



Universitat Autònoma de Barcelona

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

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

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

TESI DOCTORAL

INCIDÈNCIA I FACTORS DE RISC DEL FENOTIPUS AGUDITZADOR EN LES AGUDITZACIONS DE LA MPOC A LA COMUNITAT

AUTORA: Sra. ISABEL MORENO HERNÁNDEZ

DIRECTOR: Dr. RAMON BOIXEDA VIU

TUTORA ACADÈMICA: Dra. ISABEL BIELSA MARSOL

PROGRAMA DE DOCTORAT DE MEDICINA

DEPARTAMENT DE MEDICINA

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

Barcelona, 2021



AGRAÏMENTS

En primer lloc, l'agraïment va dirigit als meus fills i al meu marit, que em van animar perquè em dediqués a allò que tant m'agrada: la investigació.

En segon lloc, vull donar les gràcies a tots aquells companys/companyes especialistes, que no són metges de família, per obrir-me la ment a un munt de patologies que ara com a metge de família puc diagnosticar, perquè els pacients acudeixen verges de diagnòstic a la meva consulta; d'aquesta manera, m'he pogut interessar, entre moltes altres coses, per la vitamina D.

En tercer lloc, agraeixo al Dr. Jordi Almirall que hagi cregut en mi i en el meu projecte, i m'hagi donat tot el suport per llençar-me a escriure la tesi doctoral en aquestes alçades de la meva carrera professional; ell ha estat el meu primer director de tesi i, encara que oficialment no hi pugui constar com a tal per la seva jubilació, serà sempre el meu director de tesi.

En quart lloc, vull agrair al Dr. Ramon Boixeda que hagi agafat el relleu del Dr. Jordi Almirall en la funció de director i que m'hagi volgut guiar en aquest dur treball d'investigació que he dut a terme durant el temps lliure que em permetia la feina assistencial. Sempre podré dir que he estat la seva primera doctoranda.

En cinquè lloc, l'agraïment va dirigit a Elisabet Palomera, la meva estadística particular, amb qui tant he après durant aquests 5 anys.

En sisè lloc, les gràcies van per a tots aquells/aquelles companys, amics, coneguts i desconeguts que m'han donat suport i que han hagut d'escoltar tantes vegades la història de la vitamina D, arran de la qual ja molts d'ells hem coneixen per "la de la vitamina D".

Finalment, gràcies als meus pares, sempre presents en el meu cor, grans treballadors, emigrants i sense estudis, que mai han dubtat a ser al meu costat incondicionalment.

ACRÒNIMS

- ACO: anticoagulant oral / fenotip ACO: fenotip asma-MPOC
- aMPOC: agudització de la MPOC
- ATB: antibiòtic
- AVR / AsVRD: activador (selectiu) del VRD
- BCiE: bronquitis crònica i emfisema
- BIPAP: pressió positiva de les vies respiratòries a dos nivells
- BODE / BODEX: índex d'aproximació pronòstica a la MPOC
- CAMP: pèptid antimicrobià de catelicidina
- CDC: Centre de Control i Prevenció de Malalties dels Estats Units
- CI: capacitat inspiratòria
- COPD-PS-4: *Chronic Obstructive Pulmonary Disease-Population Screener*
- COVID-19: malaltia provocada pel coronavirus 2019-nCoV, també anomenat SARS-CoV-2, per les sigles angleses *severe acute respiratory syndrome-related coronavirus*
- CPAP: pressió positiva continua en la via aèria
- EAT-10: *Eating Assessment Tool* (test d'avaluació alimentària)
- EBC: exacerbador amb bronquitis crònica
- ECAP: història clínica informatitzada d'atenció primària de salut
- ED: error diagnòstic
- ERC: Societat Europea de Respiratori
- FRAIL: escala que mesura la fragilitat
- FVC: capacitat vital forçada
- FEV1: volum espiratori màxim en el primer segon
- FEV1/FVC: índex de Tiffenau (IT)
- GesPOC: *Guía Española de la EPOC*
- GOHA: *Index of oral Health in Geriatrics*
- GOLD: *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease*
- ICC: insuficiència cardíaca crònica
- IMC: índex de massa corporal
- IRC: insuficiència renal crònica

- IRV / IRVB: infecció respiratòria (de vies baixes)
- KDIGO: *Kidney Disease Improving Global Outcomes*
- LLN: límit inferior de la normalitat
- LPS: lipopolisacàrids
- MBL: *mannose-binding lectin* (lectina d'unió a manosa)
- MLG: massa lliure de greix
- MPOC: malaltia pulmonar obstructiva crònica
- NF-κB: factor nuclear potenciador de les cadenes lleugeres kappa de les cèl·lules B activades
- OCD: oxigenoteràpia domiciliària
- PAC: pneumònia adquirida en la comunitat
- PAMP: patrons moleculars associats a patògens
- PBD: postbroncodilatació
- PCR: proteïna C reactiva
- PFR: proves de funció respiratòria o espirometria
- PM6M: prova de la marxa dels 6 minuts
- PRR: receptor de reconeixement de patògens
- PTH: hormona paratiroide
- QRD: quadern de recollida de dades
- RAGE / sRAGE: receptor de productes finals de la glicació / forma soluble
- RXR: receptor del 9-cis retinoide X / receptor X retinoic
- SAHS: síndrome d'apnees-hipopnees del son
- SEPAR: Societat Espanyola de Pneumologia i Cirurgia Toràctica
- SNS: Sistema Nacional de Salut
- TAI: test d'adherència als inhaladors
- TC: tomografia (axial) computada
- TLR: receptors semblants a Toll
- VDBP: proteïna transportadora de vitamina D
- VDR: receptor de la vitamina D
- VDRE: elements de resposta de vitamina D
- VVM: volum ventilatori màxim

ÍNDEX DE FIGURES I TAULES

FIGURES

Figura 1. Classificació dels diversos tipus de vitamina D i els seus receptors	32
Figura 2. Metabolisme de la vitamina D	34
Figura 3. Cascada d'activació de la vitamina D i unió als seus receptors.....	36
Figura 4. Model proposat de la via antimicrobiana depenent de la vitamina D	37
Figura 5. Vies de senyalització dels TLR	39
Figura 6. Metabolisme de la vitamina D i la immunitat innata.....	41
Figura 7. Accions immunomoduladores de la vitamina D	44
Figura 8. Prevalença de nivells baixos de vitamina D en adults a nivell mundial.....	53
Figura 9. Factors de risc d'hipovitaminosi D.....	57
Figura 10. Aliments que contenen vitamina D (UI/100g d'aliment)	58
Figura 11. Nombre de participants i depuració de les dades.....	75
Figura 12. Esquema dels participants en l'estudi	78
Figura 13. Cercle de factors de risc de deficiència de vitamina D en pacients MPOC....	167
Figura 14. Cercle sarcopènia-hipoproteïnèmia-immobilitat-dèficit nutricional	168
Figura 15. Relació entre nivells baixos de vitamina D i exacerbacions de la MPOC.....	173
Figura 16. Factors de risc comuns de deficiència de vitamina D i fenotip aguditzador ...	175
Figura 17. Intervencions sobre els pacients MPOC i MPOC amb fenotip aguditzador ...	179

TAULES

Taula 1. Prevalença de la MPOC per centre de salut i error diagnòstic	76
Taula 2. Descripció d'edat i sexe dels casos i controls. Diferències per sexes.....	79
Taula 3. Avaluació clínica de l'agudització de la MPOC. Casos i controls.....	81
Taula 4. Antecedents d'ingressos i aguditzacions durant l'any previ a casos i controls....	82
Taula 5. Fenotip de la MPOC. Casos i controls.....	84
Taula 6. Característiques i gravetat de la MPOC. Casos i controls.....	85
Taula 7. Dades sociodemogràfiques. Casos i controls.....	87
Taula 8. Comorbiditats. Diferències casos i controls.....	89
Taula 9. Hàbits medicamentosos. Casos i controls.....	91
Taula 10. Prevalença d'adherència al tractament inhalador. Casos i controls.....	92
Taula 11. Evolució dels pacients MPOC durant l'ingrés. Casos i controls.....	93

Taula 12. Dades de higiene bucal, vacunes i condicions de vida i laborals. Casos i controls.....	96
Taula 13. Hàbits tòxics i dieta. Casos i controls.....	98
Taula 14. Qualitat de vida (EuroQoL-5D). Casos i controls.....	99
Taula 15. Dades d'exploració física, gasometria, analítica i espirometria. Casos i controls.....	100
Taula 16. Prevalença dels diferents nivells de vitamina D per sexe i cas i control.....	104
Taula 17. Prevalença de deficiència, insuficiència i nivells òptims de vitamina D per: edat, IMC, fenotip i gravetat de la MPOC.....	105
Taula 18. Relació entre IMC i gravetat de la MPOC.....	107
Taula 19. Prevalença de deficiència, insuficiència i nivells òptims de vitamina D segons fragilitat, morbiditat, tractaments, adherència als inhaladors i salut bucodental.....	108
Taula 20. Dades analítiques i nivells de vitamina D. Diferències.....	110
Taula 21. Dieta, qualitat de vida, dependència, disfàgia, contacte fums i gasos, segons els nivells de vitamina D.....	111
Taula 22. Factors associats a deficiència de vitamina D en els pacients MPOC.....	114
Taula 23. Factors associats a insuficiència de vitamina D en les MPOC.....	117
Taula 24. Factors associats a hipovitaminosi D (vitamina D <30 ng/ml) o nivells no òptims en els pacients MPOC.....	119
Taula 25. Factors de risc associats a fenotip aguditzador.....	123
Taula 26. Factors de risc del fenotip aguditzador en pacients MPOC i deficiència de vitamina D.....	125
Taula 27. Factors de risc del fenotip aguditzador amb insuficiència de vitamina D.....	129
Taula 28. Factors associats al fenotip aguditzador amb hipovitaminosi D.....	130
Taula 29. Resum dels factors de risc del fenotip aguditzador, deficiència, insuficiència i hipovitaminosi D, i fenotip aguditzador i les categories de vitamina D.....	133
Taula 30. Gravetat i mitjana de vitamina D.....	135
Taula 31. Prevalença de gravetat segons nivells de vitamina D.....	135
Taula 32. Prevalença de gravetat segons nivells de vitamina D.....	135
Taula 33. Regressió lineal gravetat i vitamina D, i FEV1 i vitamina D.....	136
Taula 34. Prevalença de cas greu i control greu segons nivells de vitamina D.....	137
Taula 35. Anàlisi multivariable de la vitamina D com a factor de risc del fenotip aguditzador.....	138
Taula 36. Factors independents de deficiència de vitamina D (<10 ng/ml) en pacients MPOC (anàlisi multivariable).....	139
Taula 37 Prevalença de comorbiditats en els pacients MPOC del nostre estudi Comparació de prevalences amb altres estudis.....	157

SUMARI

ÍNDEX DE FIGURES I TAULES	5
RESUM	10
ABSTRACT	12
1. INTRODUCCIÓ	14
1.1. REFERÈNCIES HISTÒRIQUES DE LA MALALTIA PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÒNICA.....	14
1.2. MPOC A L'ACTUALITAT	17
1.3. LA MPOC DES DE L'ATENCIÓ PRIMÀRIA: PREVALENÇA, INFRADIAGNÒSTIC, ERROR DIAGNÒSTIC I SOBREDIAGNÒSTIC DE LA MPOC.....	20
1.4. FACTORS DE RISC DE LA MPOC DESCRITS EN LA BIBLIOGRAFIA	23
1.5. AGUDITZACIONS DE LA MPOC I FACTORS DE RISC DEL FENOTIP AGUDITZADOR.....	24
1.6. REFERÈNCIES HISTÒRIQUES DE LA VITAMINA D.....	28
1.7. VITAMINA D I SISTEMA IMMUNITARI.....	37
1.8. VITAMINA D I PATOLOGIES PULMONARS	42
1.9. VITAMINA D I INFECCIONS RESPIRATÒRIES.....	48
1.10. PREVALENÇA DE DEFICIÈNCIA DE VITAMINA D SEGONS LA BIBLIOGRAFIA.....	52
2. HIPÒTESI	59
3. OBJECTIUS	60
4. METODOLOGIA	61
4.1. DISSENY DE L'ESTUDI	61
4.2. POBLACIÓ A ESTUDI	65
4.3. VARIABLES AVALUADES.....	66
4.3.1 Dades sociodemogràfiques, hàbits tòxics i de comorbiditat.....	66
4.3.2 Dades clíniques.....	70
4.3.3 Dades de laboratori.....	71
4.4. ANÀLISI ESTADÍSTICA	72
5. RESULTATS	75
5.1. FASE 1: INCIDÈNCIA DE LES AGUDITZACIONS DE LA MPOC.....	75
5.1.1 Prevalença d'MPOC i error diagnòstic (ED)	75
5.1.2 Incidència de les aguditzacions de la MPOC.....	77
5.1.3 Incidència dels ingressos per una aMPOC.....	77
5.1.4 Incidència dels ingressos per pneumònia en els pacients MPOC.....	77

5.2.	FASE 2: FACTORS DE RISC DEL FENOTIP AGUDITZADOR	78
5.2.1	Selecció i descripció de la població	78
5.2.2	Dades sociodemogràfiques, hàbits tòxics, de comorbiditat i clíniques	79
5.2.3	Dades de laboratori.....	101
5.2.4	Diferències de les variables segons nivells de vitamina D.....	103
5.2.5	Factors de risc associats a deficiència, insuficiència i hipovitaminosi de vitamina D en els pacients MPOC	112
	5.2.5.1 <i>Factors de risc de deficiència de vitamina D.....</i>	112
	5.2.5.2 <i>Factors de risc d'insuficiència de vitamina D.....</i>	115
	5.2.5.3 <i>Factors de risc d'hipovitaminosi D</i>	118
5.2.6	Factors de risc del fenotip aguditzador	121
5.2.7	Factors de risc del fenotip aguditzador en pacients amb deficiència, insuficiència i hipovitaminosi D.....	124
	5.2.7.1 <i>Factors de risc del fenotip aguditzador en pacients amb deficiència de vitamina D.....</i>	124
	5.2.7.2 <i>Factors de risc del fenotip aguditzador en pacients MPOC amb insuficiència de vitamina D (<20 ng/ml).....</i>	126
	5.2.7.3 <i>Factors de risc del fenotip aguditzador en pacients MPOC amb hipovitaminosi D (<30 ng/ml)</i>	130
5.2.8	Gravetat, fenotip i nivells de vitamina D.....	134
	5.2.8.1 <i>Prevalença de gravetat segons nivells de vitamina D</i>	134
	5.2.8.2 <i>Gravetat, fenotip i nivells de vitamina D: diferències.....</i>	137
5.2.9	Factors independents de deficiència, insuficiència i hipovitaminosi D en els pacients MPOC. Anàlisi multivariable	138
6.	DISCUSSIÓ.....	141
6.1.	FASE D'INCIDÈNCIA	142
6.2.	FASE DE FACTORS DE RISC	152
6.2.1	Discussió general de les variables avaluades	152
6.2.2	Discussió dels factors de risc de deficiència, insuficiència i hipovitaminosi D en pacients MPOC	164
6.2.3.	Discussió dels factors de risc del fenotip aguditzador.....	170
6.2.4	Discussió dels factors de risc de deficiència i insuficiència de vitamina D i fenotip aguditzador	172
6.2.5	Discussió sobre gravetat, fenotip i nivells de vitamina D	175
6.2.6	Discussió sobre factors de risc independents del fenotip aguditzador i deficiència de vitamina D en pacients MPOC	178
7.	CONCLUSIONS	181

8. LÍNIES DE FUTUR	182
9. BIBLIOGRAFIA	183
10. ANNEXOS	201
10.1. FULL D'INFORMACIÓ PER A PACIENTS.....	202
10.2. FULL DE CONSENTIMENT INFORMAT	204
10.3. INFORME DE RESOLUCIÓ DEL COMITÈ D'ÈTICA DEL CONSORCI SANITARI DEL MARESME	205
10.4. INFORME DE RESOLUCIÓ DEL COMITÈ D'ÈTICA DE LA FUNDACIÓ JORDI GOL.....	206
10.5. RESOLUCIÓ BECA FIS.....	207
10.6. FULL DE REGISTRE DE RECOLLIDA DE DADES FASE 1	208
10.7. QUADERN DE RECOLLIDA DE DADES DE LA FASE 2.....	209
10.7.1. Incidència i factors de risc del fenotipus aguditzador en els aguditzacions de la MPOC a la comunitat	209
10.7.2. Avaluació clínica de l'agudització de la MPOC	210
10.7.2.1. <i>Exploracions complementàries</i>	212
10.7.2.2. <i>Avaluació de l'evolució durant l'ingrés hospitalari</i>	213
10.7.3. Dades sociodemogràfiques	214
10.7.4. Antecedents mèdics	215
10.7.4.1. <i>Comorbiditats</i>	215
10.7.4.2. <i>Charlson</i>	216
10.7.4.3. <i>Fragilitat (FRAIL)</i>	217
10.7.4.4. <i>EAT-10</i>	219
10.7.5. Hàbits medicamentosos	220
10.7.6. Condicions mèdiques actuals.....	222
10.7.7. Hàbits tòxics.....	224
10.7.8. Condicions de vida i laborals.....	225
10.7.8.1. <i>Estudi Predimed</i>	226
10.7.9. Qualitat de vida (EURO QOL-5D).....	227
10.7.10. Test d'adherència als inhaladors (TAI)	229
10.8. ESCALA DE DISPNEA MODIFICADA DEL BRITISH MEDICAL RESEARCH COUNCIL (MRC)	230

RESUM

INCIDÈNCIA I FACTORS DE RISC DEL FENOTIPUS AGUDITZADOR EN LES AGUDITZACIONS DE LA MPOC EN LA COMUNITAT

OBJECTIUS

1. PRINCIPAL

Conèixer la incidència de les aguditzacions de la MPOC (aMPOC) en la comunitat, els factors de risc associats al fenotip aguditzador (FA) de la MPOC i els factors de risc d'hipovitaminosi D en pacients MPOC.

2. SECUNDARIS

2.1. Conèixer la prevalença de la MPOC, l'error diagnòstic (ED) i el sobrediagnòstic (SD) de la MPOC.

2.2. Avaluar el paper de la vitamina D (VitD) com a factor de risc d'MPOC amb FA i no-aguditzador (FNA).

2.3. Conèixer la prevalença de deficiència i insuficiència de VitD en pacients MPOC, FA i FNA.

2.4. Avaluar la relació entre la gravetat de la MPOC i la hipovitaminosi D.

METODOLOGIA

Estudi amb 2 fases dut a terme en l'àmbit de l'atenció primària (AP) i l'hospitalari:

- **Fase 1:** observacional i prospectiva, per estudiar la incidència de les aMPOC en la comunitat, d'octubre de 2015 a octubre de 2016.
- **Fase 2:** de casos (MPOC amb FA) i controls (MPOC amb FNA) per estudiar els factors de risc del fenotip de la MPOC de 2016 a 2019.

VARIABLES DE L'ESTUDI: dades sociodemogràfiques, hàbits tòxics, comorbiditat, clínica de l'aMPOC, hàbits dietètics, fàrmacs i proves analítiques (hemograma, bioquímica bàsica i nivells de VitD).

RESULTATS

- **Fase 1:** van participar 710 pacients MPOC. Prevalença d'MPOC 1,6%, ED 24,8%, SD 19,7% i infradiagnòstic 84%. Hi ha 385 pacients aMPOC i la nostra incidència d'aMPOC és de 895 casos/1.000 pacients MPOC per any.
- **Fase 2:** van participar 295 pacients MPOC, 154 casos (52,2%) i 141 controls (47,8%).

