitat intraindividual no negligible i que serviran per a complementar mesures fisiològiques a l'hora d'assegurar l'eficàcia d'un determinat tractament.

S'han dissenyat diversos qüestionaris per avaluar la QVRS, alguns dels quals s'han traduït i s'han validat en castellà¹²⁰: el *Qüestionari de Salut SF-36 (SF-36)*, el *Perfil de les Conseqüències de la Malaltia*, el *Perfil de Salut de Nottingham*, el CRQ, i el *Qüestionari Respiratori Sant George (SGRQ)*.

Cada qüestionari té el seu cost, pot ser autoadministrat o requerir un tècnic, i pot variar el temps necessari per a contestar-lo i puntuar-lo. Farem servir un o altre qüestionari segons l'objectiu que tinguem o el que vulguem mesurar⁵⁵.

El CRQ va ser dissenyat per Guyatt et al.¹²¹ i posteriorment va ser traduït i validat al castellà per Güell et al.¹²². Es va fer amb l'ànim d'avaluar canvis en la QVRS dels malalts amb MPOC en un període de temps o després d'una intervenció mèdica. Actualment ja hi

ha la versió autoadministrada d'aquest qüestionari¹²³, que sembla igual de sensible per a objectivar canvis després d'un programa de RR i a més requereix menor temps per part de l'entrevistador¹²⁴.

El CRQ és un qüestionari de 20 ítems classificats en quatre categories: dificultat per a respirar (4a-4e), fatiga (7, 10, 14, 16), funció emocional (5, 8, 11, 13, 15, 17, 19) i control de la malaltia (6, 9, 12, 18). L'administra un tècnic i la primera vegada requereix uns 15-25 minuts de temps per a realitzar-lo; les vegades següents és més ràpid. Per avaluar la dispnea, es demana al pacient que seleccioni les cinc activitats més molestes que li han desencadenat dispnea durant les dues darreres setmanes (activitats que faci de forma habitual). Un cop determinades aquestes cinc activitats, ha de marcar en una escala de l'1 al 7 la gravetat del símptoma que se li pregunta per a cada una de les activitats que ell ha decidit que li produïen més dispnea. En els controls successius en què tornem a passar el qüestionari, ja no haurà de decidir les activitats que li han produït més dispnea les dues setmanes anteriors, sinó que ens basarem en les activitats que li produïen dispnea la primer vegada que va fer el qüestionari. D'aquesta manera, podem monitoritzar l'evolució i la resposta a un determinat tractament. La mínima diferència clínicament rellevant és el canvi més petit que ha de mostrar una variable per tal de ser percebuda per un pacient mitjà. La mínima diferència clínicament rellevant en aquest qüestionari es considera que són 0,5 punts per cada àrea⁵⁰.

1.1.9.3.3 Relació amb les variables

Hi ha diversos estudis que analitzen la QVRS i la MPOC. Els pacients amb MPOC i insuficiència respiratòria crònica tenen una pitjor QVRS que els individus sans¹²⁵. L'afectament psicològic predominant en aquest grup de pacients és la depressió que fa que l'individu surti poc del domicili i disminueixi la seva activitat social, la qual cosa afavoreix l'aïllament. El desplaçament, la mobilitat, el son i el repòs també es poden veure afectats de forma important en aquests individus.

Si comparem la QVRS de les malalties respiratòries cròniques (asma, MPOC) amb altres malalties cròniques, trobem que les activitats físiques i socials són millors que en la cardiopatia isquèmica i la insuficiència cardíaca, però pitjors que en la hipertensió arterial, la diabetis mellitus, l'artritis, malaltia gastrointestinal (d'estómac, duodè, úlcera pèptica, enteritis, colitis, malaltia intestinal inflammatòria crònica) i problemes d'esquena. Pel que fa a la salut mental, és millor que en els trastorns gastrointestinals, però pitjor que en la resta de malalties esmentades¹²⁶.

Per avaluar quines són les variables que es relacionen amb la QVRS de malalts amb MPOC, Alonso et al.¹²⁷ van fer un estudi en el qual van participar 76 homes amb

MPOC sense criteris d'OCD i prova broncodilatadora negativa. A tots ells se'ls van fer proves funcionals respiratòries (espirometria i gasometria arterial), la 6MWT, el grau de dispnea (versió modificada de l'ATS) i van respondre el qüestionari de QVRS, el Perfil de Salut de Nottingham. Pel que fa a les proves funcionals, sols la hipoxèmia es relacionava amb el grau d'energia ($p < 0.02$) en el qüestionari de QVRS; l'espirometria i la hipercàpnia no presentaven cap relació. Pel que fa al grau de dispnea, sí que es relacionava amb les següents variables del qüestionari: energia ($p < 0.001$), dolor ($p < 0.002$), estat emocional ($p = 0.05$), son ($p = 0.03$) i mobilitat ($p < 0.001$); però no amb l'aïllament social ($p = 0.33$). Quant a la 6MWT hi havia una alta relació amb el grau d'energia ($p < 0.001$) i el grau de mobilitat física ($p < 0.003$) en el qüestionari Perfil de Salut de Nottingham.

Prigatano et al.¹²⁸ van mesurar la QVRS de 985 malalts amb MPOC i lleugera hipoxèmia amb qüestionaris específics (*Minnesota Multiphasic Personality inventory* i el *Profile of Mood States*). Van trobar una relació entre el grau de depressió, astènia, tensió, ira, vigor, fatiga, confusió, i el nivell educatiu, i l'impacte psicosocial i físic de la malaltia. D'altra banda, el nivell màxim d'exercici aconseguit, el FEV_1 i l'estat neuropsicològic es relacionaven amb l'impacte físic, però no amb el psicosocial. Per últim la PaO_2 , la $PaCO_2$, l'edat i la freqüència respiratòria no es relacionaven ni amb l'impacte físic ni psicosocial de la malaltia.

Ferrer et al.¹²⁹ van passar dos qüestionaris de QVRS a 321 malalts amb MPOC: el SGRQ i el Perfil de Salut de Nottingham. En ambdós tipus de qüestionaris, el grau d'obstrucció de la via aèria i el grau de dispnea es relacionaven amb una pitjor QVRS, però aquesta relació era més evident amb el qüestionari SGRQ en totes les àrees (síntomes, activitat i impacte de la malaltia). Pel que fa al grau d'hipoxèmia, es relacionava sols amb l'àrea d'activitat del qüestionari SGRQ.

L'any 1996 Okubadejo et al.¹³⁰ van avaluar l'afectament del grau d'hipoxèmia, d'hipercàpnia, d'obstrucció al flux aeri i d'ansietat i depressió, sobre la QVRS mesurada amb dos tipus de qüestionaris: un d'específic de malaltia respiratòria, el SGRQ; i un de general, el *Sickness impact profile*. La PaO_2 es relacionava amb la puntuació global del qüestionari SGRQ però no amb el del *Sickness impact profile*. El SGRQ també es relacionava amb la depressió i l'ansietat. Pel que fa al FEV_1 , sols es relacionava amb la secció d'activitat del SGRQ i la $PaCO_2$ amb la secció d'activitat de SGRQ i amb la puntuació global. Aquestes dades suggereixen que, en malalts amb MPOC, la QVRS es relaciona amb el grau d'hipoxèmia, però aquesta sols la detectem si es fan servir qüestionaris específics de la malaltia. Posteriorment, aquest mateix grup¹³¹ van comparar la relació en les AVD, la QVRS i l'obstrucció al flux aeri entre malalts amb MPOC amb OCD i sense OCD. Els resultats van ser que aquells amb OCD eren menys independents

en les AVD. Aquesta disminució de la independència es relacionava més amb el grau d'obstrucció, amb la depressió i amb l'estat de salut més que no pas amb la restricció de moviments imposats pel tractament.

Mahler et al.¹³² van avaluar la relació entre la dispnea (amb el BDI), l'estat funcional (espirometria i PImax) i l'estat de salut (*Medical Outcomes Study short-form survey*) en un grup de 110 malalts amb MPOC sense diferències pel que fa a comorbiditat. La puntuació en el BDI i la PImax es correlacionava amb cinc dels sis components del qüestionari de l'estat de salut; el FEV₁ i la FVC sols amb tres dels sis components. Una regressió lineal múltiple mostrava que la puntuació en el BDI era l'únic predictor estadísticament significatiu de l'estat de salut.

En un estudi recent d'Antonelli Incalzi et al.¹³³ van comparar l'estat de salut mesurat amb el SGRQ i índexs genèrics d'estat de salut (*MiniMental status examination*, rendiment afectiu, rendiment físic, qualitat del son, 6MWT) amb els diferents nivells de classificació de la MPOC en funció dels criteris de la GOLD i van detectar un nivell de tall en l'estadi IIb, per sota del qual s'evidenciava un important deteriorament de l'estat de salut, i entre l'estadi 0 i el IIb no es van detectar diferències en l'estat de salut.

Pel que fa a les proves funcionals podem dir, doncs, que no hi ha uniformitat en els resultats entre els estudis, afavorit per un disseny i una utilització de qüestionaris diferents en cada un d'ells. Alguns estudis mostren una relació, encara que dèbil, entre el FEV₁ i la PaO₂, i algunes àrees de la QVRS^{129;130}, especialment quan ho mirem amb qüestionaris específics per a malaltia respiratòria, però no tant si ho mirem amb qüestionaris generals^{130;134}. D'altres^{128;132} sols detecten una relació entre el grau d'obstrucció i alguna àrea dels qüestionaris, però no la detecten per a la hipoxèmia, i a la inversa¹²⁷. No sembla que la hipercàpnia estigui relacionada amb la QVRS^{127;128}, tot i que algun estudi si l'ha demostrada¹³⁰.

Una variable que s'ha relacionat força amb la QVRS és l'estat psicològic del malalt; aquesta correlació no és molt intensa ni demostrable en tots els estudis i probablement no servirà per a predir la QVRS, però ens donarà una major informació del malalt amb MPOC.

La variable que més es correlaciona amb QVRS i és més concordant entre els diferents estudis és el grau de dispnea^{127;129;132} en els malalts amb MPOC. Si tenim en compte que la dispnea és el símptoma que més limita el malalt amb una MPOC, és lògic pensar que aquest símptoma sigui fonamental a l'hora de percebre la sensació de benestar del malalt.

Curtis et al.¹³⁵ van mostrar la correlació entre QVRS, dispnea, paràmetres de funció pulmonar, tolerància a l'esforç, estat psicològic i variables demogràfiques a partir de

diferents estudis (vegeu figura 1.9). Aquests coeficients s'han de valorar amb precaució ja que procedeixen d'estudis molt diversos.

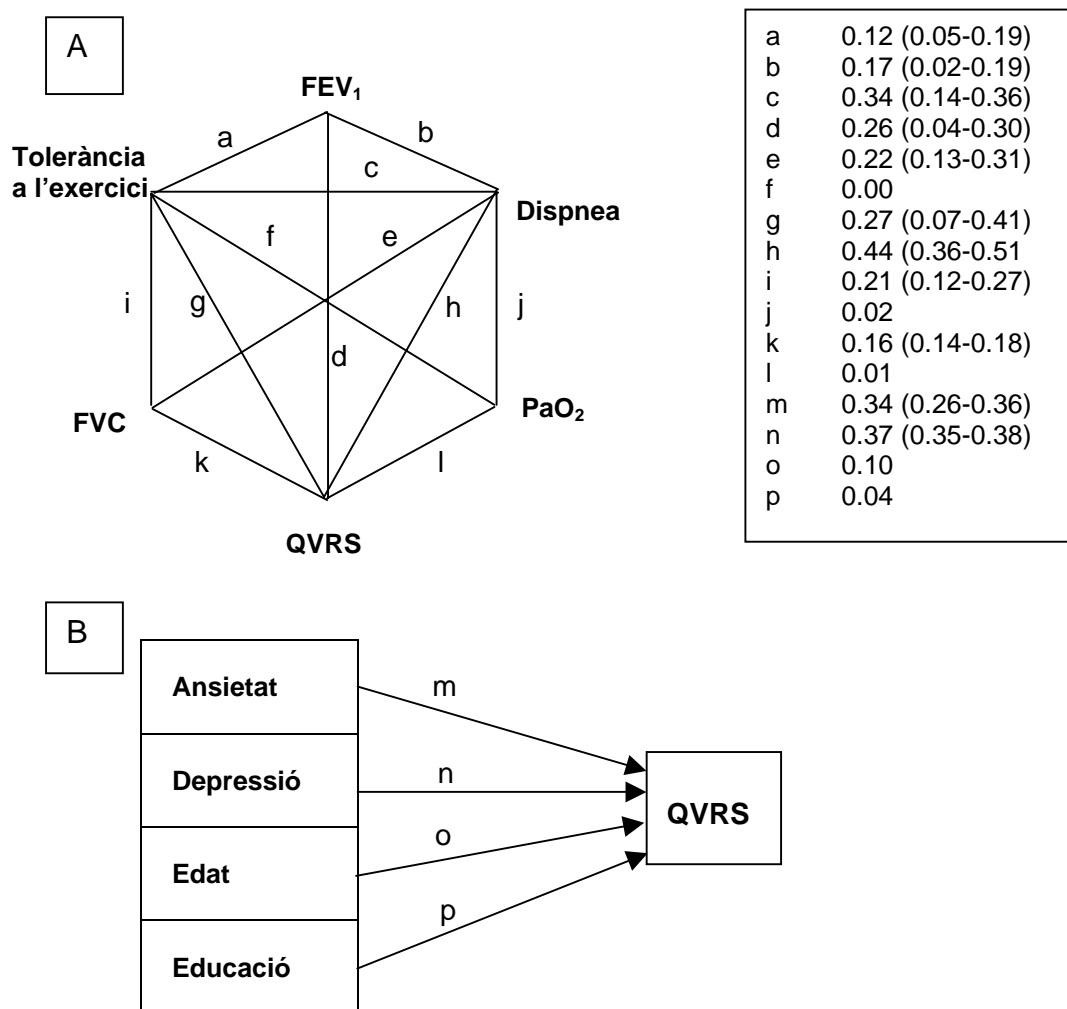


Figura 1.9 Correlacions entre les mesures fisiopatològiques, psicològiques i QVRS¹³⁵. A: correlacions entre QVRS, dispnea, paràmetres de funció pulmonar i tolerància a l'esforç. B: correlacions entre QVRS i estat psicològic i variables demogràfiques.

Abreviatures: FEV₁ = volum espirat en el primer segon, FVC = capacitat vital forçada, PaO₂ = pressió parcial arterial d'oxigen, QVRS = qualitat de vida relacionada amb la salut.

Pel que fa a la relació entre QVRS i mortalitat, Domingo-Salvany et al.¹³⁶ van fer un estudi amb 321 malalts amb MPOC. En aquest grup, a part de l'IMC, l'edat i el FEV₁, la supervivència es relacionava amb la QVRS. La supervivència era pitjor com més baixa era la puntuació en els qüestionaris de QVRS. Tant el SGRQ com el component físic del SF-36 s'associaven de forma independent tant amb la mortalitat global com amb la de causa respiratòria en un model de Cox, incloent-hi l'edat el FEV₁ i l'IMC.

1.1.10 Exacerbacions i utilització de recursos sanitaris

Les exacerbacions i les hospitalitzacions en el malalt amb MPOC són importants tant des d'un punt de vista de salut com des d'un punt de vista econòmic. El grup que més ha treballat en aquest camp és el grup d'investigadors EFRAM. En un primer estudi¹³⁷ van avaluar quins eren els factors de risc dels malalts amb MPOC d'ingrés per a una exacerbació (86 individus) respecte un grup de MPOC que havia estat ingressat prèviament però que no ho estaven quan se l'aparellava amb el cas (86 individus). El fet d'haver ingressat prèviament (≥ 3 ingressos el darrer any), el FEV₁, i l'OCD estaven associats a un major risc per a ingressar, independentment d'altres variables.

Probablement un altre factor que influeix en les exacerbacions és el maneig incorrecte d'aquests malalts i, per tant, hi ha una sèrie de factors modificables que podrien millorar el control de la malaltia reduint, d'aquesta manera, el nombre d'exacerbacions i, per tant, d'ingressos hospitalaris. El grup EFRAM¹³⁸ va fer un segon estudi en què van reclutar durant un any 353 malalts amb MPOC que havien ingressat en un hospital de tercer nivell per una exacerbació de la seva MPOC i van veure que el 28% no havien estat vacunats de la grip, el 86% no havien entrat a cap programa de RR, el 28% dels que tenien una PaO₂ ≤ 55 mmHg no rebien OCD i 18% dels que sí que tenien prescrit l'O₂ el feien <15 hores/dia.

Aquest mateix grup d'investigadors va fer un tercer estudi¹³⁹ en el qual va seguir un grup de 340 malalts amb MPOC que havien estat ingressats a l'hospital per una exacerbació i van ser seguits una mitjana de 1,1 anys. Durant el període de seguiment, un 63% dels malalts, va tornar a ingressar com a mínim una vegada i un 29% va morir. Sols dues variables mostraven ser protectores de forma estadísticament significativa per a evitar el reingrés a l'hospital i van ser: l'elevada activitat física (>232 Kcal/dia) i una puntuació alta en activitat física en un qüestionari de QVRS en el qual les qüestions sobre l'activitat física eren adaptades del qüestionari *Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire* validat a l'espanyol.

De totes maneres, Morgan¹⁴⁰, en una editorial a aquest darrer article, es qüestiona el fet que, si bé un elevat nivell d'activitat física redueix el nombre d'ingressos, perquè després d'un programa de RR, en el qual milloren les AVD i la capacitat per a fer exercicis, aquesta reducció en el nombre d'ingressos no queda tan palesa.

Una alternativa més econòmica seria l'hospitalització al domicili, després de l'estabilització prèvia en el servei d'urgències, que ha mostrat que redueix els dies d'estança a l'hospital, no suposa un increment en el reingrés a l'hospital i, per tant, redueix la utilització de recursos hospitalaris¹⁴¹.

Celli et al.¹⁴², de fet, proposen un nou sistema de classificació de la MPOC a través de la puntuació de diferents variables que són: 6MWT, MRC, FEV₁, i la PaO₂, que permet predir millor la utilització de recursos sanitaris, més que no pas la mesura aïllada del FEV₁, volums, dispnea i intercanvi de gasos.

1.1.11 Supervivència

El pronòstic de la malaltia, i per tant la supervivència, s'ha relacionat amb molts factors, els més destacats dels quals són l'edat⁷⁵, el grau d'alteració funcional⁷⁵, la HB^{74;75}, l'IMC⁷⁶, la dispnea^{143;144} i la presència de *cor pulmonale* o d'altres patologies associades²⁸. L'abandó de l'hàbit tabàquic junt al tractament amb oxigenoteràpia en pacients amb una alteració moderada sembla que poden millorar la supervivència^{145;146}. Un altre factor que s'ha de tenir en compte és el tipus i qualitat d'atenció mèdica rebuda, sobretot durant els episodis d'agudització¹⁴⁷.

Seersholm et al.¹⁴⁸ en un estudi amb 347 pacients amb dèficit d'AAT van trobar que la supervivència estava relacionada amb el FEV₁, de manera que a major FEV₁ major probabilitat de supervivència. No van trobar diferències entre sexes. A més els malalts que deixaven de fumar durant el període de l'estudi tenien un millor pronòstic que els que seguien fumant.

L'estudi de Framingham¹⁴³ també va mostrar que, en les dones i en els homes menors de 70 anys, la mortalitat estava inversament relacionada amb el FEV₁/talla² després d'ajustar per sexe, hàbit tabàquic i símptomes respiratoris, i en els homes majors de 70 anys no es relacionava amb el FEV₁/talla², però sí amb la dispnea. Altres estudis no demostren que hi hagi una associació entre el FEV₁ i la supervivència. Nishimura et al.¹⁴⁴ en un estudi de cinc anys en què es van seguir 183 pacients amb MPOC, no van trobar diferències estadísticament significatives entre l'estadi de la malaltia, basat en l'ATS¹¹ i la supervivència (p=0,08) i, per contra, sí que van detectar-les pel grau de dispnea (p<0,001); i, en un model de riscos proporcionals de Cox, el grau de dispnea tenia un efecte més significatiu en la supervivència que FEV₁ (%v.ref.). En un altre estudi fet pel mateix grup¹⁴⁹, van analitzar la relació entre la capacitat d'exercici i l'estat de salut amb la supervivència en pacients amb MPOC. Dels 144 pacients que van seguir, 31 havien mort als cinc anys. L'anàlisi univariant de Cox va mostrar que la puntuació del SGRQ i el Qüestionari de Problemes Respiratoris es correlacionava amb la mortalitat, però no succeïa el mateix amb la puntuació total en el CRQ. L'anàlisi multivariant de riscos proporcionals de Cox va revelar que el $\dot{V}O_2$ max en la prova d'esforç màxima i la puntuació total en el SGRQ eren predictors de mortalitat independents del FEV₁ i l'edat. L'anàlisi amb riscos proporcionals

de Cox per passos va mostrar el $\dot{V}O_2\text{max}$ com el millor factor per predir la supervivència en aquests malalts.

1.2 Rehabilitació respiratòria

La RR és una teràpia relativament recent; els seus inicis daten de finals del segle XVIII. Prèviament, el que s'aconsellava era el repòs per tractar les malalties respiratòries que produïen dispnea. Al final del segle XVIII, doncs, es va publicar per primera vegada un programa d'exercicis sistematitzats per a pacients amb limitació funcional secundària amb seqüeles posttuberculoses.

1.2.1 Concepte

La RR va ser definida l'any 1974 per l'*American College of Chest Physicians (ACCP)*, com "un art en la pràctica mèdica, dirigida a pacients amb malaltia respiratòria, per a qui es dissenya un programa individualitzat amb l'objectiu que l'individu assoleixi la màxima capacitat funcional possible que li permeti la seva limitació respiratòria. El programa ha de ser multidisciplinari. Un diagnòstic adequat, un tractament òptim, suport emocional i educació contribueixen a establir o revertir els aspectes tant fisiològics com psicopatològics de la malaltia pulmonar"¹⁵⁰.

El terme "art" d'aquesta definició inicial no va ser del tot acceptat i va portar controvèrsies fins al punt que el *National Institutes of Health Workshop on Pulmonary Rehabilitation Researches* va acabar per redefinir la RR de la manera següent: "La rehabilitació pulmonar és un servei multidimensional dirigit a persones amb malaltia pulmonar i a les seves famílies, generalment integrat per un equip interdisciplinari d'especialistes, amb l'objectiu d'aconseguir i mantenir el màxim nivell d'independència i funcionalitat a la comunitat"¹⁵¹.

1.2.2 Objectius

L'objectiu fonamental de la RR és el de situar el malalt amb una MPOC en el seu més alt nivell possible, per tal d'assolir la seva màxima autonomia⁵², mentre es disminueix la càrrega per la cura de la salut¹⁵². Això s'aconsegueix a partir de reduir els símptomes, la discapacitat i invalidesa, millorar la participació en activitats socials i físiques i millorar la QVRS¹⁵³.

S'assumeix que un tractament mèdic òptim ha estat establert prèviament i que continua durant el programa de RR. Aquest programa inclou entrenament físic, educació del malalt, fisioteràpia respiratòria i una intervenció en la nutrició i en aspectes psicològics, socials i de comportament. En tot aquest procés, ha d'intervenir-hi un equip multidisciplinari involucrant-hi la família i atenent les necessitats individuals. Els resultats de tot plegat han de ser contínuament avaluats amb una mesura adequada de la discapacitat i invalidesa¹⁵².

Tot i que la RR es considerada una de les mesures terapèutiques fonamentals en el tractament integral del malalt amb MPOC^{11;12;14;15}, la seva implantació en el nostre país és molt limitada, i encara són escassos els centres que disposen d'un departament amb la infraestructura adequada per portar a terme un programa d'aquesta envergadura. Aquest fet és més important encara si tenim en compte que la malaltia pulmonar és una de les principals causes d'inhabilitació i baixa laboral.

1.2.3 Emplaçament d'un programa de RR

Un programa de RR pot tenir el seu emplaçament en un centre (hospital, gimnàs...) o bé al domicili del malalt. Els malalts que segueixen el programa en un hospital poden

	AVANTATGES	INCONVENIENTS
MALALT HOSPITALITZAT	<p>Estreta monitorització mèdica amb importants dèficits funcionals. Cures d'infermeria 24h</p> <p>El transport no és un problema</p> <p>Permet la participació i observació de la família</p> <p>Ideal per a malalts instrumentalitzats: traqueostomia, ventilació mecànica</p>	<p>Cost elevat</p> <p>No indicat en pacients amb problemes respiratoris lleus</p> <p>El transport pot ser un problema per a la família</p>
MALALT AMBULATORI: RR A L'HOSPITAL	<p>Molt disponible</p> <p>Menor cost</p> <p>Utilització eficient dels recursos</p> <p>Menor intrusisme de la família</p>	<p>Potencials problemes de transport</p> <p>No es poden observar les activitats al domicili</p>
RR A DOMICILI	<p>El transport no és un problema per al pacient</p> <p>L'adaptació de l'exercici en l'ambient familiar pot millorar l'adherència en programes a llarg termini</p>	<p>Manca de grup de suport</p> <p>Manca de l'ampli espectre de personal sanitari que hi intervé</p> <p>Equipament per a fer l'exercici limitat</p>

Taula 1.7 Avantatges i inconvenients de la RR en els diferents emplaçaments¹⁵³.
Abreviatures: RR = rehabilitació respiratòria.

estar ingressats o venir de forma ambulatoria per fer el programa. Tot i que hi ha diferència en l'estructura dels programes fets en els diferents emplaçaments, en tots ells s'han detectat beneficis per als malalts. Hi ha pocs estudis que comparin els resultats segons els diferents llocs on es porta a terme la RR. Probablement és més important l'estructura i composició del programa que no pas el lloc on es realitza¹⁵³. Segons les característiques del malalt i de la infraestructura de que es disposi per a fer el programa, ens decantarem per un o altre emplaçament per fer la RR.

La taula 1.7 mostra els avantatges i inconvenients segons el lloc on es porta a terme el programa de RR.

1.3 RR en el malalt amb MPOC

1.3.1 Selecció de malalts

El programa de RR en els malalts amb MPOC està indicat en aquells que, malgrat tenir un tractament mèdic correcte, estan dispnèics, tenen una capacitat per a fer exercici disminuïda o una limitació respiratòria per a les AVD. En estadis més precoços, s'hauria de recomanar mesures preventives com l'abandó del tabac, la pràctica d'esports o exercicis de manteniment¹⁵³. No està justificat basar-se en l'edat, la incapacitat o l'estat de fumador per seleccionar o deixar de seleccionar a un malalt i, de fet, sembla que els fumadors que entren en un programa de RR obtenen similars beneficis que els exfumadors¹⁵⁴. Alguns malalts amb problemes importants de comorbiditat, com aquells que tenen una afectament cardíac, neuromuscular o osteoarticular, podrien no ser bons candidats per a un programa de RR¹⁵². Hi ha alguns condicionants que podrien afavorir el fracàs d'aquesta teràpia: la no comprensió de l'idioma, un coeficient intel·lectual baix, una inadequada situació de l'entorn amb poc suport familiar i problemes econòmics o logístics (com la distància al centre)¹⁵⁵.

Si bé la motivació és molt important, també és cert que molts dels malalts que inicialment no estan motivats, un cop han iniciat un programa de RR i van veient-ne la bona evolució, milloren el seu optimisme i motivació. Per tant, a un malalt amb MPOC i dispnea, tot i que no estigui massa motivat, se li ha d'oferir la possibilitat d'entrar en un programa i posteriorment anar avaluant-ne l'evolució i el grau de motivació¹⁵⁶.

1.3.2 Programa de RR

Un programa de RR ha d'integrar diferents aspectes: per una banda, l'educació del malalt, emfatitzant el component psicosocial i de conducta; d'altra banda, la fisioteràpia respiratòria amb tècniques adequades per a utilitzar i aprofitar al màxim la musculatura diafragmàtica i maniobres per afavorir el drenatge de secrecions; i el darrer punt, i el més important, l'entrenament muscular tant de músculs perifèrics (ES i EI), com de músculs respiratoris.

Una qüestió que està en l'aire és què s'hauria de fer per tal de mantenir els beneficis assolits amb un programa de RR. Per intentar contestar aquesta qüestió, Ries et al.¹⁵⁷ van fer un estudi en el qual van aleatoritzar en dos subgrups un grup de malalts amb malaltia respiratòria crònica que havien fet un programa de RR. Un dels dos subgrups va seguir un programa de manteniment d'un any de durada en què se'ls telefonava una vegada a la setmana i feien una sessió mensual de reforçament. L'altre subgrup va ser el grup control. Durant el primer any, és a dir, en el que hi va haver intervenció, es van detectar diferències entre els grups quant a tolerància a l'exercici i estat de salut junt a una

reducció dels dies d'hospitalització, però als dos anys no hi havia diferències significatives entre ells.

Intervencions posteriors, al cap d'un any, d'un programa inicial no aconsegueixen un efecte afegit en la millora de la dispnea, QVRS i tolerància a l'exercici, més que els aconseguits inicialment, però sí que afavoreixen una disminució en les exacerbacions. Probablement també permet establitzar l'efecte aconseguit amb el programa inicial¹⁵⁸.

Un comitè format per l'ACCP i l'*American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation* (AACVPR) van publicar, l'any 1997, una guia que classifica els diferents components de la RR i els resultats esperats segons el seu grau d'evidència científica (vegeu taula 1.8)⁵².

Component	Resultats/Recomanacions	Grau d'evidència
Entrenament d'EI	Millora la tolerància a l'exercici i és recomanat com a part de la RR	A
Entrenament d'ES	Millora la força i resistència dels braços. Hauria de ser inclòs en el programa de RR	B
Entrenament de músculs respiratoris	No hi ha cap evidència científica clara. S'hauria de reservar per a malalts seleccionats amb disminució de la força dels músculs respiratoris i dispnea	B
Educació, suport psicosocial i fisioteràpia	No hi ha cap evidència a curt termini. A llarg termini podria ser beneficiós. L'opinió dels experts és que s'ha d'incloure en el programa de RR	C

Taula 1.8 Recomanacions i grau d'evidència pels diferents components en la rehabilitació respiratòria segons el comitè format per l'American College of Chest Physicians i l'American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation⁵². Graus d'evidència: A,B,C.

Abreviatures: EI = extremitats inferiors, ES = extremitats superiors, RR = rehabilitació respiratòria, A = evidència científica basada en estudis ben dissenyats, ben realitzats (aleatoritzats o no), amb resultats estadísticament significatius, B = evidència científica basada en estudis observacionals o en estudis controlats amb resultats poc consistents, C = evidència científica basada en l'opinió d'experts, ja que no hi ha uns resultats consistents o manquen estudis.

1.3.2.1 Educació, conducta i suport psicosocial

L'educació del malalt amb MPOC hauria de ser el primer pas en la seva rehabilitació i s'ha de dirigir no sols al propi malalt, sinó també al seu entorn familiar més pròxim i influent. El coneixement de la pròpia malaltia, de les causes que la desencadenen, dels símptomes i de les limitacions més destacables, és fonamental per poder-la afrontar. L'educació ha d'incloure també consells higienicodietètics, destacant en aquest punt el tabac, com a factor que accelera la progressió de la malaltia, la importància d'una correcta alimentació i també la vacuna antigripal. Un altre punt a destacar, dintre de l'educació, és la rellevància del tractament mèdic, així com l'ensinistament per poder utilitzar els

diferents dispositius d'inhalació prescrits de forma correcta. També és important aprendre a reconèixer de forma precoç els símptomes i signes que alerten d'una agudització o d'un empitjorament de la pròpia malaltia. En aquest procés d'educació, és bo detectar i tractar els aspectes psicològics que puguin afectar l'individu, ja que hi ha una estreta relació entre malaltia pulmonar i l'alteració psicològica¹⁵⁹⁻¹⁶¹. S'ha vist que la MPOC s'associa amb una imatge negativa d'un mateix, amb un increment de la soledat, amb un reduït suport social i amb una insatisfacció personal⁵². Tots aquestes alteracions afavoreixen, alhora, una restricció per a fer les AVD.

1.3.2.2 Fisioteràpia respiratòria

La fisioteràpia respiratòria és l'art d'aplicar unes tècniques físiques, basades en el coneixement de la fisiopatologia respiratòria, amb la finalitat de prevenir, curar, o algunes vegades sols estabilitzar les alteracions que afecten el sistema toracopulmonar¹⁶².

La fisioteràpia respiratòria és una eina més que té el pneumòleg, no sols per tractar la MPOC, sinó també altres patologies tant del parènquima pulmonar, com de la pleura, com de la paret toràcica. És un tractament que ha d'anar molt dirigit a les característiques del propi malalt i que, per tant, s'hauria de fer d'una forma individualitzada.

Tècniques per a permeabilitzar la via aèria	Tècniques de control respiratori (reeducació)	Tècniques de relaxació
<ol style="list-style-type: none"> 1. Efecte de la gravetat 2. Ones de xoc 3. Compensació del gas 4. Pressió positiva de la via aèria. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ventilació lenta controlada 2. Ventilació llavis frunzits 3. Ventilació dirigida 4. Mobilitzacions toràciques 5. Control ventilatori en les AVD 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tècniques de Jacobson 2. Entrenament autogen de Shultz 3. Relaxació dinàmica Cayedo 4. Eutonia d'Alexander 5. Tec. Orientals: Yoga, Zen

Taula 1.9 Tècniques utilitzades en fisioteràpia respiratòria: permeabilització de la via aèria, control de la respiració i tècniques de relaxació¹⁶³.
Abreviatures: AVD = activitats de la vida diària.

Els objectius bàsics a tractar en un programa de fisioteràpia són els següents:

1. Millorar la permeabilització de la via aèria, afavorint l'aclariment mucociliar.
2. Optimitzar la funció respiratòria tot millorant l'eficàcia dels músculs respiratoris i millorant la mobilitat de la caixa.
3. Optimitzar el patró ventilatori en les AVD.
4. Afavorir mecanismes per tal de disminuir la percepció de dispnea mitjançant tècniques com la relaxació.

Per tractar, prevenir o optimitzar aquests diferents aspectes, hi ha diverses tècniques reconegudes que queden resumides en la taula 1.9.

1.3.2.3 Entrenament muscular

1.3.2.3.1 Canvis estructurals dels músculs

Els malalts amb MPOC poden caure fàcilment en un cercle viciós. Per una banda, la dispnea els limita l'exercici, amb la qual cosa tendeixen cada vegada més al repòs o a la mínima activitat necessària. La conseqüència d'això és una alteració de l'estructura del múscul perifèric i una progressiva evolució cap a la seva atròfia. L'estat nutricional, que en molts d'ells és deficitari, la hipoxèmia, la corticoteràpia i les citoquines inflammatòries alliberades pel pulmó, afavoreixen aquest procés. Aquesta atròfia produeix una alteració de l'intercanvi de gasos i del metabolisme del múscul, cosa que afavoreix una progressiva caiguda d'aquest en fatiga. La fatiga muscular dificultarà encara més la capacitat per a realitzar l'exercici físic i suposarà un augment en el $\dot{V}O_2$. Aquesta atròfia dels músculs perifèrics no és igual per a tots els grups musculars i és més evident a les EI que a les ES i a la musculatura proximal que distal¹⁶⁴. En les ES, els músculs solen conservar la força pel seu ús més freqüent per a la majoria d'AVD.

En el malalt amb MPOC, no sols es veuen afectats els músculs perifèrics, sinó també els músculs respiratoris. Si el múscul perifèric en el malalt amb MPOC tendeix a l'atròfia i a la debilitat, els músculs respiratoris, el més important dels quals és el diafragma, sofreixen un procés adaptatiu¹⁶⁵. Els músculs inspiratoris són embriològicament, morfològicament i funcionalment músculs esquelètics. La fatigabilitat d'un múscul depèn de la composició de les seves fibres. Les fibres musculars menys susceptibles d'entrar en fatiga són les fibres lentes. Les fibres ràpides, però, tenen la capacitat per a generar més força. Cada un dels músculs respiratoris conté una barreja dels diferents tipus de fibres musculars. És més, dintre d'un múscul, les proporcions varien per zones¹⁶⁶. La contracció, la relaxació i l'escurçament de les fibres dels músculs respiratoris es mouen dins del marge en què ho fa la resta de músculs esquelètics. Les fibres musculars són menys actives quan són més curtes o més llargues de la seva longitud òptima. Una fibra muscular treballant més curta de la seva longitud òptima no sols genera menys força sinó que també es fatiga abans. L'organisme té la capacitat d'adaptar-se a aquesta situació. Quan el múscul necessita treballar crònicament amb una longitud més petita de l'òptima, els sarcòmers situats al final de les fibres al diafragma són absorbits, permetent a la resta del múscul actuar en unes condicions adequades de longitud-tensió.

A continuació es mostra una taula publicada per Orozco-levi et al.¹⁶⁷ en la que es posa de manifest els canvis soferts pels diferents grups musculars en la MPOC (vegeu taula 1.10).

MUSCLE	FUNCIO		ESTRUCTURA		
	força	resistència	Enzims aeròbics	Enzims anaeròbics	Antioxidants
Diafragma	augmentat	augmentat	similar	similar	similar
Intercostal externs	similar	augmentat	augmentat	augmentat	N.D
Dorsal ample	augmentat	N.D	similar	similar	N.D
Oblic extern	disminuït	disminuït	N.D	N.D	N.D
Deltoïdes	N.D	N.D	similar	similar	N.D
Bíceps	disminuït	disminuït	disminuït	disminuït	N.D
Músculs de l'avantbraç	disminuït	N.D	N.D	N.D	N.D
Quàdriceps	disminuït	disminuït	disminuït	augmentat	disminuït
Tibial anterior	N.D	N.D	similar	similar	N.D

MUSCLE	ESTRUCTURA				
	Fibres (μ)	Fibres I (%)	Fibres II (%)	capil·lars	mitocòndries
Diafragma	disminuït	augmentat	disminuït	augmentat	augmentat
Intercostal externs	similar	disminuït	augmentat	N.D	N.D
Dorsal ample	augmentat	similar	similar	N.D	N.D
Oblic extern	similar	disminuït	augmentat	N.D	N.D
Deltoïdes	similar	similar	similar	N.D	N.D
Bíceps	disminuït	disminuït	augmentat	N.D	N.D
Músculs de l'avantbraç	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D
Quàdriceps	disminuït	disminuït	augmentat	N.D	disminuït
Tibial anterior	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D

	ESTRUCTURA			
MUSCLE	Glicogen (%)	Longitud dels sarcòmers (μ)	Miosina I (%)	Miosina II (%)
Diafragma	similar	disminuït	augmentat	disminuït
Intercostal externs	N.D	N.D	disminuït	augmentat
Dorsal ample	N.D	N.D	similar	similar
Oblic extern	N.D	N.D	N.D	N.D
Deltoides	N.D	N.D	similar	similar
Bíceps	N.D	N.D	N.D	N.D
Músculs de l'avantbraç	N.D	N.D	N.D	N.D
Quàdriceps	N.D	N.D	disminuït	augmentat
Tibial anterior	similar	N.D	N.D	N.D

Taula 1.10 Resum dels canvis més destacats descrits en els diferents grups musculars dels pacients amb malaltia pulmonar obstructiva crònica¹⁶⁷.
Abreviatures: N.D = No hi ha dades al respecte.

1.3.2.3.2 Extremitats inferiors

Els exercicis amb els músculs encarregats de la deambulació formen part de la majoria de programes de RR respiratòria en l'actualitat. Com ja s'ha comentat, els músculs de les EI són els que tenen més tendència a caure en una situació d'atròfia i debilitat muscular.

L'entrenament d'EI no sols aconsegueix millorar la dispnea, la capacitat d'esforç i la QVRS, sinó també aconsegueix canvis estructurals i funcionals a nivell del múscul, disminuint l'acidosi làctica produïda per l'exercici i millorant la capacitat oxidativa del múscul esquelètic en pacients amb moderada a intensa limitació al flux aeri¹⁶⁸.

La capacitat per a deambular, així com la tolerància per a fer un esforç submàxim habitualment milloren com a conseqüència d'aquests programes d'exercicis, mentre que les mesures de funció pulmonar no es veuen modificades⁵².

Però els programes d'exercicis no sols aconsegueixen beneficis fisiològics sinó també psicològics, ja que tenen un efecte antidepressiu, milloren la motivació i aconsegueixen una dessensibilització a la dispnea⁵².

Els beneficis obtinguts amb els exercicis seran proporcionals a la intensitat del treball realitzat. S'aconsegueixen millors resultats com més intens és el treball, tot i que el temps en què s'hagi fet sigui menor. La intensitat més acceptada és fer exercici a un 60% de la freqüència cardíaca màxima o bé entre un 60-70% del $\dot{V}O_2\text{max}$ o per sobre del llindar anaerobi, en la prova d'esforç màxima d'EI¹⁶⁹. Aquests beneficis, però, augmenten si s'aconsegueix treballar per sobre el 85% del $\dot{V}O_2\text{max}$ ¹⁵². Sovint es fa difícil que un pacient amb MPOC aconseguixi aquest nivell d'intensitat, de manera que és aconsellable iniciar l'entrenament amb una intensitat més baixa i anar augmentant progressivament segons la tolerància. De fet, Maltais et al.¹⁷⁰ van veure que un tant per cent dels pacients amb MPOC eren incapaços de fer un entrenament d'alta intensitat i van demostrar que, malgrat tot, si feien un entrenament a més baixa intensitat, aconseguien una millora en la capacitat de fer exercici i una adaptació fisiològica a l'entrenament. Vogiatzis et al.¹⁷¹ van demostrar que no hi havia diferències significatives pel que fa als resultats obtinguts en els qüestionaris de QVRS i en la reducció de la $\dot{V}E$ per un nivell determinat d'exercici, entre aquells que feien un entrenament al 100% de la W_{max} en la prova d'esforç de forma intermitent amb intervals de 30 segons d'exercici i 30 segons de repòs i aquells que feien un exercici al 50% de la W_{max} a la prova d'esforç de forma contínua, ambdós treballant aquests exercicis 40 minuts al dia i 2 dies per setmana durant un període de 12 setmanes.

En un estudi fet per Coppoolse et al.¹⁷² amb malalts amb MPOC i FEV_1 de $37 \pm 15\%$ v.ref. sense insuficiència respiratòria en repòs, van comparar els efectes d'un entrenament continu amb cicloergòmetre (al 60% de la W_{max} a la prova d'esforç màxim durant 5 dies a la setmana) versus un entrenament intermitent també amb cicloergòmetre (3 dies a la setmana entrenaven amb 9 blocs de 3 minuts alternant al 90% de la W_{max} durant 1 minut i al 45% de la W_{max} durant 2 minuts; els altres dos dies feien entrenament continu al 60% de la W_{max}). L'entrenament continu va demostrar un increment significatiu en el $\dot{V}O_2\text{max}$ d'un 17% ($p < 0,05$) i un descens en la relació $\dot{V}E/\dot{V}O_2$ ($p < 0,01$), com també hi va haver un descens significatiu en la producció d'àcid làctic. L'entrenament intermitent va evidenciar un increment en la W_{max} (17% $p < 0,05$) i un descens en el dolor de les EI.

El tipus d'exercicis que s'han utilitzat en els estudis per avaluar els efectes de l'entrenament d'EI són diversos: caminar per sobre una cinta corredora, caminar per un terreny més o menys pla, pujar i baixar escales o bé fer servir un cicloergòmetre per a EI.

1.3.2.3.3 Extremitats superiors

Utilitzem les ES constantment per a moltes AVD. El fet de pentinar-se, afaitar-se, portar pes i moltes altres activitats que fem de forma rutinària poden ser de molta dificultat per a alguns pacients amb MPOC.

L'elevació i els exercicis amb els braços suposen un augment de la $\dot{V}E$, un augment del $\dot{V}O_2$ i de la $\dot{V}CO_2$ i produeixen més dispnea que els exercicis de cames per una determinada càrrega^{173;174}. Per una banda, els músculs de les ES actuen en contra la gravetat; per l'altra l'elevació dels braços produeix un augment considerable de la pressió transdiafragmàtica; i per últim, alguns malalts amb MPOC utilitzen la cintura escapular com a musculatura accessòria, prèvia fixació dels braços, per a la inspiració en condicions normals o en les aguditzacions. L'ús d'aquesta musculatura, per respirar, dependrà del grau d'obstrucció bronquial, de la hiperinflació i de la debilitat del diafragma¹⁷⁵.

Si tenim en compte tot això, és lògic que els resultats obtinguts després de l'entrenament d'ES augmenti la capacitat de fer treball amb els braços i disminueixi la $\dot{V}E$ i el $\dot{V}O_2$ amb aquest treball. El mecanisme pel qual l'entrenament d'ES millora aquests paràmetres no és del tot clar; possiblement hi intervenen diversos mecanismes com: la dessensibilització per a la dispnea, una millora de la coordinació dels músculs que intervenen en l'elevació dels braços i una adaptació metabòlica⁵².

Hi ha pocs estudis que mostrin l'efecte aïllat de l'entrenament de la musculatura d'ES, però sí en el conjunt d'un programa. Els exercicis amb els braços s'haurien d'incloure, doncs, en la RR dels malalts amb MPOC, com una teràpia més. També són de molta importància aquests exercicis en els individus que tenen alguna limitació per fer exercicis d'EI.

Els exercicis que s'utilitzen habitualment per entrenar aquest grup muscular són de dos tipus: o bé amb un cicloergòmetre per a braços iniciant a 50 rpm sense càrrega i augmentant progressivament la càrrega segons la tolerància del malalt, o bé amb l'aixecament de peses per sobre del nivell de l'espatlla i augmentant el pes també de forma progressiva⁵².

1.3.2.3.4 Músculs respiratoris

La fatiga dels músculs respiratoris és probablement una de les causes d'insuficiència respiratòria hipercàpnica. La *National Institutes of Health workshop* va definir la fatiga muscular com una condició en la qual hi ha una pèrdua en la capacitat per generar força i/o velocitat d'un múscul, com a resultat de l'activitat muscular sota una càrrega, i que és reversible amb el repòs. La fatiga muscular pot precedir en el temps el moment en què el múscul és incapaç de continuar duent a terme una tasca concreta. Aplicat als músculs inspiratoris, es pot concloure que els músculs es poden fatigar abans que es produeixi hipercàpnia per la fallida de la ventilació alveolar¹⁷⁶. És important precisar si hi ha fatiga o no i diferenciar-ho de la debilitat muscular, que és una condició en la qual la capacitat del múscul en repòs per a generar força està afectada¹⁷⁶; a diferència de

l'anterior no es recupera amb el repòs. Si la fatiga muscular pot millorar amb el repòs, és lògic pensar que, prèviament al repòs hi havia una pèrdua de la capacitat del múscul per generar força i velocitat.

La fatiga muscular es pot detectar per tres sistemes: per canvis en la pressió transdiafragmàtica, pel poder espectral de l'electromiograma i per les P_Imax i P_Emax. Els dos primers sistemes tenen certa dificultat per a ser calculats de forma rutinària; la P_Imax és fàcil de mesurar però té l'inconvenient que és poc específica.

Les condicions que predisposen a la fatiga del diafragma queden resumides en la taula 1.11¹⁶⁶.

ALTERACIÓ	CAUSES
Alteracions en els pulmons o paret toràcica	Hiperinflació, augment de la resistència de la via aèria, disminució de la compliancia (MPOC, asma, fibrosi intersticial pulmonar, cifoscoliosi, distrés respiratori)
Ventilació minut augmentada	Hipoxèmia, hipercàpnia, febre, acidosi, inflamació pulmonar (sèpsia, distrés respiratori, tromboembolisme pulmonar)
Baix dèbit cardíac	Cardiogènic, hipovolèmic, xoc sèptic, insuficiència cardíaca congestiva
Alteracions metabòliques	Hipercàpnia, acidosi metabòlica, hipoxèmia, alteracions electrolítiques
Estat nutricional deficitari	Malnutrició crònica proteicocalòrica, hipoglicèmia, inanició
Edat elevada	

Taula 1.11 Condicions clíniques que afavoreixen la fatiga respiratòria¹⁶⁶.
Abreviatures: MPOC = malaltia pulmonar obstructiva crònica.

Hi ha certa controvèrsia pel que fa a l'efecte de l'entrenament dels músculs respiratoris sobre la seva força i resistència i en relació amb una millora de la capacitat per fer exercici. Smith et al.¹⁷⁷, en una metaanàlisi en què analitzaren 17 articles, van concloure que després de l'entrenament de músculs inspiratoris hi havia una millora de la força d'aquests (mesurada amb la P_Imax), però que no hi havia un augment de la resistència. Weiner et al.¹⁷⁸, en canvi, sí que van detectar un increment en la força i en la resistència dels músculs inspiratoris i espiratoris al fer un entrenament específic d'aquests grups musculars, l'entrenament dels músculs inspiratoris s'associava, a més, a una millora en la sensació de dispnea i en la 6MWT. Lisboa et al.¹⁷⁹, en una altra metaanàlisi també van trobar que l'entrenament de músculs inspiratoris tenia un efecte tant en la millora de la dispnea com en la distància recorreguda en la 6MWT.

Una metaanàlisi de Lötters et al.¹⁸⁰ van demostrar, que tant en l'entrenament de músculs inspiratoris aïllat com en l'entrenament de músculs inspiratoris i músculs perifèrics hi havia un increment en la força i resistència dels músculs inspiratoris. També es va observar una millora de la dispnea en repòs i durant l'exercici. Es va observar que en el grup que havia fet entrenament dels dos grups musculars, hi havia una millora d'aquells que tenien una major debilitat de la musculatura inspiratòria.

Larson et al.¹⁸¹, en un grup que va entrar en un programa de RR a domicili, van demostrar que hi havia una millora de la força i de la resistència dels músculs inspiratoris amb l'entrenament d'aquest grup muscular, però no van observar diferències pel que fa a la capacitat i als símptomes a l'hora de fer exercici d'un grup que a més de fer servir el cicloergòmetre, va fer entrenament de músculs inspiratoris. És a dir, l'entrenament dels músculs inspiratoris en aquest grup no aportava beneficis per a millorar la tolerància a l'exercici.

Per avaluar els canvis estructurals a nivell del múscul, Ramírez-Sarmiento et al.¹⁸² van fer un estudi amb 14 pacients amb MPOC. Van ser aleatoritzats en dos grups; un dels grups va fer entrenament amb una vàlvula inspiratòria amb una càrrega equivalent al 40-50% de la P_Imax; l'altre grup va fer exercicis amb una vàlvula simulada (sense càrrega). Els exercicis es van fer 30 minuts al dia, 5 dies a la setmana i durant 5 setmanes. Es van fer biòpsies del múscul intercostal extern i del vast extern (grup muscular de control), abans i després del període d'entrenament. Es va observar un augment de la força i de la resistència en el grup que va fer entrenament dels músculs inspiratoris; aquesta millora es va associar a un increment en les fibres musculars de tipus I (increment del 38% p<0,05) i del tipus II (increment del 21% p<0,05) al múscul intercostal extern, però no al grup muscular de control.

Poc s'ha dit i s'ha estudiat sobre els músculs espiratoris. Ramírez-Sarmiento et al.¹⁸³ van veure que els malalts amb MPOC tenien una disminució de la resistència dels músculs espiratoris. Aquesta disminució era proporcional a la severitat de la malaltia i s'associava amb una disminució de la força de diferents grups musculars. Per avaluar l'eficàcia de l'entrenament dels músculs espiratoris Weiner et al.¹⁸⁴ en un estudi amb 26 pacients 13 dels quals van fer entrenament de músculs espiratoris amb vàlvules i 13 van ser grup control (que van entrenar també amb vàlvules però amb càrregues molt petites) van detectar en el grup entrenament una millora tant de la força com de la resistència dels músculs espiratoris així com una millora en la 6MWT. També es va detectar una petita millora, tot i que no significativa, en la dispnea.

En resum, podríem dir que no hi ha una certesa científica absoluta de la necessitat de fer entrenament dels músculs respiratoris. De totes maneres, s'hauria de considerar en

aquells pacients amb MPOC amb una disminució de la força d'aquests grups musculars objectivada, per exemple, amb la mesura de la P_Imax o la P_Emax, i que, a més a més, tinguessin dispnea. Sembla que un entrenament adequat de la musculatura respiratòria pot afavorir la seva funció, reduir la intensitat de la dispnea i millorar la tolerància a l'exercici. En general, l'entrenament d'un grup muscular serveix per a millorar-ne la força i la resistència. L'increment de la força suposarà un increment en la síntesi proteica del múscul que augmentarà d'aquesta manera el nombre d'unitats contràctils, de fibres musculars i la hipertròfia d'aquestes. L'increment de la resistència comportarà un augment en el nombre de mitocondries i de capil·lars per afavorir la capacitat oxidativa del múscul⁶¹. Podem augmentar la força amb repetides maniobres màximes estàtiques en contra d'una càrrega, i la resistència amb exercicis respiratoris amb fluxos ventilatoris alts i càrregues baixes.

1.3.3 Efecte de la RR en els malalts amb MPOC: resultats

La RR ha demostrat millorar la dispnea i la QVRS; el que no queda tan clar és el seu efecte sobre la utilització de recursos sanitaris i sobre la supervivència¹⁸⁵. Pel que fa als paràmetres de funció pulmonar, la RR no sembla que hi tingui cap paper en modificar-los. Els canvis després d'un programa de RR en la dispnea, QVRS i capacitat d'esforç es relacionen amb una millora de la disfunció del múscul perifèric amb l'entrenament muscular^{168;186}. Aquesta millora estructural i funcional del múscul suposaria tant un millor aprofitament energètic, disminuint les demandes d'O₂, com una millora en la contracció de les fibres musculars.

AREA	RESULTATS	GRAU EVIDÈNCIA
Dispnea	La RR millora aquest símptoma	A
Qualitat de vida	La RR millora la QVRS	B
Utilització de recursos sanitaris	La RR redueix el nombre d'ingressos i dies d'hospitalització	B
Supervivència	La RR pot millorar la supervivència	C

Taula 1.12 Recomanacions i grau d'evidència dels resultats obtinguts en la rehabilitació respiratòria segons el comitè format per l'American College of Chest Physicians i l' American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitatio⁵². Graus d'evidència: A,B,C.

Abreviatures: RR = rehabilitació respiratòria, QVRS = qualitat de vida relacionada amb la salut, A = Evidència científica basada en estudis ben dissenyats, ben realitzats (aleatoritzats o no), amb resultats estadísticament significatius, B = Evidència científica basada en estudis observacionals o en estudis controlats amb resultats poc consistents, C = Evidència científica basada en l'opinió d'experts, ja que no hi ha uns resultats consistents o manquen estudis.

La taula 1.12 mostra la guia per a classificar els resultats de la RR segons el grau d'evidència científica feta pel comitè format per l'ACCP/AACVPR de l'any 1997⁵².

1.3.3.1 Dispnea

Tal com hem dit abans, la dispnea és la percepció desagradable de l'acte de respirar i, generalment, és el símptoma més important en el pacient MPOC. La importància d'aquest símptoma es posa de manifest en el fet que es correlaciona més amb l'estat de salut que no pas les mesures fisiològiques com el FEV₁¹⁵⁵. La dispnea depèn, per tant, no sols de la lesió pulmonar, sinó també de la resta d'alteracions associades, així com de l'estat anímic del pacient.

Segons el comitè format per ACCP/AACVPR, la millora de la dispnea després d'un programa complet de RR té un grau d'evidència "A", és a dir, hi ha evidència científica basada en estudis ben dissenyats, ben realitzats (aleatoritzats o no), amb resultats estadísticament significatius (vegeu taula 1.12)⁵².

Amb la RR podem millorar tant la dispnea produïda durant una prova d'esforç com la produïda en les AVD. En una metaanàlisi feta per Lacasse et al.⁵⁰, en què van incloure 14 estudis en pacients amb MPOC, van posar de manifest aquesta millora després d'un període mínim de 4 setmanes d'entrenament físic. S'ha de tenir en compte, però, que els estudis inclosos en aquesta metaanàlisi són, com a màxim, amb un seguiment de 2 anys. Lligant-ho amb això, podem dir que, per tal de mantenir aquesta millora, i no retrocedir a la situació basal prèvia, la RR ha d'anar seguida d'un programa de reforç, tant pel que fa a l'educació, fisioteràpia, com al d'exercicis de manteniment⁵¹.

Sembla que tant els exercicis de força com de resistència, com la combinació d'ambdós, milloren la dispnea ja sigui mesurada amb la BDI com amb l'àrea de dispnea dels qüestionaris de QVRS¹⁸⁷.

O'Donnell et al.¹⁸⁸ van fer un estudi amb 60 individus (30 grup control i 30 grup rehabilitació). Van demostrar que en el grup que havia fet la RR no sols millorava la dispnea basal sinó que també hi havia una millora de la dispnea en la prova d'esforç per a un determinat nivell de $\dot{V}O_2$ (%v.ref.) i també per a una determinada $\dot{V}E$.

Pel que fa a l'emplaçament, tant els programes fets al domicili, com els fets a l'hospital mostren una millora en la dispnea basal i en la de després de fer un determinat esforç⁵³.

La millora de la dispnea amb l'exercici pot ser per una millora mecànica a l'hora de realitzar l'exercici, per una menor necessitat de ventilació o per una dessensibilització. A més, un canvi en la manera de pensar, en la conducta i en la disminució de l'ansietat davant de la dispnea, poden afavorir una millora de la dispnea amb l'activitat⁵².

1.3.3.2 Variables de funció pulmonar

Les proves de funció pulmonar que farem per avaluar els malalts que han d'entrar en un programa de RR dependran de les necessitats del malalt i de la infraestructura i els recursos de què disposem per poder-los fer. En principi es recomana fer una espirometria i volums pulmonars, que ens serviran per a quantificar el grau d'obstrucció i/o restricció que té el malalt, així com el grau d'atrapament d'aire, i una prova de la capacitat de difusió per veure com es troba la membrana alveolocapil·lar. La TLco i la Kco ens ajudaran a identificar els pacients amb un risc augmentat de dessaturar amb l'esforç i que, per tant, poden acabar requerint OCD.

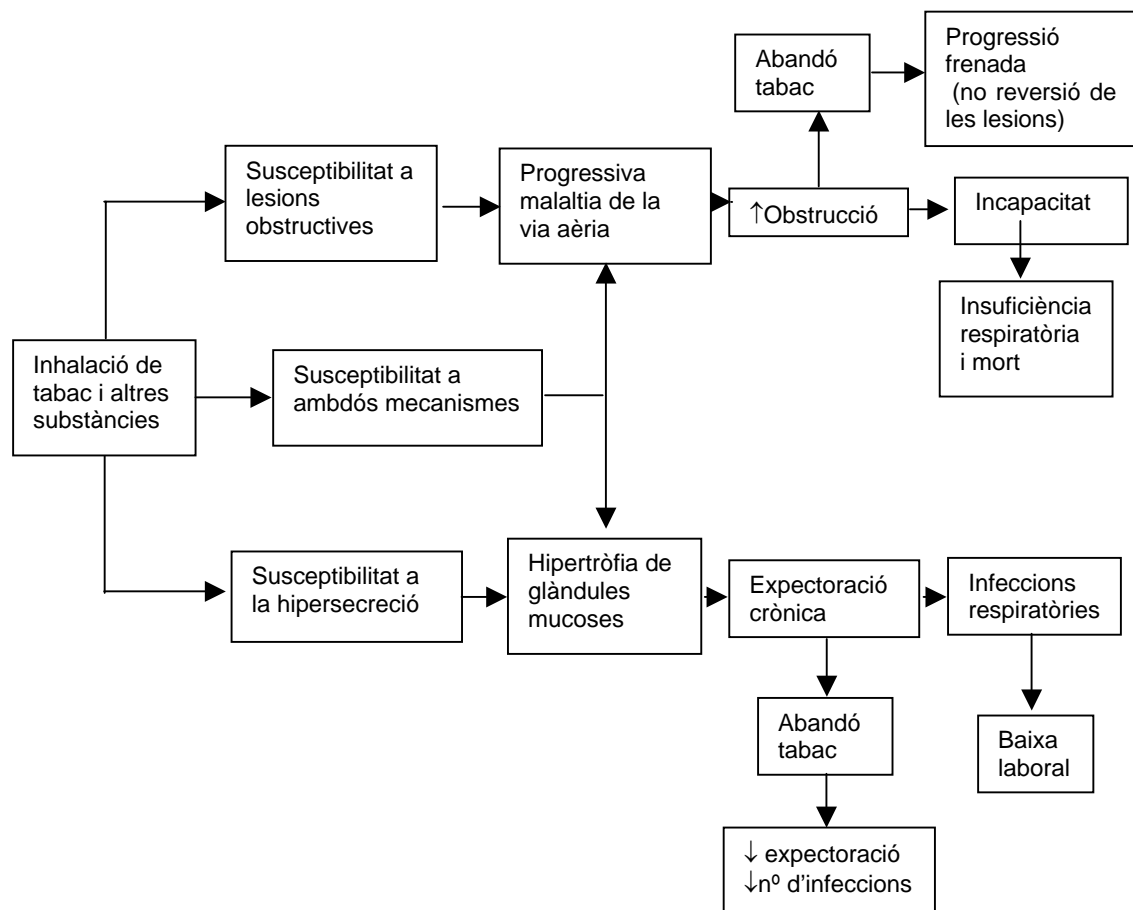


Figura 1.10 La història natural de l'obstrucció i de la hipersecreció i l'efecte de l'abandó de l'hàbit tabàquic³⁸.

Aquesta avaluació inicial no servirà per a quantificar els beneficis de la RR, ja que la majoria d'estudis mostren que aquestes variables es veuen poc influenciades pels programes de RR^{14;188;189}, però sí que ens pot ajudar alhora en el pronòstic de la

malaltia^{18;51;155;190}. Probablement, els components de la RR que tenen un paper més important per tal d'evitar la progressió ràpida de la malaltia són l'educació i la importància de les mesures preventives que s'expliquen en aquestes sessions: l'abandó de l'hàbit tabàquic, l'adopció de conductes per evitar les aguditzacions i la detecció precoç d'aquestes, així com la recomanació d'una dieta adequada^{84;88}. La figura 1.10 mostra un esquema en el qual queda palesa la importància de l'abandó del tabac per tal de frenar la ràpida progressió de la malaltia.

1.3.3.3 Tolerància a l'exercici físic

La RR és capaç d'aconseguir una millora en la capacitat per a fer un esforç superior que el tractament amb broncodilatadors i teofilines⁵⁰.

El malalt amb MPOC té una limitació a l'exercici que ve condicionada pel grau de ventilació que pot mantenir. Sembla ser que estratègies per a disminuir el requeriment ventilatori, per a un determinat nivell d'exercici, augmenta la tolerància a l'exercici¹⁸⁶. S'ha de tenir en compte, a més, que el malalt amb MPOC moderada a intensa té, a nivell del múscul, un augment de l'estrès oxidatiu¹⁹¹. L'entrenament muscular produeix canvis a nivell del múscul, augmentant la densitat de capil·lars, el nombre de mitocòndries i la concentració d'enzims aeròbics. Tot això afavoreix el treball aeròbic, i disminueix la producció d'àcid làctic. Aquesta disminució dels nivells d'àcid làctic suposarà una disminució de les necessitats ventilatòries.

Per veure si l'adaptació fisiològica a l'exercici es relacionava amb el grau d'obstrucció de la via aèria, Maltais et al.¹⁷⁰ van comparar l'efecte d'un programa de RR d'alta intensitat sobre la $\dot{V}O_2$, W_{max} , $\dot{V}E$ i nivells d'àcid làctic per a un determinat treball entre malalts amb MPOC amb un $FEV_1 \geq$ al 40%v.ref. i MPOC amb $FEV_1 <$ al 40%v.ref.. En ambdós grups hi va haver una millora de la $\dot{V}O_{2max}$, W_{max} i $\dot{V}E$, sense que hi haguessin diferències significatives entre ells. Pel que fa a l'àcid làctic, sols es va detectar una reducció significativa en els malalts amb $FEV_1 \geq$ al 40%v.ref.. Els autors suggeriren que aquesta diferència pel que fa a l'àcid làctic no estava relacionada amb una pitjor resposta a l'entrenament sinó amb el fet que aquells que tenien un $FEV_1 <$ al 40%v.ref. tenien un pic d'àcid làctic més disminuït. Van concloure que la intensitat de l'entrenament i la seva efectivitat no estava influenciada pel grau d'obstrucció de la via aèria.

Per tal de saber si el grau de dispnea inicial es relacionava amb la millora en la capacitat per a fer exercici després d'un programa de RR, Wedzicha et al.¹⁹² van fer un estudi comparant dos grups abans i després d'un programa de RR: un grup tenia una MRC a l'inici $<$ de 4 i un segon grup tenia una MRC \geq de 4. Les conclusions de l'estudi van ser que aquells malalts amb MPOC que tenien una MRC = 5 no obtindrien millora, mentre que

aquells que tenien una $MRC \leq 4$ sí que millorarien després d'un programa de RR. Quan s'analitza més a fons aquest estudi, veiem que els pacients van seguir diferents programes en funció del grup al que pertanyien, de manera que els que tenien una $MRC \leq 4$ van fer el programa de RR a l'hospital mentre que els que tenien $MRC = 5$ el van fer al domicili. A més, aquells que tenien major grau de dispnea també eren els més ansiosos i depressius i amb menor capacitat funcional. Així doncs, es fa difícil precisar si no hi va haver millora en el grup amb $MRC = 5$ per la baixa predisposició psicològica o realment pel grau de dispnea. Sigui com sigui, és un fet que el grau de dispnea es relaciona amb l'estat psicològic dels malalts¹⁶¹.

Mador et al.¹⁹³ van fer un estudi per avaluar els canvis pel que fa a la fatigabilitat del múscul abans i després d'un programa de RR i van demostrar que, després del programa, s'observava una millora en la fatigabilitat del quàdriceps en 11 dels 19 pacients que hi van participar.

Casaburi et al.¹⁸⁶ van trobar que els exercicis d'alta intensitat respecte els de baixa intensitat, per un determinat nivell de treball, aconseguia un menor augment del lactat i una menor $\dot{V}E$. La disminució en el requeriment de la $\dot{V}E$ era proporcional amb el descens de lactat, però el descens de la $\dot{V}E$ per descens en el lactat era menor que en individus sans, probablement perquè el malalt MPOC fa una hiperventilació com a resposta a l'acidosi làctica.

Per avaluar els efectes de diferents tipus d'entrenament en malalts amb MPOC Ortega et al.¹⁸⁷ van fer un estudi en el qual van aleatoritzar els malalts en quatre grups: un grup feia exercicis de força de forma aïllada, un altre grup feia exercicis de resistència de forma aïllada, un tercer grup feia exercicis combinats de força i de resistència, i el quart grup era de control. La recollida de dades es va fer basal després del programa de 12 setmanes i després de 12 setmanes més. La millora en la SWT sols es va observar en els que havien fet exercicis de força ($p < 0,015$). Pel que fa a la prova d'esforç submàxima (al 70% de la W_{max} a la prova d'esforç màxima), els 3 grups que feien entrenament van millorar, però en els que havien fet exercicis de resistència la millora era significativament més alta que en els que feien exercicis de força i similar en el grup que feien exercicis combinats. Pel que fa a la força muscular, també va augmentar en els tres grups, però en el grup que feia exercicis de resistència la millora de la força de les ES va ser menor que per a les EI. D'altra banda, els grups que van fer entrenament amb exercicis de força van obtenir majors resultats que els que feien sols exercicis de resistència.

Quant a la rehabilitació domiciliària, també pot produir millores fisiològiques i de la capacitat per a fer un esforç si se segueix un programa adequat¹⁹⁴. De totes maneres, sembla que un programa amb una major supervisió obtindria millors resultats. Puente-

Maestu et al.¹⁹⁵ van comparar dos grups de malalts; a un se'l feia caminar de 3 a 4 Km en una hora 4 dies a la setmana per terreny pla (automonitoritzat) i l'altre grup va fer un programa d'entrenament en una cinta corredora a l'hospital 4 dies a la setmana (supervisat). Ambdós grups van aconseguir una millor resistència per a l'exercici submàxim, que va ser superior per al grup que va venir a l'hospital. Pel que fa a la millora fisiològica per a fer exercici, també va ser superior per a aquest segon grup. Probablement aquesta millora sigui més com a conseqüència d'una major intensitat d'entrenament que no pas per el fet d'estar o no monitoritzat.

La millora obtinguda inicialment en la tolerància per a l'esforç després d'un programa de RR sembla que es va perdent a mesura que va passant el temps i, al cap d'un any, ja es detecta una pèrdua parcial d'aquesta millora inicial sense arribar, però, a la situació prèvia tant per a l'esforç màxim com per la 6MWT¹⁹⁶.

No està gaire clar si un programa de manteniment de baixa intensitat després d'un programa complet de RR permet, com a mínim, mantenir la millora inicial obtinguda en la capacitat per a fer un esforç¹⁹⁷.

1.3.3.4 Alteracions psicològiques

Com ja hem dit, els malalts amb MPOC presenten una major prevalença que la població sana d'alteracions psicològiques les més freqüents de les quals són la depressió i l'ansietat^{125;159-161}. Tant el fet de tenir una malaltia crònica que comporta un cert grau de discapacitat física, com el fet de patir un símptoma com la dispnea afavoreixen les alteracions psicològiques. D'altra banda, l'ansietat pot potenciar la percepció de la dispnea. Així doncs, es tracta d'un cercle viciós que cal trencar per algun punt. És lògic que, si som capaços de millorar tant la QVRS, com la dispnea, com la capacitat de fer esforç o l'autonomia d'aquests malalts, les alteracions del tipus depressió i ansietat milloraran.