FACTORS DE RISC DEL FA:

1. Característiques del FA : tos (p <0,001) (OR 7,69), esput purulent (p 0,001) (OR 2,92) i antibioteràpia (p <0,001) (OR 5,95). 2. Gravetat MPOC: oxigenoteràpia (p 0,001) (OR 2,78), FEV1 (p 0,002) (OR 2,7), anys d'MPOC (p 0,008) (OR 1,08). 3. Higiene oral: càries (p 0,04) (OR 2,69). 4. Contacte amb gasos, vapors i fums (p 0,031) (OR 1,71). 5. Grau de dependència (p 0,006) (OR 0,98). 6. Hipoproteïnèmia (p 0,011) (OR 0,59).

Factors de risc independents del FA: anys de diagnòstic de la MPOC (p 0,007) (OR 1,087) i oxigenoteràpia (p 0,006) (OR 2,65).

La prevalença de deficiència, insuficiència i hipovitaminosi D és 25%, 39% i 81,1%, respectivament. El valor mitjà de VitD és de 18 ng/ml.

FACTORS DE RISC EN LA DEFICIÈNCIA DE VITD:

1. Gravetat de la MPOC: oxigenoteràpia (p 0,033), grau de dispnea (p 0,001), FEV1 (p 0,002), tractament inhalat (p 0,009), anys d'MPOC (p 0,093). 2. Proves analítiques: leucopènia (p 0,007), hipoproteïnèmia (p 0,027), hipoalbuminèmia (p 0,002), limfopènia (p 0,001), hiperglucèmia (p 0,004). 3. Higiene bucal deficitària (p 0,038).

Factors de risc independents de la deficiència de VitD en la MPOC: FEV1 (p<0,001) (OR 0,965) i fragilitat (p 0,046) (OR 3,3).

La deficiència de VitD és més alta en pacients casos greus que en pacients controls greus (p 0,030).

CONCLUSIONS

1. La incidència d'aMPOC és de 895 casos/1.000 pacients MPOC per any; la prevalença de la MPOC és d'1,6% i l'infradiagnòstic de 84%.
2. Els factors de risc del FA són: la gravetat de la MPOC, la mala higiene oral, el contacte amb fums i gasos, el grau de dependència i la hipoproteïnèmia. Tanmateix, els factors de risc independents del FA són: els anys de diagnòstic de la MPOC i l'oxigenoteràpia.
3. La prevalença de deficiència de VitD en pacients MPOC és del 25%.
4. Els factors de risc de deficiència de VitD en pacients MPOC són: la gravetat de la MPOC, leucopènia, hipoproteïnèmia, hipoalbuminèmia, limfopènia, hiperglucèmia i manca d'higiene bucal. En canvi, els factors de risc independents de la deficiència VitD en pacients MPOC són: gravetat de la MPOC i fragilitat.
5. La deficiència de VitD és un factor de risc del FA en pacients MPOC greus.

ABSTRACT

INCIDENCE AND RISK FACTORS OF THE EXACERBATOR PHENOTYPE IN THE COMMUNITY'S COPD EXACERBATIONS

OBJECTIVES

1. MAIN ONE

Knowing COPD exacerbations incidence (COPDe, *aMPOC Catalan acronym and aEPOC Spanish acronym*) into community, risk factors associated with the COPD exacerbator phenotype (EP, *FA Catalan/Spanish acronym*) and risk factors from hypovitaminosis D in COPD patients.

2. SECONDARY ONES

2.1. Knowing COPD prevalence, misdiagnosis (MD, *ED Catalan/Spanish acronym*) and overdiagnosis (OD, *SD Catalan/Spanish acronym*) of COPD.

2.2. Assessing Vitamin D role (VitD) as a COPD risk factor between EP and non-exacerbator one (NEP, *FNA Catalan/Spanish acronym*).

2.3. Knowing the prevalence of VitD deficiency and insufficiency in COPD, EP and NEP patients.

2.4. Assessing COPD severity linked to hypovitaminosis D.

METHODOLOGY

This is a study with 2 phases carries on the primary care (PC) and hospital settings:

- **Phase 1:** it is an observational and prospective phase for studying the incidence of COPDe in the community from October 2015 until October 2016.
- **Phase 2:** it is a case-control phase for studying the COPD phenotype risk factors from 2016 until 2019; cases were COPD with EP and controls were COPD with NEP.

STUDY VARIABLES: sociodemographic data, toxic habits, comorbidity, COPDe symptoms, diet, drugs, and analytical tests (hemogram, biochemistry basic analysis and VitD levels).

RESULTS

- **Phase 1:** 710 COPD patients took part. COPD prevalence 1.6%, MD 24.8%, OD 19.7% and underdiagnosis 84%. There are 385 COPDe patients, and our COPD incidence is 895 cases/1,000 COPD patients per year.
- **Phase 2:** 295 COPD patients took part, 154 cases (52.2%) and 141 controls (47.8%).

EP RISK FACTORS:

1. EP features: cough ($p < 0.001$) (OR 7.69), purulent sputum ($p 0.001$) (OR 2.92) and antibiotherapy ($p < 0.001$) (OR 5.95). 2. COPD severity: oxygen therapy ($p 0.001$) (OR 2.78), FEV1 ($p 0.002$) (OR 2.7), COPD years ($p 0.008$) (OR 1.08). 3. Oral hygiene: caries ($p 0.04$) (OR 2.69). 4. Gas, steam and smoke contact ($p 0.031$) (OR 1.71). 5. Dependence degree ($p 0.006$) (OR 0.98). 6. Hypoproteinaemia ($p 0.011$) (OR 0.59).

EP independent risk factors: COPD diagnosis years ($p 0.007$) (OR 1.087) and oxygen therapy ($p 0.006$) (OR 2.65).

Deficiency, insufficiency, and hypovitaminosis D prevalence is 25%, 39%, and 81.1% respectively. VitD mean value is 18 ng/ml.

VITD DEFICIENCY RISK FACTORS:

1. COPD severity: oxygen therapy ($p 0.033$), dyspnea degree ($p 0.001$), FEV1 ($p 0.002$), inhaled treatment ($p 0.009$), COPD years ($p 0.093$). 2. Analytical tests: leukopenia ($p 0.007$), hypoproteinemia ($p 0.027$), hypoalbuminemia ($p 0.002$), lymphopenia ($p 0.001$), hyperglycemia ($p 0.004$). 3. Deficient oral hygiene ($p 0.038$).

Independent risk factors of VitD deficiency in COPD: FEV1 ($p < 0.001$) (OR 0.965) and frailty ($p 0.046$) (OR 3.3).

VitD deficiency is higher in severe cases than in severe controls ($p 0.030$).

CONCLUSIONS

1. COPD incidence is 895 cases/1,000 COPD patients per year; COPD prevalence is 1.6% and underdiagnosis is 84%.
2. EP risk factors: COPD severity, deficient oral hygiene, gas, steam and smoke contact, dependence degree, and hypoproteinemia. However, EP independent risk factors are: COPD diagnosis years, and oxygen therapy.
3. VitD deficiency prevalence in COPD patients is 25%.
4. VitD deficiency risk factors in COPD are: COPD severity, leukopenia, hypoproteinemia, hypoalbuminemia, lymphopenia, hyperglycemia, and deficient oral hygiene. Though, independent risk factors in VitD in COPD are: COPD severity, and frailty.
5. VitD deficiency is an EP risk factor in severe COPD patients.

1. INTRODUCCIÓ

1.1. REFERÈNCIES HISTÒRIQUES DE LA MALALTIA PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÒNICA

El terme “malaltia pulmonar obstructiva crònica” (MPOC) va començar a utilitzar-se de forma gradual cap als anys seixanta i setanta, i va substituir el terme usat fins llavors de “bronquitis crònica i emfisema” (BCiE)(1).

La primera descripció clara de bronquitis aguda i crònica diferenciada d'altres trastorns pulmonars va ser publicada al 1808 per Badham.

Al 1815 René Laennec descobreix l'estetoscopi monoaural i, a partir del 1819, tenen lloc les primeres descripcions dels canvis patològics de l'edema pulmonar, gràcies a l'experiència auscultadora adquirida, i també de l'emfisema a través d'experiments consistents en la insuflació d'insufladors pulmonars.

Al 1840 John Hutchinson va anomenar “capacitat vital” a la quantitat d'aire que podia sortir dels pulmons després d'una inspiració mesurada amb una màquina anomenada espiròmetre, que va exposar al Crystal Palace durant “the Great Exhibition of 1851” a Londres. Amb l'espiròmetre pretenia establir un mètode precís i senzill per diagnosticar malalties respiratòries, però mai va ser utilitzat per avaluar la BCiE fins al segle XX i a finals del 1940, es va començar a usar per mesurar el volum espiratori màxim en el primer segon (FEV1).

Entre 1890 i 1920 van tenir lloc descobriments com la mesura de l'oxigen i del diòxid de carboni en sang arterial i aire alveolar, i la corba de la dissociació de l'hemoglobina. També es va començar a parlar de les mesures preventives per a la BCiE, com ara la millora de les condicions socials de les classes més desfavorides i la reducció de la contaminació ambiental per fums de les grans ciutats. El tabac no va ser considerat causa de BCiE fins

després de la Segona Guerra Mundial. Van ser els cirurgians toràcics qui, a partir de 1930, van començar a interessar-se per tests que avaluessin la capacitat pulmonar a fi de conèixer la tolerància de les reseccions pulmonars que es feien en el tractament de la tuberculosi i del càncer de pulmó, que anava en augment; un d'aquests tests va ser la mesura del volum ventilatori màxim (VVM).

Al 1947 el farmacòleg clínic Tiffenau va introduir a França l'espirometria forçada d'una sola respiració, que posteriorment va ser popularitzada als Estats Units per Gaensler(2), qui va introduir el concepte d'índex de la velocitat de l'aire, basat en el treball de Tiffenau; posteriorment, la capacitat vital forçada (FVC) va substituir la prova de VVM per la relació FEV1/FVC anomenada índex de Tiffenau, com a prova estàndard per al diagnòstic i seguiment de les malalties pulmonars obstructives. Una errada col·loquial consisteix a parlar de l'índex de Tiffenau per a la relació FEV1/FVC, perquè el que relaciona aquest índex és l'FEV1 amb el volum total espirat pel pacient partint d'una inspiració màxima, però realitzat de forma no forçada i correspon a la suma del volum corrent (volum que es mobilitza en una respiració normal), el volum de reserva espiratori (aire mobilitzat amb la respiració profunda) i el volum de reserva inspiratori (aire mobilitzat en una inspiració profunda). Per això, encara que es parla d'índex de Tiffenau de forma incorrecta, està col·loquialment acceptat(3).

Va ser a partir dels estudis de Doll(4) al 1950 quan es va començar a relacionar el consum de tabac amb la bronquitis, la malaltia arterial cardíaca i el càncer de pulmó.

Al 1957 Theodore Gleichman(5) i Mitchell van organitzar la primera conferència a Aspen, Colorado; una conferència per intercanviar noves idees i presentar noves investigacions sobre emfisema i temes relacionats(6), on anglesos i americans van adonar-se de la diferència de prevalences de la bronquitis crònica i l'emfisema en els seus països. Poc després, es va comprovar que parlaven de la mateixa malaltia.

Posteriorment hi va haver altres trobades emblemàtiques: el “CIBA Guest Symposium” al 1959 a Londres i l’“American Thoracic Society Committee on Diagnostic Standards” al 1962, on es van definir els components de la MPOC que són la base de les nostres definicions actualment (Comissió de Normes Diagnòstiques per a Malalties Respiratòries No Intermitents 1962). Al CIBA es va parlar de la terminologia, classificació i definició de l'emfisema i de la resta de malalties pulmonars obstructives(7) i també es va recomanar una sèrie de proves de funció pulmonar entre les quals hi ha com a essencial l'espirometria forçada abans i després d'un esprai broncodilatador.

És a principis dels anys 60 quan el consum del tabac adquireix un paper central en l'etiologia de la BCiE i es realitzen diversos estudis per estudiar les etiologies de les diferents malalties pulmonars.

Al 1970 la 9a revisió de la Classificació Internacional de Malalties va afegir el terme d'obstrucció crònica de l'aire per referir-se a la BCiE i posteriorment el d'MPOC, tot i que hi va haver discussions diverses fins que Snider al 1989(8) va definir el terme MPOC com a un procés caracteritzat per la presència de bronquitis crònica i emfisema que podia donar lloc a l'obstrucció de les vies aèries.

Des de 1958 fins a 2018 han tingut lloc altres conferències anuals a Aspen, que han suposat un progrés en la comprensió de tots els aspectes de la MPOC i el seu tractament.

A finals dels anys 1990 diversos experts en MPOC de diferents llocs del món es van reunir a Brussel·les per explorar la possibilitat de desenvolupar una iniciativa global en MPOC, i al 2000 hi va haver una reunió que va donar lloc al primer document de la “Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)” 2001(9) amb una nova classificació de la gravetat de la MPOC basada en l'espirometria, la gasometria i la introducció de l'Estadi GOLD 0 definit com a espirometria normal amb clínica de tos crònica i expectoració.

Es va crear un comitè de seguiment i al 2007 es va publicar el segon document de la GOLD 2007 amb les novetats següents: els efectes extrapulmonars i comorbiditats de la MPOC, la prevenció i el tractament de la MPOC, la classificació espiromètrica de la gravetat amb 4 estadis, excloent l'estadi 0, i l'emfatització del tabac com al factor de risc més important de la MPOC juntament amb la pols, els químics ambientals i els productes de la combustió de biomassa.

1.2. MPOC A L'ACTUALITAT

Al 2011 va tenir lloc una nova versió del document pels membres del comitè de la GOLD a Shangai(10). Aquest nou document redueix en un 20% el contingut de la GOLD 2007 i introdueix canvis en la valoració clínica, canvis en els recomanacions terapèutiques de la MPOC estable i novetats respecte a les aguditzacions de la malaltia i de les seves comorbiditats.

Al 2017 la GOLD elabora un nou informe resultat de revaloracions del document del 2011 amb les principals novetats(11):

1. Diferenciació entre l'exploració espiromètrica i avaluació clínica per avaluar la MPOC; així, la gravetat dels pacients s'avalua a través del risc d'agudització i l'impacte clínic de la malaltia referit a la presència de dispnea i/o mala qualitat de vida, i es deixa de realitzar en funció del grau d'obstrucció avaluat amb l'espirometria. Els graus de gravetat estan dividits en els grups ABCD.
2. Proposta d'intensificació dels tractaments per a cadascun dels grups.
3. Introducció del concepte de reducció esglaonada de la teràpia.
4. Especificació del tractament no farmacològic.
5. Revisió de les comorbiditats en el tractament de la MPOC.

Al 2009 el Ministeri de Sanitat i Política Social espanyol, a través del Pla de Qualitat del Sistema Nacional de Salut (SNS) i l'Estratègia en MPOC van començar a treballar de forma conjunta per millorar l'atenció dels pacients amb MPOC, d'aquí neix al 2012 la "Guía Española de la EPOC" (GesPOC) a partir d'una iniciativa de la Societat Espanyola de Pneumologia i Cirurgia Toràcica (SEPAR), conjuntament amb les societats científiques implicades en l'atenció dels pacients amb MPOC i el "Foro Español de Pacientes"(12).

La GesPOC 2012 suposa una continuïtat de les guies elaborades per la SEPAR, la guia SEPAR-ALAT i la SEPAR-SemFyC de 2010, que també conté recomanacions de les últimes versions de la GOLD(13).

La GesPOC identifica 4 fenotips d'MPOC amb tractament diferenciat: no-aguditzador, mixt MPOC-asma, aguditzador amb emfisema i aguditzador amb bronquitis crònica, on la broncodilatació n'és la base del tractament afegint-hi fàrmacs segons el fenotipus.

La gravetat s'estableix per les escales BODE/BODEX. L'escala BODE és un sistema de classificació multidimensional simple proposada per Celli(14) al 2004, qui va arribar a la conclusió que aquesta escala predeïa millor el risc de mort per qualsevol causa i per causes respiratòries en pacients MPOC que l'FEV1. La B correspon a l'índex de massa corporal (IMC), la O al grau d'obstrucció, la D al grau de dispnea segons l'escala mMRC(15) i la E a la capacitat de l'exercici físic avaluada amb la prova de la marxa dels 6 minuts (PM6M). Aquest test, va ser creat per Cooper K al 1968 per avaluar la capacitat funcional d'un grup de soldats dels Estats Units i, actualment, serveix per valorar la capacitat d'exercici dels pacients amb malalties respiratòries cròniques(16); la disminució de la distància caminada durant la PM6M ha demostrat tenir capacitat de predicció de mortalitat en la MPOC, independentment del grau d'obstrucció(17). Donat que el test de la marxa exigeix disponibilitat de temps i espai adequat per ser dut a terme, s'ha proposat la substitució de la E pel registre de les exacerbacions (EX) en el que s'anomena índex o escala BODEX(18), amb el mateix valor predictiu en la valoració de la gravetat.

Al 2017 apareix una actualització de la GesPOC(19) on se substitueix la classificació de la gravetat per baix o alt risc, basat en la funció pulmonar, el grau de dispnea i la història d'aguditzacions, i on es recomana la determinació del fenotip en pacients d'alt risc.

Un estudi fet al 2017 per Calle *et al* en nom del grup d'estudi de la FENEPOC(20) avalua la distribució dels diferents fenotips proposats per la GesPOC i les diferents característiques entre ells. Les dades d'aquest estudi conclouen que a Espanya el fenotip més freqüent és el no-exacerbador (NE), amb una prevalença del 47,5%, seguit del fenotip exacerbador amb bronquitis crònica (EBC), amb una prevalença del 29,1% però amb diferències: a l'atenció primària el fenotip predominant és l'EBC amb una prevalença del 39,8%, mentre que a les consultes de Pneumologia el fenotip predominant és l'NE amb una prevalença del 55,8%. El fenotip ACO (asma-MPOC) és el menys freqüent, amb una prevalença inferior al 10% a l'atenció primària i només del 4% a les consultes de pneumologia, encara que això és degut als criteris diagnòstics utilitzats. Aquestes prevalences són similars a altres estudis realitzats com el de Koblizek *et al*(21).

Altres estudis com ara l'anàlisi de la cohort de CHAIN(22) coincideixen també en la diferència de prevalences del fenotip exacerbador i no-exacerbador entre l'atenció primària i la consulta a pneumologia; en aquest estudi, el 66% dels pacients que visiten l'especialista en Pneumologia són no-exacerbadors, la qual cosa podria explicar-se per la teràpia més intensiva que segueixen els pacients quan són visitats en les consultes de pneumologia. Tots els fenotips tenen un percentatge més alt d'homes, excepte en el fenotip ACO, en què els dos sexes tenen una proporció similar i són més joves que els pacients dels altres fenotips. L'estudi emfatitza que un 22,5% dels pacients no tenien cap espirometria realitzada, ni a l'atenció primària ni a les consultes de pneumologia, i que el 21% dels pacients no tenien un patró obstructiu (30% a l'atenció primària i 12% a pneumologia). Pel que fa al fenotip ACO, cal dir que no hi ha acord sobre els criteris diagnòstics, tot i que segons els criteris diagnòstics de la guia de la GesPOC, les prevalences són similars en

altres estudis realitzats(23). Malgrat això, les prevalences augmenten quan els criteris diagnòstics són més amplis, per la qual cosa les guies espanyoles d'asma i MPOC han publicat un consens simplificat(24). Els pacients exacerbadors són més grans que els no-exacerbadors, i presenten més simptomatologia respiratòria i un impacte més gran en la seva qualitat de vida, fet que coincideix també amb les dades de l'estudi ECLIPSE(25). Els pacients exacerbadors quasi no presenten diferències clíniques entre ells, tret dels del fenotip exacerbador emfisematós que tenen un IMC més baix, una exposició al tabac més alta i un major grau d'obstrucció respiratòria. Contràriament, els pacients amb fenotip ACO són més joves, menys exposats al tabac, amb major nombre de dones i menor grau d'obstrucció, malgrat que tenen més dispnea, més exacerbacions i pitjor qualitat de vida a banda d'altres comorbiditats com ara úlcera gàstrica, ansietat i depressió, recollits en altres estudis(25).