Hi ha pocs estudis ben dissenyats que avaluin els canvis en aquestes alteracions psicològiques en malalts amb MPOC. Un estudi fet per Emery et al.¹⁹⁸ mostra que, després d'un programa de RR, aquestes alteracions poden millorar de forma significativa, tot i que s'ha de tenir en compte que no hi ha un grup control.

En un estudi fet per Güell et al.¹⁹⁹ amb 35 pacients amb MPOC, 18 dels quals van fer un programa de RR i la resta van ser grup control van trobar que els pacients que havien fet la RR no sols milloraven la dispnea, la QVRS i la tolerància a l'exercici, sinó també alguns trets de personalitat tals com l'ansietat, la depressió, la hostilitat i el control de la malaltia.

1.3.3.5 Qualitat de vida relacionada amb la salut

Segons el comitè de l'ACCP/AACVPR, la millora de la QVRS després d'un programa de RR presenta un grau d'evidència "B", és a dir, hi ha evidència científica basada en estudis observacionals o en estudis controlats amb resultats poc consistents (vegeu taula 1.12)⁵².

En un estudi de Goldstein et al.²⁰⁰, en el qual es va incloure un grup d'intervenció que va seguir un programa de RR i un grup control de malalts ingressats a l'hospital, es va mostrar una millora de la QVRS d'aquells que havien estat grup d'intervenció respecte als del grup control, en les àrees de dispnea, en l'aspecte emocional i el de control de la malaltia, i una tendència a la millora de la fatiga que no arribava a ser significativa; les avaluacions es van fer a l'inici i als 12, 18 i 24 mesos. Wijkstra et al.²⁰¹, en un altre estudi en el qual el grup d'intervenció feia la RR en el domicili, també van mostrar una millora als 3, 6, 12 i 18 mesos comparat amb el grup control, pel que fa a la dispnea, l'aspecte emocional i el control de la malaltia; en el grup d'intervenció també va millorar la tolerància a l'exercici, tot i que no hi havia una correlació amb la QVRS.

Pel que fa al tipus d'entrenament muscular amb exercicis de resistència o de força, sembla que ambdós milloren la dispnea en els qüestionaris de QVRS. Els exercicis de força, sembla que milloren més l'àrea de fatiga i l'emocional, mentre que els de resistència milloren sols la fatiga, i els exercicis combinats de força i de resistència milloren sobretot l'àrea emocional.

Comparant l'efecte de la rehabilitació a l'hospital o al domicili, Puente-Maestu et al.¹⁹⁵ no van detectar diferències entre ambdós grups abans i després de l'entrenament, ja que hi va haver una millora de totes les dimensions en el CRQ. Tampoc no hi va haver diferències pel que fa a la magnitud del canvi o en la proporció de malalts que van presentar millora.

Per avaluar els resultats a llarg termini i l'efecte d'un programa de manteniment, Vale et al.¹⁹⁷ van avaluar els efectes obtinguts comparant-los abans i després d'un programa de RR i al cap d'un any entre un grup que va fer un programa de manteniment després d'un programa de RR de cinc setmanes i un grup que no va fer el programa de manteniment després del programa de RR. Després del programa inicial de RR es va obtenir una millora en la QVRS d'aquests malalts. Aquesta millora no es va mantenir totalment al cap d'un any, sinó que hi va haver un descens en els resultats del CRQ. No es van trobar diferències entre ambdós grups. Aquests resultats s'han de mirar amb certa cautela, ja que els dos grups no s'havien escollit de forma aleatòria i havia estat el propi malalt el que havia decidit entrar o no en el programa de manteniment; per tant, en els resultats obtinguts pot haver-hi un biaix per la manca d'aleatorització. En un altre estudi dut

a terme per Foglio et al.¹⁸⁹ en el qual van incloure malalts amb obstrucció al flux aeri (asma o MPOC), van avaluar diverses variables abans, després i al cap d'un any d'un programa de RR i la variable que millorava inicialment i que no retrocedia posteriorment era la QVRS.

Per contra, Ketelars et al.²⁰² van fer un estudi en què van veure que els beneficis obtinguts després d'un programa de RR es perdien als 9 mesos, però aquests canvis eren diferents segons el grup de malalts. Si es prenia el grup amb una moderada alteració en la QVRS, aquest descens era molt manifest als 9 mesos, però els malalts havien obtingut força beneficis amb la RR. En canvi, si prenien els malalts amb una situació basal de QVRS reduïda s'obtenia una escassa millora amb el programa de RR i es mantenien en aquesta situació al llarg del temps.

D'altra banda, sembla que un programa complet de RR pot obtenir una millora superior en la QVRS que el tractament farmacològic amb broncodilatadors i teofilines⁵⁰.

1.3.3.6 Utilització de recursos sanitaris

Un aspecte molt important a avaluar, que també es relaciona amb la QVRS, és la utilització dels recursos sanitaris. Els malalts amb una MPOC, en fase més o menys avançada, són uns grans consumidors d'aquests recursos. Si la RR permet millorar la capacitat per a realitzar les AVD, un coneixement més a fons de la pròpia malaltia, una millora de la dispnea en diverses activitats quotidianes i una major tolerància per a fer exercici, sembla lògic que hi hagi una menor demanda de recursos sanitaris, i si, a més, l'individu és capaç de detectar una agudització en fases precoces, pot actuar abans que aquesta empitjori i, per tant, evitar que acabi requerint un ingrés a l'hospital.

Segons el comitè de l'ACCP/AACVPR, la millora amb relació a la utilització de recursos sanitaris després d'un programa de RR presenta un grau d'evidència "B" (vegeu taula 1.12)⁵².

Ries et al.⁵¹, van fer un estudi controlat i aleatoritzat en el qual es va comparar l'efecte de l'educació respecte a un programa complet de RR. En aquest estudi, un dels paràmetres que es va avaluar va ser els dies d'ingrés a l'hospital, que va resultar ser una mica millor en el grup que havia fet el programa de RR, però no hi havia una diferència estadísticament significativa.

Hudson et al.²⁰³ van fer un estudi en el qual es va comparar el nombre d'ingressos a l'hospital en un grup de 44 malalts amb MPOC, un any abans i els quatre anys després d'entrar en un programa de RR. En aquest estudi, el grup control el formava el mateix grup d'intervenció. Es va observar una reducció estadísticament significativa en el nombre de

dies d'hospitalització per any en els quatre anys posteriors a haver participat en el programa respecte a l'any previ.

Griffiths et al.²⁰⁴ també van trobar una reducció estadísticament significativa quant al nombre de dies d'ingrés en un grup de malalts amb malaltia respiratòria crònica (la majoria MPOC) que havien fet un programa de RR multidisciplinari respecte a aquells que havien seguit el control mèdic habitual en el seguiment durant 1 any. No hi va haver, però, diferències pel que fa al nombre d'ingressos.

1.3.3.7 Supervivència

L'anàlisi de supervivència està format per un conjunt de tècniques estadístiques en què cada subjecte és seguit durant un determinat període (no és obligatori que aquest sigui igual per a tots els subjectes) i en què es registra el temps transcorregut des de l'esdeveniment inicial, que sol ser l'entrada a l'estudi, fins a l'esdeveniment terminal o fins al final del seguiment si no ha succeït l'esdeveniment. Entre aquestes tècniques hi ha proves per a comparar corbes de supervivència i models de regressió que permetin valorar l'efecte d'un conjunt de factors pronòstics. Un dels que s'utilitza habitualment és el model de regressió dels riscos proporcionals de Cox²⁰⁵.

La majoria dels estudis que s'han fet de RR no han avaluat la supervivència, en primer lloc, pel limitat nombre d'individus que han participat en aquests estudis i, en segon lloc, per la dificultat de fer-ne un seguiment a llarg terme, que és el que requereix una anàlisi de supervivència en el qual l'esdeveniment a estudiar és mort. La majoria dels estudis que han avaluat la supervivència són estudis observacionals.

L'esperança de vida d'un malalt amb MPOC en fase avançada és pobra malgrat fer RR. De totes maneres, sembla que aquells que segueixen un programa complet de RR podrien millorar les expectatives de vida²⁰⁶.

Segons el comitè de l'ACCP/AACVPR, la millora amb relació a la supervivència després d'un programa de RR presenta un grau d'evidència "C", és a dir, l'evidència científica es basa en l'opinió d'experts, ja que no hi ha uns resultats consistents o manquen estudis (vegeu taula 1.12)⁵².

En un estudi fet per Gerardi et al.²⁰⁷, es va observar en un grup de 158 malalts amb MPOC, i amb un seguiment de 40±17 mesos, que el factor pronòstic més important en la supervivència, tant en el grup que havia mort per causa respiratòria com extrarespiratòria, era el resultat en la prova dels 12 minuts de la marxa després de fer un programa de RR, de manera que aquells que aconseguien fer més de 750 metres tenien una probabilitat de supervivència superior. Altres factors que també estaven relacionats amb una menor supervivència van ser: elevada PaCO₂, menys de 750 metres en la prova dels 12 minuts

de la marxa abans de fer el programa de RR, baixa PaO₂, baix FEV₁, baix IMC corporal, molta medicació i puntuació baixa en l'àrea de dispnea en el qüestionari de QVRS.

Bowen et al.²⁰⁸ van fer un estudi amb malalts amb patologia respiratòria, 89% dels quals tenien una MPOC. El conjunt dels malalts va entrar en un programa de RR, no hi va haver grup control i se'ls va seguir durant 3 anys. La supervivència global als 3 anys va ser del 85%. Les variables que es van relacionar fortament amb una major supervivència van ser una puntuació alta en el qüestionari relacionat amb l'estat funcional, la distància recorreguda en els 6MWT després del programa de RR i també el fet d'estar casat (respecte a ser solter, separat o vidu). No es va trobar cap relació amb l'edat, el sexe ni l'IMC.

Petty et al.¹⁹⁰ van comparar la supervivència d'un grup de 72 pacients que va seguir un programa de RR respecte a un grup de malalts de característiques similars pel que fa a edat, alçada, FEV₁, i saturació d'O₂, que vivien a l'àrea metropolitana de Denver, que rebien el seu tractament mèdic, que eren controlats per metges particulars i que no van fer un programa de RR. La supervivència als 8 anys mostrava una petita diferència amb relació a la mortalitat acumulada, i la diferència en la supervivència entre els dos grups als 8 anys estava al límit de la significació (p=0.08).

Sahn et al.²⁰⁹ van avaluar la supervivència als 10 anys d'un grup de pacients amb MPOC que havien entrat en un programa de RR. La supervivència als 10 anys va ser del 17%, comparat amb una supervivència del 69% a la població general. Als dos anys i mig, la supervivència del grup que havia fet RR era del 67% i del 50% en un grup de malalts de característiques similars però que no havia rebut RR i que pertanyien a un altre hospital.

L'únic estudi aleatoritzat i controlat amb un seguiment de sis anys publicat a la literatura és el de Ries et al.⁵¹. En l'estudi hi van participar 119 pacients amb MPOC que van ser aleatoritzats en dos grups: el primer va fer un programa complet de RR i el segon va rebre classes d'educació de la malaltia. La supervivència als sis anys va ser del 67% en el grup que havia fet RR i del 56% en el grup que havia rebut educació. Aquesta diferència, però, no era estadísticament significativa (p=0.32).

Són, doncs, molt escassos els estudis de supervivència controlats i aleatoritzats en malalts amb una MPOC que comparin el fet d'haver rebut RR respecte a l'evolució de la malaltia sense haver participat en aquestes teràpies.

1.4 Resum

En resum, podem dir que la MPOC té una alta prevalença i incidència en el nostre medi i que s'associa amb una elevada morbiditat i mortalitat. Els programes complets de RR han demostrat millorar els aspectes de QVRS i la capacitat per a fer esforços a la vida diària.

El que no queda tant clar és:

- Quan duren els efectes d'un programa de RR al llarg del temps.
- Si amb un programa de RR podem millorar la supervivència d'aquests malalts.
- Quins són els factors que més influeixen en la supervivència dels malalts amb MPOC.
- Quines són les característiques dels malalts amb MPOC que milloraran amb un programa de RR i si podríem saber, a priori, aquells malalts que més es beneficiaran de la RR.

2 OBJECTIUS

2.1 Anàlisi de supervivència en la MPOC

Estudiar la supervivència d'un grup de pacients diagnosticats de MPOC seguits durant un període de 7anys.

Analitzar quins són els factors pronòstics més importants relacionats amb la supervivència d'aquests malalts, tenint en compte els següents grups de variables:

- Edat.
- Constitucionals.
- Hàbit tabàquic.
- Proves de funció pulmonar.
- Prova d'esforç màxim (cicloergòmetre).
- Prova d'esforç submàxim (6MWT).
- QVRS (CRQ).
- Participar en un programa de RR.

2.2 Efectes a llarg termini de la RR

Estudiar el comportament, al llarg del temps, dels següents grups de variables en pacients amb MPOC, en funció de si han entrat o no en un programa de RR:

- Funció pulmonar
- Tolerància a l'esforç màxim (cicloergòmetre).
- Tolerància a l'esforç submàxim (6MWT).
- QVRS (CRQ: per àrees i puntuació total)

3 MATERIAL I MÈTODES

3.1 Procedència i selecció de pacients

Es va proposar de participar en aquest estudi aquells malalts diagnosticats de MPOC amb edat inferior a 75 anys, FEV₁ inferior al 70%v.ref., FEV₁/FVC inferior a 65% i que no complissin criteris d'OCD. Els malalts havien d'estar estables, no haver requerit cap ingrés el mes previ i no patir cap malaltia cardíaca ni osteoarticular en el moment d'entrar a participar a l'estudi. Es tractava de malalts que venien de la consulta externa del nostre centre on eren ja controlats des de feia anys, remesos d'altres centres o pel metge de capçalera.

El període de reclutament va anar des de febrer de 1992 fins a gener de 1995, i el seguiment es va finalitzar el gener de 2002. Cada pacient va ser seguit durant 7 anys o fins a la data de la seva mort si es produïa abans d'aquest període.

L'estudi proposat va ser acceptat per el comitè ètic de l'Hospital i tots els malalts van firmar-ne el consentiment informat

Inicialment van accedir a participar-hi 65 malalts, 5 dels quals van abandonar abans d'iniciar l'estudi per manca d'interès.

3.2 Mètodes

3.2.1 Tipus d'estudi

Es tracta d'un estudi prospectiu, en el que es van incloure de forma seriada els individus i es van aleatoritzar en 2 grups: un grup control (GC) i un grup que va entrar en un programa de RR (GR). L'aleatorització no va ser oculta, però el biaix que es podia produir per aquest fet, quedava minvat perquè l'entrada a cada grup es va fer de forma consecutiva. El tractament mèdic es va establir a l'inici de l'estudi en ambdós grups i va ser a base de bromur d'ipratropi, adrenèrgics- β_2 de curta o llarga durada i corticosteroides inhalats a dosis habituals. Aquest tractament es va mantenir al llarg de l'estudi, en algunes ocasions, però, es van afegir diürètics. Pel que fa a les aguditzacions que permetien ser tractades de forma ambulatoria, es van afegir antibiòtics quan la causa era una infecció respiratòria, corticosteroides orals quan hi havia un increment de la dispnea i ambdós fàrmacs quan es donaven les dues circumstàncies. Quan la descompensació era de major gravetat i requeria ingrés, el tractament era controlat pel metge responsable del malalt ingressat, i en general s'iniciava oxigenoteràpia i/o ventilació no invasiva i el tractament mèdic segons la causa de descompensació. Un cop l'exacerbació s'havia resolt el malalt tornava al seu tractament de base.

Els individus que van formar part del GR, a més a més dels fàrmacs, van seguir un programa intensiu de 6 mesos de RR i posteriorment 6 mesos més de manteniment. A partir d'aquest primer any els malalts van ser seguits ambulatoriament de forma anual fins als set anys.

Tots els individus de l'estudi es van seguir i es van fer les avaluacions quan van entrar a l'estudi i anualment fins als set anys. Es va animar els malalts (d'ambdós grups) a posar-se en contacte amb el responsable de l'estudi davant qualsevol problema mèdic.

Pel que fa al personal encarregat de fer les mesures en les diverses avaluacions no sabia a quin dels grups pertanyien els individus als que se'ls feia les proves.

3.2.2 Programa de RR

El programa de RR constava de diferents períodes: El primer període es va anomenar "perfeccionament de la respiració", durava 3 mesos i consistia en dues sessions de 30 minuts cada setmana, en la que s'ensenyava tècniques per a perfeccionar la respiració amb relaxació i de forma directa prenent consciència de la pròpia respiració, controlant el diafragma, fent exercicis de la paret toràcica i de la musculatura de la paret abdominal. Se'ls va animar a fer exercicis de baixa intensitat en el seu domicili pujant i baixant escales, i caminant en terreny pla. Aquells malalts que tenien moltes secrecions bronquials van aprofundir en diverses tècniques de drenatge postural per ajudar-los a

expectorar. A més a més, es feien sessions d'educació on s'explicava l'anatomia i la fisiologia de l'aparell respiratori així com la naturalesa de la seva malaltia.

En el segon període anomenat "exercicis d'entrenament", que també durava 3 mesos, es van fer 5 sessions de 30 minuts a la setmana, en la que es feien exercicis en una bicicleta estàtica sense suplement d'O₂. L'exercici s'iniciava al 50% de la Wmax de la prova d'esforç màxima i es feien increments de 10 watts en la càrrega de la bicicleta de forma progressiva i quan la freqüència cardíaca, la saturació d'hemoglobina per pulsioximetria i el patró respiratori s'estabilitzaven. Durant aquest període, a més a més, van començar un programa en el seu domicili en el que havien de fer bicicleta durant 30 minuts o bé caminar durant 1 hora.

El tercer període anomenat de "manteniment" que constava de 6 mesos, els pacients eren atesos una vegada per setmana, en grups de 6 individus, en el que es duien a terme exercicis respiratoris i de coordinació de braços i cames en sedestació, no feien exercicis d'entrenament sota control durant aquest període, però si que se'ls va indicar que havien de seguir fent els seus exercicis al domicili sense supervisió.

El quart període anomenat de "seguiment" va ser de sis anys durant els quals els malalts venien sols a l'hospital per fer-se els controls que estaven protocol·litzats o si presentaven una descompensació o un problema mèdic.

3.2.3 Mesura de les variables

Les variables a mesurar van ser de tipus clínic, funcional, d'esforç i de QVRS. Aquestes determinacions es van fer a l'inici, abans d'iniciar el programa de RR, i de forma anual, fins als set anys si seguien a l'estudi o fins a la mort.

Pel que fa a la clínica es va tenir en compte la comorbiditat a l'inici de l'estudi. També es va enregistrar la data de la mort, en el cas que es produís durant l'estudi, i la seva causa. Les causes de mort es van agrupar en: agudització de malaltia respiratòria, neoplàsia pulmonar, neoplàsia extrapulmonar, infart agut de miocardi i altres.

Les mesures de funció pulmonar van incloure una espirometria pre i postbroncodilatador, de la que se'n va enregistrar FEV₁, FVC, FEV₁/FVC en valors absoluts i en %v.ref. i la VVM. Ambdues mesures es van fer amb un espiròmetre Datospir (SibelMed; Barcelona, Espanya). Els volums pulmonars es van mesurar amb la tècnica de dilució amb heli i es van enregistrar la TLC, la RV i la IC. La capacitat de difusió es va fer amb el mètode basat en una sola inspiració. Tant volums com capacitat de difusió es van mesurar amb el mateix aparell, amb un PFL 2450 (Sensor-Medics; Yorba Linda, CA, EUA). La mesura dels gasos arterials en repòs, la PaO₂, la PaCO₂ i el pH, es va fer amb un equip

ABL 500 (Radiometer; Copenhagen, Denmark) i les pressions respiratòries màximes amb un Manòmetre 163 (SibelMed; Barcelona, Espanya).

Pel que fa a les proves d'esforç s'en van fer de dos tipus. Per una banda es va fer una prova d'esforç màxim limitada per símptomes¹⁰⁹ amb un cicloergòmetre (Collins/CPX; Braintree, MA, EUA), amb monitorització respiració a respiració del $\dot{V}O_2$ i de la $\dot{V}CO_2$, freqüència respiratòria i volum corrent. Alhora es va enregistrar de forma basal i a cada minut de la prova la tensió arterial, la freqüència cardíaca i la saturació d'hemoglobina amb un pulsioxímetre. També es va monitoritzar el registre de l'electrocardiograma. Es va assegurar còmodament al malalt al cicloergòmetre i a través d'una peça bucal se'l va connectar a l'analitzador de gasos. Després del primer minut se li va donar la instrucció de que havia de pedalejar a una velocitat determinada i, minut a minut, se li va anar augmentant la càrrega. Les infermeres responsables de fer la prova van encoratjar al malalt per tal d'aconseguir el millor resultat possible. A cada minut durant la prova es va preguntar al pacient pels símptomes: dispnea, dolor a les EI i dolor toràcic, amb una escala modificada de Borg. Per una altra banda es va fer una prova d'esforç submàxim amb la 6MWT¹¹¹, en un passadís de 25 metres de l'hospital. Al pacient se li va donar instruccions estandarditzades en les que se li explicava que havia de caminar d'un extrem a l'altre del passadís el més ràpid possible, però sense córrer, durant 6 minuts. La persona responsable va animar als pacients durant la prova per a aconseguir el resultat més òptim. Es considera que 50 metres són la mínima diferència clínicament rellevant en la 6MWT⁵⁰.

Per determinar la QVRS es va administrar la versió traduïda i validada a l'espanyol del CRQ²¹⁰. Aquest qüestionari consta de 20 preguntes distribuïdes en 4 àrees diferents: Dispnea (5 preguntes), fatiga (4 preguntes), emocional (7 preguntes) i control de la malaltia (4 preguntes). Cada pregunta té 7 opcions de resposta (1-7), de manera que a major puntuació millor estat de QVRS. La puntuació en cada àrea es dona relativitzat al nombre de preguntes (suma en la puntuació de les preguntes/nombre de preguntes). Es considera que una diferència de 0,5 punts per àrea en aquest qüestionari és una diferència clínicament rellevant⁵⁰.

3.2.4 Anàlisi estadística

Es van introduir les variables i els seus valors en una base de dades d'Access (Windows 95) i posteriorment es van transferir al programa estadístic SPSS[®] versió 10.0. Un cop fet això es va procedir a una acurada depuració de les dades i finalment a les anàlisis estadístiques corresponents.

3.2.4.1 Anàlisi descriptiva

En primer lloc es va fer una anàlisi descriptiva de les variables a l'inici amb la \bar{x} , la SD, el mínim i el màxim, corroborant, d'aquesta manera, que tots els malalts complien els criteris que s'havia establert per entrar a l'estudi.

Posteriorment es va fer una prova no paramètrica de Kolmogorov-Smirnov²¹¹ per determinar si les variables seguien una distribució normal.

Es van comparar els dos grups per determinar si procedien d'una mateixa població. Es va comparar la comorbiditat, ja que es tracta d'un estudi de supervivència, i després es va aplicar un T-Test²¹² entre ambdós grups analitzant la resta de variables: edat, pes, talla, IMC, funció pulmonar, proves d'esforç i QVRS. Com que es van analitzar 26 variables es va aplicar les correccions de Bonferroni²¹³ per determinar-ne el nivell de significació.

3.2.4.2 Anàlisi de supervivència

Inicialment es va fer una anàlisi univariant amb riscos proporcionals de Cox²⁰⁵ per determinar quines variables ens podien predir la supervivència. Els grups de variables introduïdes en la anàlisi van ser: edat, IMC, proves de funció pulmonar, proves d'esforç (màxim i 6MWT), QVRS i haver o no participat en un programa de RR.

D'altra banda, es van fer dues anàlisis de supervivència aplicant el mètode de Kaplan-Meier²¹⁴ entre el GC i el GR. En la primera es va analitzar com a esdeveniment final la mort per qualsevol causa i en la segona es va analitzar com a esdeveniment final la mort per agudització de la malaltia.

Posteriorment es va fer una anàlisi multivariant amb riscos proporcionals de Cox²⁰⁵ en el que es van introduir tres variables de les anteriorment analitzades. El criteri per seleccionar-les va ser el següent: de cada grup de variables, en que una variable o més havien resultat significatives, es va escollir aquella variable amb un menor valor de la "p". Si es va decidir de no escollir dues variables del mateix grup de variables va ser per evitar la colinealitat entre elles.

Els individus de l'estudi es van dividir en quatre grups iguals en funció de la variable resultant en l'anàlisi anterior, amb les dades obtingudes en el primer estudi (situació basal) i es va fer una anàlisi amb el mètode de Kaplan-Meier per tal de determinar a partir de quin punt, en aquesta variable, hi havia un increment significatiu de la mortalitat.

3.2.4.3 Comportament de les variables

Es va analitzar el comportament de les variables al llarg del temps en funció de si pertanyien al GC o al GR, per determinar fins a quin moment es mantenien els beneficis inicialment obtinguts amb la RR. Per dur a terme aquesta anàlisi es va utilitzar el model

lineal general amb mesures repetides. Per tal que tots dos grups partissin del mateix punt i fossin comparables es va ajustar per una covariable que era el valor de la mateixa variable a la primera avaluació. Com que aquest tipus d'anàlisi no té en compte cap de les avaluacions si hi ha algun valor *missing* en alguna de les mesures es va decidir fer l'anàlisi any a any (iniciant pels dos primers anys) i es va parar l'anàlisi en el moment que no es van detectar diferències significatives entre grups.

4 RESULTATS

4.1 Resultats descriptius

4.1.1 Estadístics descriptius

En primer lloc, s'ha fet una anàlisi descriptiva de les variables, a l'inici de l'estudi, dels 60 malalts, tots ells homes, que hi han participat (30 GC i 30 GR). Les taules 4.1 a 4.6 mostren els següents estadístics descriptius d'aquestes variables: la \bar{x} , la SD, el mínim i el màxim, tant per al conjunt dels malalts com per a cada un dels grups.

VARIABLE	GC				GR				Total			
	\bar{x}	SD	Min	Max	\bar{x}	SD	Min	Max	\bar{x}	SD	Min	Max
Edat (anys)	66	5,7	50	74	64	7,2	46	73	65	6,6	46	74
Pes (Kg)	71	10,9	46	94	70	10,6	52	94	71	10,7	46	94
Talla (cm)	166	6,2	154	177	166	5,5	155	178	166	5,9	154	178
IMC (Kg/m ²)	26	3,6	19	33	25	3,6	18	34	26	3,6	18	34
FVCpbd (L)	3,1	0,6	1,8	3,8	3,1	0,7	1,9	4,1	3,1	0,6	1,8	4,1
FEV ₁ pbd (L)	1,3	0,4	0,7	2,2	1,2	0,5	0,6	2	1,2	0,5	0,6	2,2
FEV ₁ /FVC pbd (%)	43	12,2	22	68	36	10,1	24	56	40	11,7	22	68

Taula 4.1 Estadístics descriptius de l'edat, antropometria i espirometria postbroncodilatador. Nombre de casos = 60 (30 GC i 30 GR).

Abreviatures: GC = grup control, GR = grup rehabilitació, \bar{x} = mitjana, SD = desviació estàndard, Min = mínim, Max = màxim, IMC = índex de massa corporal, FVC = capacitat vital forçada, pbd = postbroncodilatador, FEV₁ = volum espirat en el primer segon.

VARIABLE	GC				GR				Total			
	\bar{x}	SD	Min	Max	\bar{x}	SD	Min	Max	\bar{x}	SD	Min	Max
RV (L)	3,6	0,9	1,9	5,4	4	0,8	2,6	5,7	3,8	0,9	1,9	5,7
TLC (L)	6,3	0,9	4,2	8,7	6,6	1	4,5	8,6	6,5	1	4,2	8,7
IC (L)	1,9	0,4	1,3	2,6	1,9	0,5	1,1	2,9	1,9	0,4	1,1	2,9

Taula 4.2 Estadístics descriptius dels volums pulmonars estàtics. Nombre de casos = 60 pacients (30 GC i 30 GR).

Abreviatures: GC = grup control, GR = grup rehabilitació, \bar{x} = mitjana, SD= desviació estàndard, Min = mínim, Max = màxim, RV = volum residual, TLC = capacitat pulmonar total, IC = capacitat inspiratòria.

VARIABLE	GC				GR				Total			
	\bar{x}	SD	Min	Max	\bar{x}	SD	Min	Max	\bar{x}	SD	Min	Max
TLco % (v.ref.)	57	27,2	11	120	63	27,1	19	129	60	27,1	11	129
Kco % (v.ref.)	70	29,8	12	132	74	29,5	20	126	72	29,5	12	132
PaO ₂ mmHg	70	8,1	56	86	72	8,9	56	89	71	8,5	56	89
PaCO ₂ mmHg	43	4,5	34	53	44	4,9	36	54	43	4,7	34	54

Taula 4.3 Estadístics descriptius de la difusió i gasos arterials en repòs. Nombre de casos = 60 (30 GC i 30 GR).

Abreviatures: GC = grup control, GR = grup rehabilitació, \bar{x} = mitjana, SD = desviació estàndard, Min = mínim, Max = màxim, TLco = transferència al monòxid de carboni, v.ref. = valor de referència, Kco = TLco ajustat al volum alveolar, PaO₂ = pressió parcial arterial d'oxigen, PaCO₂ = pressió parcial arterial de diòxid de carboni.

VARIABLE	GC				GR				Total			
	\bar{x}	SD	Min	Max	\bar{x}	SD	Min	Max	\bar{x}	SD	Min	Max
Plmax (cmH ₂ O)	71	18,3	41	110	80	21,1	39	116	75	20,1	39	116
PEmax (cmH ₂ O)	140	31,5	74	197	162	34,6	88	245	151	37,1	74	245
VVM (L/min)	44	15,6	21	87	40	18,2	17	91	42	16,9	17	91

Taula 4.4 Estadístics descriptius de les pressions respiratòries màximes i ventilació voluntària màxima. Nombre de casos = 60 (30 GC i 30 GR).

Abreviatures: GC = grup control, GR = grup rehabilitació, \bar{x} = mitjana, SD = desviació estàndard, Min = mínim, Max = màxim, Plmax = pressió inspiratòria màxima, PEmax = pressió espiratòria màxima, VVM = ventilació voluntària màxima.

VARIABLE	GC				GR				Total			
	\bar{x}	SD	Min	Max	\bar{x}	SD	Min	Max	\bar{x}	SD	Min	Max
Wmax (Kpm/min)	503	149,7	300	800	547	185,2	200	1000	525	168,4	200	1000
$\dot{V}O_2$ max (L/MIN)	1,1	0,3	0,6	1,7	1,1	0,3	0,7	1,9	1,1	0,3	0,6	1,9
$\dot{V}E$ max (L/min)	40	11,6	19	65	38	12	21	61	39	11,8	19	65
6MWT (M)	305	54,4	210	440	306	60	200	450	306	56,6	200	450

Taula 4.5 Estadístics descriptius en les proves d'esforç. Nombre de casos = 60 (30 GC i 30 GR).

Abreviatures: GC = grup control, GR = grup rehabilitació, \bar{x} = mitjana, SD = desviació estàndard, Min = mínim, Max = màxim, Wmax = treball màxim, $\dot{V}O_2$ max = consum d'oxigen màxim, $\dot{V}E$ max = ventilació minut màxima, 6MWT = prova dels 6 minuts de la marxa.

VARIABLE	GC				GR				Total			
	\bar{x}	SD	Min	Max	\bar{x}	SD	Min	Max	\bar{x}	SD	Min	Max
Dispnea (1-7)	3,2	1	1,6	6	3,1	1	0,8	5,4	3,2	1	0,8	6
Fatiga (1-7)	4,5	1,4	1,5	6,8	4,4	1	2,5	6	4,5	1,2	1,5	6,8
Emocional (1-7)	5,1	1,2	2,7	7	4,6	1,3	2,6	7	4,8	1,3	2,6	7
Control malaltia (1-7)	5,3	1,3	2	7	4,8	1,8	1	7	5,1	1,6	1	7
Total (4-28)	18,2	3,9	10,1	26,8	16,9	3,7	11,9	23	17,5	3,8	10,1	26,8

Taula 4.6 Estadístics descriptius del qüestionari CRQ per àrees i puntuació total. Nombre de casos = 60 (30 GC i 30 GR).

Abreviatures: GC = grup control, GR = grup rehabilitació, \bar{x} = mitjana, SD = desviació estàndard, Min = mínim, Max = màxim, CRQ = Qüestionari de la Malaltia Respiratòria Crònica.

4.1.2 Descripció de la comorbiditat

Els següents gràfics mostren les diferències entre grups pel que fa a comorbiditat. Tant en el GC com en el GR hi va haver 18 malalts sense comorbiditat associada (vegeu figura 4.1).

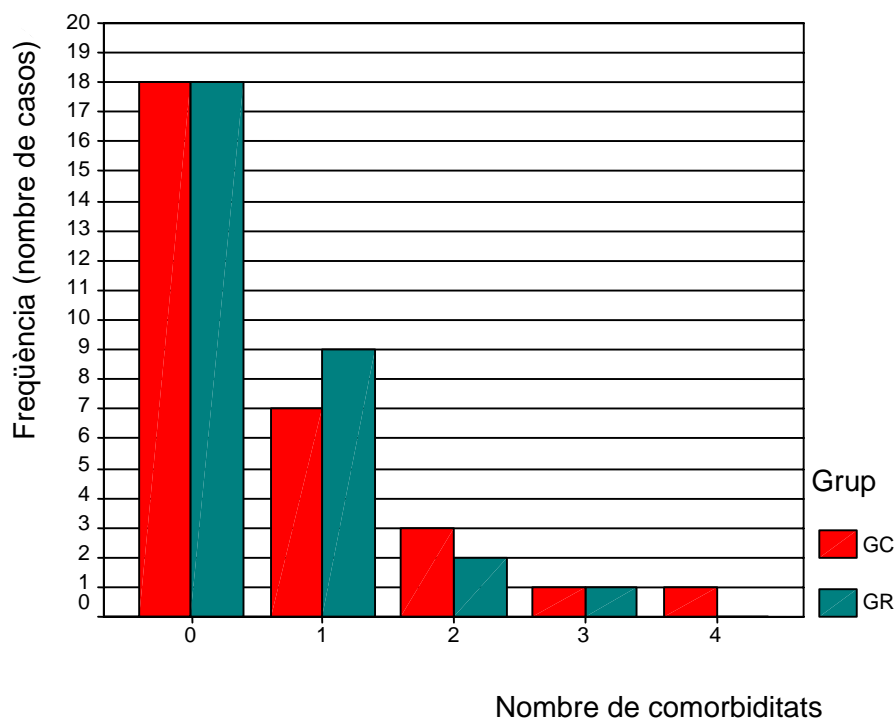


Figura 4.1 Nombre de pacients amb 0,1,2,3 o 4 comorbiditats associades a la MPOC per grups. Abreviatures: GC = grup control, GR = grup rehabilitació.