1.3. LA MPOC DES DE L'ATENCIÓ PRIMÀRIA: PREVALENÇA, INFRADIAGNÒSTIC, ERROR DIAGNÒSTIC I SOBREDIAGNÒSTIC DE LA MPOC

Hi ha molts estudis realitzats a tot el món amb l'objectiu de conèixer la prevalença de la MPOC, però amb gran variabilitat de percentatges entre ells.

A Espanya al 1997 es va realitzar l'estudi IBERPOC, sota els auspicis de la Societat Espanyola de Pneumologia i Cirurgia Toràctica (SEPAR), que va identificar una prevalença d'MPOC del 9,1% entre individus d'entre 40 i 69 anys, i un infradiagnòstic de la malaltia del 78%(26). Al 2007 l'estudi EPI-SCAN actualitza la prevalença de la MPOC en la població d'entre 40 i 80 anys i resulta una prevalença del 10,2%, amb un infradiagnòstic del 73%(27) i en el recent estudi EPISCAN-II del 2021 la prevalença augmenta fins a l'11,8%, IC95% (11,2-12,5) amb una alta variabilitat per regions (2,4 vegades). La prevalença entre els homes és del 14,6%, IC95% (13,5-15,7) i entre les dones del 9,4%, IC95% (8,6-10,2);

considerant el límit inferior de la normalitat (LIN), la prevalença va ser del 6% a la mostra global: del 7,1% en homes i del 4,9% en dones. L'infradiagnòstic de la MPOC segueix sent molt alt, del 74,7%(28).

Molts estudis publicats sobre sobrediagnòstic i error diagnòstic usen els termes de forma sinònima; per aquest motiu, les prevalences publicades són elevades i, a la vegada, dispers entre les diverses publicacions. Com a exemple comentem un estudi realitzat a Toronto al 2010 amb pacients més grans o iguals a 40 anys, a l'àmbit de l'atenció primària, on es va trobar una prevalença de la MPOC del 20,7%, un infradiagnòstic del 67,3% i un sobrediagnòstic del 12%(29). Un altre estudi de la Universitat de Tasmània reporta que la MPOC està infradiagnosticada sobretot durant les primeres etapes de la malaltia i també que l'espirometria està infrautilitzada en l'atenció primària; van confirmar el diagnòstic d'MPOC en el 69% dels pacients i van concloure que els factors associats a l'error diagnòstic eren el sobrepès o l'obesitat i la rinitis al·lèrgica, i que l'error diagnòstic era menys probable entre els pacients que referien simptomatologia respiratòria i deteriorament funcional(30).

A Grècia, on l'espirometria s'usa rarament, el 50% dels pacients va ser erròniament diagnosticats d'MPOC, segons criteris de la GOLD: FEV1/FVC postbroncodilatació (PBD) <0,7)(30).

Segons Walters (2005)(31), la majoria de diagnòstics d'MPOC que es realitzen a l'atenció primària es fan per criteris clínics sense espirometries. Per pal·liar aquest problema a Dinamarca, la Junta Nacional de Salut arran dels resultats d'un estudi realitzat en aquest país al 2011, va recomanar la realització d'una espirometria per descartar la MPOC en els pacients fumadors, exfumadors i individus amb exposició laboral majors de 35 anys; suggereixen que el criteri de la GOLD per diagnosticar la MPOC pot sobreestimar la seva prevalença per la qual cosa proposen l'ús del límit inferior de la normalitat de la relació FEV1/FVC de la població normal de referència(32).

En un estudi fet a Suècia al 2011 amb pacients de 40 a 75 anys, fumadors atesos a urgències de l'atenció primària per infecció aguda del tracte respiratori i sense antecedents previs de malaltia pulmonar coneguda, on la prevalença d'MPOC segons criteris de la GOLD va ser del 27% amb variacions segons l'edat, el 43% dels pacients tenien entre 55-75 anys i el 8% estaven per sota dels 55 anys, l'anàlisi estadística mostra que amb 3 variables com ara l'edat, el nombre de paquets de cigarretes/any i l'estat fumador/exfumador seria suficient per sospitar una MPOC i estaria justificat sol·licitar una espirometria per confirmar-la. El valor predictiu positiu d'aquest model que utilitza les 3 variables és del 61% i el valor predictiu negatiu del 81%(33).

Altres estudis publicats mostren prevalences elevades de sobrediagnòstic de la MPOC: l'estudi de Walters JA a Austràlia al 2011(34) mostra una prevalença del 31%; el de Buffels J a Bèlgica al 2012(35), del 28,6%; el de Jones RC al Regne Unit (UK)(36) al 2008, del 27,2%, i el de Tinkelman DG fet simultàniament a Colorado i Escòcia al 2006(37), del 51,6%. La infrautilització de l'espirometria és causa de sobrediagnòstic i els motius d'usar-la tan poc són: l'escàs valor que els professionals li donen com a prova diagnòstica, la seva inaccessibilitat i l'excessiu treball diari dels professionals. Així, Kaminsky al 2015(38) assenyala un increment del 59% de l'ús de l'espirometria després realitzar uns seminaris d'entrenament a metges/metgesses, i insisteix que cal confirmar el diagnòstic de la MPOC amb una espirometria.

A Espanya, es va fer un estudi al 2014 amb l'objectiu d'avaluar les diferències territorials de l'ús de l'espirometria i la troballa més significativa va ser el baix nombre d'espirometries realitzades amb una mitjana de 5,6 per setmana(39), fet que coincideix amb resultats d'altres estudis com el de Naberan K al 2006(40), qui ho atribueix a 2 causes principals: que els pacients es controlen a la primària i a l'especialitzada al mateix temps, i que l'espirometria es realitza bàsicament a l'especialitzada, i als recursos professionals disponibles a l'atenció primària. Comenta en el seu estudi que l'entrenament o formació en

espirometries és totalment factible, així com el manteniment de la tècnica adquirida en el temps, com ho demostra un treball realitzat a Galícia per Represas al 2013(41) i al País Basc per Marina on usaven la telemedicina al 2018(42). La Societat Europea de Respiratori (ERC) ha implementat una llicència de formadors en espirometria per promoure i estandarditzar la formació en espirometries per tota Europa(43).

Pel que fa a la prova postbroncodilatadora (PBD) també hi ha diferències entre les diferents comunitats espanyoles, tant en la tècnica com en la interpretació, amb una gran variabilitat en l'adherència a les guies internacionals; per exemple al País Basc, el compliment dels 5 criteris diagnòstics de la PBD(44) van del 0% al 42,3% en l'atenció primària i del 0% al 27,3% en l'atenció especialitzada.

1.4. FACTORS DE RISC DE LA MPOC DESCRITS EN LA BIBLIOGRAFIA

Les revisions recents identifiquen cada cop millor els factors de risc de la MPOC. A banda del tabac com a factor de risc conegut àmpliament, tenim les exposicions ambientals i les exposicions ocupacionals a pols, fums i vapors en tots els països del món(45).

La contaminació atmosfèrica deguda als vehicles és un factor desencadenant d'exacerbacions de la MPOC en pacients susceptibles(46), però hi ha controvèrsies sobre la seva relació com a causa directe d'MPOC.

Els pacients MPOC que tenen exposició laboral a determinades substàncies tenen una MPOC més greu que els no exposats.

La tuberculosi pulmonar és un altre factor de risc independent per a la MPOC, com es va poder objectivar en un estudi xinès i en l'estudi PLATINO(47).

Els factors genètics com ara el dèficit d' α 1-antitripsina és el responsable de l'1% de les MPOC i del 2-4% dels emfisemes(48).

Altres factors de risc descrits són l'edat, el sexe, l'envelliment pulmonar, les infeccions respiratòries de repetició en nens o adults joves i els factors socioeconòmics(49).

La MPOC augmenta amb l'edat i és més freqüent en els homes bo i que la prevalença està augmentant entre les dones i estudis recents suggereixen que ho està fent més ràpidament que entre els homes d'igual manera que amb la mortalitat per MPOC(50).

Dins les classes socials menys afavorides hi ha altres factors de risc associats a la malaltia, com ara el major consum d'alcohol i tabac, les pitjors condicions de les llars, un nombre superior d'infeccions respiratòries durant la infància i menys recursos sanitaris(51).

1.5. AGUDITZACIONS DE LA MPOC I FACTORS DE RISC DEL FENOTIP

AGUDITZADOR

L'agudització o exacerbació es defineix com un episodi agut d'instabilitat clínica durant el curs natural de la malaltia i que es caracteritza per un empitjorament mantingut dels símptomes respiratoris. Fisiològicament parlant, es tracta d'un augment de la inflamació local i sistèmica, del moc i de l'atrapament aeri, que provoquen un empitjorament dels símptomes. Clínicament, es tradueix en un augment de la dispnea, la tos i del volum i/o el color de l'esput(52).

Els pacients MPOC presenten de mitjana entre 1 i 4 episodis d'agudització/any, però la distribució és molt variable: mentre hi ha pacients que no s'aguditzen mai, d'altres ho fan diverses vegades/any (fenotip aguditzador)(51).

En un estudi realitzat a Catalunya sobre les exacerbacions de la MPOC, basat en el record del pacient respecte de les exacerbacions del darrer any –que sol ser el mètode estàndard per avaluar el risc de presentació d'exacerbacions–, s'ha obtingut com a resultat que la incidència d'exacerbacions és de 0,95 per persona/any i varia segons la gravetat de la MPOC: 0,95 en MPOC lleus; 0,82 en MPOC moderades; 1,01 en MPOC greus, i 1,39 en MPOC molt greus(53).

Les exacerbacions, perquè siguin considerades així, han d'estar separades al menys 4 setmanes des que finalitza el tractament per l'agudització prèvia o 6 setmanes des que s'hi inicia, si no han rebut tractament, per poder diferenciar-la d'una nova exacerbació o d'una recaiguda.

Les aguditzacions poden ser provocades per bacteris, fongs o virus en el 30-50% dels casos i per coinfeccions per virus i bacteris en el 25% dels pacients hospitalitzats, o poden ser provocades per processos no infecciosos com ara canvis de temperatura, pol·lució, al·lèrgens, dieta o alteracions immunitàries; fins a una tercera part, poden ser provocades per causa desconeguda(50).

L'esput purulent i la neutrofília són els símptomes típics de les exacerbacions de causa bacteriana. Hi ha marcadors biològics que poden ajudar a determinar l'etiologia de les exacerbacions, com ara la proteïna C reactiva (PCR) o la procalcitonina.

Els pulmons contenen una varietat de microorganismes coneguts com a microbiota, que és diferent entre individus, segons les diferents zones del pulmó i fins i tot en un mateix individu en diferents èpoques de la vida; la seva alteració, coneguda com a disbiosi, pot donar lloc a diverses malalties pulmonars i a les exacerbacions de la MPOC(54).

La causa de l'alteració de la homeòstasi respiratòria està encara en estudi i són variades les teories al respecte d'això; així, hi ha estudis sobre el paper que té el receptor de productes finals de glicació avançada o “receptor for advanced glycation end-products”

(RAGE)(55), que s'expressa en moltes cèl·lules de l'organisme la seva interacció del qual amb els lligands indueix l'activació de l' NF-κB (factor nuclear potenciador de les cadenes lleugeres kappa de les cèl·lules B activades), que juga un paper clau en la regulació de la resposta immunitària; una regulació defectuosa està relacionada, entre d'altres, amb malalties inflamatòries i autoimmunitàries.

L'evidència científica publicada suggereix que el RAGE i la seva forma soluble (sRAGE) podrien estar estretament relacionats amb les exacerbacions de les malalties respiratòries(56). Un altre estudi(57) conclou que l'sRAGE semblaria útil per identificar els pacients exacerbadors i també la correlació que hi ha amb la disminució de l'FEV1, per tant en el pronòstic i l'evolució de la MPOC.

Una revisió sistemàtica dels estudis realitzats sobre el perfil genètic dels pacients exacerbadors apunta que els polimorfismes específics del gen MBL2 (*mannose binding-lectin* o lecitina d'unió a manosa, proteïna que juga un paper important en el sistema immunitari), causen una disminució important en la producció de MBL i un augment del risc d'exacerbacions(58). Per tant els polimorfismes de MBL2 semblen ser marcadors biològics per a detectar pacients amb major susceptibilitat a les exacerbacions.

La deficiència d'MBL provoca una pèrdua de diversitat en la microbiota, amb predomini de les colònies d'*Haemophilus*, cosa que s'associa a exacerbacions més greus, més freqüents i més inflamació de la via aèria. L'estudi *Aeris* posa de manifest que els diferents subtipus d'MPOC tenen variacions en la microbiota i que determinades exacerbacions tenen menys probabilitat de repetir-se que d'altres(59).

Pel que fa a les exacerbacions i l'eosinofília(60), hi ha estudis que demostren que els pacients amb eosinofília tenen més exacerbacions i millor resposta als corticoides, encara que el mecanisme de l'eosinofília no és ben conegut, i les controvèrsies sobre el tema estan

a l'ordre del dia com reporta l'estudi FLAME, on no es va evidenciar cap relació entre l'eosinofília(61) i les exacerbacions.

Com s'ha descrit anteriorment, usem el terme fenotip per referir-nos a les formes clíniques(62) dels pacients MPOC on s'han definit aquells atributs de la malaltia que, sols o en combinació, descriuen les diferències entre aquest pacients amb MPOC, pel que fa a simptomatologia, aguditzacions, resposta al tractament i velocitat de progressió de la malaltia.

Recordem que la guia GesPOC proposa 4 fenotips que són: no-aguditzador, aguditzador amb emfisema, aguditzador amb bronquitis crònica i mixt asma-MPOC(49). S'han proposat altres possibles fenotips com ara el declinador ràpid, les bronquièctasis o el sistèmic.

Es defineix com a fenotip aguditzador tot aquell pacient MPOC que presenta dues o més aguditzacions respiratòries moderades (aquelles que necessiten tractament ambulatori amb antibiòtics i/o corticoesteroides orals) durant l'any previ o una de greu que necessiti un ingrés hospitalari(63).

La identificació del fenotip aguditzador es basa en la història clínica i s'ha demostrat que és fiable el record que els pacients tenen sobre el seu historial d'aguditzacions a l'hora de fer el diagnòstic.

Els factors de risc associats a fenotip aguditzador descrits en la bibliografia són: l'edat avançada del pacient, la gravetat de la MPOC (major dispnea basal, baix FEV1 i baixa pressió arterial d'oxigen), l'historial d'aguditzacions prèvies, la inflamació (major inflamació pulmonar i sistèmica), la càrrega bacteriana (fase estabilitat), la hipersecreció mucosa bronquial i les comorbiditats extra pulmonars (cardiovascular, ansietat, depressió, miopatia i reflux gastroesofàgic)(64).

En un estudi del 2011(65) identifiquen l'asma com a factor de risc del fenotipus aguditzador.

Les exacerbacions acceleren la disminució de la funció pulmonar(57), amb una recuperació d'aquesta funció pulmonar que pot durar mesos i durant la qual empitjora la seva qualitat de vida; bo i això, la majoria de vegades els pacients no recuperen la seva situació basal(66). Per tant, els pacients exacerbadors tenen pitjor pronòstic, pitjor qualitat de vida, més ràpida disminució de la capacitat pulmonar i més alta mortalitat(67).

Amb les aguditzacions augmenten el risc d'hospitalitzacions i de mort, i el cost econòmic; per aquest motiu, s'ha desenvolupat i validat un model predictiu d'exacerbacions en què el nombre d'exacerbacions durant l'any anterior té una forta relació per predir el risc de noves aguditzacions, així com també la presència d'eosinofília en algunes poblacions(66).

Són diversos els estudis que demostren que les aguditzacions representen per als pacients un deteriorament en la seva qualitat de vida, una progressió de la malaltia, un augment del risc de mort i un elevat cost econòmic per al país(68).

1.6. REFERÈNCIES HISTÒRIQUES DE LA VITAMINA D

La primera documentació de malaltia per deficiència de vitamina D va anar a càrrec de Whistler al 1645, qui va descriure aquesta afecció com una deformitat de l'esquelet deguda a una pobre mineralització dels ossos(69).

Aquesta malaltia va començar a fer-se epidèmica especialment a Anglaterra i al nord d'Europa durant el segle XIX, de fet es va anomenar la "malaltia anglesa" degut a l'elevada incidència entre la població infantil, que va arribar a ser del 70-80% (Hess 1929).

De forma paral·lela, els científics van començar a considerar importants determinats components de la dieta com a causa de la malaltia; els van anomenar micronutrients essencials i posteriorment es dirien vitamines.

Eijkman al 1897 seguit de Grinjs al 1901 ja s'havien adonat de la necessitat d'aquests micronutrients entre els presoners de les Índies Orientals Holandeses, ja que patien una malaltia anomenada beri-beri deguda a la ingesta d'arròs refinat sense la pellofa. Però no va ser fins al 1913 amb McCollum and Davis que es va establir l'existència de les vitamines gràcies a l'experiment realitzat amb rates sotmeses a una dieta altament purificada, la qual els va provocar una malaltia ocular que es podia guarir amb greixos de mantega o fetge de bacallà; en aquest nutrient el van anomenar vitamina A.

El descobriment de les vitamines va ser un factor important per seguir investigant sobre nous nutrients. Així Sir Edward Mellanby a la Gran Bretanya va sotmetre un grup de gossos a la mateixa dieta –basada en farina de civada– que seguia la població escocesa, la qual tenia una gran prevalença de raquitisme, i va mantenir aquests gossos engabiats fora del contacte de la llum solar; el resultat va ser la provocació de raquitisme. Posteriorment, i com que coneixia els treballs de McCollum, els va donar oli de fetge de bacallà per curar-los, amb la qual cosa va atribuir una nova funció a la vitamina A: la cura del raquitisme.

Mellanby al 1919 va investigar i comprovar que la responsable de la cura del raquitisme era una nova vitamina anomenada vitamina D. Paral·lelament a Viena, Hulshinsky al 1919 va suggerir que la llum solar podria contribuir a la curació del raquitisme arran de la curació de nens amb raquitisme exposats al sol. Fins al 1931 no es va identificar estructuralment la vitamina D₂ o ergocalciferol per Askew, Bourdillon, Bruce, Jenkins i Websler.

Posteriorment, Windaus y Bock van aïllar al 1937 el 7-deshidrocolesterol i van evidenciar que la vitamina D₃ (colecalfiferol) es produeix a la pell per l'impacte de la llum ultraviolada, però no va poder ser aïllada de la pell fins al 1978 per Esvelt, Schnoes i DeLuca.

Aviat la vitamina D₃ es va obtenir de la irradiació d'esterols animals i la D₂ d'esterols vegetals, i es va començar a suplementar els aliments.

Quant a les accions fisiològiques de la vitamina D i la manera com intervé en la fortificació dels ossos, no va ser fins al 1937 que Nicolaysen va demostrar que la vitamina D estimulava l'absorció del calci independentment del fòsfat de la dieta i DeLuca *et al* (1972) van determinar que tant l'hormona paratiroide com la vitamina D són necessàries per mobilitzar el calci des de l'os i que ambdues substàncies actuen sobre el túbul distal renal, tal com també ho demostra Yammamoto *et al* (1984).

La clau per entendre el sistema endocrí de la vitamina D va ser la comprensió del metabolisme de la vitamina D; el pioner va ser Egan Kodicek de la Universitat de Cambridge, que va fer els seus estudis amb vitamina D₂ marcada amb C14 i després de 10 anys d'investigació va concloure que la vitamina D no era activa sense ser metabolitzada per una via de degradació. Posteriorment Norman i Haussler al 1967 van trobar que la vitamina D₃ era responsable per ella mateixa del transport intestinal del calci. DeLuca *et al* 1968 van aïllar a través de cromatografia el primer metabòlit biològicament actiu del plasma de porcs tractats amb altes dosis de vitamina D₃: va ser identificat com a 25(OH)D₃ i va quedar clar que la vitamina D₃ es converteix en metabòlit actiu "in vivo".

L'aïllament de la forma activa final de la vitamina D no va tenir lloc fins al 1973 amb el descobriment de l'1 α ,25(OH)₂D₃ i al 1970 es va demostrar que és al fetge on l'1 α OH s'afegeix a la vitamina D; així es va poder descobrir que els pacients amb raquitisme tipus I vitamina D dependent tenen un defecte en l'1 α -hidroxilasa, demostrat al 2011 per Glorieux *et al*.

El descobriment del sistema endocrí de la vitamina D va arribar gràcies al treball iniciat per Boyle al 1971, que va observar que amb una dieta hipocalcèmica es produïa una gran quantitat de 24,25(OH)₂D₃, més que si la dieta era hipercalcèmica, i quan la forma activa no es necessita entra en acció la 24-hidroxilació, que produeix àcid calcitroic, de manera que existeix un *feedback* per mantenir els nivells necessaris. Un altre punt clau va ser el

descobriments de l'alliberament de l'hormona paratiroide (PTH) davant d'una hipocalcèmia lleu que estimula la producció d' 1α -hidroxilasa o CYP24B1.

S'han identificat fins a 33 metabòlits de la vitamina D (DeLuca 1983), en proporció més gran l' $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, seguit pel $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ i el $25,26(\text{OH})_2\text{D}_3$, que encara no se sap com es produeix i té una feble activitat biològica (**figura 1**).

Figura 1. Classificació dels diversos tipus de vitamina D i els seus receptors

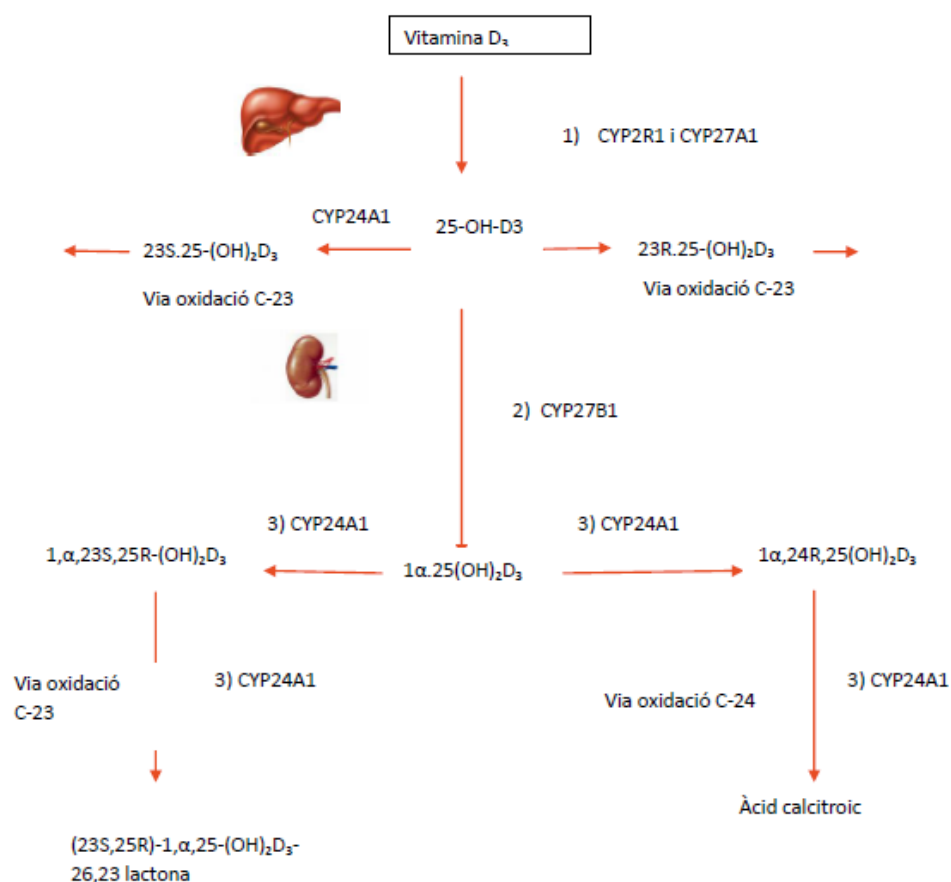
TIPUS DE COMPONENTS	DESCRIPCIÓ	NOM	MOL·LÈCULA	NOMENCLATURA
Vitamina D	Vitamina d nativa o aliments	Colecalciferol ergocalciferol	Vitamina D ₃ Vitamina D ₂	Vitamina D nativa
	Producte de la primera hidroxilació de la vitamina D al fetge	calcidiol	25-hidroxivitamina D ₂ /D ₃	25D
Vitamina D activa	Producte de la segona hidroxilació de la vitamina D als ronyons i s'uneix directament al RVD	Calcitriol	1,25-dihidroxivitamina D ₃	1,25D
	Un anàleg sintètic del calcitriol que es transforma a calcitriol al fetge abans d'unir-se al RVD	Alfacalcidol	1 α -hidroxivitamina D ₃	1- α
Activador Selectiu Del RVD	Actua com agonista sintètic del RVD sense transformar-se a calcitriol abans de la unió. Activa selectivament les vies metabòliques posteriors (menor efecte en l'absorció de calci i fòsfat intestinal, entre d'altres)	Paricalcitol	19-nor-1 α Dihidroxivitamina D _{2,25}	Activador selectiu del RVD
		Maxacalcitol	22-oxa-1,25-Dihidroxivitamina D ₃	Activador selectiu del RVD

Font pròpia adaptada de : Bove et al, Servicio de Nefrología. Hospital Virgen del Camino. Pamplona; Servicio de Nefrología. Hospital Clínic Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Bellvitge. 2015;35 (1):28-41 doi:10.3265/Nefrologia.pre2014.Sep.11796

Els metabòlits de la vitamina D deriven tots del precursor comú **colecalfiferol o vitamina D₃**, que es pot sintetitzar a la pell o ser ingerit; després es produeix una hidroxilació del carboni 25 a nivell hepàtic i dona lloc al **25(OH)D₃ o calcidiol**, que té una vida mitja de 3-4 setmanes i és el millor marcador dels dipòsits de vitamina D a l'organisme(70).

La 1 alfa hidroxilasa o CYP27B1 catalitza la síntesi de **1,25 (OH)₂D₃ o calcitriol** a nivell renal principalment, encara que també es troba al altres teixits del cos i és aquest el metabòlit més actiu de la vitamina D amb una vida mitja de poques hores i es transportat a nivell sanguini per la proteïna transportadora de vitamina D (DBP) i també per l'albumina i altres lipoproteïnes (**figura 2**).

Figura 2. Metabolisme de la vitamina D



Font pròpia adaptada de: Maes K, Serré J, Mathyssen C, Janssens W, Gayan-Ramirez G. Targeting Vitamin D Deficiency to Limit Exacerbations in Respiratory Diseases: Utopia or Strategy With Potential? *Calcif Tissue Int* [Internet]. 2019 Jul 26. Disponible a: <http://link.springer.com/10.1007/s00223-019-00591-4>

L'activitat de l'1 α -hidroxilasa és crítica per mantenir els nivells de la forma activa de la vitamina D. Diversos estudis suggereixen que l'expressió de l'1 α -hidroxilasa no quedaria limitada al ronyó sinó també a altres cèl·lules com ara les pulmonars, macròfags i monòcits. Al ronyó la degradació de l'1,25OH₂ s'aconsegueix per l'acció del CYP24A1 (1,25(OH)₂D-24-hidroxilasa) cap a 24,25(OH)₂ i aquesta hidroxilasa és recíprocament regulada per la pròpia 1,25 vit D i per la PTH (**figures 1 i 4**)(71).

Posteriorment, entra dins la cèl·lula diana i s'uneix al receptor de la vitamina D (VDR) i es fosforila, entra dins el nucli i forma un heterodímer amb el receptor X retinoic (RXR) i aquest

complex s'uneix a seqüències específiques de l'ADN promotores de diferents gens, anomenades elements de resposta de vitamina D (VDRE) i estimula la transcripció de diversos gens (**figura 3**).

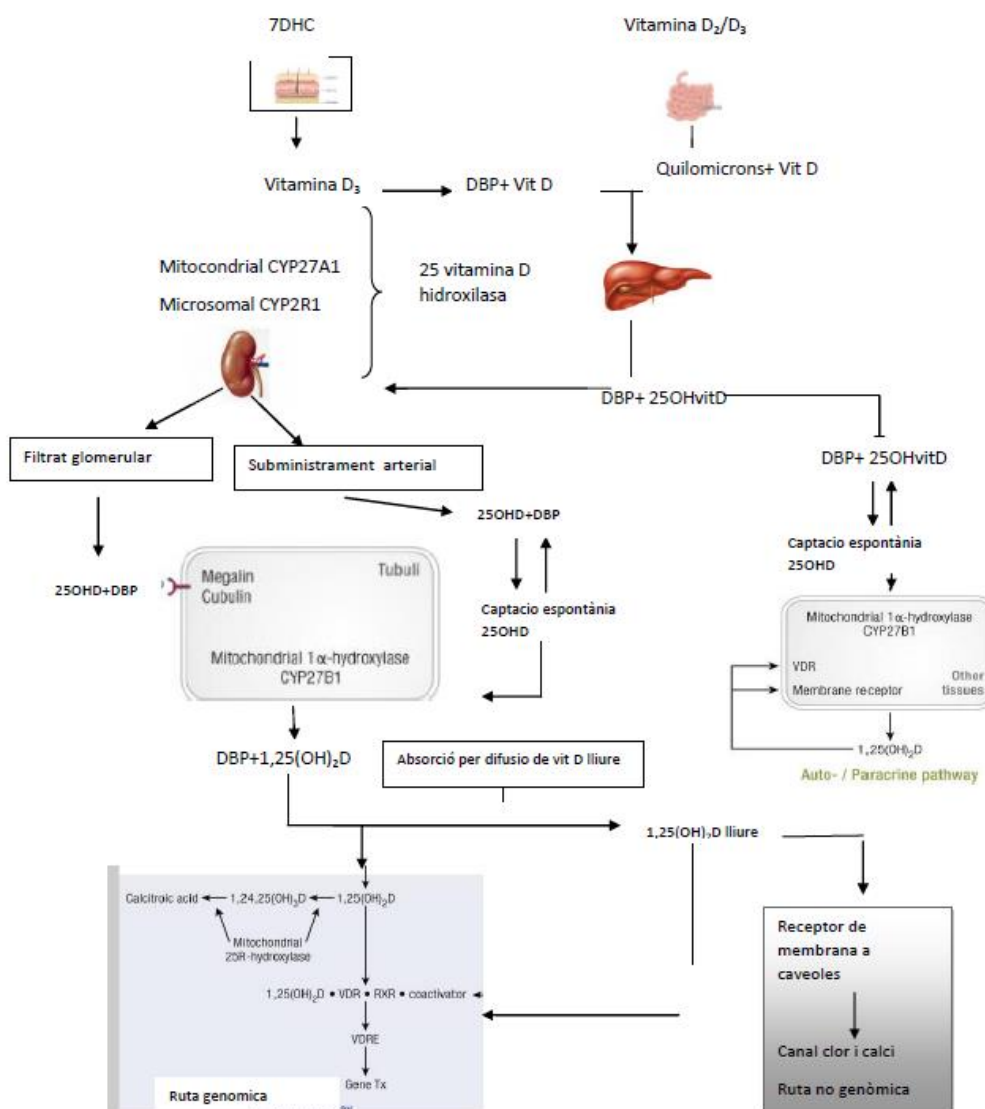
El receptor de la vitamina D (VDR) es va demostrar al 1973 per Brumhaugh i Haussler i al 1988 es va aïllar i determinar la seva estructura; el seu gen es localitza al braç llarg del cromosoma 12 i la proteïna VDR és una fosfoproteïna que té dos llocs d'unió: un per a l'ADN i l'altre per al calcitriol(70).

Els VDR són a molts llocs i molt abundants en els òrgans que participen en el metabolisme del calci(72), com ara a nivell intestinal, ja que augmenten l'absorció de calci i fòsfor; a nivell renal, regulen la reabsorció de calci i fòsfor i la síntesi de calcitriol $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ a través de la PTH i el complex factor de creixement fibroblàstic 23 (FGF-23) i la proteïna renal Klotho; a nivell ossi on la vitamina D intervé tant en la regulació del recanvi ossi com en la mineralització; en les glàndules paratiroides, sobre les quals actua per sintetitzar PTH.

Altres efectes de la unió de la vitamina D amb el VDR tenen a veure amb efectes antiproliferatius, inductors de la diferenciació i d'immunomodulació. La resposta dels òrgans diana a la vitamina D depèn de la quantitat i biodisponibilitat del VDR, i de la seva qualitat. Hi ha diferents tipus de vitamina D i diferents activadors que es poden veure classificats a la **figura 2**, segons la *Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)*.

Un activador del VRD (AVRD) s'uneix a ell i adquireix la possibilitat d'actuar sobre els diferents gens diana de la vitamina D; tenim diferents AVRD: naturals com el calcitriol i sintètics de les vitamines D_2 y D_3 com el alfacalcidiol, doxercalciferol, falecalcitriol, maxacalcitol i el paricalcitol; aquests dos últims són considerats activadors selectius del VRD (AsVRD)(73).

Figura 3. Cascada d'activació de la vitamina D i unió als seus receptors



Font pròpia adaptada de: Endocr Rev. 2019 Aug 1;40(4):1109–1151.
 Disponible a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6626501/>

El VDR s'expressa en la majoria de cèl·lules del sistema immunitari com a: cèl·lules B, CD4, CD8, cèl·lules T, cèl·lules dendrítiques, macròfags o neutròfils, i aquestes cèl·lules poden produir CYP27B1 o 25OHD3-1 α -hidroxilasa, que és l'enzim responsable de la conversió de 25(OH)D3 en 1,25(OH) $_2$ D3 o calcitriol(75).

Els monòcits/macròfags expressen VDR i CYP24A1 (enzim responsable de la inactivació de calcitriol) i poden utilitzar calcidiol per iniciar la resposta antibacteriana mitjançant patrons moleculars associats a patògens (PAMP) via receptors semblants a Toll (TLR), que són proteïnes transmembranals tipus 1 que inicien la senyalització intracel·lular i estan expressats en fibroblasts, cèl·lules epitelials del sistema immunitari com ara macròfags, cèl·lules dendrítiques, limfòcits B i T; la seva expressió esta regulada per patògens, citocines, factors microambientals i lligands endògens(76).

La resposta immunitària innata és la primera línia de defensa contra la infecció i els TLR reconeixen els lipopolisacàrids bacterians i els esdeveniments moleculars intracel·lulars iniciats per la interacció dels TLR i els seus PAMP específics que desencadenen la resposta inflamatòria sistèmica(77) (**figura 5**).

Els TLR són sensors de reconeixement de membrana propis de la immunitat innata que reconeixen característiques presents a la superfície de patògens o alliberats per teixit necròtic. Aquestes molècules, interpretades com a perilloses, formen part d'un grup anomenat *patrons moleculars associats a dany* (PAMD) compost per: els patrons moleculars associats a microorganismes (PMAM) i les alarmines, que són proteïnes intracel·lulars alliberades per cèl·lules necròtiques. Els TLR s'uneixen a través dels seus dominis, que tenen repeticions riques en leucina (RRL), als PMAM i desencadenen així respostes immunitàries a través de vies de senyalització derivades del receptor intracel·lular, anomenat receptor Toll/IL-1 (TIR).

El sistema de defensa antimicrobià innat utilitza l'activació dels TLR per generar 25OHD3-1 α -hidroxilasa que activa l'1,25(OH)₂-vitamina D3 que al seu torn desencadena la generació de catelicidines.

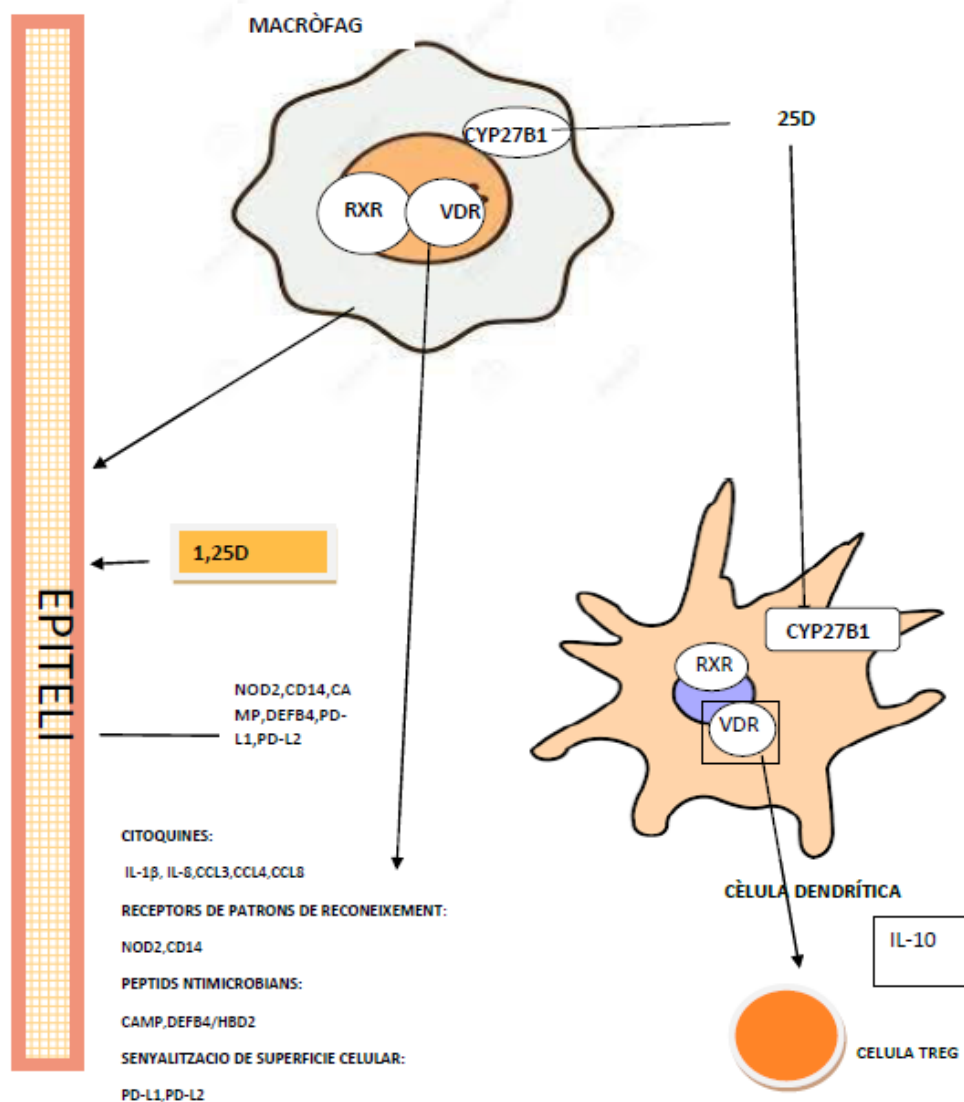
Les catelicidines actuen, entre altres microorganismes, contra del *Mycobacterium tuberculosis* i s'ha observat que els individus de raça negra, que tenen nivells més baixos de 25OHD i alhora nivells més baixos de catelicidines, són més susceptibles a la infecció per *M. tuberculosis*(78).