Pel que fa a les causes de comorbiditat afegides a la MPOC, van ser (vegeu figura 4.2):

1. Hipertensió arterial en tractament mèdic o no controlada amb dieta.
2. Diabetis Mellitus en tractament amb antidiabètics orals o insulina. En aquest grup, no s'ha considerat la intolerància a la glucosa durant les tandes de corticosteroides o la intolerància a la glucosa que es controla amb dieta.
3. Dislipèmia en tractament farmacològic.
4. Nefropatia: nivells de creatinina i urea que mostrin una insuficiència renal moderada o greu. No hi va haver individus en cap dels dos grups.
5. Hepatopatia crònica.
6. Gastropatia: s'ha considerat malalts amb úlcera pèptica actiu, gastritis, reflux gastroesofàgic i hèrnia de hiatus simptomàtica. No s'ha considerat el fet de tenir antecedent d'úlcera pèptica >10 anys i asimptomàtic des de llavors fins al moment d'entrar a l'estudi.
7. Malalties neurològiques: no hi va haver malalts amb antecedents d'accidents vasculocerebrals, epilèpsia, ni malalties neuromusculars (aquestes últimes eren un criteri d'exclusió).
8. Les malalties cardíques i les osteoarticulars no han estat considerades ja que eren un criteri d'exclusió per poder entrar a l'estudi, pel fet que aquestes malalties poden limitar l'entrenament físic.
9. No s'ha considerat les malalties psiquiàtriques ja que no hi va haver un estudi psiquiàtric prou acurat, amb els qüestionaris pertinents o la valoració per psiquiatra, abans d'entrar. S'ha de tenir en compte, això no obstant, l'elevada prevalença d'alteracions psicològiques i trets de personalitat del tipus depressió i ansietat, que tenen aquests malalts.

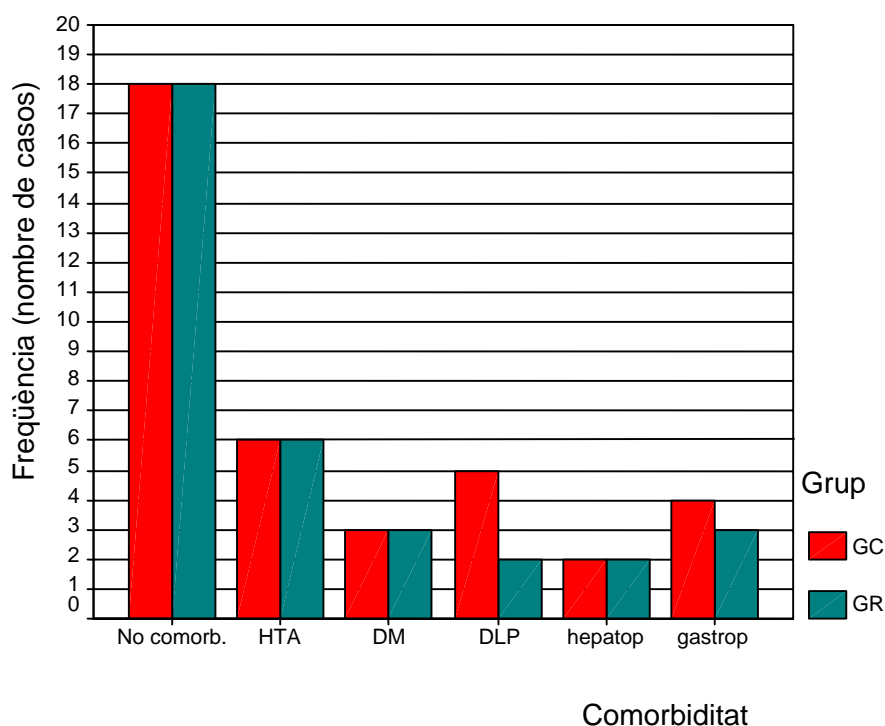


Figura 4.2 Causes de comorbiditats per grups. Abreviatures: GC = grup control, GR = grup rehabilitació, no comorb = no comorbiditat, HTA = hipertensió arterial, DM = diabetis mellitus, DLP = dislipèmia, hepatop = hepatopatia, gastrop = gastropatia.

4.1.3 Distribució de les variables

S’ha fet una prova de Kolmogorov-Smirnov per veure si les variables segueixen o no una distribució normal i, d’aquesta manera, determinar si en l’anàlisi estadístic posterior s’havia d’aplicar proves paramètriques o no paramètriques.

Amb els resultats obtinguts en aplicar la prova de Kolmogorov-Smirnov, s’assumeix que globalment totes les variables segueixen una distribució normal ja que, al comparar la distribució de cada una de les variables amb una corba normal, no trobem diferències estadísticament significatives. D’entre totes aquestes variables, tan sols la variable de control de la malaltia no segueix una distribució normal ($p=0,01$) (vegeu taula 4.7).

Així doncs, a partir d’ara, les proves que s’aplicaran per a l’anàlisi estadística seran de tipus paramètric.

VARIABLE	Z	Sig. (bilateral)
Edat	1,16	0,14
Talla	0,72	0,67
Pes	0,53	0,94
IMC	0,90	0,39
FVCpbd	0,58	0,90
FEV ₁ pbd	0,85	0,47
FEV ₁ /FVC pbd	0,92	0,36
RV	0,44	0,99
TLC	0,67	0,77
IC	0,56	0,91
TLco	0,64	0,81
Kco	0,54	0,93
PaO ₂	0,79	0,56
PaCO ₂	0,87	0,44
PI _{max}	0,82	0,51
PE _{max}	0,83	0,50
VVM	1,01	0,27
W _{max}	1,33	0,06
$\dot{V}O_2$ max	0,83	0,50
$\dot{V}E$ max	0,47	0,98
6MWT	0,52	0,95
Dispnea	0,76	0,62
Fatiga	0,59	0,68
Emocional	0,61	0,85
Control malaltia	1,61	0,01
CRQ	0,90	0,39

Taula 4.7 Prova de Kolmogorov-Smirnov per determinar si les variables segueixen una distribució normal. Abreviatures: Z= estadístic de la prova, Sig.= significació estadística, IMC = índex de massa corporal, FVC = capacitat vital forçada, pbd = postbroncodilatador, FEV₁ = volum espirat en el primer segon, RV = volum residual, TLC = capacitat pulmonar total, IC = capacitat inspiratòria, TLco = transferència al monòxid de carboni, Kco = TLco ajustat pel volum alveolar, PaO₂ = pressió parcial arterial d'oxigen, PaCO₂ = pressió parcial arterial de diòxid de carboni, PI_{max} = pressió inspiratòria màxima, PE_{max} = pressió espiratòria màxima, VVM = ventilació voluntària màxima, W_{max} = treball màxim, $\dot{V}O_2$ max = consum d'oxigen màxim, $\dot{V}E$ max = ventilació minut màxima, 6MWT = prova dels 6 minuts de la marxa, CRQ = Qüestionari de la Malaltia Respiratòria Crònica.

4.1.4 Comparació entre grups

S'ha fet una prova de t-Student Fisher per determinar si són grups globalment comparables o si hi havia diferències a l'inici en les variables entre grups prou importants que ens invalidin una comparació posterior.

VARIABLE	t	Sig.	CI 95% per a la diferència de mitjanes	
			Inferior	Superior
Edat (anys)	1,44	0,16	-0,95	5,81
Talla (cm)	-0,35	0,73	-3,58	2,52
Pes (Kg)	0,37	0,71	-4,53	6,59
IMC (Kg/m ²)	0,55	0,75	-1,36	2,40
FVCpbd (L)	-0,52	0,61	-0,40	0,24
FEV ₁ pbd (L)	1,31	0,20	-0,08	0,39
FEV ₁ /FVC pbd (%)	2,48	0,02	1,39	12,98
RV (L)	-1,94	0,06	-0,89	0,01
TLC (L)	-1,29	0,20	-0,81	0,18
IC (L)	-0,02	0,98	-0,23	0,23
TLco (% v.ref.)	-0,88	0,38	-20,17	7,84
Kco (% v.ref.)	-0,55	0,59	-19,48	11,14
PI _{max} (cmH ₂ O)	-1,76	0,08	-19,22	1,22
PE _{max} (cmH ₂ O)	-2,34	0,02	-40,05	-3,09
VVM (L/min)	1,04	0,30	-4,20	13,27
PaO ₂ (mmHg)	-1,02	0,31	-6,63	2,16
PaCO ₂ (mmHg)	-1,13	0,27	-3,80	1,06
W _{max} (Kpm)	-1,00	0,32	-130,36	43,69
$\dot{V}O_2$ max (L/min)	-0,09	,930	-0,16	0,15
$\dot{V}E$ max (L/min)	0,91	0,37	-3,35	8,87
6MWT (m)	-0,08	0,94	-30,61	28,41

Variable	t	sig.	CI 95% per a la diferència de mitjanes	
			Inferior	Superior
Dispnea (1-7)	0,49	0,62	-0,39	0,65
Fatiga (1-7)	0,42	0,68	-0,50	0,77
Emocional (1-7)	1,65	0,11	-0,12	1,20
Control malaltia (1-7)	1,09	0,28	-0,04	1,25
CRQ (4-28)	1,27	0,21	-0,72	3,20

Taula 4.8 Prova de t-Student Fisher per determinar si hi ha diferències a priori entre el grup control i el grup que va fer rehabilitació.

Abreviatures: CI 95% = interval de confiança al 95%, t = estadístic de la prova, sig.= significació estadística, IMC = índex de massa corporal, FVC = capacitat vital forçada, pbd = postbroncodilatador, FEV₁ = volum espirat en el primer segon, RV = volum residual, TLC = capacitat pulmonar total, IC = capacitat inspiratòria, TLco = transferència al monòxid de carboni, Kco = TLco ajustat pel volum alveolar, PaO₂ = pressió parcial arterial d'oxigen, PaCO₂ = pressió parcial arterial de diòxid de carboni, PImax = pressió inspiratòria màxima, PEmax = pressió espiratòria màxima, VVM = ventilació voluntària màxima, Wmax = treball màxim, $\dot{V}O_2$ max = consum d'oxigen màxim, $\dot{V}E$ max = ventilació minut màxima, 6MWT = prova dels 6 minuts de la marxa, CRQ = Qüestionari de la Malaltia Respiratòria Crònica.

De les 26 variables comparades, tan sols dues (FEV₁/FVC postbroncodilatador [FEV₁/FVC pbd]; $p= 0,02$ i PEmax; $p=0,02$) mostren diferències estadísticament significatives. Aplicant les correccions de Bonferroni²¹³, el nivell de significació és de $0,05/26= 0,0019$, no hi ha cap variable amb una "p" menor, i per tant, es tracta de grups que podem considerar comparables.

4.2 Anàlisi de supervivència

4.2.1 Descripció de les causes de mort per grups

Dels 60 pacients que van entrar a l'estudi, 3 del GC i 2 del GR no es van poder seguir fins als set anys o fins a la data de la seva defunció. La supervivència global de la resta de malalts als set anys va ser del 53% (29 de 55). Sent del 44% (12 de 27) en el GC i del 60% (17 de 28) en el GR.

Dels 26 pacients que van morir durant aquest període, 11 (42%) van morir a conseqüència d'una agudització de la MPOC, 7 (27%) i 1 (4%) per neoplàsia pulmonar i extrapulmonar respectivament, 2 (8%) per infart agut de miocardi, un dels quals es va produir en el context d'un episodi d'insuficiència respiratòria, i 5 (19%) d'altres causes.

La taula 4.9 mostra les causes detallades de mort per any i per cada un dels grups, així com el nombre d'individus morts a cada període per cada una de les causes.

Any	Grup control		Grup rehabilitació	
	N	Causa	N	Causa
1	1	Neo. Pulmó	1	Pneumotòrax→IR
	1	IAM←IR		
2	1	IR	1	Micosis fungoides
			1	Neo. Bufeta
			1	IR(pseudomona + estrongiloidis)
			1	Neo. Pulmó
3	3	Neo. Pulmó		
	2	IR		
4	1	IR		
5			1	Mort sobtada
6	1	Broncoaspiració	2	Neo. Pulmó
	2	IR	2	IR
			1	Osteomielitis
7	1	Complicació IQ		
	1	IR		
	1	IAM+ Broncoaspiració		

Taula 4.9 Quantitat i causes de mort per any i grup.

Abreviatures: N = nombre d'individus, Neo = neoplàsia, IAM = infart agut de miocardi, IR = insuficiència respiratòria, IQ = intervenció quirúrgica.

4.2.2 Efecte de la RR sobre la supervivència: mortalitat global

Per tal d'analitzar si la RR té algun paper en la supervivència de la MPOC, s'ha fet una anàlisi de supervivència comparant les corbes de supervivència dels malalts que van entrar a GC amb els que van entrar a GR. L'anàlisi s'ha fet amb corbes de supervivència de Kaplan-Meier (vegeu figura 4.3, taula 4.10).

Dels 30 pacients cinc (tres del GC i dos del GR) tenen temps incomplets, doncs no van poder ser seguits fins a la mort o fins als set anys. Aquests cinc pacients s'han entrat en l'anàlisi i s'han tingut en compte durant el període que hi han participat.

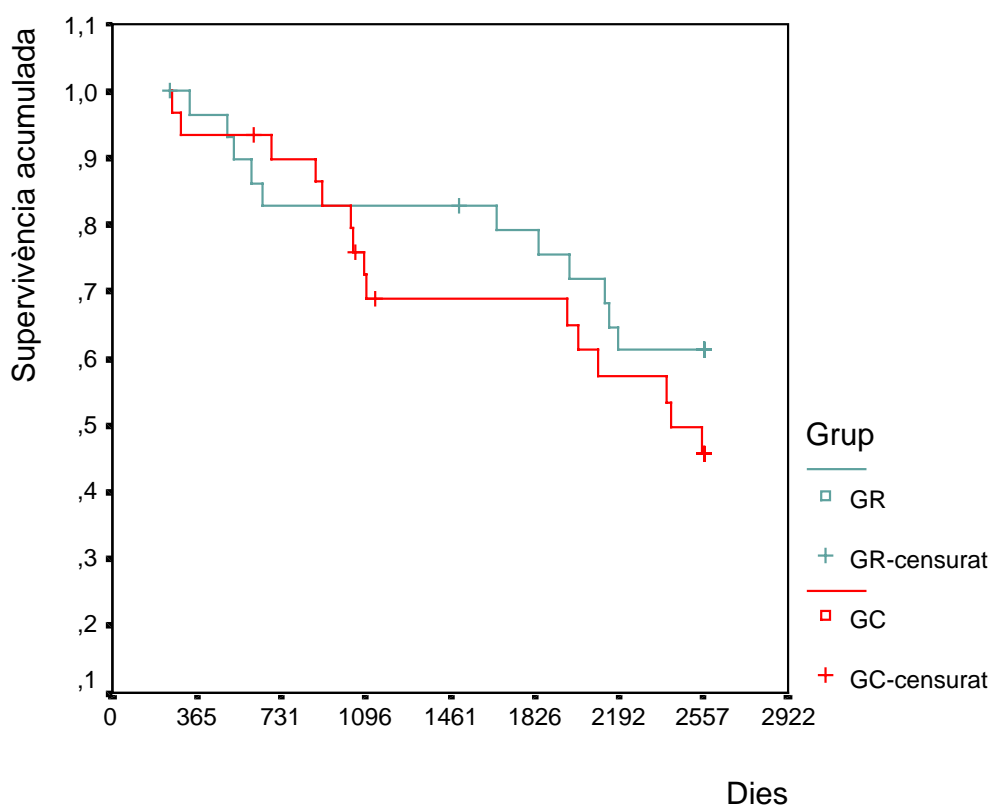


Figura 4.3 Corba de Kaplan-Meier per al GC i GR. Esdeveniment final: mort. Abreviatures: GC = grup control, GR = grup rehabilitació, censurat = individu de qui s'ha finalitzat el seguiment i no ha mort (retirat + Viu als set anys).

	N	Nombre morts	Nombre censurats (R+V)	Percentatge de supervivència a 7 anys (no R) (%)	Percentatge de supervivència a 7 anys (tots) (%)
GC	30	15	3 + 12	44	50
GR	30	11	2 + 17	61	63
TOTAL	60	26	5 + 29	53	57

Prova estadística	Estadístic	gl	sig.
Log Rank	1,05	1	0,31
Breslow	0,77	1	0,38
Tarone-Ware	0,91	1	0,34

Taula 4.10 Anàlisi de supervivència. Esdeveniment final: mort. Les proves estadístiques comparen la igualtat de la distribució de supervivència.

Abreviatures: N = nombre d'individus, censurat = individu de qui s'ha finalitzat el seguiment i no ha mort (R + V als set anys), R = retirat, V = viu, gl = graus de llibertat, sig. = significació estadística, GC = grup control, GR = grup rehabilitació.

La supervivència global als set anys si s'hi inclouen també, com a vius, els malalts censurats durant l'estudi (dels quals no sabem si han mort o no) ha estat de 57%, sent del 50% per al GC i del 63% per al GR. Si s'eliminen aquests 5 pacients, dels quals no sabem l'estat final (vius o morts) als set anys, la supervivència global ha estat del 53%, sent del 44% per al GC i del 61% per al GR.

4.2.3 Efecte de la RR sobre la supervivència: mort per agudització de la MPOC

Com s'ha vist en l'anterior apartat, la RR no millora significativament la supervivència, si tenim en compte totes les causes de mort d'aquests pacients. És lògic que la RR no tingui cap efecte sobre les morts per càncer o per infart agut de miocardi, però no està clar si pot evitar la mort per agudització de la pròpia malaltia. El que es vol determinar amb aquesta segona anàlisi és si un programa de RR pot protegir d'aquesta causa de mort en els pacients amb una MPOC.

Per dur a terme aquest segon punt, s'ha fet una anàlisi amb corbes de Kaplan-Meier en la qual l'esdeveniment final s'ha considerat la mort per insuficiència respiratòria per agudització de la MPOC i s'ha comparat amb la resta d'individus. A continuació es mostren les corbes de Kaplan-Meier i els estadístics amb la significació corresponent d'aquesta anàlisi (vegeu figura 4.4 i taula 4.11).

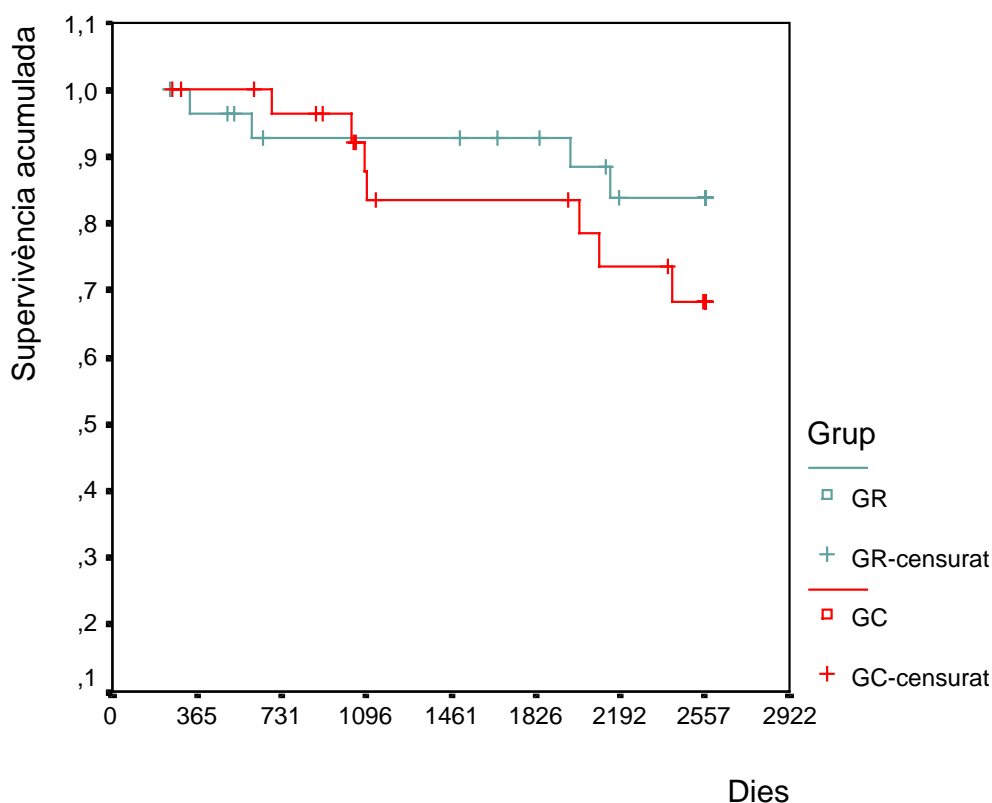


Figura 4.4 Corba de Kaplan-Meier per al GC i GR. Esdeveniment final: mort per agudització de la MPOC. Abreviatures: MPOC = malaltia pulmonar obstructiva crònica, GC = grup control, GR = grup rehabilitació, censurat = individu de qui s'ha finalitzat el seguiment i no ha mort per agudització de la MPOC (retirat + no ha mort per agudització als set anys).

	N	Nombre morts	Nombre censurats (R+V)	Percentatge de supervivència a 7 anys (no R) (%)	Percentatge de supervivència a 7 anys (tots) (%)
GC	30	7	3 + 20	74	77
GR	30	4	2 + 24	86	87
TOTAL	60	11	5 + 44	80	82

Prova estadística	Estadístic	gl	sig.
Log Rank	1,18	1	0,28
Breslow	0,80	1	0,37
Tarone-Ware	1,00	1	0,32

Taula 4.11 Anàlisi de supervivència. Esdeveniment final: mort per agudització de la malaltia pulmonar obstructiva crònica . Les proves estadístiques comparen la igualtat de la distribució de supervivència. Abreviatures: N = nombre d'individus, censurat = individu de qui s'ha finalitzat el seguiment i no ha mort (R + V als set anys), R = retirat, V = que no ha mort per insuficiència respiratòria, gl = graus de llibertat. sig. = significació estadística, GC = grup control, GR = grup rehabilitació.

Amb aquesta segona anàlisi tampoc es detecta que la RR disminueixi, significativament, el nombre de morts per insuficiència respiratòria.

4.2.4 Efecte de cada una de les variables sobre la supervivència

4.2.4.1 Anàlisi univariant

Inicialment s'ha fet una anàlisi univariant tenint en compte cada variable de cada grup de variables: edat, antropometria, hàbit tabàquic, proves de funció pulmonar, proves d'esforç i QVRS, per determinar quin efecte aïllat tenia cada una de les variables analitzades sobre la supervivència.

L'anàlisi univariant amb regressió de Cox s'ha fet amb les variables, així com les seves unitats de mesura, que es mostren a la taula 4.12.

Variable	Unitats de mesura
Grup	0/1
Edat	Anys
IMC	Kg/m ²
Hàbit tabàquic	paquets-any
FVCpbd	%v.ref.
FEV ₁ pbd	%v.ref.
FEV ₁ /FVC pbd	%
RV	%v.ref.
TLC	%v.ref.
IC	%v.ref.
Kco	%v.ref.
PI _{max}	%v.ref.
PE _{max}	%v.ref.

Variable	Unitats de mesura
VVM	%v.ref.
PaO ₂	mmHg
PaCO ₂	mmHg
W _{max}	Kpm/min
ūO ₂ max	ml/min
ūE _{max}	L/min
6MWT	metres
Dispnea	(1-7)
Fatiga	(1-7)
Emocional	(1-7)
Control malaltia	(1-7)
CRQ	(4-28)

Taula 4.12 Variables i unitats de mesura utilitzats en l'anàlisi univariant amb regressió de Cox.

Abreviatures: IMC = índex de massa corporal, FVC = capacitat vital forçada, pbd = postbroncodilatador, FEV₁ = volum espirat en el primer segon, RV = volum residual, TLC = capacitat pulmonar total, IC = capacitat inspiratòria, Kco = transferència al monòxid de carboni ajustat pel volum alveolar, PI_{max} = pressió inspiratòria màxima, PE_{max} = pressió espiratòria màxima, VVM = ventilació voluntària màxima, PaO₂ = pressió parcial arterial d'oxigen, PaCO₂ = pressió parcial arterial de diòxid de carboni, W_{max} = treball màxim, ūO₂max = consum d'oxigen màxim, ūE_{max} = ventilació minut màxima, 6MWT = prova dels 6 minuts de la marxa, CRQ = puntuació total en el Qüestionari de la Malaltia Respiratòria Crònica, v.ref. = valor de referència.

El *RR per a cada una de les variables amb l'interval de confiança i la significació estadística es mostren a la taula 4.13.

VARIABLE	*RR	CI al 95% de *RR		P
		Inferior	Superior	
Grup	0,650	0,298	1,416	0,278
Edat	1,108	1,020	1,203	0,015
IMC	0,992	0,891	1,105	0,884
Paquets-any	1,012	1,000	1,024	0,054
FVCpbd	0,985	0,957	1,014	0,312
FEV₁pbd	0,965	0,935	0,996	0,029
FEV₁/FVC pbd	0,952	0,915	0,991	0,016
RV	1,001	0,992	1,010	0,845
TLC	0,995	0,970	1,021	0,709
IC	0,978	0,957	1,000	0,048
Kco	0,963	0,968	0,998	0,024
PI_{max}	0,999	0,985	1,012	0,833
PE_{max}	0,994	0,982	1,006	0,336
VVM	0,963	0,932	0,994	0,021
PaO₂	0,998	0,945	1,039	0,711
PaCO₂	1,038	0,962	1,120	0,341
W_{max}	0,994	0,991	0,997	<0,001
ḡO₂max	0,998	0,996	0,999	<0,001
ḡE_{max}	0,926	0,890	0,964	<0,001
6MWT	0,995	0,988	1,002	0,133
Dispnea	0,872	0,603	1,259	0,464
Fatiga	0,888	0,648	1,218	0,461
Emocional	1,030	0,758	1,401	0,848
Control malaltia	0,957	0,756	1,211	0,711
CRQ	0,973	0,880	1,077	0,599

Taula 4.13 Anàlisi univariant amb regressió de Cox. Vegeu taula 4.12 per a les unitats de mesura. Abreviatures *RR = risc relatiu, CI al 95% = interval de confiança al 95%, p = error alfa, IMC = Índex de massa corporal, FVC = capacitat vital forçada, pbd = postbroncodilatador, FEV₁ = volum espirat en el primer segon, RV = volum residual, TLC = capacitat pulmonar total, IC = capacitat inspiratòria, Kco = capacitat de difusió ajustada pel volum alveolar, PI_{max} = pressió inspiratòria màxima, PE_{max} = pressió espiratòria màxima, VVM = ventilació voluntària màxima, PaO₂ = pressió parcial arterial d'oxigen, PaCO₂ = pressió parcial arterial de diòxid de carboni, W_{max} = treball màxim, ḡO₂max = consum d'oxigen màxim, ḡE_{max} = ventilació minut màxima, 6MWT = prova dels 6 minuts de la marxa, CRQ = puntuació total en el Qüestionari de la Malaltia Respiratòria Crònica.

La taula 4.14 mostra les variables que han resultat ser significatives augmentant o disminuint el risc de mort, així com l'increment de risc per cada unitat de canvi de la variable. Aquestes variables són les següents: edat, amb un increment del risc de morir entre el 2 i el 20% per cada any de mes de l'individu; el FEV₁, amb un descens del risc entre 0,4 i 6,9 % per cada 1% de més; el FEV₁/FVC, amb un descens del risc de 0,9 i el 9,3% per cada 1% de més en la relació; la IC, amb un descens del risc entre el 4,5 i el 4,8% per cada 1% de més; la Kco, amb un descens del risc entre el 0,3 i el 3,3% per cada 1% de més; la VVM, amb un descens del risc entre 0,6 i 7,3% per cada 1% de més; la W_{max}, amb un descens del risc entre 0,3 i 0,9% per cada Kpm/min màxim aconseguit en

la prova d'esforç; la $\dot{V}O_2\text{max}$, amb un descens del risc entre 0,1 i 0,4% per cada ml de consum màxim a la prova d'esforç i la $\dot{V}E$ màxima ($\dot{V}E\text{max}$), amb un descens del risc de 3,7 a 12,4% per cada l/min de més en la $\dot{V}E\text{max}$ a la prova d'esforç.

VARIABLE	%Δ Risc/Unitat		p
	Inferior	Superior	
Edat	2	20	0,015
FEV₁pbd	0,4	6,9	0,029
FEV₁/FVC pbd	0,9	9,3	0,016
IC	4,5	4,8	0,048
Kco	0,3	3,3	0,024
VVM	0,6	7,3	0,021
Wmax	0,3	0,9	<0,001
$\dot{V}O_2\text{max}$	0,1	0,4	<0,001
$\dot{V}E\text{max}$	3,7	12,4	<0,001

Taula 4.14 Variables que han resultat significatives en l'anàlisi univariant amb regressió de Cox, amb l'interval de l'increment de risc amb els límits inferior i superior, i el nivell de significació estadística. Vegeu taula 4.12 per les unitats de mesura.

Abreviatures: %Δ Risc/Unitat = increment del risc per cada unitat de més o de menys de la variable, p = error alfa, FEV₁ = volum espirat en el primer segon, pbd = postbroncodilatador, FEV₁/FVC= relació entre el FEV₁ i la capacitat vital forçada, IC = capacitat inspiratòria, Kco = transferència al monòxid de carboni ajustat pel volum alveolar, VVM = ventilació voluntària màxima, Wmax = treball màxim, $\dot{V}O_2\text{max}$ = consum d'oxigen màxim, $\dot{V}E\text{max}$ = ventilació minut màxima.

Cap de les variables de QVRS, avaluada amb el CRQ, ni l'IMC, ni l'hàbit tabàquic, ha resultat significativa com a factor per a predir la supervivència d'aquests malalts.

4.2.4.2 Anàlisi multivariant

Per fer l'anàlisi multivariant s'ha introduït tres variables. Com que les variables de la prova d'esforç màxim són les que han resultat ser més significatives ($p < 0,001$), s'ha decidit fer tres anàlisis independents per avaluar cada una d'aquestes variables, junt amb les altres dues variables que s'ha escollit prèviament amb els criteris esmentats a l'apartat de material i mètodes: l'edat i la relació FEV₁/FVC pbd (%).

Amb aquests grups de tres variables, s'ha fet una anàlisi multivariant amb regressió de Cox amb passos cap endavant i amb passos cap enrere. Les taules 4.15 i 4.16 mostren els resultats d'aquesta anàlisi feta amb passos cap endavant i amb passos cap enrere, respectivament.

En totes tres anàlisis multivariants amb regressió de Cox amb passos cap endavant, l'única variable que ha entrat en l'equació ha estat la variable de la prova

d'esforç màxim: la Wmax, la $\dot{V}O_2$ max i la $\dot{V}E$ max. Pel que fa a l'anàlisi amb passos cap enrere, a més a més de la variable de la prova d'esforç, també hi ha entrat l'edat.

VARIABLES INTRODUÏDES	sig. model - 2(LL)	*RR	CI 95% *RR		sig. variable p
			Inferior	Superior	
Wmax FEV ₁ /FVC pbd Edat	179,28	0,994	0,991	0,997	<0,001
$\dot{V}O_2$ max FEV ₁ /FVC pbd Edat	183,34	0,998	0,996	0,999	<0,001
$\dot{V}E$ max FEV ₁ /FVC pbd Edat	179,25	0,926	0,890	0,964	<0,001

Taula 4.15 Anàlisi multivariant amb regressió de Cox amb passos endavant.

Abreviatures: sig.= significació estadística, -2(LL) = -2 vegades el logaritme de la versemblança, *RR = risc relatiu, CI al 95% = interval de confiança la 95%, p = error alfa, Wmax = treball màxim, FEV₁/FVC pbd = relació entre volum espirat en el primer segon i capacitat vital forçada després del boncodilatador, $\dot{V}O_2$ max = consum d'oxigen màxim, $\dot{V}E$ max = ventilació minut màxima.

VARIABLES INTRODUÏDES	sig. model - 2(LL)	*RR	CI 95% *RR		sig. variable p
			Inferior	Superior	
Wmax FEV ₁ /FVC pbd Edat	176,456	0,995	0,992	0,998	0,002
$\dot{V}O_2$ max FEV ₁ /FVC pbd Edat	179,313	0,998	0,997	0,999	0,003
$\dot{V}E$ max FEV ₁ /FVC pbd Edat	176,025	0,936	0,900	0,975	0,001
		1,078	0,981	1,184	0,116
		1,090	0,994	1,194	0,066
		1,075	0,987	1,172	0,097

Taula 4.16 Anàlisi multivariant amb regressió de Cox amb passos cap enrere.

Abreviatures, Sig = significació estadística, -2(LL) = -2 vegades el logaritme de la versemblança, *RR = risc relatiu, CI al 95% = interval de confiança al 95%, p = error alfa, Wmax = treball màxim, FEV₁/FVC pbd = relació entre volum espirat en el primer segon i capacitat vital forçada després del boncodilatador, $\dot{V}O_2$ max = consum d'oxigen màxim, $\dot{V}E$ max = ventilació minut màxima.

D'aquests sis models obtinguts finalment, el que té un menor valor de -2 logaritme de la versemblança (-2 [LL]) és l'anàlisi feta amb passos enrere, en la qual la variable de la prova d'esforç introduïda ha estat la $\dot{V}E$ max. Les variables que formen part d'aquest model són la $\dot{V}E$ max i l'edat. De totes maneres, aquesta darrera variable, l'edat, en entrar en el model perd significació estadística (p=0,097). Per determinar si hi ha diferències

estadísticament significatives entre el model que sols inclou la $\hat{v}E_{max}$ i el que inclou $\hat{v}E_{max}$ i edat, s'ha fet una prova de χ^2 , per comparar aquests dos models:

$$\chi^2 = 176,25 - 176,03 = 0,22 ; \text{gl}=2 - 1 = 1 \rightarrow p>0,05.$$

Al comparar aquests dos models, no es detecta que el fet d'introduir-hi l'edat millori de forma significativa el model. Per això, ens quedem amb el model més simple dels dos, que és el que conté solament la variable $\hat{v}E_{max}$.

4.2.5 Efecte de la $\hat{v}E_{max}$ sobre la supervivència

S'ha determinat, doncs, que la $\hat{v}E_{max}$ és la variable que millor podrà predir la supervivència en la MPOC. A partir d'aquí, interessa saber en quina mesura un pacient que ha obtingut un determinat valor de $\hat{v}E_{max}$ en la prova d'esforç màxim tindrà una major o menor supervivència. Per respondre a aquesta pregunta s'ha dividit la mostra en 4 quartils en funció de la $\hat{v}E_{max}$ i s'ha fet un estudi de supervivència aplicant una anàlisi amb corbes de Kaplan–Meier amb els quatre grups obtinguts.