Altres estudis aleatoris han trobat que la prevalença d'infeccions respiratòries és menor en individus amb suplementació de vitamina D que en individus amb dèficit de vitamina D(79).

La vitamina D indueix el gen que codifica el pèptid antimicrobià LL-37 o CAMP (pèptid antimicrobià de catelicidina); aquest pèptid té una gran capacitat bactericida en front de molts bacteris i virus(79).

Els pèptids antimicrobians són molècules de la immunitat innata, secretats per cèl·lules epitelials i leucòcits; s'agrupen en 3 famílies: catelicidines, defensines i histonines, i la seva tasca directa és la lisi dels microorganismes. El pèptid LL-37 és un d'aquests pèptids antimicrobians de la família de les catelicidines(80). A la **figura 6** es pot veure representat el metabolisme de la vitamina D i la seva relació amb la immunitat innata(73).

Figura 6. Metabolisme de la vitamina D i la immunitat innata



Font pròpia adaptada de [Endocr Rev.](https://doi.org/10.1093/er/erl011) 2019 Aug 1;40(4):1109–1151.

Disponible a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6626501/table/T4/>

RXR: receptor àcid retinoic, **VDR:** receptor vitmaina D, **CAMP:** peptid antimicrobià, **NOD2:** domini d'oligomerització per unió dels nucleòtids que contenen la proteïna 2, per les sigles en anglès de *nucleotide-binding oligomerization domain containing protein 2*, **CD14:** glicosilfosfatidilinositol ancorat a la membrana cel·lular o soluble en plasma, **DEFB4:** gen de la defensina 2

1.8. VITAMINA D I PATOLOGIES PULMONARS

L'expressió de CYP27B1 o 25OHD3-1 α -hidroxilasa, l'enzim responsable de la conversió de 25(OH)₃ en 1,25(OH)₂D3 o calcitriol, s'ha detectat també en cèl·lules immunitàries pulmonars on té lloc l'activació local de 25OHD i, a diferència del que passa en el ronyó, la hidroxilació no depèn de la retroalimentació negativa de l'1,25(OH)₂, fet que pot provocar que a nivell pulmonar hi hagi uns nivells localment més alts que els que hi hauria al ronyó amb la retroalimentació negativa.

En altres estudis també s'ha observat una alta expressió de CYP27B1 en cèl·lules epitelials pulmonars(81), que activa la vitamina D, i que a la vegada incrementa l'expressió de diversos gens amb importants funcions d'immunitat innata com ara el gen del pèptid antimicrobià de catelicidina i el CD14(82).

El CD14 és una glicoproteïna de membrana expressada en els monòcits i macròfags, que actua com a receptor de components bacterians com els lipopolisacàrids (LPS); la interacció del CD-14 amb els LPS indueix l'activació cel·lular amb alliberament de substàncies proinflamatòries(83).

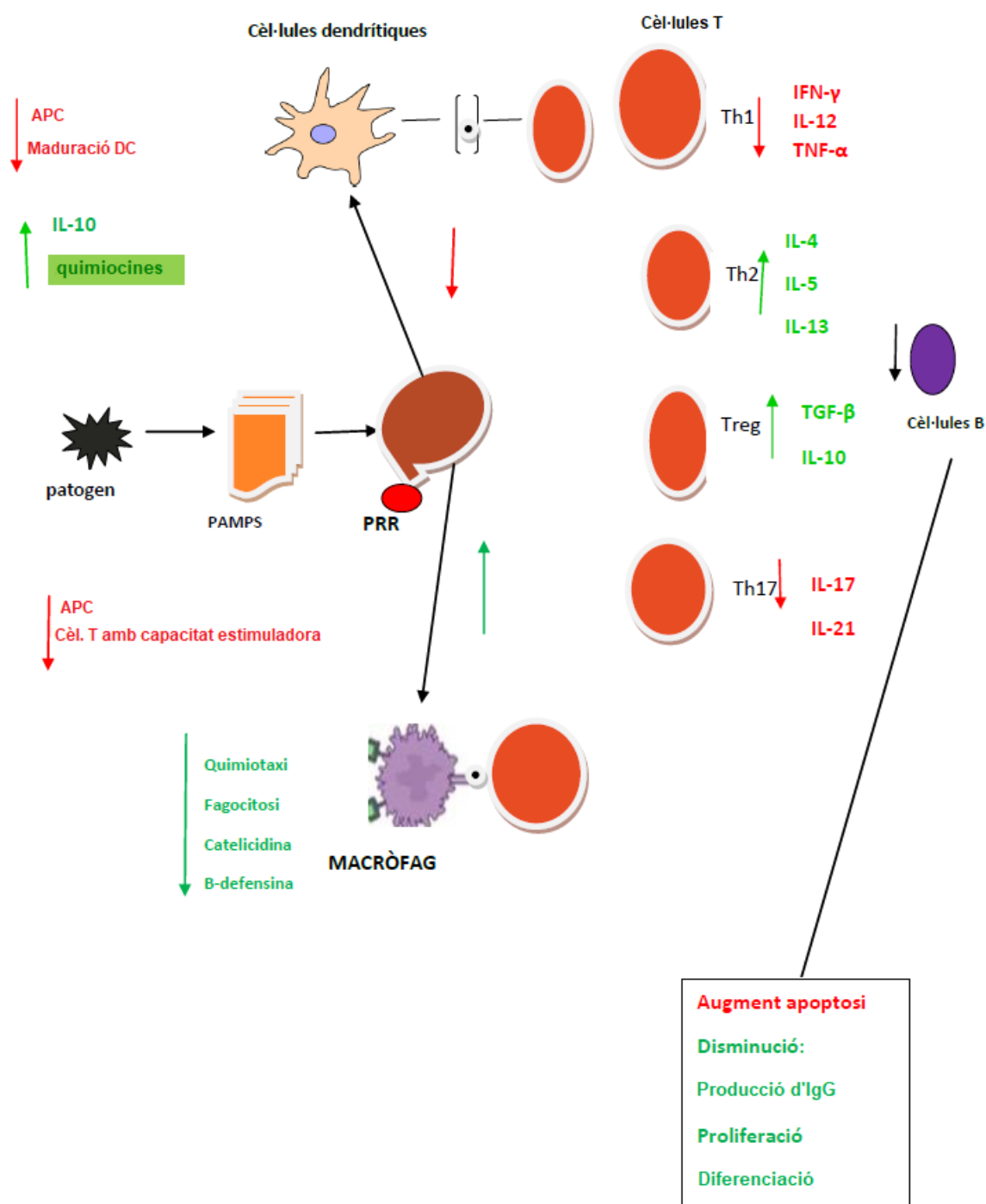
Diversos estudis també assenyalen la relació entre el polimorfisme del VDR i les infeccions del tracte respiratori inferior(84), però d'altres no troben aquesta relació com ara en el Mansi al 2019 realitzat en infants saudites, que no es estableix relació entre les infeccions del tracte respiratori inferior, els nivells de vitamina D i els polimorfismes Apal (rs7975232) i TaqI (rs731236)(85) del gen del VDR.

Tampoc ho fa Jolliffe DA al 2018 en el seu estudi realitzat en pacients MPOC a Londres(86), per la qual cosa hi ha controvèrsia respecte de la relació entre els polimorfismes del gen del VDR i les infeccions del tracte respiratori.

No obstant això, els estudis epidemiològics demostren que els nivells subòptims de vitamina D estan relacionats amb malalties pulmonars com ara l'asma, la MPOC i la tuberculosi(84).

Pel que fa a l'**asma**, l'interès per conèixer la seva associació amb la deficiència de vitamina D es va generar en observar que totes dues malalties tenien factors de risc comuns com ara l'obesitat i viure a les ciutats. Els efectes beneficiosos de la vitamina D en l'asma poden ser explicats per diversos mecanismes: un, pel paper que tenen els limfòcits T col·laboradors (LThCD4+) i els seus productes de secreció en la gènesi de la resposta inflamatòria que té lloc en les vies respiratòries dels asmàtics mitjançant la secreció de citocines com ara IL-4, IL-3, IL-5 i IL-9(87); la vitamina D pot disminuir la secreció d'aquestes citocines (**figura 7**).

Figura 7. Accions immunomoduladores de la vitamina D



Les paraules en vermell indiquen accions inhibidores de la vitamina D i les paraules en color verd indiquen efectes activadors de la vitamina D.

PAMP: patrons moleculars associats a patògens

PRR: receptor de reconeixement de patògens

Font pròpia adaptada de: Gallego-González D, Mejía-Mesa S, María Martínez-Sánchez L, Rendón-Diez M. Revisión de Tema Endocrinología Hipovitaminosis D: una visión desde la clínica y la biología molecular Vitamin D deficiency: a view from clinical features and molecular biology. [cited 2019 Nov 29]. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.18273/revmed.v30n1-2017004>

Un altre efecte beneficiós està relacionat amb la corticoresistència que pot tenir lloc en l'asma. Els corticoides exerceixen la seva acció inhibint la secreció de citocines proinflamatòries i augmentant les citocines inflamatòries com ara l'IL-10. La vitamina D i els corticoides tenen una acció sinèrgica sobre les cèl·lules T reguladores i la secreció d'IL-10(88).

La vitamina D està implicada en la baixa regulació de la citocina fractalquina que és la causant de la corticoresistència(89).

La vitamina D incrementa l'expressió de la catelicidina, que és un agent antimicrobià contra el micobacteri de la tuberculosi, bacteris grampositius i gramnegatius, fongs i virus, i per aquest motiu la hipovitaminosi D pot incrementar el risc de determinades malalties infeccioses com ara la grip i la grip per ella mateixa pot desencadenar una agudització de l'asma(90).

La relació entre la deficiència de vitamina D i la **tuberculosi pulmonar** no és una troballa recent; és sabut que, durant l'era preantibiòtica, l'oli de fetge de bacallà s'utilitzava com a tractament per a la tuberculosi.

Actualment sabem que els polimorfismes del gen VDR estan associats a la susceptibilitat o la resistència de la tuberculosi, tot i que s'han fet diversos assajos clínics on no s'ha trobat cap benefici per l'associació de vitamina D al tractament antituberculostàtic(91); tanmateix, sí s'ha vist una reducció del temps de la negativització de l'esput en pacients amb el genotip tt del gen del receptor de la vitamina D TaqI(92) i també una millora de la taxa de negativització de l'esput en tuberculosi multi resistent al tractament(93).

Una revisió sistemàtica suggereix que els nivells de vitamina D prediuen el risc de tuberculosi de manera dependent i que aquest risc de tuberculosi és més alt en persones amb el virus de la immunodeficiència adquirida (VIH), que a més presenten deficiència greu de vitamina D(94).

Pel que fa a la relació entre deficiència de vitamina D i **pneumònia adquirida en la comunitat (PAC)**, una metanàlisi del 2019 que avalua 8 estudis observacionals conclou que hi ha prou evidència entre la relació dels nivells de vitamina D i la PAC, i que el risc de PAC és 1,64 cops més alt si hi ha deficiència de vitamina D(95). Els autors de la metanàlisi apunten que la relació entre vitamina D i PAC ha estat molt estudiada, i posen com a exemple l'estudi realitzat pel Centre de Control i Prevenció de Malalties dels Estats Units (CDC) en nounats durant el primer any de vida; conclouen que els nounats amb nivells baixos de vitamina D tenien un risc 6 vegades més alt d'infeccions pulmonars que els nounats amb nivells normals de vitamina D.

La vitamina D actua de dos maneres en l'ocurrència de la PAC: la primera, mitjançant la reducció dels nivells de VDR generats per la deficiència de vitamina D, que alhora provoca una disminució en la producció de pèptids antibacterians i una desnaturalització de l'epiteli de la mucosa del tracte respiratori, amb la pèrdua de la seva natural funció de depuració; en conseqüència, el cúmul de substàncies dificulten les reaccions antiinflamatòries amb el resultat de dany del teixit pulmonar i l'alteració de l'intercanvi de gasos.

La segona manera d'actuació implica al sistema immunitari; s'ha vist que els malalts amb pneumònia en estat crític o sèptics tenen nivells de vitamina D significativament més baixos que la resta de malalts, i els nivells baixos de vitamina D es correlacionen amb el pronòstic del pacient.

La deficiència greu de vitamina D es correlaciona de forma significativa amb una major duració de la ventilació mecànica i amb la necessitat de tractament vasopressor(96).

La vitamina D regula tant la immunitat innata com l'adquirida, així com la producció de la catelicidina (LL-37) i la β -defensina 2, els nivells de la qual són particularment baixos en pacients crítics i estan positivament correlacionats amb els nivells de vitamina D(97). En cas d'infecció pulmonar, les cèl·lules de l'endoteli pulmonar converteixen en activa la forma

inactiva de la vitamina D, que llavors s'estimula l'expressió de pèptids antibacterians; per tant, la deficiència de vitamina D està directament relacionada amb l'alteració de la funció pulmonar i és un factor de risc independent per a PAC.

Lambert al 2014 en el seu estudi conclou que els nivells baixos de catelicidina s'associen a nivells baixos de FEV1(98) i Burkes al 2019 observa que els nivells baixos de catelicidina s'associen a reduccions sostingudes de la funció pulmonar als 6 i 18 mesos en pacients fumadors i exfumadors; conclou, doncs, que la catelicidina podria ser un marcador biològic de la funció pulmonar(99).

Zhou YF afirma en la seva metanàlisi que els nivells de vitamina D afecten no només l'aparició de malalties pulmonars sinó també la gravetat de la PAC(100) i que els pacients amb nivells de vitamina D en sang per sota de 20 ng/ml tenen incrementat el risc de PAC en 1,64%.

La deficiència de vitamina D és altament prevalent en els pacient amb **MPOC** comparat amb els seus controls no MPOC i està relacionada amb la gravetat de la malaltia mesurada pels valors de l'FEV1(101). La prevalença del dèficit de vitamina D en la MPOC es entre el 33%-77%, i encara més alta en fases avançades de la malaltia(102).

Els factors de risc de deficiència de vitamina D en els pacients MPOC no són del tot coneguts i podrien ser diversos, com ara la dieta inadequada, la poca activitat a l'aire lliure –amb la consegüent disminució a l'exposició solar i la disminució de la síntesi cutània de vitamina D, deguda a un envelliment prematur de la pell–, al tabac, a un catabolisme augmentat de la vitamina D pel tractament amb corticoides i a una menor capacitat d'emmagatzematge de la vitamina D.

En l'estudi realitzat al Regne Unit de Jolliffe al 2019 per conèixer els factors de risc de la hipovitaminosi D en els pacients MPOC, van concloure que els nivells baixos de vitamina D estaven associats de forma independent amb l'índex de massa corporal elevat, la manca

de consum de suplementos de vitamina D, l'època de l'any i la manca de vacances a llocs assolats(86). Els nivells de vitamina D estaven correlacionats amb el % FEV1 i el % FVC, però no es van trobar variacions genètiques de la vitamina D ni en els nivells de vitamina D ni en la gravetat de la MPOC.

Hi ha altres estudis que pretenen demostrar el benefici de la vitamina D per prevenir exacerbacions de la MPOC suplementant els pacients de forma controlada; en aquest sentit, la metanàlisi de Jolliffe *et al* 2019 conclou que la suplementació amb vitamina D redueix el nombre d'exacerbacions de 2,10 a 1,23 en els MPOC moderats o greus que de base tenen deficiència de vitamina D (valors de vitamina D < 10 ng/ml), però la reducció no és significativa si els pacients presenten valors de vitamina D >10 ng/ml(103).

1.9. VITAMINA D I INFECCIONS RESPIRATÒRIES

Estudis observacionals diversos han reportat associacions consistents i independents entre els nivells baixos de 25OH-vitamina D i la susceptibilitat de patir infeccions del tracte respiratori(104).

Un subestudi de l'estudi prospectiu aleatori amb 533 participants, anomenat RECORD i realitzat per Avenell al 2007, on se suplementava els pacients amb 800 UI de vitamina D o placebo diàriament durant 2 o 5 anys, va demostrar que el grup suplementat presentava menys infeccions de qualsevol tipus i menys ús d'antibiòtics(105). En la mateixa línia, Bergman troba una disminució del 63,5% de l'ús d'antibiòtics en el grup de pacients suplementats amb vitamina D.

Laaski al 2013 observa que els homes joves que realitzaven el servei militar i que presentaven nivells de vitamina D <16 ng/ml estaven més dies de baixa per infecció respiratòria que els que presentaven nivells més alts de vitamina D.

Hi ha diferents metanàlisis publicades que avaluen l'efecte de la vitamina D sobre les infeccions del tracte respiratori.

Un d'ells és el de Bergman *et al* 2013, que va avaluar 11 estudis controlats amb placebo en 5.660 pacients, i conclou que la vitamina D mostraria un efecte protector en front de les infeccions respiratòries amb una OR 0,64(106).

El de Rees *et al* 2013 conclou que la suplementació amb 1000 UI/dia de vitamina D no redueixen de forma significativa ni la incidència ni la durada de les infeccions respiratòries de vies altes dels adults amb nivells de vitamina D >12 ng/ml(107).

La revisió sistemàtica de Jolliffe al 2013(103) conclou que hi ha evidència consistent en l'associació entre les infeccions agudes del tracte respiratori i els nivells inadequats de vitamina D e els estudis observacionals avaluats.

Zittermann al 2015 en la seva revisió sobre vitamina D i infeccions respiratòries a Europa reporta que els estudis revisats mostren que l'administració diària de vitamina D estava associada a millors resultats que l'administració amb bolus, amb una OR 0,48 (95% CI 0,30–0,77) vs una OR 0,87 (95% CI 0,67–1,14); també descriu que l'efectivitat del tractament és millor si els nivells inicials de vitamina D són <20 ng/ml(108).

La revisió sistemàtica de Martineau al 2017, de 25 assajos clínics sobre la suplementació amb vitamina D per prevenir infeccions respiratòries, conclou que la suplementació amb vitamina D redueix els risc d'infeccions per a tots els participants en l'estudi que rebien suplementació diària o setmanal amb vitamina D, sobretot els que presentaven deficiència de vitamina D, però no entre els que rebien la dosi de vitamina D en forma de bolus (106).

Hi ha altres estudis, com ara el de Raqif all 2018(109), que no troben relació entre els nivells baixos de vitamina D i les infeccions respiratòries, com el refredat comú.

Camargo al 2019(110) en el seu assaig clínic doble cec amb placebo i 200.000 UI de vitamina D₃ durant el primer mes seguides de 100 000 UI mensuals durant 1 any, en pacients adults de 50 a 84 anys, arriba a la conclusió que aquesta dosi no serveix per prevenir les infeccions respiratòries agudes en els adults.

Una metanàlisi de 2020 (Li X –Xiaoyan–)(111) d'articles de *PubMed*, *China National Knowledge Internet (CNKI)*, *Embase*, *Web of Science and Wanfang Data*, duta a terme per la *Review Manager Version 5.3 (Revman 5.3)*, avalua un total de 25 articles que inclouen 2.670 pacients. Els principals resultats mostren una diferència estadísticament significativa entre els pacients MPOC tractats amb vitamina D pel que fa a: valors d'FEV1 ($p < 0,01$), d'FEV1/FVC ($p < 0,01$), exacerbacions ($p < 0,01$), volum de l'esput ($p < 0,01$) i prova de la marxa dels 6 minuts (PM6M) ($p = 0,02$), per la qual cosa els autors conclouen que la suplementació de vitamina D en pacients MPOC podria millorar la funció pulmonar (FEV1, FEV1/FVC), la PM6M, i reduir les exacerbacions i el volum de l'esput.