La figura 4.5 mostra les corbes de Kaplan-Meier per a cada un dels quartils en què s'ha dividit la $\hat{v}E_{max}$ i la taula 4.17 l'anàlisi de supervivència amb els estadístics i la significació corresponent.

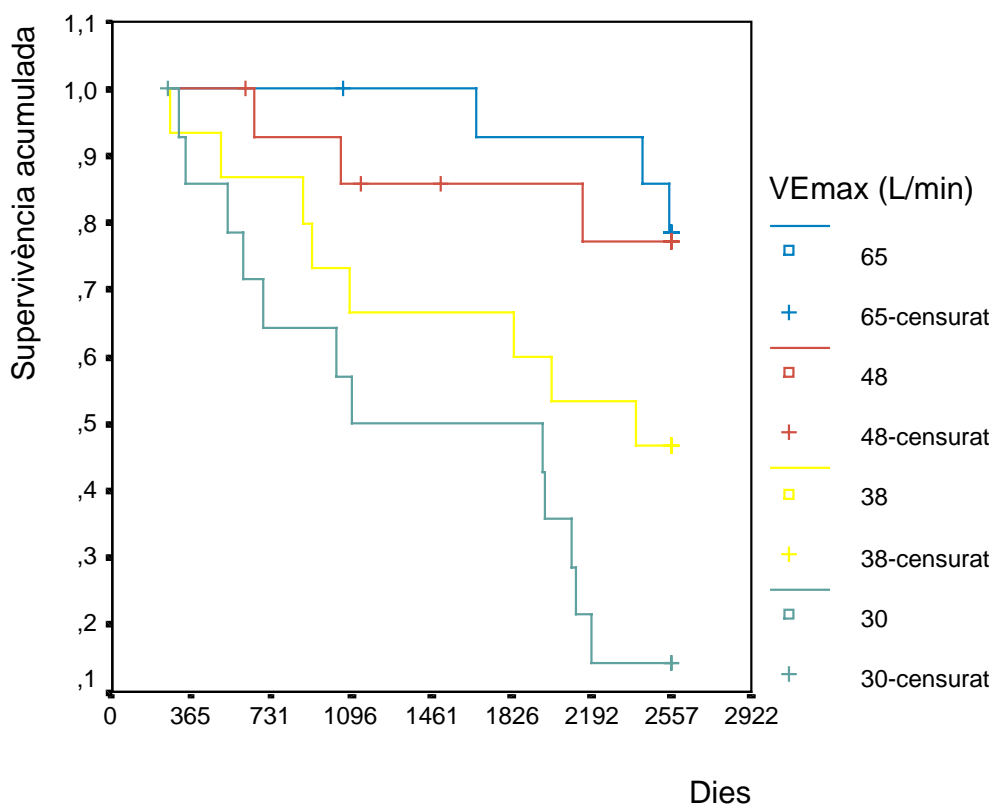


Figura 4.5 Corba de Kaplan-Meier en funció dels quatre quartils de $\dot{V}E_{max}$. Esdeveniment final: mort. Abreviatures: $\dot{V}E_{max}$ = ventilació minut màxima, censurat = individu de qui s'ha finalitzat el seguiment i no ha mort (retirat + Viu als set anys).

Quartil	N	Nombre morts	Nombre censurats (R+V)	Percentatge de supervivència a 7 anys (no R) (%)	Percentatge de supervivència a 7 anys (tots) (%)
1	15	12	1 + 2	14	20
2	15	8	0 + 7	47	47
3	15	3	3 + 9	75	80
4	15	3	1 + 11	79	80
TOTAL	60	26	5 + 29	53	57

Prova estadística	Estadístic	gl	sig.
Log Rank	20,87	3	0,0001
Breslow	19,81	3	0,0002
Tarone-Ware	20,47	3	0,0001

Taula 4.17 Anàlisi de supervivència en funció de ventilació minut màxima. Esdeveniment final: mort. Les proves estadístiques comparen la igualtat de la distribució de supervivència. Abreviatures: N = nombre d'individus, censurat = individu de qui s'ha finalitzat el seguiment i no ha mort (R + V als set anys), R = retirat, V = viu, gl = graus de llibertat, sig. = significació estadística.

Com es pot veure, els individus amb una $\dot{V}E_{max}$ en la prova d'esforç màxima superior a 38 L/min tenen una supervivència als set anys del 80% i en el cas d'aquells que estan per sota d'aquest nivell de ventilació minut màxima, la supervivència no supera el 47%.

4.3 Comportament de les diferents variables en funció del grup

L'anàlisi amb el model lineal general amb mesures repetides es mostra a continuació per als diferents grups de variables.

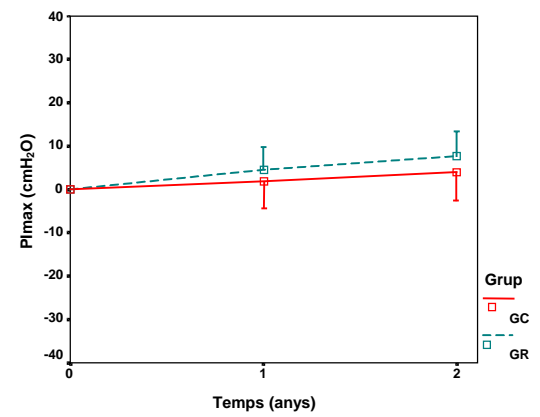
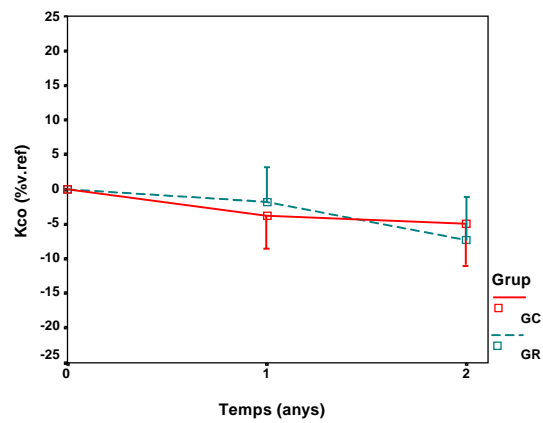
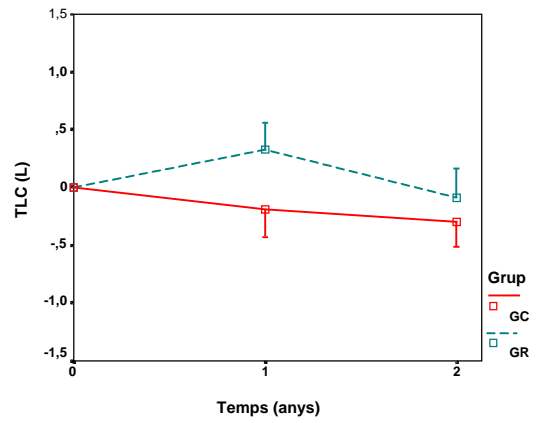
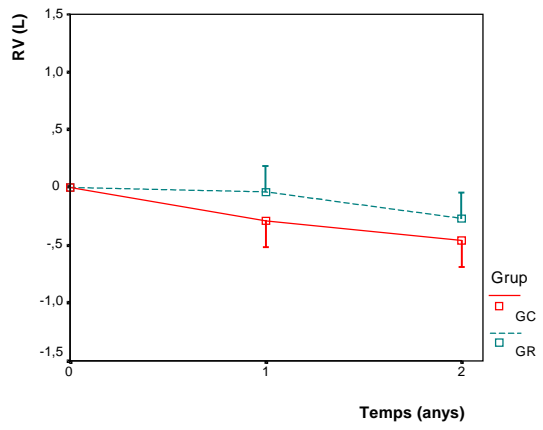
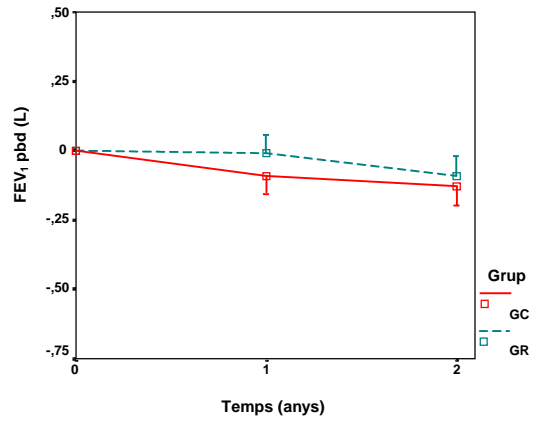
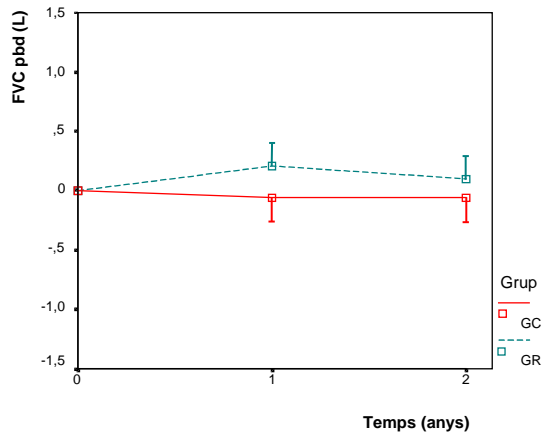
4.3.1 Proves funcionals respiratòries

La taula 4.18 mostra l'anàlisi feta amb les proves funcionals respiratòries en repòs, amb un seguiment de fins a 2 anys. La figura 4.6 mostra les gràfiques corresponents a aquestes anàlisis.

VARIABLE	N	sig. model	Contrast Basal (0) i anys	sig. nivell
FVCpbd (L)	GC=23 GR=24	0,142	0 → 1 0 → 2	0,062 0,298
FEV ₁ pbd (L)	GC=23 GR=24	0,361	0 → 1 0 → 2	0,174 0,551
RV (L)	GC=23 GR=24	0,219	0 → 1 0 → 2	0,139 0,197
TLC (L)	GC=23 GR=24	0,018	0 → 1 0 → 2	0,015 0,222
Kco (%v.ref.)	GC=23 GR=24	0,501	0 → 1 0 → 2	0,581 0,551
PI _{max} (cmH ₂ O)	GC=23 GR=24	0,585	0 → 1 0 → 2	0,445 0,405
PE _{max} (cmH ₂ O)	GC=23 GR=23	0,467	0 → 1 0 → 2	0,607 0,288
VVM (L/min)	GC=22 GR=23	0,468	0 → 1 0 → 2	0,457 0,345
PaO ₂ (mmHg)	GC=23 GR=24	0,362	0 → 1 0 → 2	0,150 0,304
PaCO ₂ (mmHg)	GC=23 GR=24	0,873	0 → 1 0 → 2	0,707 0,863

Taula 4.18 Contrastos entre l'avaluació basal i a l'any i als 2 anys comparant el GC i el GR.

Abreviatures: N = nombre d'individus, sig.= significació estadística, FVC = capacitat vital forçada, pbd = postbroncodilatador, FEV₁ = volum espirat en el primer segon, RV = volum residual, TLC = capacitat pulmonar total, Kco = transferència al monòxid de carboni ajustat pel volum alveolar, %v.ref. = percentatge respecte el valor de referència, PI_{max} = pressió inspiratòria màxima, PE_{max} = pressió espiratòria màxima, VVM = ventilació voluntària màxima, PaO₂ = pressió parcial arterial d'oxigen, PaCO₂ = pressió parcial arterial de diòxid de carboni, GC = grup control, GR = grup rehabilitació.



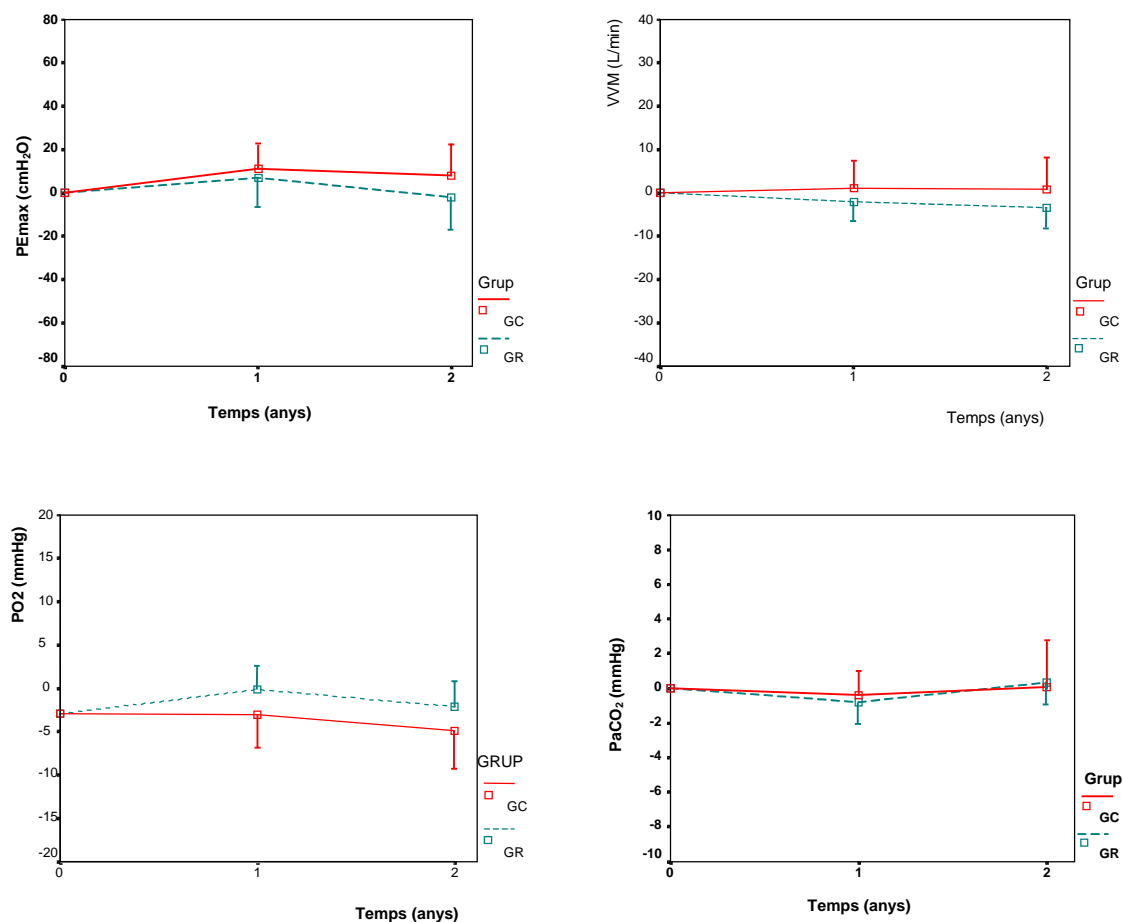


Figura 4.6 Evolució de les proves funcionals respiratòries (FVCpbd, FEV₁pbd, RV, TLC, Kco, PImax, PEmax, VVM, PaO₂ i PaCO₂), pel GC (—) i el GR (---) al llarg de 2 anys. Les barres verticals representen el 95% de l'interval de confiança.

Abreviatures: GC = grup control, GR = grup rehabilitació, FVC = capacitat vital forçada, pbd = postbroncodilatador, FEV₁ = volum espirat en el primer segon, RV = volum residual, TLC = capacitat pulmonar total, Kco = transferència al monòxid de carboni ajustada pel volum alveolar, PImax = pressió inspiratòria màxima, PEmax = pressió espiratòria màxima, VVM = ventilació voluntària màxima, PaO₂ = pressió parcial arterial d'oxigen, PaCO₂ = pressió parcial arterial de diòxid de carboni.

Així doncs, en les mesures de funció pulmonar, no s'ha obtingut diferències estadísticament significatives entre ambdós grups ni després de finalitzar el primer any ni el segon any, a excepció de la TLC que durant el primer any ha mostrat un increment significatiu (p=0,015) del GR respecte al GC.

4.3.2 Prova d'esforç màxim

La taula 4.19 mostra l'anàlisi feta amb les variables en la prova d'esforç màxim (Wmax, $\dot{V}E_{max}$ i $\dot{V}O_{2max}$), amb un seguiment de fins a dos anys. La figura 4.7 mostra les gràfiques corresponents a aquestes anàlisis.

VARIABLE	N	sig. model	Contrast Basal (0) i anys	sig. nivell
Wmax (Kpm/min)	GC=23	0,031	0 → 1	0,018
	GR=24		0 → 2	0,198
$\dot{V}O_2$max (L/min)	GC=23	0,020	0 → 1	0,010
	GR=24		0 → 2	0,069
$\dot{V}E$max (L/min)	GC=23	0,007	0 → 1	0,005
	GR=24		0 → 2	0,113

Taula 4.19 Contrastos entre l'avaluació basal i a l'any i als 2 anys comparant el GC i el GR. Abreviatures: N = nombre individus, sig. = significació estadística, Wmax = treball màxim, $\dot{V}O_2$ max = consum d'oxigen màxim, $\dot{V}E$ max = ventilació minut màxima, GC = grup control, GR = grup rehabilitació.

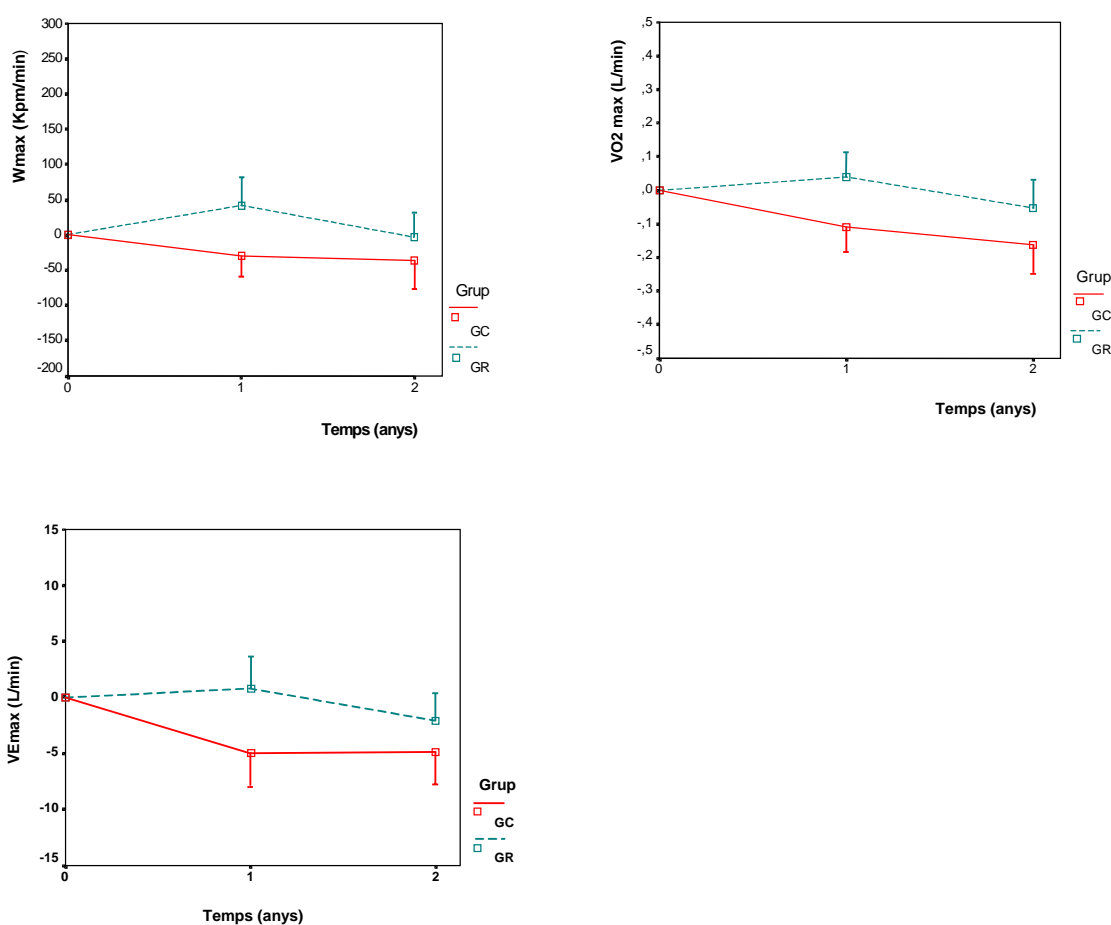


Figura 4.7 Evolució de la prova d'esforç màxim (Wmax, $\dot{V}E$ max i $\dot{V}O_2$ max), per al GC (—) i el GR (---) al llarg de 2 anys. Les barres verticals representen el 95% de l'interval de confiança. Abreviatures: GC= grup control, GR= grup rehabilitació, Wmax = treball màxim, $\dot{V}O_2$ max = consum d'oxigen màxim, $\dot{V}E$ max = ventilació minut màxima.

En la prova d'esforç màxim limitat per símptomes, s'obté una millora del GR respecte al GC el primer any, un cop finalitzat el programa, però aquesta diferència entre ambdós grups es perd al llarg del següent any.

4.3.3 Prova dels sis minuts de la marxa

La taula 4.20 mostra l'anàlisi feta amb la 6MWT, amb un seguiment de fins a sis anys. La figura 4.8 mostra la gràfica corresponent a aquesta anàlisi.

VARIABLE	N	sig. model	Contrast Basal (0) i anys	sig. nivell
6MWT (m)	GC=23 GR=24	<0,001	0 → 1 0 → 2	<0,001 <0,001
	GC=13 GR=19	<0,001	0 → 1 0 → 2 0 → 3	<0,001 <0,001 <0,001
	GC=11 GR=14	<0,001	0 → 1 0 → 2 0 → 3 0 → 4	<0,001 <0,001 0,001 <0,001
	GC=10 GR=8	0,002	0 → 1 0 → 2 0 → 3 0 → 4 0 → 5	0,003 0,001 0,004 0,003 0,036
	GC=8 GR=8	0,009	0 → 1 0 → 2 0 → 3 0 → 4 0 → 5 0 → 6	0,004 0,001 0,006 0,004 0,035 0,183

Taula 4.20 Contrastos entre l'avaluació basal i als 1, 2, 3, 4, 5 i 6 anys comparant el GC i el GR. Abreviatures: N = nombre d'individus, sig.= significació estadística, 6MWT = prova dels 6 minuts de la marxa, GC = grup control, GR = grup rehabilitació.

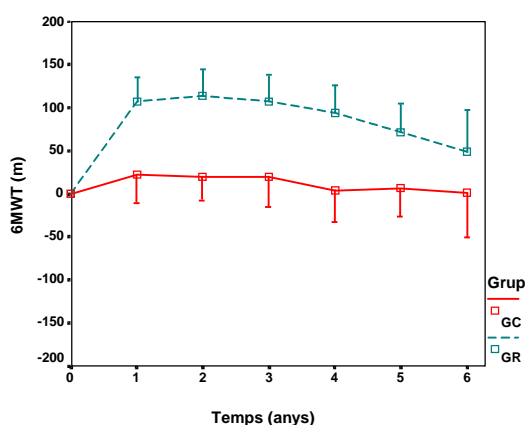


Figura 4.8 Evolució de la prova dels 6MWT, per al GC (—) i el GR (---) al llarg de sis anys. Les barres verticals representen el 95% de l'interval de confiança. Abreviatures: GC= grup control, GR= grup rehabilitació, 6MWT = prova dels 6 minuts de la marxa.

Pel que fa a la prova d'esforç submàxim (6MWT), s'ha obtingut una millora estadísticament significativa del GR respecte al GC des del primer any fins als cinc anys. S'ha de tenir en compte però, que a partir del 4^t any, la grandària de la mostra analitzada (GR=10 i GC=8) és prou petita com per no poder-ne treure conclusions definitives.

4.3.4 Qualitat de vida relacionada amb la salut

La taula 4.21 mostra l'anàlisi feta amb la puntuació en el CRQ, per àrees i puntuació total amb un seguiment de fins a tres anys en les àrees de dispnea, fatiga i puntuació total i de dos anys en les àrees emocional i de control de la malaltia. La figura 4.9 mostra les gràfiques corresponents a aquestes anàlisis.

VARIABLE	N	sig. Model	Contrast Basal (0) i anys	sig. Nivell
Dispnea (1-7)	GC=23 GR=24	0,005	0 → 1 0 → 2	0,021 0,003
	GC=14 GR=19	0,038	0 → 1 0 → 2 0 → 3	0,032 0,026 0,067
Fatiga (1-7)	GC=23 GR=24	0,002	0 → 1 0 → 2	0,005 0,004
	GC=14 GR=19	0,036	0 → 1 0 → 2 0 → 3	0,020 0,030 0,097
Emocional (1-7)	GC=23 GR=24	0,031	0 → 1 0 → 2	0,024 0,072
Control malaltia (1-7)	GC=23 GR=24	0,028	0 → 1 0 → 2	0,024 0,051
CRQ (4-28)	GC=23 GR=24	0,004	0 → 1 0 → 2	0,009 0,005
	GC=14 GR=19	0,066	0 → 1 0 → 2 0 → 3	0,046 0,042 0,099

Taula 4.21 Contrastos entre l'avaluació basal i a l'any, als 2 i 3 anys comparant el GC i el GR. Abreviatures: N = nombre d'individus, sig.= significació estadística, CRQ = Qüestionari de la Malaltia Respiratòria Crònica, GC = grup control, GR = grup rehabilitació.

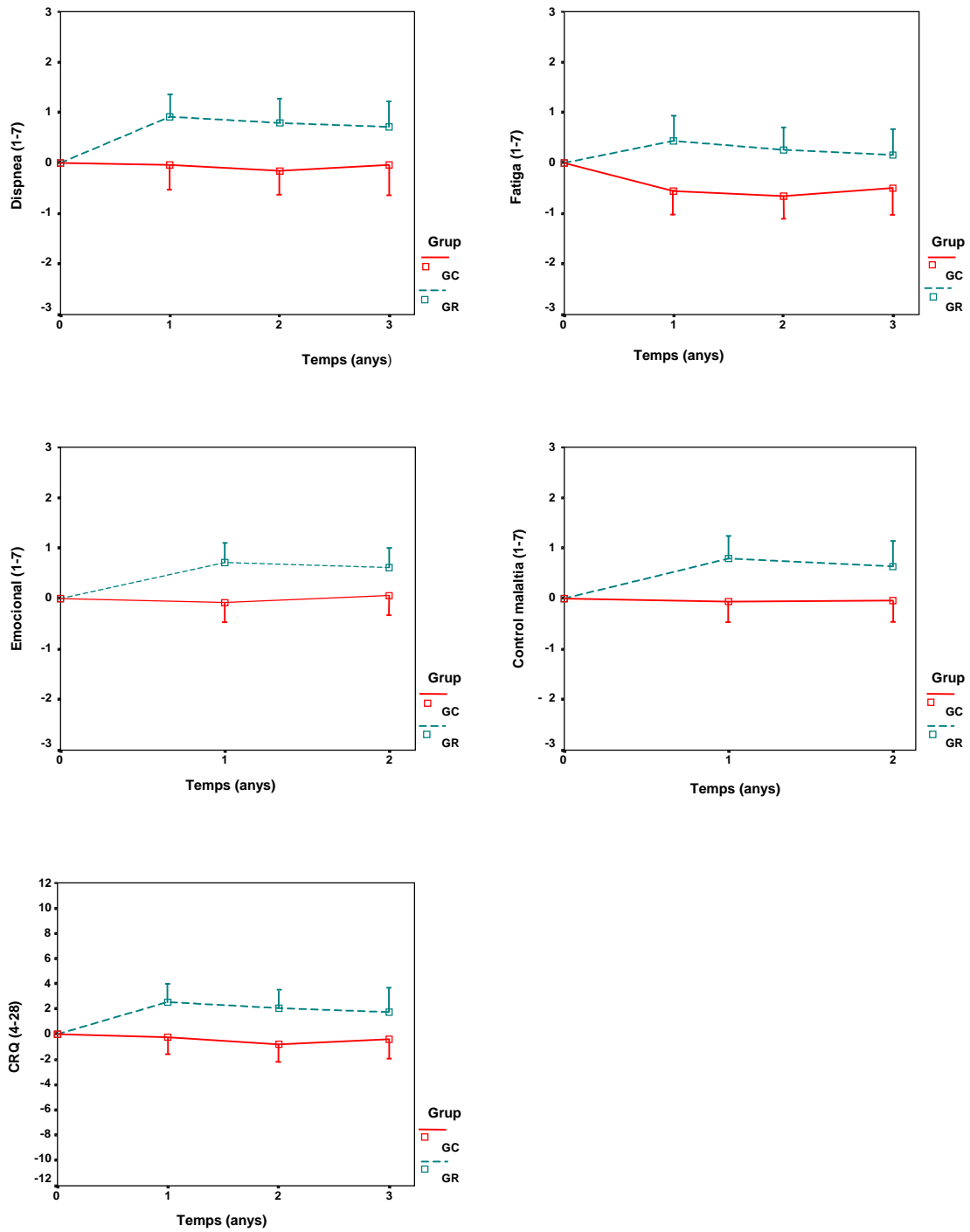


Figura 4.9 Evolució en la puntuació total i per àrees en el CRQ (dispnea, fatiga, emocional i control de la malaltia), per al GC (—) i el GR (- - -). Les barres verticals representen el 95% de l'interval de confiança. Abreviatures: GC = grup control, GR = grup rehabilitació, CRQ = Qüestionari de la Malaltia Respiratòria Crònica.

Pel que fa a la QVRS, sembla que els efectes de la RR es poden mantenir fins a dos anys, en les àrees de fatiga i dispnea. Pel que fa a l'àrea emocional i de control de la malaltia, aquests efectes sols s'observen durant el primer any i es perden l'any següent.

5 DISCUSSIÓ

En la discussió dels resultats de l'estudi, en primer lloc, comentaré breument l'anàlisi descriptiva amb relació a la comorbiditat i la mortalitat quant a incidència i causes de mort en la MPOC; en segon lloc, faré referència a l'anàlisi inferencial de la supervivència avaluant els factors pronòstics de la malaltia i l'efecte concret d'un programa de RR sobre aquesta; i finalment, parlaré sobre el manteniment dels efectes observats després d'un programa de RR. Els resultats obtinguts de cada un dels diferents apartats seran comparats amb els resultats publicats a la literatura.

5.1 Anàlisi descriptiva

5.1.1 Característiques del grup

En primer lloc, s'ha de dir que aquest estudi s'ha dut a terme en un grup relativament reduït de població, però, per altra banda, ha estat un grup controlat molt estretament i que s'ha seguit durant un període relativament llarg de temps; set anys.

Els resultats que hem obtingut es poden extrapolar a homes amb MPOC amb un grau de malaltia de moderada a intensa¹⁴, ja que el grup d'individus que va participar en l'estudi estava constituït per aquest tipus de pacients.

Pel que fa al GC i al GR, tenien unes característiques similars (sense diferències estadísticament significatives) en entrar a l'estudi i, per tant, les diferències que s'han evidenciat entre ambdós grups són justificables pel fet d'haver participat o no en un programa de RR.

5.1.2 Comorbiditat

La comorbiditat en els nostres pacients va ser relativament baixa si es compara amb estudis de població amb MPOC. Un 60% dels nostres pacients no presentaven comorbiditat afegida i sols un 13% tenien més de tres factors de comorbiditat. Hi ha dos motius que justifiquen aquest fet. En primer lloc, en van ser exclosos els pacients amb malalties reumatològiques, problemes osteoarticulars, paràlisis o patologies que no fessin possible la realització d'un programa de RR o les proves d'avaluació, concretament la prova d'esforç màxim i la 6MWT. També en van ser exclosos els pacients amb malaltia cardíaca coneguda, per tal que no interferissin en els resultats, ja que la dispnea és també freqüent en aquesta patologia. En segon lloc, hem considerat com a comorbiditat sols les patologies que podien influir per dur a terme les AVD o en el pronòstic vital del malalt: hipertensió arterial, diabetis mellitus, dislipèmia, gastropatia i hepatopatia. No s'ha considerat, com en altres estudis, les cataractes, el mal de cap, problemes prostàtics, etc.

En un estudi de Ferrer et al.¹²⁹ amb 321 pacients amb MPOC, sols el 16% dels malalts no tenien comorbiditat afegida i el 41% tenien més de tres malalties afegides. En aquest estudi es va considerar un ventall més ampli de comorbiditats: problemes reumatològics (37,7%), hipertensió arterial (26%), problemes circulatoris (24%), problemes cardíacs (23,1%), problemes nerviosos (22,4%), problemes prostàtics (21,2%), mal de cap (19%), úlcera pèptica (19%), cataractes (18,7%), diabetis mellitus (5,6%), paràlisi (1,6%). Per contra, no es va considerar la dislipèmia ni la hepatopatia.

5.1.3 Mortalitat

5.1.3.1 Incidència de mort

Als set anys, la mortalitat acumulada del nostre grup va ser del 47%, és a dir, 26 dels 55 pacients que s'havien pogut seguir havien mort per causes diferents. Aquests resultats no s'allunyen d'altres resultats publicats sobre pacients amb MPOC i, probablement, les diferències trobades estan en relació amb les característiques dels pacients. Ries et al., en un grup de 119 pacients amb MPOC seguits durant sis anys, van trobar que la mortalitat acumulada durant aquest període era del 39%. La diferència en els resultats dels dos estudis es pot justificar per dos fets. En primer lloc, en el nostre, hi ha un any més de seguiment, període durant el qual van morir tres pacients, és a dir que la mortalitat als sis anys va ser de 41,2%. En segon lloc, les característiques dels pacients d'ambdós treballs eren sensiblement diferents: el FEV₁, la relació FEV₁/FVC, la $\dot{V}E_{max}$ i el $\dot{V}O_{2max}$ eren lleugerament superiors en el grup de Ries i, en canvi, l'edat era inferior. Com ja hem vist, aquests factors i, sobretot, la $\dot{V}E_{max}$ estan estretament relacionats amb la supervivència.

En un estudi més recent, Domingo-Salvany et al.¹³⁶ van fer un seguiment de 303 pacients amb MPOC durant un període mitjà per pacient de 4,8 anys, a l'àrea de Barcelona; la mortalitat global va ser del 33%. En aquest cas, els individus procedien tant de la consulta de l'hospital com de l'atenció primària i eren pacients que tenien un menor grau d'obstrucció que els del nostre estudi i, com es pot veure, el període de seguiment també va ser inferior. Igual que en el nostre cas, en aquest segon estudi, tots els pacients que hi van participar eren homes; en el de Ries et al., en canvi, la participació va ser mixta.

5.1.3.2 Causes de mort

Pel que fa a les causes de mort, el 42% dels pacients van morir a conseqüència d'una agudització de la MPOC; el 27%, d'una neoplàsia de pulmó; el 4%, d'una neoplàsia extrapulmonar; el 8%, d'un IAM; i el 19%, per altres causes. Així doncs, es pot veure que la primera causa de mortalitat en pacients amb aquesta malaltia és la pròpia malaltia. La

mortalitat per aquesta causa, però, no supera la meitat dels pacients. La segona causa més important és la neoplàsia en general i, més concretament, la d'origen pulmonar. I la tercera, la cardiopatia isquèmica, tot i que s'ha de tenir en compte que, en el nostre estudi, un criteri d'exclusió va ser el fet de patir una malaltia cardiovascular coneguda. Així doncs, les tres causes fonamentals de mort estan íntimament relacionades amb l'hàbit tabàquic. S'ha de tenir en compte, a més, que, en el cas del pacient que va morir per neoplàsia extrapulmonar, aquesta va ser una neoplàsia de bufeta, que també té com a factor de risc important el tabac. En la població general en el territori de Catalunya, les causes més freqüents de mortalitat en homes majors de 45 anys són²¹⁵ :

- 45-54 anys: tumors malignes de tràquea, bronquis i pulmó, malalties isquèmiques de cor i cirrosi, junt amb altres malalties hepàtiques.
- 55-64 anys: tumors malignes de tràquea, bronquis i pulmó, malalties isquèmiques de cor i altres malalties de cor.
- 65-74 anys : malalties isquèmiques de cor, tumors malignes de tràquea, bronquis i pulmó i malalties cerebrovasculars.
- \geq a 75 anys: malalties cerebrovasculars, malalties isquèmiques de cor i altres malalties de cor.

En la població catalana, doncs, es pot veure que la MPOC no està entre les tres primeres causes de mort, però sí la neoplàsia de pulmó i les malalties cardíaques, seguides de les malalties cerebrovasculars i hepàtiques. Cap dels nostres pacients va morir a conseqüència d'aquestes dues darreres malalties.

Tornant a l'estudi de Domingo-Salvany et al., els pacients que van morir durant el seguiment d'aquest estudi ho van fer a conseqüència d'un problema respiratori en un 45,2% (35,8% per agudització de la MPOC i 9,4% per altres causes d'origen respiratori); un 8,5% i un 12,3%, per neoplàsia pulmonar i extrapulmonar respectivament; un 17%, per problemes cardiovasculars; un 11,3%, per altres causes; i en un 5,6% dels casos, no se'n va determinar la causa de mort. Així doncs, les dues diferències fonamentals quant a causes de mort que es detecten entre aquest estudi i el nostre estan en relació amb les morts per neoplàsies i per problemes cardiovasculars. La proporció de morts per neoplàsia pulmonar i extrapulmonar és inversa; en el nostre estudi, és més freqüent la mort per neoplàsia pulmonar (com en la població general a Catalunya) i, en el de Domingo-Salvany et al., per neoplàsia extrapulmonar. Aquesta diferència es podria justificar si el nombre de paquets-any fumats fos superior en els pacients del nostre estudi, cosa que no es pot saber ja que aquesta variable no es va enregistrar en l'estudi de Domingo-Salvany. Ara bé, tenint en compte que els pacients d'aquest estudi tenien un FEV₁ superior al dels nostres, probablement el nombre de paquets-any fumats podia haver estat també inferior³⁸. Pel que

fa a la mort per problemes cardiovasculars, és lògic que sigui inferior en el nostre grup, atès que un dels criteris d'exclusió del nostre estudi, com ja s'ha dit, va ser el de patir una malaltia cardiovascular coneguda.

5.2 Factors pronòstics en la supervivència

Les variables que ens permetran determinar millor el pronòstic de la malaltia són aquelles que es relacionen amb la capacitat o tolerància per a fer un exercici màxim limitat per símptomes. D'altra banda, el fet d'haver participat en un programa de RR, de sis mesos de durada més sis mesos de manteniment, no modifica significativament la supervivència dels pacients diagnosticats de MPOC, després d'un seguiment de set anys. Si bé en el grup que no va entrar al programa es va detectar una major mortalitat per agudització de la malaltia que el grup que va fer la RR, aquesta diferència per causa de mort tampoc resulta ser estadísticament significativa entre ambdós grups.

Prèviament, Ries et al.⁵¹ van fer un estudi amb 119 pacients amb MPOC que van aleatoritzar en dos grups. Un d'ells va rebre un programa d'educació amb un total de quatre sessions de dues hores cada una, i l'altre va entrar en un programa complet de RR que va consistir en dotze sessions de quatre hores cada una i va incloure: educació, instruccions per a la cura tant física com respiratòria, suport psicosocial i entrenament supervisat. Ambdós programes es realitzaren al llarg de vuit setmanes. El segon grup va seguir, a més, amb una sessió al mes fins a finalitzar el primer any. La supervivència global als sis anys des que van entrar a l'estudi va ser del 61%, mentre que en el grup que sols havia rebut educació va ser del 56%, en el que havia seguit el programa complet va ser del 67%. Aquesta diferència entre grups, no va resultar ser estadísticament significativa ($p=0,32$). Així doncs, el nostre estudi coincideix amb el de Ries et al. al no trobar un efecte estadísticament significatiu de la RR sobre la supervivència. Malgrat tot, aquesta manca d'efecte de la RR sobre la supervivència ha de ser interpretada amb certa cautela. En primer lloc, es tracta tan sols de dos estudis, forçosament amb una mostra molt limitada i amb uns programes de rehabilitació, tot i que força complets, relativament curts en el temps i és de sobres coneguda la pèrdua dels efectes de l'entrenament quan no es realitza de forma continuada. Probablement, es podrien obtenir uns resultats més esperançadors si realitzéssim un programa de RR a més llarg termini i d'una certa intensitat, ja que un programa de manteniment mínim (per exemple: una trucada per telèfon una vegada a la setmana més una sessió de reforç al mes) tampoc ha demostrat mantenir els beneficis obtinguts inicialment sobre les variables de tolerància a l'exercici màxim i QVRS¹⁵⁷ i, tot i que no s'ha avaluat sobre la supervivència, és presumible pensar que, probablement, tampoc no l'afectaria. La infraestructura per a dur a terme un programa de RR amb un nombre suficient de pacients i amb un manteniment posterior amb un mínim d'hores a la setmana resulta massa complexa per a un únic centre i s'hauria de proposar un estudi multicèntric per tal de respondre aquesta pregunta d'una forma més contundent.

L'anàlisi univariant amb riscos proporcionals de Cox va demostrar un *RR de morir que augmentava amb l'edat i que disminuïa amb el grau d'obstrucció mesurat tant amb el FEV₁pbd com amb el FEV₁/FVC pbd, la IC, la Kco, la VVM i amb les variables de proves d'esforç màxim (Wmax, $\dot{V}O_2$ max i $\dot{V}E$ max). Aquestes diferències pel que fa a la supervivència no es van detectar per l'IMC, el nombre de paquets-any fumats, la QVRS mesurada amb el CRQ tant per àrees com en la puntuació total, ni en la 6MWT.

5.2.1 Edat

L'edat dels pacients apareix, lògicament, relacionada amb la supervivència. En el nostre estudi, el *RR, valorat a partir de l'anàlisi univariant amb riscos proporcionals de Cox, va ser de 1,108, la qual cosa suposa un increment del risc de 10,8% per cada any d'edat de més de l'individu. Molts estudis concorden amb el nostre al trobar un augment del *RR de morir amb l'edat: Anthonisen et al.⁷⁵, Nishimura et al.¹⁴⁴, Domingo-Slavany et al.¹³⁶ i Oga et al.¹⁴⁹, amb un *RR de morir de 1,058, 1,12, 1,06 i 1,091 respectivament. Schols et al.⁷⁸, en dues anàlisis, l'una retrospectiva i l'altra prospectiva també van trobar un increment del risc de morir que augmentava amb l'edat amb un *RR de 1,041 i de 1,056 respectivament. Ries et al.⁵¹, en canvi, no van detectar cap increment del risc de morir per l'edat. És possible que això passés perquè el càlcul del *RR en el seu estudi va ser fet per cada cinc anys de més del subjecte, en lloc de per cada any de més, atès que els autors van considerar que cinc anys suposava una diferència clínicament rellevant. El treball de Bowen et al.²⁰⁸, si bé va detectar una tendència a morir amb l'edat, aquesta no va resultar ser estadísticament significativa (p=0,08). De totes formes, sembla lògic que dintre del rang d'edats en què es troben aquests pacients, a major edat major ha de ser el risc acumulat de morir.

La taula 5.1 mostra els resultats dels diferents estudis pel que fa a la relació entre l'edat i la supervivència.

Autor	T	An	N	*RR	CI al 95% del *RR		p	$\bar{X} \pm SD$ (Var)
					Inferior	Superior		
Anthonisen ⁷⁵	3 a	M	985	1,058	1,032	1,081	<0,001	61±8
Ries ⁵¹	6 a	U	119	1,09 (5 a)	0,89 (5 a)	1,32 (5 a)	0,40	62±7
Schols(**) ⁷⁸	4 a	M	400	1,041	1,002	1,062	<0,0001	65±10
Schols(***) ⁷⁸	4 a	M	203	1,056	1,022	1,090	<0,001	65±9
Bowen ²⁰⁸	3 a	U	149				0,08	69±9
Nishimura ¹⁴⁴	5 a	U	183	1,12	1,05	1,18	<0,001	68±7
Domingo-Salvany ¹³⁶	4,8 a	M	303	1,06	1,03	1,09		65±10
Oga ¹⁴⁹	5 a	U	150	1,091	1,032	1,153	0,0021	69±7
Solanes	7 a	U	60	1,108	1,020	1,20	0,015	65±7

Taula 5.1 Comparació entre els diferents estudis pel que fa a la variable edat com a factor predictor de supervivència en la malaltia pulmonar obstructiva crònica.

Abreviatures: T = temps de seguiment, An = tipus d'anàlisi, N = nombre de pacients seguits, *RR = risc relatiu, CI al 95% = interval de confiança al 95%, p = significació estadística, $\bar{X} \pm SD$ = mitjana \pm desviació estàndard en anys, Var = variable, a = anys, M = multivariant (regressió de Cox), U = univariant (regressió de Cox).

(**) Estudi retrospectiu (***) Estudi prospectiu.

5.2.2 Índex de massa corporal

Pel que fa a l'IMC, el nostre estudi no ha demostrat un *RR augmentat en els pacients amb un baix IMC, tot i que s'ha de tenir en compte que dels 60 pacients sols quatre tenien un IMC per sota de 20Kg/m² quan van entrar a l'estudi i que la \bar{X} de l'IMC per tot el grup va ser de 26kg/m². Alguns estudis sí que han evidenciat un pitjor pronòstic de la malaltia en els pacients amb un baix IMC^{76;78;149}. Landbo et al.⁷⁹ van mostrar un pitjor pronòstic en els pacients amb un baix IMC, però sols si s'associava amb un grau intens d'alteració funcional i no si el grau d'alteració funcional era lleuger o moderat. Els treballs de Bowen et al.²⁰⁸ i Domingo-Salvany et al.¹³⁶ concorden amb el nostre al no trobar un increment del *RR de morir amb l'IMC; en aquests dos estudis, a l'igual que en el nostre, l'IMC era sensiblement superior que en la resta d'estudis mencionats, sent de 25 i 27 respectivament. Marquis et al.⁸⁰, en un altre estudi, van detectar que la pèrdua de massa muscular mesurada per tomografia computeritzada podia predir millor la mortalitat que el propi IMC. Mador⁸¹ puntualitza que la relació trobada entre la massa muscular i la mortalitat no demostra causalitat. No sabem si la pèrdua de massa muscular produeix un augment de la mortalitat o bé si és un marcador d'intensitat de la malaltia.

La taula 5.2 mostra els resultats dels diferents estudis pel que fa a la relació entre l'IMC i la supervivència.

Autor	T	An	N	*RR	CI al 95% del *RR		p	$\bar{X} \pm SD$ (Var)
					Inferior	Superior		
Gray-Donald ⁷⁶	3-5 a	U	348	0,73 (5Kg/m ²)			0,001	24±5
Schols(**) ⁷⁸	4 a	M	400	0,928	0,894	0,963	<0,0001	24±4
Schols(***) ⁷⁸	4 a	M	203	0,868	0,803	0,939	<0,001	22±4
Landbo (h) ⁷⁹	17 a	M	1218	0,61	0,45	0,833		23±4
Ladnbo(m) ⁷⁹	17 a	M	914	0,7	0,529	0,935		24±5
Bowen ²⁰⁸	3 a	U	149				NS	25±5
Domingo-salvany ¹³⁶	4,8 a	M	303	0,96	0,91	1,01	NS	27±5
Prescott(+) ⁷⁷	14 a	M	1612	1,24	0,91	1,21	NS	<20
Oga ¹⁴⁹	5	U	150	0,785	0,685	0,900	0,0004	21±3
Solanes	7 a	U	60	0,992	0,891	1,105	0,884	26±4

Taula 5.2 Comparació entre els diferents estudis pel que fa a la variable IMC com a factor predictor de supervivència en la malaltia pulmonar obstructiva crònica

Abreviatures: IMC = índex de massa corporal, T = temps de seguiment, An = tipus d'anàlisi, N = nombre de pacients seguits, *RR = risc relatiu, CI al 95% = interval de confiança al 95%, p = significació estadística, $\bar{X} \pm SD$ = mitjana \pm desviació estàndard en Kg/m², Var = variable, a = anys, M = multivariant (regressió de Cox), U = univariant (regressió de Cox).

(**) Estudi retrospectiu (***) Estudi prospectiu.

5.2.3 Nombre de paquets-any fumats

En el nostre estudi, el nombre de paquets-any fumats, tot i que no ha resultat estadísticament significatiu per a la supervivència, estava en el límit de la significació (p=0,054). Pel que fa a aquesta variable, hi ha pocs estudis que l'hagin avaluat i els resultats són controvertits. Nishimura et al.¹⁴⁴ no van trobar cap associació amb el nombre de paquets-any fumats (p=0,69). En canvi, Oga et al.¹⁴⁹ sí que van trobar aquesta associació (p=0,022), però no per l'estat actual de fumador (no fumador, exfumador o fumador actiu) (p=0,56). Les diferències entre aquests dos estudis, el de Nishimura i el de Oga, sorprenen, ja que ambdós tenien certes característiques comunes: es van realitzar amb un nombre similar de subjectes (183 i 150 respectivament), la \bar{X} de paquets-any

fumats va ser la mateixa (58), i ambdós grups van fer un seguiment de cinc anys. És més, Nishimura també va ser autor del treball de Oga et al.¹⁴⁹.

La taula 5.3 mostra els resultats dels diferents estudis pel que fa a la relació entre el nombre de paquets-any i la supervivència.

Autor	T	An	N	*RR	CI al 95% del *RR		p	$\bar{X} \pm SD$ (Var)
					Inferior	Superior		
Nishimura ¹⁴⁴	5 a	U	183				0,69	58±30
Oga ¹⁴⁹	5 a	U	150	1,010	1,002	1,019	0,022	58±31
Solanes	7 a	U	60	1,012	1	1,024	0,054	60±30

Taula 5.3 Comparació entre els diferents estudis pel que fa a la variable nombre de paquets-any fumats com a factor predictor de supervivència en la malaltia pulmonar obstructiva crònica. Abreviatures: T = temps de seguiment, An = tipus d'anàlisi, N = nombre de pacients seguits, *RR = risc relatiu, CI al 95% = interval de confiança al 95%, p = significació estadística, $\bar{X} \pm SD$ = mitjana \pm desviació estàndard del nombre de paquets-any fumats, Var = variable, a = anys, U = univariant (regressió de Cox).

5.2.4 Grau d'obstrucció bronquial

De la mateixa manera que l'edat, el FEV₁ s'ha estudiat i s'ha trobat relacionat amb la supervivència en la majoria d'estudis en pacients amb MPOC^{51;75;144;149}. El *RR de morir per cada un 1% de descens del FEV₁ en els diferents estudis oscil·la entre 0,94 i 0,97, a l'igual que el nostre que és de 0,965. Ries et al.⁵¹ van calcular el *RR per cada 100 ml de menys en el FEV₁, que és el que van considerar un canvi clínicament rellevant, i van trobar que en el seu grup aquest *RR era de 0,84. En contra d'aquests resultats, Schols et al.⁷⁸ no van trobar un increment en el *RR de morir amb el grau d'obstrucció, un cop ajustada aquesta variable amb d'altres com l'edat, l'IMC o el canvi en el IMC i la PaO₂.

Anthonisen et al.⁷⁵ analitzen tant el FEV₁ basal com el postbroncodilatador i, tot i que ambdós poden predir la supervivència en el seu grup, sembla que aquest últim pot predir-la millor, és a dir, que el que tindria un major pes per predir la supervivència seria el grau d'obstrucció fixa. Per contra, en la majoria d'estudis, el de Ries, Schols, Bowen i Nishimura, s'utilitza el FEV₁ basal, és a dir, abans del broncodilatador i, per tant, s'analitza el grau d'obstrucció global, sense diferenciar el component de reversibilitat.

En el nostre estudi hem analitzat el FEV₁pbd ja que les normatives més recents internacionals, les de la GOLD¹⁴, defineixen la MPOC en funció del grau d'obstrucció fixa i, per tant, amb el FEV₁pbd. Oga et al. també fan servir el FEV₁pbd.

La taula 5.4 mostra els resultats dels diferents estudis pel que fa a la relació entre el FEV₁ i la supervivència.

Autor	T	An	N	*RR	CI al 95% del *RR		p	$\bar{X} \pm SD$ (Var)
					Inferior	Superior		
Anthonisen ⁷⁵	3 a	M	985	0,97	0,91	0,98	<0,001	41±13 (%)
Ries ⁵¹	6 a	U	119	0,84 (100ml)	0,78 (100ml)	0,90 (100ml)	<0,0001	1,22±0,56 (L)
Schols(**) ⁷⁸	4 a	M	400	0,999	0,983	1,008	NS	40±12 (%)
Schols(***) ⁷⁸	4 a	M	203	0,983	0,962	1,003	NS	36±14 (%)
Bowen ²⁰⁸	3 a	U	149				0,04	37±17 (%)
Nishimura ¹⁴⁴	5 a	U	183	0,97	0,94	0,99	0,017	41±17 (%)
Oga ¹⁴⁴	5 a	U	150	0,94	0,914	0,996	0,0001	47±17 (%)
Solanes	7 a	U	60	0,965	0,935	0,996	0,029	40±15 (%)

Taula 5.4 Comparació entre els diferents estudis pel que fa a la variable FEV₁ com a factor predictor de supervivència en la malaltia pulmonar obstructiva crònica.

Abreviatures: FEV₁ = volum espirat en el primer segon, T = temps de seguiment, An = tipus d'anàlisi, N = nombre de pacients seguits, *RR = risc relatiu, CI al 95% = interval de confiança al 95%, p = significació estadística, $\bar{X} \pm SD$ = mitjana \pm desviació estàndard, Var = variable, a = anys, M = multivariant (regressió de Cox), U = univariant (regressió de Cox).

(**) Estudi retrospectiu (***) Estudi prospectiu.

5.2.5 Proves d'esforç màxim i submàxim

Amb relació a l'exercici, hem trobat que la tolerància a l'exercici màxim, avaluada amb una prova d'esforç màxim, era un bon factor per a predir la supervivència i, en canvi, la tolerància a l'exercici submàxim, avaluada amb la 6MWT, no ho era. Altres autors han avaluat la tolerància a l'exercici submàxim amb una prova de 6 o 12 minuts de la marxa. Bowen et al.²⁰⁸ en un estudi de tres anys de seguiment de 149 pacients amb malaltia respiratòria crònica, 89% dels quals tenien una MPOC, que van entrar en un programa de RR, van mostrar que la tolerància a l'exercici submàxim (avaluada amb la 6MWT) era, junt a la puntuació dels subqüestionari de "functional activities" del qüestionari "functional status scale", el millor factor per a predir la supervivència. Per a ambdues variables la mesura després del programa de RR podia predir millor la supervivència que l'obtinguda abans de la teràpia. En un altre estudi, Gerardi et al.²⁰⁷, també amb un seguiment de tres anys en 158 pacients amb patologia respiratòria crònica, 87% dels quals tenien una MPOC, i que van entrar en un programa de RR, van detectar igualment que la prova dels 12 minuts de la marxa després del programa de RR podia predir millor la supervivència que la prova feta abans del programa. Els resultats d'aquests dos treballs han de ser

avaluats amb molta precaució tenint en compte que és lògic que sigui millor el valor després d'un programa, ja que aquesta segona avaluació està més a prop de l'esdeveniment final, la mort. En cap dels dos estudis s'ha avaluat la capacitat per a fer un exercici màxim.

Amb relació a les variables que poden predir l'evolució de la malaltia, la tolerància a l'exercici màxim és la que, en el nostre estudi, i en introduir les variables en una anàlisi multivariant amb riscos proporcionals de Cox, ha demostrat tenir un major pes en el pronòstic de la malaltia.

Són molts els estudis que han analitzat els factors relacionats amb la supervivència en la MPOC, però són pocs els que han avaluat la tolerància a l'exercici màxim. En un estudi recent, Oga et al.¹⁴⁹ van fer un seguiment de cinc anys en un grup de 144 pacients amb MPOC i també van detectar que la variable que millor podia predir la supervivència d'aquests pacients era el $\dot{V}O_2\text{max}$ en la prova d'esforç màxim independentment del grau d'obstrucció i l'edat. En aquest treball no es reflecteix si s'ha avaluat altres variables de la prova d'esforç màxim; es considera que el $\dot{V}O_2\text{max}$ és la principal mesura de la capacitat d'exercici màxim. En el nostre estudi, no sols la $\dot{V}O_2\text{max}$, sinó també la W_{max} i la $\dot{V}E_{\text{max}}$ han resultat ser pràcticament equiparables a l'hora de predir el pronòstic vital de la malaltia. Per una banda, podem considerar la MPOC com una malaltia amb afectació multisistèmica⁵, per l'altra la tolerància a l'exercici màxim depèn de molts factors que poden estar alterats i alhora influir sobre la supervivència en aquests malalts: l'edat, el grau d'obstrucció, la resposta cardiovascular, l'estat nutricional⁸⁷, les característiques del múscul^{91;104;105} i, en definitiva, el grau de reserva funcional de l'individu. La integració de tots aquests factors determinarà una resposta o tolerància determinada a l'exercici màxim i, recíprocament, aquesta tolerància a l'exercici màxim podrà ser un indicador de l'estat global de salut de l'individu i per tant, sembla lògic que sigui capaç de predir la supervivència.

La taula 5.5 mostra els resultats dels diferents estudis pel que fa a la relació entre les proves d'esforç màxim i submàxim (6MWT) i la supervivència.

VAR.	Autor	T	An	N	*RR	CI al 95% del *RR		p	$\bar{X} \pm SD$ (Var)
						Inferior	Superior		
12MWT	Gerardi ²⁰⁷ Pre-OPR	3,3± 1,4 a	U	127				0,043	659±223 (m)
12MWT	Gerardi ²⁰⁷ Post-OPR	3,3± 1,4 a	U	122				0,0087	773±230 (m)
6MWT	Bowen ²⁰⁸ Post-OPR	3 a	U	149	0,89 (100 peus)			0,002	970±510 (peus)
6MWT	Solanes	7 a	U	60	0,995	0,988	1,002	0,133	306±57 (m)
EMAX $\dot{V}O_2\max$	Oga ¹⁴⁹	5 a	U	150	0,994	0,992	0,996	<0,0001	833±265 (ml/min)
EMAX Wmax	Solanes	7 a	U	60	0,998	0,996	0,999	<0,001	525±168 (Kpm/min)

Taula 5.5 Comparació entre els diferents estudis pel que fa a les variables de proves d'esforç màxim i submàxim com a factor predictor de supervivència en la malaltia pulmonar obstructiva crònica.

Abreviatures: T = temps de seguiment, An = tipus d'anàlisi, N = nombre de pacients seguits, *RR = risc relatiu, CI al 95% = interval de confiança al 95%, p = significació estadística, $\bar{X} \pm SD$ = mitjana \pm desviació estàndard, Var = variable, 12MWT = prova dels 12 minuts de la marxa, 6MWT = prova dels 6 minuts de la marxa, Emax = prova d'esforç màxim (de laboratori), U = anàlisi univariant (regressió de Cox), $\dot{V}O_2\max$ = Consum d'oxigen màxim, Wmax = Càrrega màxima.

5.2.6 Qualitat de vida relacionada amb la salut

La supervivència en la MPOC no l'hem pogut relacionar amb la QVRS, com a mínim a partir del qüestionari que hem utilitzat amb aquesta finalitat. El CRQ no sembla un qüestionari prou sensible per a predir la supervivència. Altres qüestionaris com el SGRQ o el qüestionari de problemes respiratoris han demostrat ser millors per predir la supervivència que el CRQ en altres estudis¹⁴⁹. De totes maneres, sembla que l'àrea de dispnea del CRQ és la que millor s'ha relacionat, d'aquest qüestionari, amb la supervivència¹⁴⁹. Domingo-Salvany et al.¹³⁶ no van trobar cap associació entre el component mental del SF-36 i sí amb el component físic d'aquest qüestionari. En aquest estudi, el SGRQ també va resultar ser estadísticament significatiu. Nishimura et al.¹⁴⁴ van trobar que la dispnea mesurada amb l'escala de cinc punts modificada, desenvolupada per Fletcher, podia predir millor la supervivència ($p < 0,001$), fins i tot més que el propi estadi de la malaltia ($p = 0,08$).

Així doncs, i vist de forma retrospectiva, en el nostre estudi no es va utilitzar el qüestionari més adient per tal de detectar aquesta relació amb la supervivència. Probablement es tracta d'un bon qüestionari per detectar QVRS però no quantitat de vida.

La taula 5.6 mostra els resultats dels diferents estudis pel que fa a la relació entre la QVRS mesurada amb diferents qüestionaris o escales i la supervivència.

ESCALA/ QÜESTIONARI	Autor	T	An	N	*RR	CI al 95% del *RR		p	$\bar{X} \pm SD$ (Var)
						Inferior	Superior		
Fletcher (III-V)	Nishimura ¹⁴⁴	5 a	U	183				0,001	2,8±0,8
* SF36 (físic)	Domingo-Salvany ¹³⁶	4,8 a	D					0,006	
*SF 26 (psíquic)	Domingo-Salvany ¹³⁶	4,8 a	D					0,78	
Dispnea (VAS)	Domingo-Salvany ¹³⁶	4,8 a	D					0,033	
SGRQ	Domingo-Salvany ¹³⁶	4,8 a	D					<0,001	
	Oga ¹⁴⁹	5 a	U	150	1,033	1,012	1,055	0,0017	
BPQ	Oga ¹⁴⁹	5 a	U	150	1,035	1,011	1,059	0,0044	
CRQ (dis) 5-35	Oga ¹⁴⁹	5 a	U	150	0,921	0,869	0,975	0,0047	26±6
CRQ (dis) 1-7	Solanes	7 a	U	60	0,872	0,603	1,259	0,464	3±1
CRQ (fat) 4-28	Oga ¹⁴⁹	5 a	U	150	0,961	0,901	1,025	0,23	20±5
CRQ (fat) 1-7	Solanes	7 a	U	60	0,888	0,648	1,218	0,461	4±1
CRQ(emo) 7-49	Oga ¹⁴⁹	5 a	U	150	0,997	0,948	1,049	0,92	40±7
CRQ (emo) 1-7	Solanes	7 a	U	60	1,03	0,758	1,401	0,848	5±1
CRQ (c.m) 4- 28	Oga ¹⁴⁹	5 a	U	150	0,980	0,906	1,059	0,6	22±4
CRQ (c.m) 1-7	Solanes	7 a	U	60	0,957	0,756	1,211	0,711	5±2
CRQ (tot) 20-140	Oga ¹⁴⁹	5 a	U	150	0,987	0,969	1,005	0,17	108±18
CRQ (tot) 4-28	Solanes	7 a	U	60	0,973	0,880	1,077	0,599	18±4

Taula 5.6 Comparació entre els diferents estudis pel que fa a la variable qualitat de vida relacionada amb la salut, amb les escales o qüestionaris utilitzats en els diferents estudis, com a factor predictor de supervivència en la malaltia pulmonar obstructiva crònica.

Abreviatures: T = temps de seguiment, An = tipus d'anàlisi, N = nombre de pacients seguits, *RR = risc relatiu, CI al 95% = interval de confiança al 95%, p = significació estadística, $\bar{X} \pm SD$ = mitjana \pm desviació estàndard en la puntuació del qüestionari, Var = variable, VAS = escala analogicavisual, SGRQ = Qüestionari Respiratori Sant George, BPQ = *Breathing Problems Questionnaire*, CRQ = Qüestionari de la Malaltia Respiratòria Crònica, dis = àrea dispnea, fat = àrea faiga, emo = àrea emocional, c.m = àrea de control de la malaltia, a = anys, U = univariant (regressió de Cox), D = diferències entre vius i morts.

5.2.7 Conclusions

En conclusió, podem dir que la RR no millora la supervivència del malalt amb MPOC, després d'un programa limitat en el temps, i que la capacitat d'exercici màxim, avaluada amb qualsevol dels seus paràmetres, és la que ens podrà predir millor la supervivència d'aquests pacients, independentment de la causa de mort. Així doncs,

hauríem de plantejar-nos, per una banda, l'avaluació de programes continuats de RR, i analitzar-ne l'efecte sobre la supervivència i, per l'altra la realització d'una prova d'esforç màxim amb la finalitat de poder fer un pronòstic més precís pel que fa a la supervivència.

5.3 Efectes de la RR sobre les variables

La RR ha demostrat millorar la QVRS i la capacitat per a realitzar les AVD, però la persistència en el temps d'aquests efectes obtinguts ha estat escassament estudiat.

Els nostres resultats mostren no sols una millora en aquests paràmetres de QVRS i de la capacitat per a realitzar les activitats en la vida diària, mesurada amb la 6MWT, sinó també una millora en la tolerància a l'exercici màxim. El que no hem demostrat és una millora en les proves de funció pulmonar, a excepció d'un increment estadísticament significatiu en la TLC.

Probablement hi ha una sèrie de factors que fan que els efectes d'un programa de RR es mantinguin durant més o menys temps. Factors individuals, d'emplaçament, característiques del propi programa, el manteniment posterior, etc. Guyatt et al.²¹⁶ van entrar en un programa de RR, de quatre a sis setmanes de durada, a 31 pacients. D'aquests, 24 van obtenir una millora tant en el CRQ com en la 6MWT. Aquests efectes sols es van mantenir en 11 dels pacients al cap de sis mesos. Stribjos et al.²¹⁷ van comparar els efectes d'un programa de RR fet a l'hospital amb un programa fet al domicili i, si bé els dos obtenien uns resultats similars al finalitzar el programa, els pacients que havien fet la RR al domicili mantenien els efectes durant més temps.

5.3.1 Proves funcionals respiratòries

En aquest estudi, la RR no ha demostrat millorar la majoria de proves funcionals respiratòries. No hem detectat canvis significatius en el FVC postbroncodilatador (FVC_{pbd}), FEV_{1pbd}, RV, Kco, PaO₂, PCO₂, P_Imax, P_Emax ni VVM. En canvi, sí que hem detectat un increment en la TLC. Aquesta millora s'evidencia de forma puntual al finalitzar el programa i ja no es detecta el segon any. Aquesta troballa aïllada en les proves de funció pulmonar és difícil d'explicar, ja que no es detecten diferències estadísticament significatives ni en la FVC_{pbd} ni en el RV. En una anàlisi a dos anys que es va fer sobre aquest grup de malalts⁴⁹, en la qual es va analitzar el FVC basal en lloc de la FVC_{pbd}, sí que es va detectar un increment significatiu de la FVC basal al finalitzar el programa, en el GR respecte al GC, efecte que es va perdre molt ràpidament. Una possibilitat que podria explicar aquesta millora en els volums pulmonars és que, amb l'entrenament de la respiració, s'aconsegueixi una major flexibilitat de la caixa toràcica i una millora en la força dels músculs respiratoris (tant inspiratoris com espiratoris). Una segona explicació és que hem analitzat deu variables i que, per tant, la probabilitat de trobar una diferència significativa en una d'elles augmenta i, per consegüent, i aplicant les correccions de Bonferroni de nou, hem de considerar significatiu si detectem un error de tipus alfa inferior a 0,005, que s'obté de dividir l'error alfa de 0,05 entre deu, que són les variables

analitzades. Si considerem aquest nou error de tipus alfa tampoc es detecten diferències estadísticament significatives entre grups en aquesta variable.

Si bé molts estudis⁵¹, una metaanàlisi⁵⁰ i les normatives⁵² no han observat i deixen ben clar que després d'un programa de RR no s'observen canvis en la mesura de les proves de funció pulmonar, n'hi ha d'altres que sí detecten certa millora en algunes d'aquestes variables. O'Donnell et al.¹⁸⁸ van detectar un increment de la IC en els individus que havien fet entrenament respecte al grup control, i ho van atribuir a una probable millora de la musculatura inspiratòria. Com que la TLC no s'havia modificat, l'increment en la IC podia reflectir un descens en el volum residual. Aquesta disminució de l'atrapament d'aire es pot relacionar amb una millora modesta en els fluxos dinàmics, que explicaria, parcialment la millora d'un 7% en el FEV₁. La millora en aquesta variable, sobretot es va atribuir, però, a una millor utilització del tractament mèdic i, concretament, del broncodilatador.

En un estudi fet per Casaburi et al.²¹⁸, també es va demostrar cert increment del FEV₁ després d'un programa de RR. Aquest increment va ser estadísticament significatiu però clínicament no rellevant. A més a més, es tractava d'un estudi sense grup control i es van observar els canvis abans i després d'un programa en els mateixos individus. Van atribuir aquesta millora del FEV₁ a una millor utilització dels broncodilatadors, gràcies a les sessions d'educació i no al programa d'entrenament en si mateix. Puente-Maestu et al.¹⁹⁵ també van detectar aquest increment del FEV₁ en dos grups de pacients amb MPOC que van entrar en un programa de RR (un dels grups supervisat i l'altre automonitoritzat).

La majoria d'estudis, doncs, han fet servir el FEV₁ basal, en lloc del postbroncodilatador, per avaluar els canvis després d'un programa de RR i això fa que la millora en el FEV₁ detectada pugui ser atribuïda, en la majoria dels casos, a un millor compliment i una optimització en el tractament mèdic. En el nostre cas hem utilitzat els paràmetres espiromètrics postbroncodilatador, per tal d'evitar al màxim que la millora pogués ser atribuïda a aquest fet. Així doncs, en el nostre estudi no hem detectat diferències amb relació al FEV₁pbid abans i després del programa.