Com a novetat, esmentem els treballs que s'estan publicant des de març de 2020 sobre el paper de la vitamina D entre els pacients afectats pel SARS-CoV-2 o COVID-19. N'hi ha que demostren relació entre els nivells baixos de vitamina D i la infecció per SARS-CoV-2 com el de Meltzer al 2020, realitzat amb una cohort de 489 pacients amb valors de vitamina D mesurats l'any previ d'haver estat infectats pel virus de la COVID-19. L'estudi demostra que el risc relatiu de ser COVID postiu va ser d'1,77 vegades més alt entre els pacients amb deficiència de vitamina D respecte dels pacients amb nivells suficients de vitamina D(112).

Teshome *et al* 2021(113), després de fer una cerca sistemàtica de bibliografia de bases de dades de *PUBMED/MEDLINE*, *biblioteca Cochrane/Wiley*, *Scopus i SciELO*, conclouen que les limitades dades de què disposem actualment suggereixen que un nivell suficient de vitamina D s'associa amb una disminució del risc d'infecció per COVID-19.

D'altres no demostren una relació tan clara entre els nivells de vitamina D i la probabilitat d'infecció que reporten Pereira *et al* 2020(114) en la seva revisió sistemàtica i metanàlisi realitzades de 5 bases de dades: *Embase, PubMed, Scopus, Web of Science, ScienceDirect i Medrevix*. Van seleccionar 27 articles de 1.542 identificats on la deficiència de vitamina D no es va associar amb una major probabilitat d'infecció per COVID-19 (OR 1,35); no obstant això, els casos greus de COVID-19 presentaven el 64% més de deficiència de vitamina D que els casos lleus (OR 1,64). Per tant, van observar una associació positiva entre la gravetat de la malaltia i el dèficit de vitamina D.

Una revisió de Lee *et al* 2020(115), realitzada a *PubMed i Google Scholar*, conclou que no hi ha evidència clínica sobre si els suplementes de vitamina D són beneficiosos per prevenir o tractar la infecció per COVID-19 i que calen assajos clínics ben emmascarats per determinar si hi ha efectes abans de recomanar els suplementes amb vitamina D. Afegeixen, si més no, que sí que hi ha alguna evidència on la vitamina D pot tenir un paper en la prevenció d'infeccions respiratòries altes, sobretot en persones amb nivells de vitamina D baixos o molt baixos, tot i que aquesta evidència prové de revisions sistemàtiques d'assaigs aleatoris amb moltes limitacions, incloses les definicions d'infecció respiratòria i de deficiència de vitamina D.

Finalment, i solament per anomenar alguns del nombrosos articles que s'hi estan publicant, Hastie *et al* 2021(115) tampoc no van trobar associació entre vitamina D i COVID-19 en un estudi realitzat a Anglaterra amb mostres del Biobanc i Castrillon *et al* 2021(116), en el seu article de revisió i posicionament de la *Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral* (SEIOMM), amb relació a l'estudi de Hastie, comenten que s'ha de tenir en compte que en pacients crítics o greus hi ha una alta prevalença de deficiència de vitamina D, encara que es desconeix si aquesta deficiència és un marcador de gravetat o un factor de risc real i modificable. L'estimulació de l'1 α -hidroxilasa renal davant processos

inflamatoris faria que els nivells de 25OH-vitamina D es comportés com un reactant de fase aguda negatiu.

1.10. PREVALENÇA DE DEFICIÈNCIA DE VITAMINA D SEGONS LA BIBLIOGRAFIA

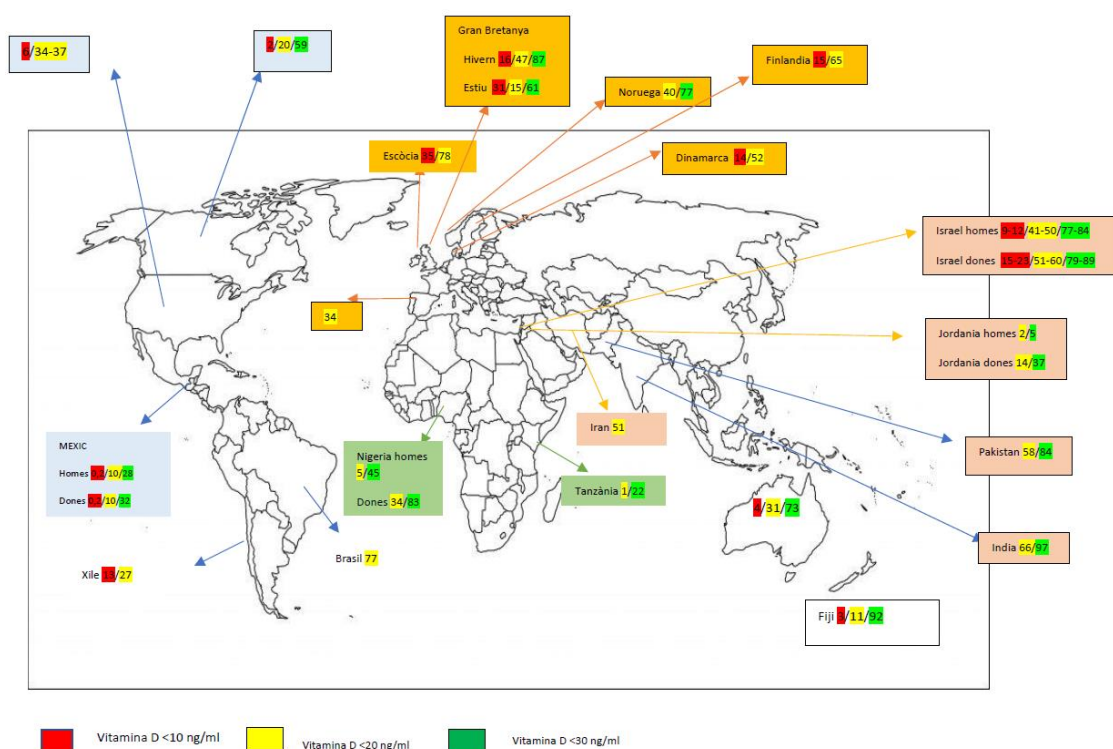
Actualment, encara no hi ha consens sobre els nivells òptims de 25OHD en sèrum. El dèficit de vitamina D està definit per la majoria dels experts per a nivells de 25OHD <20 ng/ml (50 nmol/l)(117) tot i que tradicionalment s'havia agafat com a tall per definir la deficiència de vitamina D els nivells sèrics de 25OHD <25 nmol/l(118)(119). Nosaltres ens basem en els primers nivells de <20ng/ml, que són els que es referencien a la majoria d'articles i estudis publicats. Aquests valors en sèrum s'han determinat per la xifra de vitamina D a partir de la qual comencen a augmentar els nivells d'hormona paratiroide, ja que els nivells de vitamina D estan inversament relacionats amb els d'aquesta hormona. Els nivells del transport del calci intestinal augmenten de 45 a 65% en dones quan els nivells de 25OHD augmenten de 20 a 32 ng/ml (50-80 nmol/l). Així, nivells de 25OHD de 21 a 29 ng/ml poden començar a indicar una insuficiència relativa de vitamina D mentre que nivells superiors o iguals a 30 ng/ml poden ser considerats com a suficients. Els nivells tòxics d'aquesta vitamina es reserven per a valors de 25OHD >150 ng/ml.

Amb aquestes definicions, s'estima que al voltant d'un bilió de persones d'arreu del món tenen deficiència o insuficiència de vitamina D i que la prevalença de deficiència de vitamina D, tant a Europa com a la resta del món, és molt elevada (**figura 8**), fins i tot amb rangs considerats pandèmics(120).

Segons diversos estudis, del 40 al 100% d'homes i dones ancians nord-americans i europeus que viuen en la comunitat, tenen deficiència de vitamina D i més del 50% de dones postmenopàusiques que prenen medicació per l'osteoporosi tenen nivells de 25OHD <30 ng/ml.

A Espanya la situació és molt similar, segons una revisió al 2017(121), la prevalença de deficiència en individus més grans de 65 anys se situa entre el 80-100% i en menors de 65 anys, en 40%.

Figura 8. Prevalença de nivells baixos de vitamina D en adults a nivell mundial



Font pròpia adaptada de: Palacios C, Gonzalez L. Author manuscript; available in PMC. J Steroid Biochem Mol Biol. 2015;144:138–45.

Disponible a:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/core/lw/2.0/html/tileshop_pmc/tileshop_pmc_inline.html?title=Click%20on%20image%20to%20zoom&p=PMC&id=4018438_nihms541186f4.jpg

L'Institut de Medicina dels Estats Units (IOM)(122) proposa valors per a la població general sana de 20 ng/ml –encara que depèn de l'edat i el sexe– i la Fundació Nacional d'Osteoporosi (IOF)(123) proposa valors de 30 ng/ml, com també ho fa la Societat d'Endocrinologia dels Estats Units i altres societats científiques de diversos països com ara Espanya(119).

Per tant, per al nostre estudi, i després de conèixer les divergències entre les diverses societats i consultar tota la bibliografia referenciada, hem classificat l'estatus de carència de vitamina D en 3 grups(124), segons la majoria d'estudis publicats:

- Hipovitaminosi D: concentració de 25OH-vitamina D per sota d'un llindar que predisposa l'aparició d'anomalies, al voltant de 30 ng/ml.
- Insuficiència de vitamina D: concentració de 25OHD per sota de la qual, si és de durada perllongada, les anomalies produïdes són inevitables, al voltant de 20 ng/ml.
- Deficiència de vitamina D: implica l'existència d'una anomalia anatòmica, fisiològica o bioquímica que pot ser corregida amb l'administració de vitamina D a dosi no farmacològiques, el valor seria ≤ 10 ng/ml.

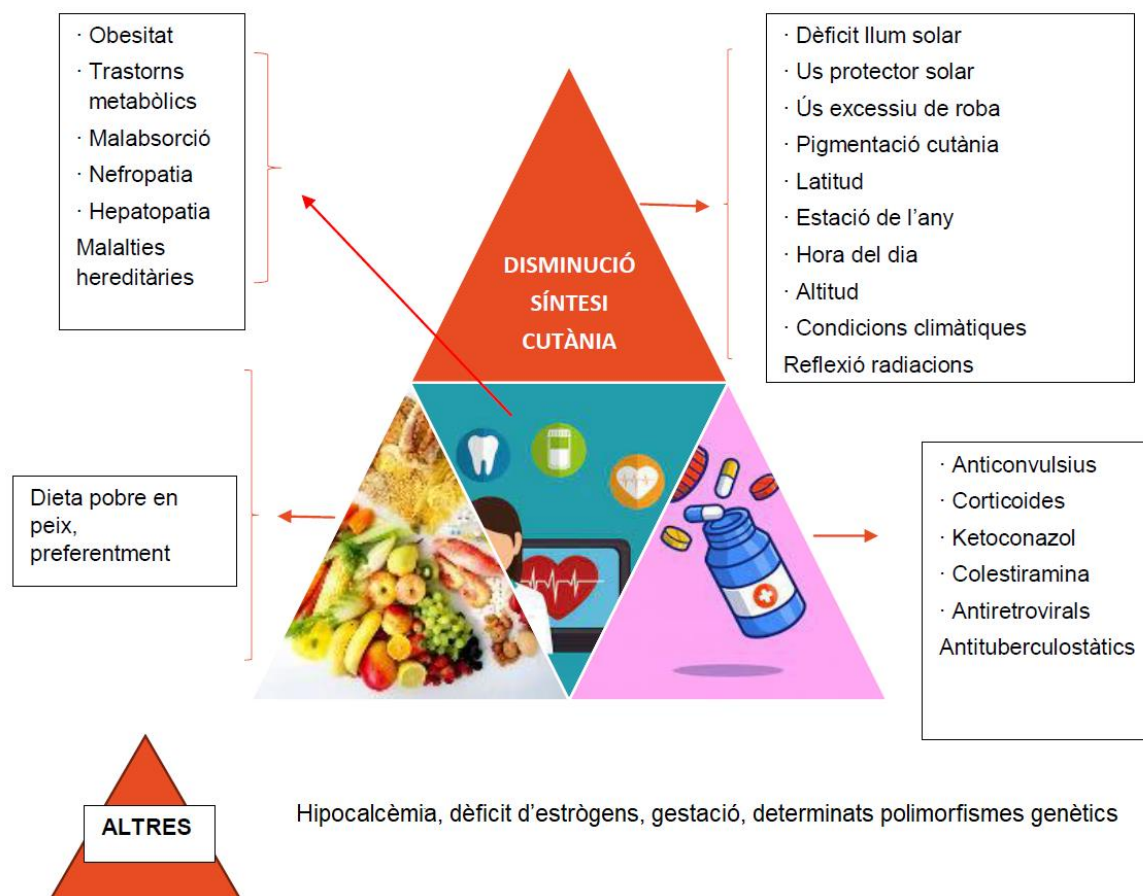
Els factors de risc per patir una hipovitaminosi D descrits en la bibliografia són diversos (**figura 9**):

1. Dèficit de la síntesi cutània, ja que està relacionada amb la quantitat de radiació solar que arriba a la pell; per la qual cosa, tots els factors que l'alterin interferiran en la seva producció:
 - 1.1. Exposició solar restringida en alguns grups poblacionals, com ara els avis i els lactants.
 - 1.2. Ús de cremes fotoprotectors (FP) per evitar els càncers cutanis, ja que els $FP \geq 8$ redueixen fins un 95% la síntesi cutània de vitamina D.
 - 1.3. Edat: amb l'edat disminueix la quantitat de 7-deshidrocolesterol de la dermis; també hi ha menys exposició solar per la poca mobilitat, la institucionalització, l'ús de major nombre de peces de roba que cobreixen el cos, etc.
 - 1.4. Pigmentació cutània: la melanina competeix amb el precursor cutani de la vitamina D.
 - 1.5. Latitud: les radiacions solars són més intenses com més propers a l'equador.
 - 1.6. Estació de l'any: les radiacions que arriben a la terra durant la primavera i l'estiu són majors que durant la tardor i l'hivern.
 - 1.7. Hora del dia: a migdia, quan el sol està més alt, és el moment de màxima radiació.

- 1.8. Altitud: a major altitud més radiació solar.
 - 1.9. Condicions climatològiques: els núvols disminueixen la quantitat de radiació solar.
 - 1.10. Reflexió dels raigs solars quan arriben a la terra: l'herba i la sorra reflecteixen menys d'un 10% dels raigs, mentre que la neu pot reflectir fins un 80%.
2. Dèficit d'ingesta: pocs aliments contenen quantitats significatives de vitamina D, tret del peix.
 3. Malalties que provoquen malabsorció:
 - 3.1. Gastrectomia (total, parcial, bypass gàstric).
 - 3.2. Malalties intestinals: celiaquia, malaltia inflamatòria intestinal.
 - 3.3. Cirrosi biliar primària.
 - 3.4. Insuficiència pancreàtica (fibrosi quística).
 - 3.5. Colòstasi cròniques.
 - 3.6. Tractament amb colestiramina.
 4. Disminució del metabòlit 25OH- vitamina D per:
 - 4.1. Hepatopaties on manca la 25-hidroxilació de la vitamina D.
 - 4.2. La interacció d'alguns fàrmacs amb el citocrom P450 que estimulen la transformació del 25OHD en els seus metabòlits inactius, com ara anticonvulsius i antiretrovirals.
 5. Defectes de l' α -hidroxilació renal:
 - 5.1. Insuficiència renal.
 - 5.2. Disminució de l'activitat de l'enzim per envelliment, per activitat disminuïda de la glàndula paratiroides o per malalties hereditàries com ara el raquitisme dependent de la vitamina D tipus 1 i el raquitisme hipofosfatèmic.
 - 5.3. Patologies pulmonars: un estudi al 2004 va objectivar que el 59% dels pacients amb patologia difusa del parènquima pulmonar presentaven hipovitaminosi D(125).
 - 5.4. Hipoparatiroidisme.
 - 5.5. Pseudohipoparatiroidisme.

6. Raquitisme dependent de la vitamina D tipus 2: trastorn d'herència autosòmica recessiva en què hi ha una mutació del gen que codifica el receptor de la vitamina D (VDR), fet que deriva en una unió incorrecta entre la vitamina D i el seu receptor amb la consegüent disminució del nombre de receptors en les cèl·lules de l'organisme.
7. Malaltia òssia de Paget.
8. Malalties granulomatoses cròniques: sarcoïdosi, tuberculosi, histoplasmosi, coccidiomicosi i beril·liosi.
9. Alguns limfomes.
10. Obesitat per manca de disponibilitat de la vitamina D.
11. Pèrdua renal de 25OH-vitamina D.
12. Síndrome nefròtica.

Figura 9. Factors de risc d'hipovitaminosi D



Font pròpia adaptada de: Vierucci F et al. Prevalence of hipovitaminosis D and predictors of vitamin D status in Italian Healthy adolescents. Ital J Pediatric. 2014;40:54.
 Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24902694/>

Les conseqüències del dèficit de vitamina D a nivell ossi són diferents en infants i adults: en infants provoca raquitisme i en adults, osteomalàcia i osteoporosi degudes a l'hiperparatiroidisme secundari.

La ingesta diària recomanada de vitamina D segons consens dels membres del Grup de Treball d'Osteoporosi i Metabolisme Mineral de la SEEN (Societat Espanyola d'Endocrinologia i Nutrició) al 2016(121) és de 600 unitats internacionals (UI) per als menors de 70 anys i de 800 UI per als majors de 70 anys. Alguns dels aliments que tenen més UI de vitamina D/100 g estan representants en la **figura 10**.

Figura 10. Aliments que contenen vitamina D (UI/100g d'aliment)

Oli fetge de bacallà.....	1.360
Peix espasa.....	566
Salmó	447
Tonyina.....	154
Llet sencera.....	115
logurt	80
Sardines	46
Ou.....	41

Font pròpia de: 10.1016/j.endinu.2016.11.002

2. HIPÒTESI

El treball que presentem a continuació és un projecte d'investigació per conèixer l'epidemiologia de les aguditzacions de la MPOC en la comunitat, així com la identificació dels factors de risc del fenotip aguditzador. És un estudi realitzat en 2 fases: la primera és una fase observacional dissenyada per estudiar la incidència d'1 any de durada, mentre que la segona es una fase d'estudi de casos i controls de 2 anys de durada per conèixer els factors de risc del fenotip aguditzador de la MPOC.

La nostra hipòtesi es fonamenta en els següents supòsits:

1. Que hi ha un nombre elevat d'exacerbacions entre els pacients MPOC, aproximadament 1/any per pacient.
2. Que a través dels registres de salut hi ha un error de diagnòstic de la MPOC.
3. Que hi ha una elevada prevalença d'infradiagnòstic de la MPOC.
4. Que la prevalença de deficiència de vitamina D en la població general és molt elevada i que, malauradament, en pacients MPOC creiem que serà igual o superior.
5. Que entre els factors de risc del fenotip aguditzador de la MPOC hi ha una alta prevalença d'hipovitaminosi D.
6. Que la deficiència i insuficiència de vitamina D influeixen negativament pel que fa a la gravetat de la malaltia entre pacients MPOC amb fenotip aguditzador respecte dels no-aguditzadors.
7. Que la deficiència de vitamina D podria ser un factor de risc per tenir una MPOC amb fenotip aguditzador.

3. OBJECTIUS

Per respondre a les diverses qüestions ens vam plantejar **els següents objectius**:

3.1. PRINCIPAL

Conèixer la incidència de les aguditzacions de la MPOC (aMPOC) en la comunitat, els factors de risc associats al fenotip aguditzador (FA) de la MPOC i els factors de risc d'hipovitaminosi D en pacients MPOC.