Pel que fa a la mesura de les pressions respiratòries, detectem una millora al llarg del temps en ambdós grups en el primer any respecte al basal. Pel que fa a la PEM, s'estabilitza el segon any i, pel que fa a la PIM, no aconsegueix aquest sostre fins el tercer any. Probablement, en la mesura d'aquestes variables, hi intervingui un component d'aprenentatge a mesura que es repeteix la prova, ja que s'incrementa en la mateixa mesura en ambdós grups. Hem de tenir en compte, a més, que aquests malalts no havien fet prèviament aquestes mesures de les pressions respiratòries, ja que no es fan de rutina en aquests malalts. En l'estudi de Puente-Maestu et al.¹⁹⁵, també es va detectar una

millora de les pressions respiratòries, tant en el grup supervisat com en l'automonitoritzat. Els autors van atribuir aquest efecte al propi entrenament. En aquest cas, però, no hi havia un grup control per veure si al repetir les mesures també s'observava un increment en aquestes variables que, aleshores, es podria atribuir a un aprenentatge en la realització de la mesura de les pressions.

Pel que fa a la resta de variables, de difusió i gasos arterials (PaO_2 i PaCO_2), no hem trobat estudis que demostrin que la RR sigui capaç de millorar-les. En el nostre estudi, no hem trobat tampoc diferències entre el GR i el GC en aquestes variables.

La taula 5.7 mostra els efectes observats sobre alguna de les variables de funció pulmonar en els diferents estudis.

	Comp.	N	Variables	Efectes	Mant. efectes	Atribució
O'Donnell ¹⁸⁸	GC/GR	30/30	FEV ₁	post-R	no aval	millor broncodilatació
			IC	post-R	no aval	$\Delta \uparrow$ força músculs inspiratoris
Casaburi ²¹⁸	PreR/postR	25	FEV ₁	post-R	no aval	millor broncodilatació
Foglio ¹⁸⁹	preR/postR	26	PI _{max} PE _{max}	post-R	no a 1 any post-R	Entrenament d'ES
Puente-Maestu ¹⁹⁵	S/AM	21/20	FEV ₁ (2 grups)	post-R	no aval	millor broncodilatació
			PI _{max} PE _{max} (2 grups)	post-R	no aval	Entrenament de grups musculars
Solanes	GC/GR	30/30	TLC	post-R	no a 1 any post-R	$\Delta \uparrow$ força músculs inspiratoris

Taula 5.7 Efecte de la RR sobre les variables de funció pulmonar. Troballes dels diferents estudis. Abreviatures: RR = rehabilitació respiratòria, comp. = grups comparats, N = nombre d'individus de l'estudi, Mant = manteniment, GC = grup control, GR = grup rehabilitació, preR = previ a la RR, postR = posterior a la RR, S = supervisat, AM = automonitoritzat, FEV₁ = volum espirat en el primer segon, IC = capacitat inspiratòria, PI_{max} = pressió inspiratòria màxima, PE_{max} = pressió espiratòria màxima, TLC = capacitat pulmonar total, post-R = just al finalitzar el programa de RR, no aval = no avaluacions posteriors, ES = extremitats superiors

5.3.2 Tolerància a l'esforç màxim

Pel que fa a la prova d'esforç màxim, sols detectem diferències entre els dos grups just al finalitzar l'any de programa. A partir d'aquest punt, detectem una progressiva davallada en aquesta prova en ambdós grups que s'acaben equiparant. Així doncs, sols detectem diferències mentre els malalts estan en el programa de RR, però aquests efectes es perden ràpidament al finalitzar-lo.

Wijkstra et al.²⁰¹, van detectar un increment del 10% en la W_{max} i un increment significatiu en el $\dot{V}\text{O}_2\text{max}$ en la prova d'esforç màxima en el grup que va fer RR i d'un

descens del 9% en el $\dot{V}O_2$ max en el grup control just al finalitzar el programa (dotze setmanes). No van avaluar, però, el comportament en aquesta variable al llarg del temps. Maltais et al.¹⁷⁰ també van detectar una millora en la Wmax i en el $\dot{V}O_2$ max en la prova d'esforç màxim després d'un programa d'entrenament al 80% de la Wmax. Aquest estudi, però, no té un grup control, ja que van comparar la situació basal amb la de després de la RR i tampoc van fer un seguiment posterior.

Si bé Lake et al.²¹⁹ van detectar una millora significativa en la 6MWT en el grup que havia fet entrenament d'EI i el que combinava entrenament d'EI i ES, no van detectar una millora en la prova d'esforç màxim. En aquest treball, però, els exercicis d'entrenament d'EI no eren d'elevada intensitat i consistien en exercicis d'escalfament (deu minuts), de caminar (vint minuts) i finalment de refredament (deu minuts), tres vegades a la setmana durant vuit setmanes. És lògic, doncs, que, si no hi havia hagut un entrenament màxim o d'elevada intensitat, no s'obtingués una millora en la prova d'esforç màxim.

Strijbos et al.²²⁰ van avaluar la dispnea en la prova d'esforç màxima abans i després d'un programa de dotze setmanes de RR. Van veure que hi havia una millora en la percepció de la dispnea i del dolor a EI per una determinada càrrega.

Wedzicha et al.¹⁹² van mirar els efectes de la RR sobre dos grups de pacients amb MPOC que van agrupar segons el grau de dispnea -moderada (MRC=3 o 4) i intensa (MRC=5)- i van aleatoritzar-los en dos subgrups cadascun d'ells: grup control i grup rehabilitació. Van observar que, després de fer un programa de RR, els únics que milloraven en la tolerància a l'esforç màxim mesurada amb la SWT eren els del subgrup de malalts que tenien un grau moderat de dispnea i entraven a fer el programa de RR, els altres tres grups (MRC=3 o 4 control i MRC=5 control o RR) no van mostrar cap millora. Hem de tenir en compte, però, que ateses les característiques dels malalts, els dos grups no van dur a terme el mateix tipus d'entrenament i això pot justificar-ne les diferències en funció del grau de dispnea.

Un grup que sí ha avaluat els efectes a llarg termini sobre l'esforç màxim després de finalitzar el programa és el de Ries et al.⁵¹ i, a l'igual que el nostre, van trobar una major tolerància a l'exercici màxim després d'un programa de RR. Aquests efectes també es van mantenir durant el primer any i després es van perdre ràpidament.

La taula 5.8 mostra els resultats obtinguts en els diferents treballs pel que fa a la tolerància a l'exercici màxim, ja sigui avaluat amb el treball màxim com amb els símptomes durant aquesta prova.

	Comp.	N	PROVA	Variables	Efectes	Mant. efectes	Avaluació feta fins
Strijbos ²²⁰	GC/GR	15/30	EMAX	dispnea (Borg)	post-R (GR)	no aval	post-R
Lake ²¹⁹	GC/EI/ EI+ES/ES	8/7/ 7/6	EMAX	Wmax	no efectes	no aval	post-R
Wijkstra ²⁰¹	GC/GR	28/15	EMAX	Wmax	post-R (GR)	no aval	post-R
Ries ⁵¹	GC/GR	62/57	EMAX	Wmax	post-R (GR)	no post	5 a post-R
Maltais ¹⁷⁰	preR/ postR	42	EMAX	Wmax	post-R (postR)	no aval	post-R
Wedzicha ¹⁹²	MRC=3/4 GC/GR	27/29	SWT	metres	post-R (GR)	no aval	post-R
	MRC=5 GC/GR	28/26	SWT	metres	no efectes	no aval	post-R
Solanes	GC/GR	30/30	EMAX	Wmax	post-R (GR)	no post	6 a post-R

Taula 5.8 Efecte de la RR sobre la tolerància a l'exercici màxim. Troballes dels diferents estudis.

Abreviatures: RR = rehabilitació respiratòria, comp. = grups comparats, N = nombre d'individus de l'estudi, Mant = manteniment, GC = grup control, GR = grup rehabilitació, EI = extremitats inferiors, ES = extremitats superiors, preR = previ a la RR, postR = posterior a la RR, EMAX = prova d'esforç màxim (de laboratori), SWT = Prova de la marxa en vaivé (*Shuttle-walking test*), Wmax = treball màxim, post-R = just al finalitzar el programa de RR, no post = no efecte posterior, no aval = no avaluacions posteriors, a = any.

5.3.3 Tolerància a l'esforç submàxim

Com ja s'ha dit, la RR ha demostrat millorar la capacitat per a realitzar les AVD, habitualment mesurada amb una prova de temps predeterminat de la marxa (6-12 minuts) o bé amb una prova de resistència amb una cinta corredora (a un tant per cent del que s'ha assolit a la prova d'esforç màxima). La majoria d'aquests estudis avaluen els efectes un cop finalitzat el programa^{196;201;219;221}, comparant la situació basal amb la obtinguda al finalitzar el programa de RR, i detecten una millora en aquestes proves del grup que ha fet entrenament muscular, sobretot de músculs d'EI²¹⁹, respecte al grup control o els que han fet entrenament d'altres grups musculars de forma aïllada.

En la 6MWT, el primer que es detecta, en el nostre estudi, és que en cap dels dos grups s'observa una davallada al llarg dels set anys i això pot estar influït per dos factors. Per una banda, els malalts que han fet les darreres avaluacions són els que estan vius i, per tant, són els que probablement estaven millor i eren més estables ja a l'inici. D'altra banda, s'ha de tenir en compte que, tot i que a la prova basal es va encoratjar als malalts per obtenir el millor resultat, aquesta prova sols es va fer una vegada i podia haver-hi hagut un factor d'aprenentatge²²² a l'hora de realitzar la prova. La primera normativa per estandarditzar aquesta prova és recent¹¹⁴ i estableix que de forma basal sol ser suficient fer dues vegades la prova dins una mateixa setmana per aconseguir el *plateau* i que, en cas que no s'aconsegueixi, s'ha de repetir la prova. D'altres estudis suggereixen que s'ha

de fer un mínim de tres vegades^{112:223}, i que és necessari un grup control per diferenciar els efectes de l'aprenentatge de la millora funcional obtinguda pel pacient.

Tenint en compte que hem comparat dos grups en què la prova es va fer de la mateixa manera, les diferències trobades entre ells, doncs, serien justificables per la diferència entre els grups, que en aquest cas és el fet d'haver participat o no en un programa de RR. En el nostre cas, hem detectat diferències de fins a cinc anys en la 6MWT entre grups. S'ha de tenir present, però, que el nombre d'individus analitzats a cinc anys és molt reduït (8 per grup), que es tracta dels individus que estan vius i que, per tant, sembla que probablement estaven millor i no serien una mostra representativa de tot el grup. En l'anàlisi de fins a tres anys, els grups analitzats ja tenen una grandària més important (13 GC i 19 GR) i en aquest punt trobem diferències estadísticament significatives que a més són clínicament rellevants (87 m) entre grups. La mostra ja seria suficient per dir que hi ha diferències entre els que van fer RR i el grup control, com a mínim fins als tres anys, sense poder anar més enllà en les nostres conclusions.

En la metaanàlisi de Lacasse et al.⁵⁰ es va avaluar en 11 estudis aquesta variable (6MWT), com a variable de capacitat funcional per a fer exercici. Es va considerar un canvi clínicament rellevant una diferència de 50 metres en la prova. Van trobar que els programes de RR de més de sis mesos de durada la diferència entre el grup que havia entrat en el programa i el grup control era entorn de 93,8 metres i en els que la durada era inferior a aquest període la diferència era de 39,2 metres. La diferència entre aquests dos tipus de programes era estadísticament significativa ($p=0,0004$). Aquesta metaanàlisi avalua sols els efectes obtinguts després del programa i no pas a llarg terme.

Lake et al.²¹⁹ en un estudi de vuit setmanes van detectar un millora significativa en la 6MWT pel grup que havia fet entrenament d'EI ($p<0,005$) o combinat EI més ES ($p<0,003$), però no en el que sols va fer un entrenament d'ES ni pel grup control.

McGavin et al.¹¹⁰ van trobar una millora en la prova dels 12 minuts de la marxa en el grup que havia fet entrenament respecte el GC al finalitzar el programa de tres mesos de durada, posteriorment, però, no es van fer més avaluacions. En canvi, Weiner et al.²²⁴ després d'un programa de 6 mesos de durada no van trobar diferències entre el GC i el GR en aquesta prova, però sí que en van trobar si la tolerància a l'exercici submàxim es mesurava amb una cinta corredora.

En un estudi de Goldstein et al.²⁰⁰, inclòs en la metaanàlisi de Lacasse et al.⁵⁰, també van avaluar la tolerància a l'exercici submàxim, entre un GC i un GR, amb una 6MWT i amb una cinta corredora. Els pacients del GR havien fet un programa de RR de vuit setmanes a l'hospital i setze setmanes al domicili. En la 6MWT van trobar diferències significatives a les vint-i-quatre setmanes de 37,9 metres a favor del grup que havia fet la

rehabilitació ($p=0,0067$) (diferència estadísticament significativa però clínicament no rellevant) i de 4,7 minuts més en la prova d'esforç submàxim ($p=0,0005$). No es va fer, però, un seguiment a més llarg termini i, per tant, no sabem fins a quan es van mantenir els beneficis inicialment obtinguts.

Els treballs comentats fins ara^{50;110;200;224} van avaluar els efectes immediats un cop finalitzat el programa i no es va fer un seguiment més enllà d'aquest període. Són pocs els estudis que hagin fet un seguiment a més llarg terme i sols el de Ries et al.⁵¹ va fer un seguiment de fins a 3 anys, des de l'inici del programa. En aquest estudi es van aleatoritzar els pacients en dos grups, un grup que sols va rebre educació i un que va entrar en un programa de RR durant vuit setmanes. En aquest estudi es va fer un seguiment de fins a sis anys per a l'anàlisi de supervivència, però els canvis en les variables es van avaluar fins a tres anys, ja que, des dels dos anys, no van trobar diferències estadísticament significatives entre ambdós grups (grup rehabilitació *versus* grup educació) en cap de les variables. En aquest estudi, la prova d'esforç submàxim es va fer amb una cinta corredora en funció de la Wmax feta en la prova d'esforç màxim. En aquesta variable, les diferències entre ambdós grups es van observar fins a dotze mesos, i posteriorment es van perdre els efectes. No es va fer, però, una prova de la marxa.

Foglio et al.¹⁸⁹ van fer un seguiment de fins a dos anys, des de l'inici del programa, amb un grup de 26 malalts amb MPOC que van entrar en un programa de RR i van comparar la situació basal amb les avaluacions fetes al finalitzar el programa (un any respecte al basal) i un any després de finalitzar el programa (dos anys respecte al basal). Tant els malalts amb MPOC com els que eren asmàtics van millorar la 6MWT un cop finalitzat el programa, però, l'efecte es va perdre i ja no es va evidenciar l'any següent.

Strijbos et al.²¹⁷ van comparar un GC, un que va fer la RR al domicili i un que va fer la RR a l'hospital. Pels dos grups que van fer la rehabilitació hi va haver una millora en la prova dels quatre minuts de la marxa a diferència del grup control. El grup que havia fet la RR al domicili va mantenir els efectes durant 15 mesos un cop finalitzat el programa mentre que el grup que l'havia fet a l'hospital van mantenir els efectes fins a 3 mesos un cop finalitzat el programa. Aquest manteniment més perllongat en el grup del domicili es justifica perquè el seguiment d'aquest grup va ser molt intens (similar al de la RR a l'hospital) i un cop finalitzat el programa els pacients estaven més acostumats a fer l'entrenament al domicili cosa que el grup que havia fet l'entrenament a l'hospital no tenia el costum de fer. No es van fer més avaluacions un cop finalitzats els 15 mesos després del programa.

La taula 5.9 mostra els resultats obtinguts en els diferents treballs pel que fa a tolerància a l'exercici submàxim, ja sigui amb una prova predeterminada de temps de la marxa com amb una prova de resistència amb una cinta corredora.

	Comp.	N	PROVA	Variables	Efectes	Mant. efectes	Avaluació feta fins
McGavin ¹¹⁰	GC/GR	12/12	12MWT	metres	post-R (GR)	no aval	post-R
Lake ²¹⁹	GC/EI/ EI+ES/ES	8/7/ 7/6	6MWT	metres	post-R (EI/EI+ES)	no aval	post-R
Weiner ²²⁴	GC/GR	12/12	12MWT	metres	no efectes	no aval	post-R
	GC/GR	12/12	cinta corredora	minuts	post-R (GR)	no aval	post-R
Goldstein ²⁰⁰	GC/GR	44/45	6MWT	metres	post-R (GR)	no aval	post-R
			Cinta corredora	minuts	post-R (GR)	no aval	post-R
Ries ⁵¹	GC/GR	62/57	cinta corredora	minuts	post-R (GR)	no post	2 a post-R
Sribjos ²¹⁷	GC/RD/RH	15/15/ 15	4MWT	metres	post-R (RD/RH)	6m RD 18mRH	15 m post-R
Lacasse ⁵⁰	11 estudis GC/GR	413	6MWT	metres	post-R	no aval	post-R
Foglio ¹⁸⁹	preR/ postR	26	6MWT	metres	post-R (post-R)	1 a post-R	1 a post-R
Solanes	GC/GR	30/30	6MWT	metres	post-R (GR)	5 a	6 a post-R

Taula 5.9 Efecte de la RR sobre la tolerància a l'exercici submàxim. Troballes dels diferents estudis. Abreviatures: RR = rehabilitació respiratòria, comp. = grups comparats, N = nombre d'individus de l'estudi, Mant = manteniment, GC = grup control, GR = grup rehabilitació, EI = extremitats inferiors, ES = extremitats superiors, RD = rehabilitació al domicili, RH = rehabilitació a l'hospital, preR = previ a la RR, postR = posterior a la RR, 6MWT = prova dels 6 minuts de la marxa, 12MWT = prova dels 12 minuts de la marxa, 4MWT = prova dels 4 minuts de la marxa, post-R = just al finalitzar el programa de RR, no aval = no avaluacions posteriors, m = mesos, a = anys.

5.3.4 Diferències entre efectes sobre exercici màxim i submàxim

Així doncs, la majoria d'estudis, en què el grup que entra en un programa de RR fa un entrenament d'una certa intensitat detecten una millora tant en l'exercici màxim com submàxim i sembla que els efectes sobre l'exercici màxim es perden més ràpidament que sobre l'exercici submàxim. Això és lògic si tenim en compte dos aspectes. D'una banda, per dur a terme les AVD constantment estem fent exercicis submàxims (anar a comprar, pujar escales, sortir a caminar pel carrer...) i el grup que va fer RR, que també va millorar de forma global en la QVRS i, més concretament, en l'àrea de dispnea, va poder mantenir

durant més temps un nivell d'activitat física superior per a les AVD, comparat amb el GC, aconseguint fer, d'aquesta manera, un manteniment d'entrenament submàxim. D'altra banda l'exercici màxim depèn tant de la força com de la resistència del múscul i l'exercici submàxim de la resistència. Els canvis en la força obtinguts amb l'entrenament muscular depenen d'un increment en la síntesi d'unitats contràctils mentre que els canvis en la resistència depenen, sobretot, d'una millora del sistema oxidatiu (increment de capil·lars, nombre de mitocondries i enzims oxidatius a nivell d'aquestes). Probablement al deixar d'entrenar es perden més ràpidament les unitats contràctils que el sistema oxidatiu ja que, com que l'exercici submàxim es fa servir de forma constant, amb major o menor intensitat, en les AVD, aquests efectes es mantenen a nivell del múscul durant més temps. Aquest manteniment durant més temps de l'efecte sobre l'exercici submàxim respecte el màxim és, de fet, el que interessa. La RR no pretén aconseguir que facin grans esforços, sinó que puguin mantenir una activitat suficient en les AVD per aconseguir la màxima autonomia i independència possible.

5.3.5 Qualitat de vida relacionada amb la salut

L'altra variable que ha demostrat millorar amb programes d'entrenament muscular, com ja s'ha dit, és la QVRS i, sobretot, la dispnea.

En el nostre treball detectem una millora en les quatre àrees i en la puntuació total del qüestionari de QVRS, el CRQ. Aquesta millora no es manté durant el mateix temps per a cada una de les àrees. L'àrea que manté durant més temps aquest efecte és la de dispnea, detectant-se una millora del GR respecte al GC de fins a un màxim de tres anys. Pel que fa a l'àrea de fatiga i la puntuació total del qüestionari s'ha observat diferències entre grups fins a un màxim de dos anys i per les àrees emocional i de control de la malaltia sols s'observen durant el primer any, l'efecte sobre aquestes dues darreres variables es perd al deixar el programa.

La dispnea es produeix quan hi ha una excessiva presa de consciència que respirem i això depèn de l'equilibri que es manté entre la demanda de l'organisme i la capacitat dels sistemes que intervenen en l'intercanvi de gasos (sistema respiratori, cardiològic, hematològic i neuromuscular) per respondre a aquesta demanda. De manera que els estímuls produïts per una excessiva demanda de l'organisme o per una disminució de la capacitat dels sistemes responsables de l'intercanvi de gasos s'integren a nivell del sistema nerviós central i són els responsables de la sensació de dispnea

Aquests malalts tenen alterat sobretot el sistema cardiorespiratori i muscular, aquest darrer per una sèrie de factors que agredeixen el múscul: la immobilització, la hipoxèmia, les teràpies amb corticosteroides i les citoquines inflamatòries alliberades pel

pulmó patològic. Amb els programes de RR poc podrem millorar la funció cardiorespiratòria (tot i que hem vist que alguns estudis han demostrat una certa millora per bé que escassa), però amb l'entrenament podrem col·locar el múscul en una situació més òptima amb una millora del sistema oxidatiu i, per tant afavorir el treball aerobi amb la consegüent disminució de la demanda energètica que comportarà una disminució de la demanda de l'organisme per a un determinat nivell d'exercici de manera que podrem millorar la dispnea. Les altres tres àrees (fatiga, emocional i control de la malaltia) depenen alhora d'altres factors psicològics i emocionals a l'hora d'afrontar la malaltia i la invalidesa que suposa. Durant el programa de RR, les fisioterapeutes també intervenen en aquest aspecte més emocional de la malaltia i, a més, els malalts comparteixen les seves angoixes i experiències amb la resta de companys del grup que estan en una situació, des del punt de vista mèdic, similar a la seva. Al finalitzar el programa perden aquest contacte i aquest suport des del punt de vista psicològic i això pot fer que tornin ràpidament a la seva situació basal.

La majoria d'estudis detecten una millora de la QVRS mesurada amb els diferents qüestionaris, al finalitzar un programa de RR, però com passa amb la resta de paràmetres, són pocs els que avaluen els efectes a llarg termini. Ries et al.⁵¹, però, van utilitzar el qüestionari "*quality of well-being scale*" per estudiar la QVRS i no van detectar diferències entre el grup que va entrar en un programa complet de RR respecte al grup que sols va rebre educació. No obstant això, tot i no obtenir diferències entre grups, van seguir analitzant aquesta variable durant tres anys (des de l'inici del programa), sense detectar-hi, lògicament, diferències entre grups. Un altre estudi que no ha demostrat que la RR millori la QVRS mesurada amb el SGRQ és el de Monnikhof et al.²²⁵, en el qual els autors van comparar un grup control amb un grup que va entrar en un programa en què es va impartir educació i posteriorment es va fer un programa d'exercicis automonitoritzats al domicili.

En l'estudi de Wijkstra et al.²⁰¹, en què es va avaluar la QVRS dels malalts de l'estudi amb el CRQ, es va detectar una millora estadísticament significativa ($p < 0,001$), al finalitzar les dotze setmanes de programa, en cada una de les àrees del qüestionari en el grup rehabilitació, mentre que el grup control no va evidenciar canvis. Els canvis en l'àrea de dispnea, emocional i control de la malaltia van ser, a més, estadísticament diferents entre els dos grups ($p < 0,01$). Una vegada més, aquest estudi no va avaluar fins quan es mantenien aquests efectes.

Goldstein et al., en l'estudi mencionat prèviament²⁰⁰, van avaluar la dispnea i la QVRS amb el CRQ. A les vint-i-quatre setmanes hi havia diferències entre els grups quant a dispnea, àrea emocional, control de la malaltia i puntuació total. Aquest grup de malalts

no es va seguir més enllà d'aquestes vint-i-quatre setmanes i no sabem fins quan es van mantenir aquests efectes.

Reardon et al.²²⁶, en un estudi aleatoritzat amb grup control, van avaluar la dispnea tant durant l'exercici màxim com en situació basal i van trobar una millora en la dispnea en ambdues situacions pel grup que havia fet RR i, en canvi, no van trobar diferències en relació a la Wmax en la prova d'esforç. El seguiment d'aquests malalts sols va ser durant les sis setmanes que va durar el programa.

Pel que fa a la QVRS, també s'ha avaluat programes de manteniment. Vale et al.¹⁹⁷ van avaluar els efectes d'un programa de manteniment (una vegada a la setmana) després d'un programa de sis setmanes d'educació i entrenament muscular, respecte a aquells que havien fet el programa de sis setmanes però no havien seguit un manteniment. Just després de finalitzar el programa van detectar una millora en la distància recorreguda amb la 6MWT i de la QVRS mesurada amb el CRQ. Després del període de seguiment, aquests efectes es perdien parcialment, més pel grup que no havia fet el manteniment, però seguia havent-hi diferències respecte al basal. El problema més gran dels resultats d'aquest estudi, a part del fet que no es van aleatoritzar els dos grups (el malalts decidien si volien seguir o no), és que no queda constància del temps que va passar des que van finalitzar el programa de sis setmanes i es va fer l'avaluació de seguiment.

Hernández et al.⁵³ van comparar un grup de pacients amb MPOC que van fer un programa de RR a domicili durant dotze setmanes respecte a un grup control; van detectar millora del grup que havia fet RR pel que fa a QVRS mesurada amb el CRQ i en la dispnea mesurada amb el BDI. En aquest estudi, de nou, tampoc no es va avaluar fins quant temps es mantenien aquests efectes.

En la metaanàlisi de Lacasse et al.⁵⁰, es va analitzar la QVRS sols de sis estudis, la majoria dels quals van fer servir el qüestionari del CRQ i, tenint en compte que un canvi de 0,5 punts en cada una de les àrees es considerava clínicament rellevant, van detectar canvis en les àrees de dispnea i de control de la malaltia i no en les de fatiga i emocional. De nou, manca el comportament al cap del temps un cop finalitzat el programa.

Alguns estudis sí que han avaluat els efectes al llarg del temps i un cop finalitzat el programa. Ketelars et al.²⁰² van avaluar la QVRS amb el qüestionari SGRQ abans, després i als nou mesos d'un programa de RR, en dos grups de pacients agrupats en funció de la QVRS en situació basal i van concloure que els pacients amb una alteració moderada de la QVRS en situació basal presentaven una millora després d'un programa de RR, seguida d'un important i significatiu deteriorament als nou mesos. En canvi, els pacients que presentaven una alteració important de la QVRS en situació basal, presentaven una

escassa millora de la QVRS i es mantien així als nou mesos. És a dir que la millora o no de la qualitat de vida depenia, en part, de la situació basal de la que es partís.

Finnerty et al.²²⁷, en dos grups de pacients, un dels quals va entrar en un programa d'educació i entrenament i l'altre era grup control, van detectar una millora en la QVRS mesurada amb el SGRQ en el grup intervenció. Les diferències entre els grups es mantien durant vint-i-quatre setmanes (18 setmanes després de finalitzar el programa) i no es van analitzar posteriorment.

En l'estudi de Foglio et al.¹⁸⁹ els efectes sobre la QVRS mesurada amb el SGRQ es van mantenir com a mínim fins als dos anys (un any després de finalitzar el programa) tant en els malalts amb asma com amb MPOC. Posteriorment no es van fer més avaluacions.

	Comp.	N	PROVA	Variables	Efectes	Mant. efectes	Avaluació feta fins
Wijstra ²⁰¹	GC/GR	28/15	CRQ	disp/fat/em/c.m	post-R (GR)	no aval	post-R
Goldstein ²⁰⁰	GC/GR	44/45	CRQ	disp/em/c.m/punt tot	post-R (GR)	no aval	post-R
Reardon ²²⁶	GC/GR			disp basal disp esforç	post-R (GR)	no aval	post-R
Ries ⁵¹	GC/GR	62/57	Quality of well being		No	no post	2 a post-R
Lacasse ⁵⁰	6 estudis		CRQ	dis/fat	post-R (GR)	no aval	post-R
Foglio ¹⁸⁹	preR/postR	26	SGRQ		post-R (postR)	1 a post	1 a post-R
Hernandez ⁵³	GC/GR	20/17	CRQ	disp/fat/em c.m/punt tot	post-R (GR)	no aval	post-R
Finnerty ²²⁷	GC/GR	29/36	SGRQ		post-R (GR)	18 set	18 set post-R
Solanes	GC/GR	30/30	CRQ	disp	post-R (GR)	+2 a post	6 a post-R
				fat/punt tot	post-R (GR)	+1 a post	
				em/c.m	post-R (GR)	no post	

Taula 5.10 Efecte de la RR sobre la qualitat de vida relacionada amb la salut. Troballes dels diferents estudis. Abreviatures: RR = rehabilitació respiratòria, comp. = grups comparats, N = nombre individus de l'estudi, Mant = manteniment, GC = grup control, GR = grup rehabilitació, preR = previ a la RR, postR = posterior a la RR, CRQ = Qüestionari de la Malaltia Respiratòria Crònica, SGRQ = Qüestionari Respiratori Sant George, disp = dispnea, fat = fatiga, em = emocional, c.m = control de la malaltia, punt tot = puntuació total, post-R = just al finalitzar el programa de RR, no post = no efecte posterior, no aval = no avaluacions posteriors, a = anys, set = setmanes.

D'aquests estudis que detecten millora en la QVRS en avaluacions fetes al cap d'un temps de finalitzar el programa, no avaluen fins a quan es mantenen aquests efectes.

La taula 5.10 mostra els resultats obtinguts en els diferents treballs pel que fa a QVRS.

5.3.6 Conclusions

Així doncs, podem dir que la majoria d'estudis no fan un seguiment a llarg termini, però sembla que els canvis produïts després d'un programa d'entrenament, sobre les proves d'esforç o la QVRS, es van perdent amb el temps d'una forma més o menys ràpida en funció de l'individu, de l'aspecte analitzat i, probablement, del contingut, duració i/o manteniment del programa de RR i, més concretament, de l'entrenament muscular realitzat. L'avaluació d'aquests efectes també variarà en funció del tipus de prova o qüestionari utilitzat.

6 CONCLUSIONS

Les conclusions globals del nostre estudi són les següents:

1. El 53% dels pacients amb una MPOC de gravetat moderada a intensa van sobreviure després de set anys de seguiment. La majoria de les causes de mort estaven relacionades amb l'hàbit tabàquic: el 40% com a conseqüència de l'evolució de la pròpia malaltia i el 30% per càncer de pulmó.
2. El fet de participar en un programa de RR de duració limitada i amb un manteniment mínim posterior no va millorar la supervivència.
3. Les variables que millor permetien predir la supervivència foren les obtingudes durant la prova d'esforç màxim ($\dot{V}E_{max}$), l'edat i el grau d'obstrucció bronquial (FEV_1/FVC).
4. La RR permetia millorar la QVRS, així com la tolerància a l'exercici màxim i submàxim. Aquests efectes però, es perdien amb el temps, un cop finalitzat el programa. Els efectes més perdurables foren la millora en la dispnea i la tolerància a l'exercici submàxim. La tolerància a l'exercici màxim només es mantenia mentre durava l'entrenament. Les variables de funció pulmonar pràcticament no es modificaven.
5. Per avaluar el pronòstic vital del malalts amb MPOC seria interessant disposar d'informació obtinguda durant la prova d'esforç màxim.

7 BIBLIOGRAFIA

- (1) World Health Organization. Geneva:World health report. 2000.
<http://www.who.int/whr/2000/en/statistics.htm>
Citació electrònica
- (2) Hurd S. International efforts directed at attacking the problem of COPD. *Chest* 2000; 117(Supl):336S-338S.
- (3) Stang P, Lydick E, Silberman C, Kempel A, Keating ET. The prevalence of COPD: using smoking rates to estimate disease frequency in the general population. *Chest* 2000; 117(Supl):354S-359S.
- (4) Hurd S. The impact of COPD on lung health worldwide: epidemiology and incidence. *Chest* 2000; 117(Supl):1S-4S.
- (5) Agustí AGN, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21:347-360.
- (6) Antonelli Incalzi L, Fuso L, De Rosa M, Forastiere F, Rapiti E, Nardecchia B et al. Co-morbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997; 10:2794-2800.
- (7) Medical Research Council Working Party. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet* 1981;1:681-686.
- (8) Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann Intern Med* 1980; 93:391-398.
- (9) Dubois P, Jamart J, Machiels J, Smeets F, Lulling J. Prognosis of severely hypoxemic patients receiving long-term oxygen therapy. *Chest* 1994;105:469-474.
- (10) Report of the conclusions of CIBA guest symposium:terminology, definitions and classification of chronic obstructive pulmonary emphysema and related conditions. *Thorax* 1959; 14:299.
- (11) The Official Statement of the American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(Supl):S77-S121.
- (12) Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J, Howard P et al. (The European Respiratory Society Task Force) Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD).. *Eur Respir J* 1995; 8:1398-1420.
- (13) The COPD Guidelines Group of the Standards of Care Committee of the BTS. BTS guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997; 52(Supl):S1-S28.

- (14) Pauwels RA, Buist AS, Ma P, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: National Heart, Lung, and Blood Institute and World Health Organization Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD): executive summary. *Respir Care* 2001; 46:798-825.
- (15) Barberá JA, Peces-Barba G, Agusti AGN, Izquierdo JL, Monso E, Montemayor T et al. Guía clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol* 2001; 37:297-316.
- (16) Medical section of the national tuberculosis association. Chronic bronchitis, asthma and pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1962; 85:762-768.
- (17) Hogg JC, Senior RM. Chronic obstructive pulmonary disease - part 2: pathology and biochemistry of emphysema. *Thorax* 2002; 57:830-834.
- (18) Celli BR. Monitoring the progression of chronic obstructive pulmonary disease: time for a new staging system. *Eur Respir J* 1999;122:823-832.
- (19) Pauwels R. COPD: the scope of the problem in Europe. *Chest* 2000; 117(Supl):332S-335S.
- (20) Schau B, Halbert R, Celli BR. Impact of severity on three spirometric definitions of COPD. *Eur Respir J* 2002; 38(Supl):123s.
- (21) Viegi G, Pedreschi M, Pistelli F, Di Pede F, Baldacci S, Carrozzi L et al. Prevalence of airways obstruction in a general population: European Respiratory Society vs American Thoracic Society definition. *Chest* 2000; 117(Supl):339S-345S.
- (22) Celli BR, Halbert RJ, Isonaka S, Schau B. Population impact of different definitions of airway obstruction. *Eur Respir J* 2003; 22:268-273.
- (23) Miravittles M, Sobradillo V, Villasante C, Gabriel R, Masa JF, Jimenez CA et al. Estudio epidemiológico de la EPOC en España (IBERPOC): reclutamiento y trabajo de campo. *Arch Bronconeumol* 1999; 35:152-158.
- (24) Sobradillo V, 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.
- (25) Confronting COPD in North America and Europe. 2001.
<http://www.gsk.com>
Citació electrònica
- (26) Jones PW. Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001; 56:880-887.
- (27) Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1418-1422.
- (28) Redline S. The epidemiology of COPD. In: Cherniack N, editor. *Obstructive pulmonary disease*. Philadelphia: W.B.Saunders company, 1991: 225-234.