3.2. SECUNDARIS

- Conèixer la prevalença d'MPOC segons els registres de salut, l'error diagnòstic i de sobrediagnòstic de la MPOC segons criteris espiromètrics.
- Avaluar el paper de la vitamina D (VitD) com a factor de risc d'MPOC amb FA i no-aguditzador (FNA).
- Conèixer la prevalença de deficiència i insuficiència de vitamina D en els pacients MPOC aguditzadors i no-aguditzadors.
- Avaluar la relació entre gravetat de la MPOC i la hipovitaminosi D.

4. METODOLOGIA

4.1. DISSENY DE L'ESTUDI

L'estudi presenta 2 fases:

- Fase 1 d'estudi de la incidència de les aguditzacions de la MPOC en la comunitat.
- Fase 2 d'estudi de factors de risc del fenotip aguditzador de la MPOC.

FASE 1: és un estudi observacional de base poblacional amb identificació prospectiva i sistemàtica de totes les aguditzacions de la MPOC que hagin tingut lloc en un determinat territori mitjançant un sistema de vigilància activa per estudiar la incidència de les aguditzacions de la MPOC durant 1 any.

FASE 2: és un estudi de casos i controls en què els casos són els pacients MPOC amb fenotip aguditzador i els controls són els pacients MPOC amb fenotip no- aguditzador, per avaluar els factors de risc del fenotip aguditzador de la MPOC.

L'àmbit de l'estudi de les 2 fases és hospitalari i d'atenció primària. L'hospital que participa en l'estudi és l'Hospital de Mataró, un hospital comarcal que forma part del Consorci Sanitari del Maresme, amb una població de referència de 272.567 persones al 2020, de la comarca del Maresme (baix i centre del Maresme). Com a centres d'atenció primària (CAP) hi participen 3, 2 dependents del Consorci Sanitari del Maresme: el CAP de Mataró Centre (MC) i el CAP de Cirera-Molins (CM) –amb unes poblacions de referència de 17.894 i 21.861 persones, respectivament–, i el CAP rural de Vilassar de Dalt (VD) dependent de l'Institut Català de la Salut (ICS), amb una població de referència de 8.961 habitants.

Durant el període d'estudi de la Fase 1, que comprèn d'octubre del 2015 a octubre del 2016, es van incloure tots aquells pacients MPOC coneguts i diagnosticats (espirometria amb una relació FEV1/FVC postbroncodilatació <0,7) amb el codi J44 de la CIE-10 (Classificació Internacional de Malalties) o sense diagnòstic previ, però amb sospita clínica

segons la puntuació del qüestionari COPD-PS-4 (*Chronic Obstructive Pulmonary Disease-Population Screener*) >4 punts, on després de fer una espirometria es va confirmar el diagnòstic d'MPOC, i definits com a MPOC amb diagnòstic de “novo”.

Els pacients inclosos eren els que acudien a les consultes per un quadre de infecció respiratòria de vies baixes (IRVB) i que catalogàvem com a agudització de la MPOC (aMPOC) definida com la presència de tos aguda de menys de 3 setmanes d'evolució amb un altre símptoma respiratori com dolor toràctic, dispnea, expectoració purulenta, amb o sense febre.

Al mateix temps, vam obtenir un registre de malalts amb el diagnòstic d'MPOC (J44) a través de les històries clíniques informatitzades, tant de l'Hospital de Mataró com dels centres d'atenció primària i vam comprovar tots els diagnòstics.

També vam realitzar una recerca activa de possibles pacients MPOC per sospita clínica (tabaquisme acumulat >10 paquets/dia i enquesta COPD-PS ≥ 4) entre tots aquells pacients que consultaven per IRVB durant aquesta fase.

Durant el període d'estudi de la Fase 2 –que es va estendre des d'octubre de 2016 a març de 2019–, es van incloure tots els pacients MPOC amb fenotip aguditzador –anomenats casos– que consultaven per una aMPOC, que complien tots els criteris d'inclusió i cap dels criteris d'exclusió, i que acceptaven participar en l'estudi per dur a terme una enquesta sobre factors de risc i una determinació analítica per conèixer els nivells de vitamina D, entre altres variables.

La inclusió de pacients considerats controls o no-aguditzadors s'ha realitzat d'entre pacients MPOC que van consultar durant la Fase 1 –i que complien els criteris d'inclusió, punts a, b i d de l'apartat 3.2– o d'entre el llistat de pacients diagnosticats d'MPOC de cada centre participant –i que també complien els criteris de pacient control–; els pacients casos

havien de complir els criteris d'inclusió, punts a, b i c de l'apartat 3.2. A més, van ser agrupats per edat, sexe i estacionalitat, i havien de donar el seu consentiment. Els criteris d'exclusió i els casos especials van ser comuns a casos i a controls. Es va respectar en tot moment la confidencialitat de les dades de cada pacient.

L'estudi compleix amb la Declaració de Hèlsinki i les guies de bona pràctica clínica, i va ser aprovat pel Comitè Ètic del Consorci Sanitari del Maresme-Hospital de Mataró i per la Fundació Jordi Gol i Gorina, amb data de 2015.

La recollida de dades de la Fase 1 es va realitzar mitjançant una xarxa de vigilància realitzada per personal mèdic de família, personal mèdic d'urgències i especialistes en Pneumologia de l'hospital de referència; es van incloure tots els pacients que acudien als centres participants en l'estudi amb clínica d'aMPOC, sense fer cap més activitat que registrar-los en un full creat per aquest motiu.

En els pacients que consultaven per IRVB i no tenien diagnòstic d'MPOC, però complien criteris clínics (tabac o sospita de malaltia pel qüestionari COPD-PS ≥ 4 [que valora 5 ítems: dispnea, expectoració, limitació de les activitats, hàbit tabàquic i edat]), se'ls feia una espirometria per confirmar o descartar el diagnòstic d'MPOC, tal com es realitzaria en la pràctica clínica habitual.

Durant la inclusió de pacients, es van comprovar els diagnòstics d'MPOC que constaven en els registres de salut dels centres d'atenció primària participants en l'estudi.

Pel que fa a les definicions emprades, hem usat la d'**error diagnòstic (ED)** per a pacients que presentaven el diagnòstic d'MPOC però que, després de revisar la seva història clínica, la seva espirometria no complia els criteris d'MPOC (FEV1/FVC postPBD $< 70\%$).

Hem considerat que hi ha **sobrediagnòstic** quan els pacients, tot i tenir el diagnòstic d'MPOC, no tenien feta o registrada cap espirometria que confirmés el diagnòstic de la malaltia i, a més, no tenien criteris clínics d'MPOC.

La recollida de dades de la Fase 2 es va fer en el moment en què el pacients catalogats de casos o amb fenotip aguditzador consultaven per clínica d'aMPOC, tant en centres d'atenció primària i consultes externes de pneumologia, com en sales d'hospitalització de l'hospital, si el pacient requeria d'ingrés hospitalari. Durant la visita, s'atenia l'episodi d'aMPOC i es preguntava –a partir del qüestionari realitzat expressament per a aquest estudi– en el moment mateix de la visita aguda o en una visita posterior –en un termini no superior a una setmana–, juntament amb l'extracció de sang.

La recollida de dades dels pacients controls es va fer contactant telefònicament amb els pacients seleccionats i citant-los posteriorment de forma presencial per respondre el qüestionari i fer l'analítica.

Les dades de la Fase 1 es van registrar en un full de registre i posteriorment es van incloure en un Excel. Les dades de la Fase 2 van ser registrades en un quadern de recollida de dades (QRD) per professionals ensinistrats per aquest estudi i, posteriorment, es van incloure en una base de dades Access.

Als annexos s'hi inclouen: el full d'informació del pacient (8.1), el full de consentiment informat (8.2), l'informe de resolució del Comitè d'Ètica del Consorci Sanitari del Maresme (8.3), l'informe de resolució del Comitè d'Ètica de la Fundació Jordi Gol (8.4), el full de registre de recollida de dades de la Fase 1 (8.6), el quadern de recollida de dades de la Fase 2 (QRD) (8.7) i les comunicacions generades del treball de la tesi (8.8).

4.2. POBLACIÓ A ESTUDI

La població a estudi ha estat constituïda per tots els pacients MPOC amb diagnòstic confirmat per espirometria, que acomplien tots els criteris d'inclusió i cap dels criteris d'exclusió, i que acceptaven participar en l'estudi de forma escrita.

Durant la Fase 1, es va fer una cerca activa de pacients MPOC entre tots els pacients que acudien per clínica d'IRVB i COPD-PS ≥ 4 i se'ls va sol·licitar una espirometria que va ser diagnòstica d'MPOC si l'FEV1/FVC postbroncodilatació era $<70\%$.

Si el pacient ja tenia un diagnòstic d'MPOC, amb el codi J44 de la classificació CIE-10 registrat en la història clínica (HC) d'atenció primària informatitzada (ECAP), es comprovava el diagnòstic mitjançant la revisió de l'espirometria que constava en la seva HC; si aquesta espirometria no era diagnòstica d'MPOC, se l'hi sol·licitava una segona per confirmar el diagnòstic.

Els pacients que no tenien criteris diagnòstics d'MPOC, però tenien registrat el diagnòstic en l'HC, es consideraven erròniament diagnosticats o amb error diagnòstic (ED) i s'excloïen de l'estudi. Els pacients diagnosticats d'MPOC durant la fase d'inclusió han estat anomenats MPOC de "novo".

Durant la Fase 2, també es comprovava el diagnòstic d'MPOC i es considerava ED si no complien els criteris diagnòstics.

Els pacients casos han estat els pacients MPOC amb fenotip aguditzador: aquells que, segons la definició de la GesEPOC, presenten més de 2 aguditzacions moderades o 1 agudització greu (que requereix atenció hospitalària) durant l'últim any (últims 12 mesos), que han necessitat tractament amb antibiòtic i/o corticoides sistèmics o que han patit una infecció greu (que ha requerit ingrés hospitalari).

Així doncs, els **criteris d'inclusió** van ser:

- a) Pacients majors de 35 anys.
- b) Pacients amb diagnòstic d'MPOC (espirometria compatible confirmada).
- c) Consentiment informat per escrit.

Els **criteris d'exclusió** van ser:

- Pacients amb ED d'MPOC.
- Pacient que per qualsevol motiu no podia fer una espirometria.
- Pacient que rebutjava el consentiment informat o que, un cop signat el consentiment, no acudia a la cita per fer el qüestionari o l'analítica.

Casos especials:

- Pacients amb alta sospita d'MPOC sense diagnòstic previ
- Nous diagnòstics d'MPOC, que es van incloure inicialment, en què s'ha confirmat el diagnòstic.

4.3. VARIABLES AVALUADES

4.3.1 Dades sociodemogràfiques, hàbits tòxics i de comorbiditat

Es van recollir dades per avaluar l'estat sociodemogràfic dels pacients com ara: edat i sexe, estat civil (aparellat/casat, solter, vidu, divorciat/separat), presència de suport familiar (viu sol, amb parella, amb parella i fills, amb fills, amb cuidador o viu en residència) i nivell d'estudis (sense estudis, primaris, secundaris i universitaris).

Entre els hàbits tòxics recollits, ens vam interessar pels hàbits relacionats amb la MPOC com ara: l'hàbit tabàquic actual (estat de fumador actual, ex fumador [abandonament de l'hàbit tabàquic per més d'1 any] o no fumador, nombre i tipus de cigarreta) i l'hàbit enòlic (bevedor, no bevedor; i grams d'alcohol/dia en bevedors).

Es van recollir dades relacionades amb l'etiologia de les sobreinfeccions respiratòries en els pacients MPOC com ara: les condicions de vida i laborals; el nombre de persones que conviu amb el malalt –per conèixer la presència d'amuntegament–; la convivència domiciliària o laboral amb nens de forma habitual; la tinença d'animals domèstics en el domicili; l'ús d'edredó de plomes; el contacte laboral amb fums, gasos, vapors, pols, excrements i/o vísceres d'animals; els canvis de temperatura en el lloc de treball, i els antecedents d'haver treballat en hospitals o en centres sanitaris en els darreres 3 mesos.

Una altra dada estudiada va ser el tractament crònic habitual que constava en la història clínica informatitzada i en la prescripció electrònica del pacient, així com el tipus de broncodilatadors i corticoides inhalats, l'ús de metilxantines orals i/o corticoides sistèmics, l'ús d'antibioteràpia crònica o cíclica, i d'antibiòtics ambulatoris previs a l'episodi existent.

Ens hem interessat també per l'estat de vacunació dels pacients (vacunació antigripal en l'any actual de l'agudització i vacunació antipneumocòccica polisacàrida 23-valent i 13-valent en l'any o els 5 anys previs a l'agudització).

El següent apartat del qüestionari ha recollit les dades sobre les condicions mèdiques presents dels pacients com ara: el pes en quilograms, la talla en centímetres, l'índex de massa corporal (IMC), la data de l'última visita a l'odontòleg, la data de l'última higiene dental, l'estat de la higiene bucal mitjançant el test GOHAI (126) (*Index of oral Health in Geriatrics*) o índex de valoració de salut oral a geriatria –un qüestionari de 12 preguntes que puntua d'1 a 5, on, si la puntuació total és >57, es conclou que no hi ha necessitat d'atenció odontològica–; s'hi recollien dades sobre l'ús de pròtesi dental i el grau de neteja, la presència de caries i de gingivitis, l'ús del raspall, i el tipus i freqüència de l'ús del raspall de dents.

Els hàbits dietètics dels pacients han estat una altra de les dades avaluades, a causa de la seva relació amb els dèficits nutricionals i vitamínics d'aquests pacients amb malalties

cròniques (i entre elles, la que ens ocupa que és la MPOC). Així, ens vam interessar per l'adherència a la dieta mediterrània, mitjançant el test DMedit de l'estudi Predimed(127) –consta de 14 ítems, on, si la puntuació és <7, indica una baixa adherència a la dieta mediterrània i, si és >10, indica una bona adherència; entre 7 i 10, indica una adherència no adequada. També vam obtenir el nombre de racions de peix, productes lactis i vitamines consumits durant 1 setmana, utilitzant el record del pacient pel que fa en aquesta ingesta habitual dels aliments sol·licitats.

La qualitat de vida dels pacients amb malalties respiratòries és important per la seva relació amb la resta de variables estudiades com ara els hàbits dietètics, la presa de fàrmacs i la dependència, entre altres. Per avaluar-la, vam realitzar l'enquesta EuroQoL-5D(128); aquest test consta de 2 parts: la primera té 5 preguntes referides a la mobilitat, l'autocura personal, les activitats quotidianes, la presència de dolor o malestar i d'ansietat i/o depressió –cada una de les preguntes està puntuada de l'1 al 3, segons no hi hagi cap problema, algun problema o molts problemes–; la segona consta d'una escala visual analògica numerada de 0 a 100, que avalua l'estat de salut percebuda pel pacient en el moment de l'enquesta.

El test d'adherència als inhaladors (TAI)(129) ens ha ajudat a saber com estan utilitzant els inhaladors els nostres pacients; aquest test consta de 12 preguntes valorades de la següent manera: si la puntuació de les preguntes 1 a 5 és <25, hi ha un incompliment erràtic de la medicació; si la puntuació de les preguntes 5 a 10 <25, es tracta d'un incompliment deliberat, i si la puntuació de les preguntes 11 i 12 són <4 és que hi ha un incompliment inconscient.

La comorbiditat dels pacients es va recollir segons la informació clínica registrada en la HC de l'ECAP.

Vam obtenir dades sobre la fragilitat dels nostres pacients, perquè vam voler avaluar la seva relació amb la resta de variables de l'estudi; les dades les vam obtenir mitjançant el qüestionari FRAIL: consta de 5 preguntes i cataloga de fragilitat si la puntuació és ≥ 3 .

Mitjançant el test de Barthel, vam valorar la dependència dels pacients. Aquest test avalua diferents esferes de la vida quotidiana com ara: el menjar, el bany, la higiene personal, el vestir-se, el control anal i vesical i l'ús del WC, les transferències, el caminar, i pujar i baixar escales. Cada esfera pot tenir puntuacions de 0 a 15: si la puntuació total del test és < 45 punts, es cataloga al pacient de dependent molt greu; si la puntuació està entre 45-49 punts i es tracta de pacients assistits, de dependent greu; si la puntuació està entre 60-80 punts, de dependent moderat; finalment, entre 80 i 100 punts, de dependent lleuger i queden catalogats com a vàlids.

La presència de disfàgia és important a l'hora de valorar els dèficits nutricionals i vitamínics dels pacients del nostre estudi. Aquesta dada es va valorar amb el test EAT-10: consta de 10 preguntes puntuables de 0 a 4 segons la gravetat; si la puntuació final del test és ≥ 3 , pot haver problemes amb la seguretat i l'eficàcia de la deglució, per la qual cosa es recomanen estudis posteriors que confirmen el possible problema de disfàgia.

Per poder valorar la gravetat dels pacients i poder-la relacionar amb altres variables de l'estudi, hem creat una **variable de gravetat o de pacient greu**: aquells pacients que estaven prenent triple teràpia inhalada (beta 2 agonistes inhalats, més corticoides inhalats, més anticolinèrgics inhalats) o corticoides sistèmics o oxigenoteràpia o tenien un FEV1 $<50\%$ en la seva espirometria.

Per avaluar aquesta gravetat en relació amb l'IMC, l'hem categoritzat en inferior, superior o igual a 21, tal com apunta l'índex BODE(130).

Per obtenir les dades sobre les comorbiditats i els tractaments habituals dels pacients, vam consultar les històries clíniques informatitzades; les dades de l'agudització respiratòria

actual, de l'exploració física i del qüestionari de factors de risc, les vam obtenir directament del mateix pacient mitjançant l'entrevista clínica presencial.

Les dades analítiques es van obtenir amb una mostra de sang del pacient en el moment del reclutament (com a màxim 1 setmana després del diagnòstic de l'agudització); en el cas dels pacient considerats controls, en el mateix mes de l'any que el seu cas aparellat, ja que els valors de vitamina D varien segons el mes de l'any en què s'efectuï la determinació analítica.

4.3.2 Dades clíniques

Es van recollir les següents dades clíniques de l'agudització de la MPOC: presència de clínica d'infecció respiratòria alta i baixa, augment de la tos, augment de l'expectoració i/o presència d'expectoració purulenta, presència o no de febre, presa o no d'antibiòtics i/o corticoides orals, constància d'ingressos previs per alguna agudització de la MPOC en el darrer any, presència de més d'1 infecció respiratòria de vies altes o baixes en el darrer any i antecedents previs de pneumònies al llarg de tota la vida del pacient.

Es va obtenir dades sobre els fenotipus de la MPOC del pacient estudiat i es van classificar de:

1. Aguditzador: si hi ha hagut 2 o més exacerbacions moderades –definides com a exacerbacions si han requerit antibioteràpia i/o corticoteràpia– o exacerbacions greus, si han requerit atenció hospitalària durant els últims 12 mesos, o una de més l'actual.
2. Fenotipus mixt asma-MPOC: si hi ha antecedents d'asma i PBD >15% i/o millora de l'FEV1 postPBD de 400 ml.
3. Fenotipus bronquitis crònica: si el pacient presenta tos i expectoració crònica, almenys durant 3 mesos durant 2 anys consecutius.
4. Fenotipus emfisema: si el pacient té diagnòstic clínic, radiològic, funcional d'emfisema.

Es van recollir dades sobre la malaltia de la MPOC com ara: els anys d'evolució de la MPOC, el tractament amb oxigenoteràpia, si és portador de CPAP i/o BIPAP, el grau de dispnea basal que presenta el pacient segons l'escala mMRC (als grans esforços, a les pujades, als 100 metres, al caminar o al fer la higiene), les dades de l'última espirometria realitzada i la gravetat de la MPOC segons la gravetat de l'obstrucció de la via aèria mitjançant els valors de la FVE1 (MPOC lleu si FEV1 >80%, MPOC moderada si FEV1 entre 50-79%, MPOC greu si FEV1 entre 35-50% i MPOC molt greu si FEV1 <35%).