- (29) Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000; 343:269-280.
- (30) Langhammer A, Johnsen R, Gulsvik A, Holmen TL, Bjermer L. Sex differences in lung vulnerability to tobacco smoking. *Eur Respir J* 2003; 21:1017-1023.
- (31) Sandford AJ, Weir TD, Pare PD. Genetic risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997; 10:1380-1391.
- (32) Antó JM, Vermeire P, Vestbo J, Sunyer J. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2001; 17:982-994.
- (33) Luisetti M. Medical management of lung disease associated with inherited alpha1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir Rev* 2002; 12:309-310.
- (34) Wise RA. The relationship between airways hyperreactivity and COPD. *Eur Respir J* 2002; 12:386-389.
- (35) Bellemare F, Jeanneret A, Couture J. Sex differences in thoracic dimensions and configuration. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:305-312.
- (36) Stein CE, Kumaran K, Fall CH, Shaheen SO, Osmond C, Barker DJ. Relation of fetal growth to adult lung function in south India. *Thorax* 1997; 52:895-899.
- (37) Tager IB, Segal MR, Speizer FE, Weiss ST. The natural history of forced expiratory volumes. Effect of cigarette smoking and respiratory symptoms. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:837-849.
- (38) Fletcher C, Peto R, Tinker C, Speizer F. The natural history of chronic bronchitis and emphysema. Oxford: Oxford University press, 1976.
- (39) Iribarren C, Tekawa IS, Sidney S, Friedman GD. Effect of cigar smoking on the risk of cardiovascular disease, chronic obstructive pulmonary disease, and cancer in men. *N Engl J Med* 1999; 340:1773-1780.
- (40) Burrows B, Knudson RJ, Cline MG, Lebowitz MD. Quantitative relationships between cigarette smoking and ventilatory function. *Am Rev Respir Dis* 1977; 115:195-205.
- (41) Ashley F, Kannel WB, Sorlie PD, Masson R. Pulmonary function: relation to aging, cigarette habit, and mortality. *Ann Intern Med* 1975; 82:739-745.
- (42) Morgan WJ. Maternal smoking and infant lung function. Further evidence for an in utero effect. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:689-690.
- (43) Holland WW, Reid DD. The urban factor in chronic bronchitis. *Lancet* 1965; 1:445-446.
- (44) Gauderman WJ, McConnell R, Gilliland F, London S, Thomas D, Avol E et al. Association between air pollution and lung function growth in southern California children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1383-1390.
- (45) Frischer T, Studnicka M, Gartner C, Tauber E, Horak F, Veiter A et al. Lung function growth and ambient ozone: a three-year population study in school children. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:390-396.

- (46) Sunyer J. Urban air pollution and chronic obstructive pulmonary disease: a review. *Eur Respir J* 2001; 17:1024-1033.
- (47) McKeever TM, Scrivener S, Broadfield E, Jones Z, Britton J, Lewis SA. Prospective study of diet and decline in lung function in a general population. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:1299-1303.
- (48) Watson L, Margetts B, Howarth P, Dorward M, Thompson R, Little P. The association between diet and chronic obstructive pulmonary disease in subjects selected from general practice. *Eur Respir J* 2002; 20:313-318.
- (49) Güell R, Casan P, Belda J, Sangenis M, Morante F, Guyatt GH et al. Long-term effects of outpatient rehabilitation of COPD: A randomized trial. *Chest* 2000; 117:976-983.
- (50) Lacasse Y, Wong E, Guyatt GH, King D, Cook DJ, Goldstein RS. Meta-analysis of respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996; 348:1115-1119.
- (51) Ries AL, Kaplan RM, Limberg TM, Prewitt LM. Effects of pulmonary rehabilitation on physiologic and psychosocial outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1995; 122:823-832.
- (52) ACCP/AACVPR Pulmonary Rehabilitation Guidelines Panel. Pulmonary rehabilitation. Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Guidelines. *Chest* 1997; 112:1363-1396.
- (53) Hernandez MT, Rubio TM, Ruiz FO, Riera HS, Gil RS, Gomez JC. Results of a home-based training program for patients with COPD. *Chest* 2000; 118:106-114.
- (54) Jones NL, Killian KJ. *Breathlessness: the Campbell symposium*. Hamilton: McMaster University, 1992.
- (55) The Official Statement of the American Thoracic Society. Dyspnea: Mechanisms, assessment, and management: a consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:321-340.
- (56) Manning HL, Schwartzstein RM. Pathophysiology of dyspnea. *N Engl J Med* 1995; 333:1547-1553.
- (57) Cristiano LM, Schwartzstein RM. Effect of chest wall vibration on dyspnea during hypercapnia and exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1552-1559.
- (58) Banzett RB, Lansing RW, Brown R, Topulos GP, Yager D, Steele SM et al. 'Air hunger' from increased PCO₂ persists after complete neuromuscular block in humans. *Respir Physiol* 1990; 81:1-17.
- (59) Banzett RB, Lansing RW, Reid MB, Adams L, Brown R. 'Air hunger' arising from increased PCO₂ in mechanically ventilated quadriplegics. *Respir Physiol* 1989; 76:53-67.
- (60) Schwartzstein RM, Lahive K, Pope A, Weinberger SE, Weiss JW. Cold facial stimulation reduces breathlessness induced in normal subjects. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:58-61.

- (61) Güell R, Lucas de P. Rehabilitación respiratoria. Madrid: Medical and Marketing communications, 1999.
- (62) Stockley RA, Bayley D, Hill SL, Hill AT, Crooks S, Campbell EJ. Assessment of airway neutrophils by sputum colour: correlation with airways inflammation. *Thorax* 2001; 56:366-372.
- (63) Sethi S. Bacterial infection and the pathogenesis of COPD. *Chest* 2000; 117(Supl):286S-291S.
- (64) Saetta M, Turato G, Facchini FM, Corbino L, Lucchini RE, Casoni G et al. Inflammatory cells in the bronchial glands of smokers with chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1633-1639.
- (65) O'Shaughnessy TC, Ansari TW, Barnes NC, Jeffery PK. Inflammation in bronchial biopsies of subjects with chronic bronchitis: inverse relationship of CD8+ T lymphocytes with FEV1. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:852-857.
- (66) Cosio MG. Disease of the airways in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2001; 18(Supl):41s-49s.
- (67) Barrett EG, Wilder JA, March TH, Espindola T, Bice DE. Cigarette smoke-induced airway hyperresponsiveness is not dependent on elevated immunoglobulin and eosinophilic inflammation in a mouse model of allergic airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:1410-1418.
- (68) Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1501-1507.
- (69) Paoletti P, Carrozzi L, Viegi G, Modena P, Ballerin L, Di Pede F et al. Distribution of bronchial responsiveness in a general population: effect of sex, age, smoking, and level of pulmonary function. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1770-1777.
- (70) Vestbo J, Prescott E. Update on the "Dutch hypothesis" for chronic respiratory disease. *Thorax* 1998; 53(Supl):S15-S19.
- (71) Kerstjens HA, Brand PL, Postma DS. Risk factors for accelerated decline among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154(Supl):S266-S272.
- (72) Rijcken B, Weiss ST. Longitudinal analyses of airway responsiveness and pulmonary function decline. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154(Supl):S246-S249.
- (73) Calverley PM, Burge PS, Spencer S, Anderson JA, Jones PW. Bronchodilator reversibility testing in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003; 58:659-664.
- (74) Hoppers JJ, Postma DS, Rijcken B, Weiss ST, Schouten JP. Histamine airway hyper-responsiveness and mortality from chronic obstructive pulmonary disease: a cohort study. *Lancet* 2000; 356:1313-1317.

- (75) Anthonisen NR, Wright EC, Hodgkin JE. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133:14-20.
- (76) Gray-Donald K, Gibbons L, Shapiro SH, Macklem PT, Martin JG. Nutritional status and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:961-966.
- (77) Prescott E, Almdal T, Mikkelsen KL, Tofteng CL, Vestbo J, Lange P. Prognostic value of weight change in chronic obstructive pulmonary disease: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 2002; 20:539-544.
- (78) Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1791-1797.
- (79) Landbo C, Prescott E, Lange P, Vestbo J, Almdal TP. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1856-1861.
- (80) Marquis K, Debigare R, Lacasse Y, LeBlanc P, Jobin J, Carrier G et al. Midthigh muscle cross-sectional area is a better predictor of mortality than body mass index in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:809-813.
- (81) Mador MJ. Muscle mass, not body weight, predicts outcome in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:787-789.
- (82) Engelen MP, Schols AM, Baken WC, Wesseling GJ, Wouters EF. Nutritional depletion in relation to respiratory and peripheral skeletal muscle function in out-patients with COPD. *Eur Respir J* 1994; 7:1793-1797.
- (83) Openbrier DR, Irwin MM, Rogers RM, Gottlieb GP, Dauber JH, Van Thiel DH et al. Nutritional status and lung function in patients with emphysema and chronic bronchitis. *Chest* 1983; 83:17-22.
- (84) Clapes EJ. Nutrición en la enfermedad respiratoria crónica. *Arch Bronconeumol* 1994; 30:70-73.
- (85) Wilson DO, Rogers RM, Sanders MH, Pennock BE, Reilly JJ. Nutritional intervention in malnourished patients with emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134:672-677.
- (86) Coronel C, Orozco-Levi M, Ramirez-Sarmiento A, Martinez-Llorens J, Broquetas J, Gea J. Síndrome de bajo peso asociado a la EPOC en nuestro medio. *Arch Bronconeumol* 2002; 38:580-584.
- (87) Hunter AM, Carey MA, Larsh HW. The nutritional status of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124:376-381.
- (88) Wilson DO, Rogers RM, Hoffman RM. Nutrition and chronic lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132:1347-1365.
- (89) Muers MF, Green JH. Weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1993; 6:729-734.

- (90) Mador MJ, Deniz O, Aggarwal A, Kufel TJ. Quadriceps fatigability after single muscle exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:102-108.
- (91) Agusti AGN, Sauleda J, Miralles C, Gomez C, Togores B, Sala E et al. Skeletal muscle apoptosis and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:485-489.
- (92) Lewis MI. Apoptosis as a potential mechanism of muscle cachexia in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:434-436.
- (93) Hoppin F. Pulmonary function tests for diagnosis and evaluation of COPD. In: Cherniack N, editor. *Chronic obstructive pulmonary disease*. Philadelphia: W.B.Saunders company, 1991: 363-373.
- (94) Gibson G. Airway disease. In: Macmillan press, editor. *Clinical tests of respiratory function*. London: 1984: 134-197.
- (95) Singh SJ, Morgan MD, Scott S, Walters D, Hardman AE. Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. *Thorax* 1992; 47:1019-1024.
- (96) Pellegrino R, Brusasco V. Lung hyperinflation and flow limitation in chronic airway obstruction. *Eur Respir J* 1997; 10:543-549.
- (97) Sliwinski P, Kaminski D, Zielinski J, Yan S. Partitioning of the elastic work of inspiration in patients with COPD during exercise. *Eur Respir J* 1998; 11:416-421.
- (98) Murciano D, Ferretti A, Boczkowski J, Sleiman C, Fournier M, Milic-Emili J. Flow limitation and dynamic hyperinflation during exercise in COPD patients after single lung transplantation. *Chest* 2000; 118:1248-1254.
- (99) O'Donnell DE, Lam M, Webb KA. Spirometric correlates of improvement in exercise performance after anticholinergic therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:542-549.
- (100) Belman MJ, Botnick WC, Shin JW. Inhaled bronchodilators reduce dynamic hyperinflation during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:967-975.
- (101) Tantucci C, Duguet A, Similowski T, Zelter M, Derenne JP, Milic-Emili J. Effect of salbutamol on dynamic hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 1998; 12:799-804.
- (102) Bauerle O, Younes M. Role of ventilatory response to exercise in determining exercise capacity in COPD. *J Appl Physiol* 1995; 79:1870-1877.
- (103) O'Donnell DE, Bertley JC, Chau LK, Webb KA. Qualitative aspects of exertional breathlessness in chronic airflow limitation: pathophysiologic mechanisms. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:109-115.
- (104) Yan S, Kaminski D, Sliwinski P. Inspiratory muscle mechanics of patients with chronic obstructive pulmonary disease during incremental exercise. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:807-813.

- (105) Maltais F, LeBlanc P, Whittom F, Simard C, Marquis K, Belanger M et al. Oxidative enzyme activities of the vastus lateralis muscle and the functional status in patients with COPD. *Thorax* 2000; 55:848-853.
- (106) Killian KJ, Summers E, Jones NL, Campbell EJ. Dyspnea and leg effort during incremental cycle ergometry. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:1339-1345.
- (107) Killian KJ, LeBlanc P, Martin DH, Summers E, Jones NL, Campbell EJ. Exercise capacity and ventilatory, circulatory, and symptom limitation in patients with chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:935-940.
- (108) Belman MJ, Brooks LR, Ross DJ, Mohsenifar Z. Variability of breathlessness measurement in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1991; 99:566-571.
- (109) Jones NL. *Clinical exercise testing*. 4 ed. Philadelphia: W.B.Saunders company, 1997.
- (110) McGavin CR, Gupta SP, Lloyd EL, McHardy GJ. Physical rehabilitation for the chronic bronchitic: results of a controlled trial of exercises in the home. *Thorax* 1977; 32:307-311.
- (111) Butland RJ, Pang J, Gross ER, Woodcock AA, Geddes DM. Two-, six-, and twelve-minute walking tests in respiratory disease. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 284:1607-1608.
- (112) Guyatt GH, Pugsley SO, Sullivan MJ, Thompson PJ, Berman L, Jones NL et al. Effect of encouragement on walking test performance. *Thorax* 1984; 39:818-822.
- (113) Lacasse Y, Goldstein RS. Scoring evidence of pulmonary rehabilitation effectiveness in COPD. *Chest* 1998; 114:343-345.
- (114) ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:111-117.
- (115) Kessler R, Faller M, Fourgaut G, Menecier B, Weitzenblum E. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:158-164.
- (116) Cote C, Celli BR. In patients with COPD, the 6 minute walking distance is a better predictor of health care utilization than FEV1, blood gases and dyspnea. *Eur Respir J* 1998; 12(Supl):383s
- (117) Sciruba F, Criner GJ, Lee SM, Mohsenifar Z, Shade D, Slivka W et al. Six-minute walk distance in chronic obstructive pulmonary disease: reproducibility and effect of walking course layout and length. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:1522-1527.
- (118) Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1384-1387.
- (119) Leidy N, Margolis MK, Anton SF, Berzon RA. Health-related quality of life effects and outcomes of treatment in patients with COPD. *Eur Respir Rev* 2002; 12:79-86.

- (120) Casan P, Güell R. Calidad de vida relacionada con la salud en la EPOC. Barcelona: MCR, 1996.
- (121) Guyatt GH, Berman LB, Townsend M, Pugsley SO, Chambers LW. A measure of quality of life for clinical trials in chronic lung disease. *Thorax* 1987; 42:773-778.
- (122) Güell R, Casan P, Sangenis M, Santis J, Morante F, Borrás JM et al. Traducción española y validación del cuestionario de calidad de vida en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol* 1995; 31:202-210.
- (123) Williams JE, Singh SJ, Sewell L, Guyatt GH, Morgan MD. Development of a self-reported Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ-SR). *Thorax* 2001; 56:954-959.
- (124) Williams JE, Singh SJ, Sewell L, Morgan MD. Health status measurement: sensitivity of the self-reported Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ-SR) in pulmonary rehabilitation. *Thorax* 2003; 58:515-518.
- (125) McSweeney AJ, Grant I, Heaton RK, Adams KM, Timms RM. Life quality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 1982; 142:473-478.
- (126) Stewart AL, Greenfield S, Hays RD, Wells K, Rogers WH, Berry SD et al. Functional status and well-being of patients with chronic conditions. Results from the Medical Outcomes Study. *JAMA* 1989; 262:907-913.
- (127) Alonso J, Anto JM, Gonzalez M, Fiz JA, Izquierdo J, Morera J. Measurement of general health status of non-oxygen-dependent chronic obstructive pulmonary disease patients. *Med Care* 1992; 30(Supl):MS125-MS135.
- (128) Prigatano GP, Wright EC, Levin D. Quality of life and its predictors in patients with mild hypoxemia and chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 1984; 144:1613-1619.
- (129) Ferrer M, Alonso J, Morera J, Marrades RM, Khalaf A, Aguar MC et al. Chronic obstructive pulmonary disease stage and health-related quality of life. The Quality of Life of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1997; 127:1072-1079.
- (130) Okubadejo AA, Jones PW, Wedzicha JA. Quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease and severe hypoxaemia. *Thorax* 1996; 51:44-47.
- (131) Okubadejo AA, O'Shea L, Jones PW, Wedzicha JA. Home assessment of activities of daily living in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease on long-term oxygen therapy. *Eur Respir J* 1997; 10:1572-1575.
- (132) Mahler DA, Faryniarz K, Tomlinson D, Colice GL, Robins AG, Olmstead EM et al. Impact of dyspnea and physiologic function on general health status in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1992; 102:395-401.
- (133) Antonelli Incalzi L, Imperiale C, Bellia V, Catalano F, Scichilone N, Pistelli R et al. Do GOLD stages of COPD severity really correspond to differences in health status?. *Eur Respir J* 2003; 22:444-449.

- (134) Fuchs-Climent D, Le Gallais D, Varray A, Desplan J, Cadopi M, Prefaut CG. Factor analysis of quality of life, dyspnea, and physiologic variables in patients with chronic obstructive pulmonary disease before and after rehabilitation. *Am J Phys Med Rehabil* 2001; 80:113-120.
- (135) Curtis JR, Deyo RA, Hudson LD. Health-related quality of life among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1994; 49:162-170.
- (136) Domingo-Salvany A, Lamarca R, Ferrer M, Garcia-Aymerich J, Alonso J, Felez 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.
- (137) Garcia-Aymerich J, Monso E, Marrades RM, Escarrabill J, Felez MA, Sunyer J et al. Risk factors for hospitalization for a chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. EFRAM study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1002-1007.
- (138) Garcia-Aymerich J, Barreiro E, Farrero E, Marrades RM, Morera J, Anto JM. Patients hospitalized for COPD have a high prevalence of modifiable risk factors for exacerbation (EFRAM study). *Eur Respir J* 2000; 16:1037-1042.
- (139) Garcia-Aymerich J, Farrero E, Felez MA, Izquierdo J, Marrades RM, Anto JM. Risk factors of readmission to hospital for a COPD exacerbation: a prospective study. *Thorax* 2003; 58:100-105.
- (140) Morgan MD. Preventing hospital admissions for COPD: role of physical activity. *Thorax* 2003; 58:95-96.
- (141) Sala E, Alegre L, Carrera M, Ibars M, Orriols FJ, Blanco ML et al. Supported discharge shortens hospital stay in patients hospitalized because of an exacerbation of COPD. *Eur Respir J* 2001; 17:1138-1142.
- (142) Celli B, Cote C, Mendez M. The score: a new COPD staging system combining 6MWT, MRC, dyspnea, FEV1, and PO2 as predictor of health care resources utilization. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:A749.
- (143) Sorlie PD, Kannel WB, O'Connor G. Mortality associated with respiratory function and symptoms in advanced age. The Framingham Study. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:379-384.
- (144) Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest* 2002; 121:1434-1440.
- (145) Pelkonen M, Tukiainen H, Tervahauta M, Notkola IL, Kivela SL, Salorinne Y et al. Pulmonary function, smoking cessation and 30 year mortality in middle aged Finnish men. *Thorax* 2000; 55:746-750.
- (146) Lucas de P, Martínez Y. Como valorar adecuadamente el paciente con EPOC en la clínica ¿sólo FEV1?. *Arch Bronconeumol* 2001; 37(Supl):25S-29S.
- (147) Roberts CM, Barnes S, Lowe D, Pearson MG. Evidence for a link between mortality in acute COPD and hospital type and resources. *Thorax* 2003; 58:947-949.

- (148) Seersholm N, Kok-Jensen A. Survival in relation to lung function and smoking cessation in patients with severe hereditary alpha 1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:369-373.
- (149) Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:544-549.
- (150) Pulmonary Rehabilitation Study Group. Community resources for rehabilitation of patients with chronic obstructive pulmonary diseases and cor pulmonale.. *Circulation* 1974; 49(Supl):1S-20S.
- (151) Fishman AP. Pulmonary rehabilitation research. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:825-833.
- (152) British Thoracic Society Standards of Care Subcommittee on Pulmonary Rehabilitation. *Pulmonary Rehabilitation*. *Thorax* 2001; 56:827-834.
- (153) The Official Statement of the American Thoracic Society. *Pulmonary Rehabilitation-1999*. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1666-1682.
- (154) Singh SJ. Patient assessment for pulmonary rehabilitation. *Eur Respir J* 2002;394-397.
- (155) Donner CF, Muir JF. Selection criteria and programmes for pulmonary rehabilitation in COPD patients (Rehabilitation and Chronic Care Scientific Group of the European Respiratory Society). *Eur Respir J* 1997; 10:744-757.
- (156) Güell R. Rehabilitación respiratoria; del arte a la evidencia. *Pulmón* 2002; 2:23-30.
- (157) Ries AL, Kaplan RM, Myers R, Prewitt LM. Maintenance after pulmonary rehabilitation in chronic lung disease: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:880-888.
- (158) Foglio K, Bianchi L, Ambrosino N. Is it really useful to repeat outpatient pulmonary rehabilitation programs in patients with chronic airway obstruction? A 2-year controlled study. *Chest* 2001; 119:1696-1704.
- (159) Light RW, Merrill EJ, Despars JA, Gordon GH, Mutalipassi LR. Prevalence of depression and anxiety in patients with COPD. Relationship to functional capacity. *Chest* 1985; 87:35-38.
- (160) Borak J, Sliwinski P, Piasecki Z, Zielinski J. Psychological status of COPD patients on long term oxygen therapy. *Eur Respir J* 1991; 4:59-62.
- (161) Van Manen JG, Bindels PJ, Dekker FW, IJzermans CJ, van der Zee JS, Schade E. Risk of depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease and its determinants. *Thorax* 2002; 57:412-416.
- (162) Lucas de P, Güell R, Sobradillo V, Jimenez C, Sangenis M, Montemayor T et al. Rehabilitación respiratoria:Recomendaciones SEPAR. In: DoymaS.A, editor. Barcelona: 1998.

- (163) Sangenís M. Fisioterapia respiratoria. In: Güell R, Lucas de P, editors. *Rehabilitación respiratoria*. Madrid: Medical and marketing communications, 1999: 173-187.
- (164) Man WD, Soliman MG, Nikoietou D, Harris ML, Rafferty GF, Mustfa N et al. Non-volitional assessment of skeletal muscle strength in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003; 58:665-669.
- (165) Galdiz J. Músculo y EPOC. *Pulmón* 2002; 2:5-10.
- (166) Kelsen S, Criner G. Respiratory muscle fatigue. In: Fishman AP, editor. *Pulmonary rehabilitation*. New York: Marcel Dekker, 1996: 118-178.
- (167) Orozco-Levi M. Structure and function of the respiratory muscles in patients with COPD: impairment or adaptation?. *Eur Respir J* 2003; 46(Supl):41s-51s.
- (168) Maltais F, LeBlanc P, Simard C, Jobin J, Berube C, Bruneau J et al. Skeletal muscle adaptation to endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:442-447.
- (169) Casaburi R. Exercise training in Chronic Obstructive Lung Disease. In: Casaburi R, Petty T, editors. *The principles and practice of pulmonary rehabilitation*. Philadelphia: WB Saunders, 1993: 204-224.
- (170) Maltais F, LeBlanc P, Jobin J, Berube C, Bruneau J, Carrier L et al. Intensity of training and physiologic adaptation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:555-561.
- (171) Vogiatzis I, Nanas S, Roussos C. Interval training as an alternative modality to continuous exercise in patients with COPD. *Eur Respir J* 2002; 20:12-19.
- (172) Coppoolse R, Schols AM, Baarends EM, Mostert R, Akkermans MA, Janssen PP et al. Interval versus continuous training in patients with severe COPD: a randomized clinical trial. *Eur Respir J* 1999; 14:258-263.
- (173) Celli B. Arm and leg exercise training in pulmonary rehabilitation. In: Hodking J, Connors G, Bell C, editors. *Pulmonary rehabilitation. Guidelines to success*. JB Lippincott, 1993: 268-278.
- (174) Dolmage TE, Maestro L, Avendano MA, Goldstein RS. The ventilatory response to arm elevation of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1993; 104:1097-1100.
- (175) Martinez FJ, Couser JI, Celli BR. Factors influencing ventilatory muscle recruitment in patients with chronic airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:276-282.
- (176) Macklem PT. The importance of defining respiratory muscle fatigue. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:274.
- (177) Smith K, Cook D, Guyatt GH, Madhavan J, Oxman AD. Respiratory muscle training in chronic airflow limitation: a meta-analysis. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:533-539.

- (178) Weiner P, Magadle R, Beckerman M, Weiner M, Berar-Yanay N. Comparison of specific expiratory, inspiratory, and combined muscle training programs in COPD. *Chest* 2003; 124:1357-1364.
- (179) Lisboa C, Borzone G, Cruz E. Entrenamiento de músculos inspiratorios en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Rev Med Chil* 1998; 126:563-568.
- (180) Lotters F, van Tol B, Kwakkel G, Gosselink R. Effects of controlled inspiratory muscle training in patients with COPD: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2002; 20:570-576.
- (181) Larson JL, Covey MK, Wirtz SE, Berry JK, Alex CG, Langbein WE et al. Cycle ergometer and inspiratory muscle training in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:500-507.
- (182) Ramirez-Sarmiento A, Orozco-Levi M, Güell R, Barreiro E, Hernandez N, Mota S et al. Inspiratory muscle training in patients with chronic obstructive pulmonary disease: structural adaptation and physiologic outcomes. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:1491-1497.
- (183) Ramirez-Sarmiento A, Orozco-Levi M, Barreiro E, Mendez R, Ferrer A, Broquetas J et al. Expiratory muscle endurance in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57:132-136.
- (184) Weiner P, Magadle R, Beckerman M, Weiner M, Berar-Yanay N. Specific expiratory muscle training in COPD. *Chest* 2003; 124:468-473.
- (185) Celli BR. Is pulmonary rehabilitation an effective treatment for chronic obstructive pulmonary disease? Yes. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:781-783.
- (186) Casaburi R, Patessio A, Ioli F, Zanaboni S, Donner CF, Wasserman K. Reductions in exercise lactic acidosis and ventilation as a result of exercise training in patients with obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:9-18.
- (187) Ortega F, Toral J, Cejudo P, Villagomez R, Sanchez H, Castillo J et al. Comparison of effects of strength and endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:669-674.
- (188) O'Donnell DE, McGuire M, Samis L, Webb KA. The impact of exercise reconditioning on breathlessness in severe chronic airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:2005-2013.
- (189) Foglio K, Bianchi L, Bruletti G, Battista L, Pagani M, Ambrosino N. Long-term effectiveness of pulmonary rehabilitation in patients with chronic airway obstruction. *Eur Respir J* 1999; 13:125-132.
- (190) Petty TL. Pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122:159-161.
- (191) Couillard A, Maltais F, Saey D, Debigare R, Michaud A, Koechlin C et al. Exercise-induced quadriceps oxidative stress and peripheral muscle dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:1664-1669.

- (192) Wedzicha JA, Bestall JC, Garrod R, Garnham R, Paul EA, Jones PW. Randomized controlled trial of pulmonary rehabilitation in severe chronic obstructive pulmonary disease patients, stratified with the MRC dyspnoea scale. *Eur Respir J* 1998; 12:363-369.
- (193) Mador MJ, Kufel TJ, Pineda LA, Steinwald A, Aggarwal A, Upadhyay AM et al. Effect of pulmonary rehabilitation on quadriceps fatiguability during exercise. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:930-935.
- (194) Wijkstra PJ, van der Mark TW, Kraan J, Van Altena R, Koeter GH, Postma DS. Effects of home rehabilitation on physical performance in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1996; 9:104-110.
- (195) Puente-Maestu L, Sanz ML, Sanz P, Cubillo JM, Mayol J, Casaburi R. Comparison of effects of supervised versus self-monitored training programmes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2000; 15:517-525.
- (196) Cambach W, Chadwick-Straver RV, Wagenaar RC, van Keimpema AR, Kemper HC. The effects of a community-based pulmonary rehabilitation programme on exercise tolerance and quality of life: a randomized controlled trial. *Eur Respir J* 1997; 10:104-113.
- (197) Vale F, Reardon JZ, ZuWallack RL. The long-term benefits of outpatient pulmonary rehabilitation on exercise endurance and quality of life. *Chest* 1993; 103:42-45.
- (198) Emery CF, Leatherman NE, Burker EJ, MacIntyre NR. Psychological outcomes of a pulmonary rehabilitation program. *Chest* 1991; 100:613-617.
- (199) Güell R, Gonzalez Y, Martorell B, Gonzalez A, Sotomayor C, Sengenís M et al. Impact of pulmonary rehabilitation on personality traits and styles in COPD patients. *Eur Respir J* 1998; 12(Supl):228s.
- (200) Goldstein RS, Gort EH, Stubbing D, Avendano MA, Guyatt GH. Randomised controlled trial of respiratory rehabilitation. *Lancet* 1994; 344:1394-1397.
- (201) Wijkstra PJ, Van Altena R, Kraan J, Otten V, Postma DS, Koeter GH. Quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease improves after rehabilitation at home. *Eur Respir J* 1994; 7:269-273.
- (202) Ketelaars CA, Abu-Saad HH, Schlosser MA, Mostert R, Wouters EF. Long-term outcome of pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest* 1997; 112:363-369.
- (203) Hudson LD, Tyler ML, Petty TL. Hospitalization needs during an outpatient rehabilitation program for severe chronic airway obstruction. *Chest* 1976; 70:606-610.
- (204) Griffiths TL, Burr ML, Campbell IA, Lewis-Jenkins V, Mullins J, Shiels K et al. Results at 1 year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 355:362-368.
- (205) Doménech JM. Análisis de supervivencia. In: Doménech JM, editor. Análisis multivariante: Modelos de regresión. Barcelona: Signo, 2002.

- (206) Petty TL. Pulmonary rehabilitation in chronic respiratory insufficiency. 1. Pulmonary rehabilitation in perspective: historical roots, present status, and future projections. *Thorax* 1993; 48:855-862.
- (207) Gerardi DA, Lovett L, Benoit-Connors ML, Reardon JZ, ZuWallack RL. Variables related to increased mortality following out-patient pulmonary rehabilitation. *Eur Respir J* 1996; 9:431-435.
- (208) Bowen JB, Votto JJ, Thrall RS, Haggerty MC, Stockdale-Woolley R, Bandyopadhyay T et al. Functional status and survival following pulmonary rehabilitation. *Chest* 2000; 118:697-703.
- (209) Sahn SA, Nett LM, Petty TL. Ten year follow-up of a comprehensive rehabilitation program for severe COPD. *Chest* 1980; 77(Supl):311-314.
- (210) Güell R, Casan P, Sangenis M, Morante F, Belda J, Guyatt GH. Quality of life in patients with chronic respiratory disease: the Spanish version of the Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ). *Eur Respir J* 1998; 11:55-60.
- (211) Doménech JM. Diagnosticos de un modelo de regresión múltiple. In: Doménech JM, editor. *Análisis multivariante: modelos de regresión*. Barcelona: Signo, 2002.
- (212) Doménech JM. Comparación de dos mediat: pruebas t. In: Doménech JM, editor. *Fundamentos de diseño y estadística*. Barcelona: Signo, 2000.
- (213) Sachs L. The comparison of independent data samples. In: Sachs L, editor. *Applied statistics*. New York: Springer-Verlag, 1978: 245.
- (214) Doménech JM. Descripción de datos de supervivencia: Métodos de Kaplan-Meier y Actuarial. In: Doménech JM, editor. *Fundamentos de diseño y estadística*. Barcelona: Signo, 2000.
- (215) Generalitat de Catalunya (Departament de Sanitat i Seguretat Social). *Pla de Salut de Catalunya 1999-2001*. Barcelona: T.G.Hostench,S.A., 1999.
- (216) Guyatt GH, Berman LB, Townsend M. Long-term outcome after respiratory rehabilitation. *CMAJ* 1987; 137:1089-1095.
- (217) Strijbos JH, Postma DS, Van Altena R, Gimeno F, Koeter GH. A comparison between an outpatient hospital-based pulmonary rehabilitation program and a home-care pulmonary rehabilitation program in patients with COPD. A follow-up of 18 months. *Chest* 1996; 109:366-372.
- (218) Casaburi R, Porszasz J, Burns MR, Carithers ER, Chang RS, Cooper CB. Physiologic benefits of exercise training in rehabilitation of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1541-1551.
- (219) Lake FR, Henderson K, Briffa T, Openshaw J, Musk AW. Upper-limb and lower-limb exercise training in patients with chronic airflow obstruction. *Chest* 1990; 97:1077-1082.
- (220) Strijbos J, Sluiter H, Postma D, Gimeno F, Koeter G. Objective and subjective performance indicators in COPD. *Eur Respir J* 1989; 2:666-669.

- (221) Cockcroft AE, Saunders MJ, Berry G. Randomised controlled trial of rehabilitation in chronic respiratory disability. *Thorax* 1981; 36:200-203.
- (222) O'Donnell DE. Exercise tolerance as a clinical outcome measure in COPD. *Eur Respir Rev* 2002; 12:303-304.
- (223) Knox A, Morrison J, Muers M. Reproducibility of walking test results in chronic obstructive airways disease. *Thorax* 1988; 43:388-392.
- (224) Weiner P, Azgad Y, Ganam R. Inspiratory muscle training combined with general exercise reconditioning in patients with COPD. *Chest* 1992; 102:1351-1356.
- (225) Monninkhof E, van d, V, van der PJ, van Herwaarden C, Zielhuis G. Effects of a comprehensive self-management programme in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 22:815-820.
- (226) Reardon J, Awad E, Normandin E, Vale F, Clark B, ZuWallack RL. The effect of comprehensive outpatient pulmonary rehabilitation on dyspnea. *Chest* 1994; 105:1046-1052.
- (227) Finnerty JP, Keeping I, Bullough I, Jones J. The effectiveness of outpatient pulmonary rehabilitation in chronic lung disease: a randomized controlled trial. *Chest* 2001; 119:1705-1710.