Quant a les exploracions complementàries, es van obtenir dades de l'última radiografia de tòrax dels pacients, on es registrava la presència d'infiltrat intersticial o no, hiperinflació (atrapament aeri), canvis crònics (augment de trama a les bases) o condensació.

També es registraven els dies d'ingrés a planta, com a unitat de cures intensives, en tots aquells pacients que van necessitar ingrés per la seva agudització i, a més, si hi havia hagut la mort del pacient.

4.3.3 Dades de laboratori

Vam realitzar una analítica amb un hemograma: leucòcits ($\times 10^3/\mu\text{l}$), polimorfonuclears ($\times 10^3/\mu\text{l}$), limfòcits i eosinòfils totals ($\times 10^3/\mu\text{l}$), hematòcrit (%) i hemoglobina (g/dl) i una bioquímica bàsica amb: glucosa (mg/dl), creatinina (g/dl), ionograma (mmol/l), urea (g/dl), marcadors inflamatoris-PCR (mg/dl), nivells de 25OH-vitamina D (ng/ml), proteïnes totals (g/dl), gammaglobulines (% i g/dl), albúmina (g/dl) i immunoglobulines –IgG, IgA, IgM– (g/dl) i les subpoblacions d'IgG (1, 2, 3 i 4). Els rangs normals de les variables es troben descrites en les taules dels resultats comentats més endavant.

Pel que fa als nivells de glicèmia, hem considerat glicèmia basal alterada si els valors de glicèmia estan entre 110 g/dl i 126 g/dl) i diabetis *mellitus* si els nivells de glicèmia són >126 mg/dl.

Les mostres es va recollir en els diferents centres participants en l'estudi i es van enviar per missatgeria al laboratori central de referència, on es van congelar a -80°C fins a ser analitzades.

Si el pacient necessitava un ingrés hospitalari, es realitzaven les exploracions complementàries habituals com ara: gasometria arterial (pH, pO₂, pCO₂, bicarbonat, saturació d'oxigen en %), tinció de Gram de l'esput, cultiu i Ziel Nielsen, frotis per grip, hemocultius, i antígens en orina de legionel·la i pneumococ –segons la pràctica habitual feta en qualsevol ingrés hospitalari a causa d'una agudització respiratòria.

Els rangs de normalitat de cada variable es poden veure reflectits en la **taula 14**.

Per definir i avaluar la hipovitaminosi D, hem realitzat 3 categories –com a la majoria dels últims estudis publicats(103)(109)(131)–; així doncs considerem: **deficiència** de vitamina D valors de 25OH-vitamina D <10 ng/ml, **insuficiència** valors entre 10-20 ng/ml, nivells **subòptims** valors entre 20-30 ng/ml i **valors suficients** o recomanats entre 30-100 ng/ml.

4.4. ANÀLISI ESTADÍSTICA

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

L'anàlisi estadística va consistir inicialment en una anàlisi dels resultats de la Fase 1 –o d'incidència– i dels paràmetres basals de la Fase 2 –o dels factors de risc.

Les variables contínues s'han expressat amb la mitjana i la desviació estàndard (DE) o la mediana i el rang interquartil 25-75 (IQ25-75). Les variables categòriques s'han expressat com a freqüències absolutes i relatives, per a:

- La descripció de la mostra
- L'anàlisi dels factors de risc del fenotip aguditzador.
- Els factors de risc d'hipovitaminosi D en els pacients MPOC.
- L'anàlisi de la vitamina D com a factor de risc d'aMPOC en els pacients amb fenotip aguditzador.
- L'anàlisi de la gravetat relacionada amb els nivells de vitamina D.

Per comparar grups, casos vs controls, hem utilitzat el test de Xi-quadrat; per comparar proporcions l'exacte de Fisher, i per comparar mitjanes, el test t-student (si seguien una distribució Normal) o U de Mann-Whitney (si no seguien una distribució Normal).

Per comparar proporcions entre les diferents categories segons nivells de vitamina D, hem utilitzat el test de Xi-quadrat o l'exacte de Fisher i per comparar mitjanes, l'ANOVA o Kruskal-Wallis.

Per veure l'efecte (risc) de cada factor sobre el fet de ser aguditzador (cas/control), hem realitzat regressions logístiques simples per obtenir les *odds ratio* (OR) i els seus intervals de confiança (IC) al 95%.

Per analitzar els factors de risc independents de ser aguditzador, hem realitzat una anàlisi de regressió logística múltiple amb aquelles variables associades al fenotip aguditzador en l'anàlisi bivariàble.

De la mateixa manera que en l'anàlisi dels factors associats a agudització, hem realitzat l'anàlisi de l'efecte dels diferents factors sobre la deficiència de vitamina D, amb regressions logístiques simples per calcular les *odds ratio* i els seus intervals de confiança al 95%.

Per analitzar els factors de risc independents de deficiència de vitamina D, hem realitzat una anàlisi de regressió logística múltiple amb aquelles variables associades a la deficiència en l'anàlisi bivariàble.

Per comparar les mitjanes de vitamina D basal a l'any de seguiment, s'ha utilitzat el test de Wilcoxon, per a dades aparellades.

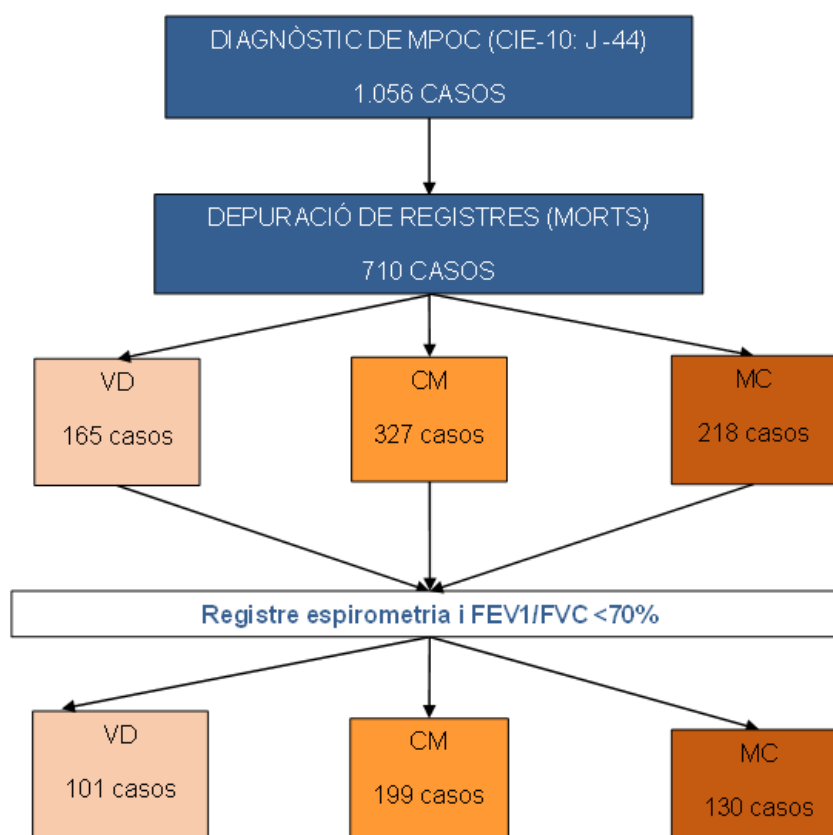
5. RESULTATS

5.1. FASE 1: INCIDÈNCIA DE LES AGUDITZACIONS DE LA MPOC

5.1.1 Prevalença d'MPOC i error diagnòstic (ED)

Inicialment vam revisar 1.056 pacients amb el diagnòstic d'MPOC, segons els registres de salut amb la codificació J44, que constaven en les històries clíniques informatitzades adscrits als 3 centres de salut participants en l'estudi. En total, i després de depurar el registre per pacients morts durant l'últim any, es van identificar un total de 710 pacients: 165 pacients a Vilassar de Dalt (VD), 327 pacients a l'àrea bàsica de Cirera Molins (CM) i 218 pacients a l'àrea bàsica de Mataró Centre (MC) (**figura 11**).

Figura 11. Nombre de participants i depuració de les dades



Font pròpia

La prevalença d'MPOC registrada inicialment va ser del 2,5% a VD, 2,5% a CM i 2,2% a MC. Després de revisar i comprovar els diagnòstics d'MPOC a través de les espirometries registrades en les històries clíniques informatitzades, es va confirmar un patró obstructiu (FEV1/FVC postbroncodilatació <70%) en 430 pacients i la prevalença real va disminuir, segons el centre de salut a 1,5 % a VD, 1,5% a CM i de l'1,3% a MC.

La **taula 1** mostra les dades de prevalença de la MPOC, l'error diagnòstic (ED) i el sobre diagnòstic observats, segons les dades espiromètriques registrades per cada centre de salut. Així la prevalença de la MPOC en el nostre estudi és de l'1,6%, amb el 24,8% d'ED i el 19,7% de SD. Tenint en compte que la prevalença de la MPOC a Espanya és del 10% i la del nostre estudi de l'1,6%, tenim un 84% d'infradiagnòstic de la MPOC.

Taula 1. Prevalença de la MPOC per centre de salut, error diagnòstic i sobrediagnòstic

CAP	Població*	MPOC	Prevalença %	IT <70%	Prevalença %	IT >70% error diagnòstic	NO PFR sobre diagnòstic
Cirera Molins	12.772	327	2,5	199 (60,8%)	1,5	80 (24,5%)	48 (14,7%)
Mataró Centre	9.994	218	2,2	130 (59%)	1,3	61 (27,9%)	27 (12,4%)
Vilassar de Dalt	6.599	165	2,5	101 (61,2%)	1,5	35 (21,2%)	29 (17,6%)
Total	29.365	710	2,42	430 (60,5%)	1,6	176 (24,8%)	104 (19,7%)

*Població de >35 anys, excepte Vilassar de Dalt (>45 anys)

CAP: centre d'atenció primària

IT <70% = FEV1/FVC postbroncodilatació <70%; IT >70% = FEV1/FVC postbroncodilatació >70%

PFR: proves de funció respiratòria o espirometria

La prevalença de la MPOC en el nostre estudi és d'1,6%, amb el 24,8% d'error diagnòstic i el 19,7% de sobrediagnòstic. Tenint en compte que la prevalença de la MPOC a Espanya és del 10% i la nostra prevalença és de l'1,6%, tenim el 84% d'infradiagnòstic

5.1.2 Incidència de les aguditzacions de la MPOC

Durant el període de duració de la Fase 1, es van registrar 385 aguditzacions en els pacients diagnosticats d'MPOC, la qual cosa significa una incidència d'aguditzacions d'MPOC de 895 casos/1.000 pacients MPOC per any.

Es van identificar 185 pacients que van consultar per un quadre d'IRVB sense diagnòstic previ d'MPOC, amb una puntuació del COPD-PS-4 ≥ 4 ; d'aquests, se'n van diagnosticar d'MPOC de "novo" per espirometria a 33 (17,8%).

5.1.3 Incidència dels ingressos per una aMPOC

Durant el període d'estudi vam observar 74 episodis d'agudització greu que van necessitar d'ingrés hospitalari, entre els pacients diagnosticats d'MPOC a l'inici de la Fase 1; per tant, la incidència d'ingrés hospitalari va ser de 172 casos/1.000 pacients MPOC per any.

Es van identificar 24 pacients que van consultar per un quadre d'IRVB sense el diagnòstic previ d'MPOC i amb una puntuació del COPD-PS-4 ≥ 4 . D'aquests, se'n va poder fer una espirometria a 8 casos, dels quals 3 (12,5%) van ser diagnosticats d'MPOC de "novo". La resta de pacients no van acudir a fer-se l'espirometria.

5.1.4 Incidència dels ingressos per pneumònia en els pacients MPOC

Durant el període d'estudi, vam observar 13 episodis de pneumònia que van necessitar ingrés hospitalari; per tant, la incidència d'ingrés hospitalari per pneumònia va ser de 30,2 casos/1.000 pacients MPOC per any.

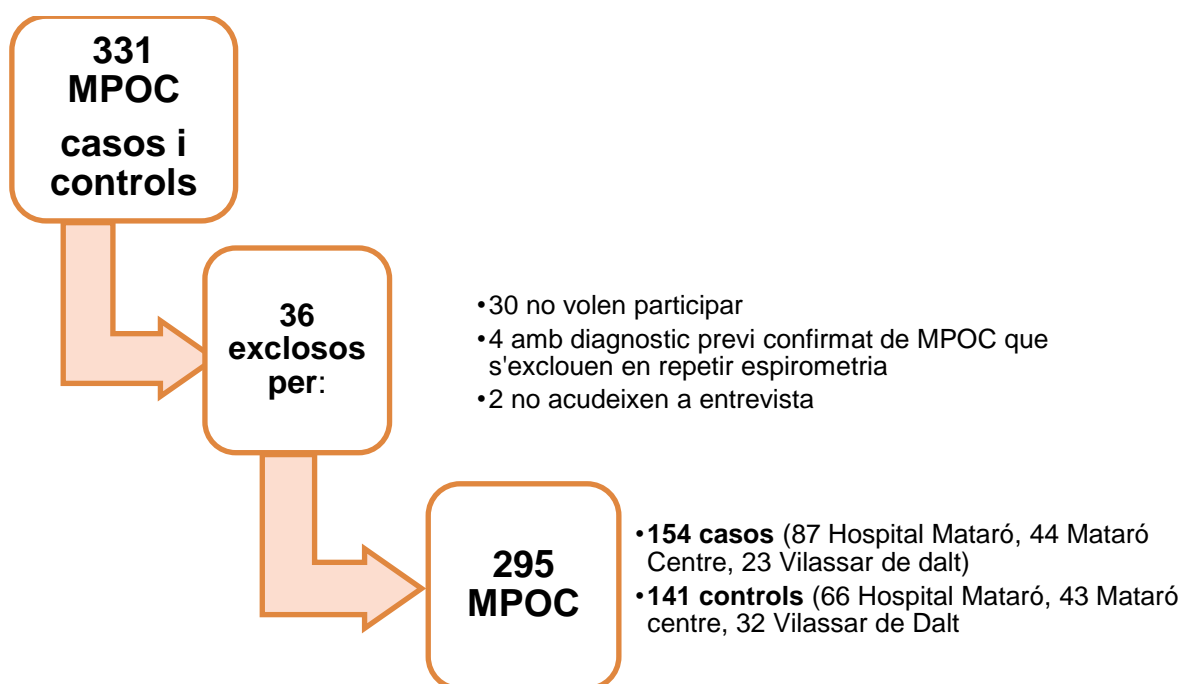
Es van identificar 12 pacients que van consultar per pneumònia sense diagnòstic previ d'MPOC amb una puntuació del COPD-PS-4 ≥ 4 . D'aquests, se'n va poder fer una espirometria a 4 casos, dels quals 2 (16,6%) van ser diagnosticats d'MPOC de "novo".

5.2. FASE 2: FACTORS DE RISC DEL FENOTIP AGUDITZADOR

5.2.1 Selecció i descripció de la població

Entre el període d'octubre del 2016 a març del 2019, es van identificar 331 pacients MPOC confirmats amb espirometria, de la nostra població de referència. Es van excloure 36 pacients per diversos motius expressats en la **figura 12**.

Figura 12. Esquema dels participants en l'estudi



Font pròpia

Finalment es van incloure 295 pacients, dels quals 154 són pacients considerats casos, –representen el 52,2% de la mostra– i els 141 restants són els pacients considerats controls –representen el 47,8% de la mostra– (**taula 2 i figura 12**).

5.2.2 Dades sociodemogràfiques, hàbits tòxics, de comorbiditat i clíniques

Dels 295 pacients, 19% (N=55) provenen del centre d'atenció primària de Vilassar de Dalt, 30% (N=87) del centre d'atenció primària de Mataró Centre i del Consorci Sanitari de l'Hospital de Mataró 51% (N=153), tant de les consultes externes de Pneumologia com de les sales d'ingrés de Pneumologia i/o de Medicina Interna.

El 20,6% de la mostra de pacients són dones amb una edat mitjana de 67,2 anys (DE 9,2) i el 79,3% són homes amb una edat mitjana de 73,4 anys (DE 8,9) (**taula 2**).

Taula 2. Descripció d'edat i sexe dels casos i controls. Diferències per sexes

	TOTALS N=295		CASOS N=154 (52,2%)		CONTROLS N=141 (47,8%)	
	♀	♂	♀	♂	♀	♂
N (%)	61 (20,6)	234 (79,3)	35 (23,2)	120 (78)	26 (19)	114 (81)
Edat mitjana/DE	67,2 (8,9)	73,4 (8,9)	68 (8,7)	73,7 (9,1)	66,2 (9,1)	73 (8,8)

Pel que fa a les variables d'**avaluació clínica de l'agudització de la MPOC**, tenim que el 16% dels pacients MPOC presenten clínica d'infecció respiratòria de vies altes en el moment de la inclusió en l'estudi, amb el 21% entre els pacients casos i el 8% entre els pacients controls (p 0,0012) (**taula 3**).

L'augment de la tos està present en el 98,7% dels casos i en el 81,7% dels controls (p <0,001) i l'OR 16,8 IC95% (3,73-75,5), amb una prevalença total de la tos del 90,5%. Concloem, doncs, que **els pacients aguditzadors tenen més tos que els pacients no-aguditzadors**.

Els pacients casos expectoren més que els controls (p <0,001) amb 84,2% en front del 64,6%, amb una prevalença d'expectoració del 77,4%, i l'expectoració és purulenta en el

97% dels pacients casos en front del 79% dels controls ($p < 0,001$); per tant, podem concloure que **els pacients aguditzadors tenen més expectoració i és més purulenta que els pacients controls.**

La prevalença de la febre és del 29,7%, sense diferències entre els 2 grups.

El 93,3% dels pacients casos han pres antibiòtic per l'agudització de la MPOC en front del 70% dels pacients controls ($p < 0,001$), l'OR és de 5,95 IC95% (2,68-13,3), per la qual cosa els pacients casos tenen quasi 6 vegades més risc de prendre antibiòtics que els pacients controls. La prevalença total d'ús d'antibiòtics és del 85%.

S'ha donat corticoteràpia oral al 77,3%, sense diferències entre els 2 grups de pacients.

Taula 3. Avaluació clínica de l'agudització de la MPOC. Casos i controls

VARIABLE	TOTAL N=232	CASOS N=150	CONTROLS N=82	p	OR (IC95%)
CLÍNICA INFECCIÓ RESPIRATÒRIA ALTA (N/%)	38 (16%)	31 (21%)	7 (8%)	0,012	2,94 (1,23-7,01)
CLÍNICA INFECCIÓ RESPIRATÒRIA BAIXA	215 (92%)	151 (98,7%)	64 (75,3%)	<0,001	24,8 (5,64-108,8)
AUGMENT TOS	212 (90,5%)	150 (98,7%)	67 (81,7%)	<0,001	16,8 (3,73-75,5)
EXPECTORACIÓ PURULENTA	212 (77,4%)	147 (96,7%)	65 (79,3%)	<0,001	7,69 (2,72-21,7)
AUGMENT EXPECTORACIÓ	181 (77,4%)	128 (84,2%)	53 (64,6%)	0,001	2,92 (1,56-5,47)
PRESÈNCIA FEBRE	69 (29,7%)	42 (28%)	27 (32,9%)	0,433	0,79 (0,44-1,42)
PRESA D'ANTIBIÒTICS EN AGUDITZACIÓ	195 (85,2%)	139 (93,3%)	56 (70%)	<0,001	5,95 (2,68-13,3)
PRESA DE CORTICOIDES EN AGUDITZACIÓ	177 (77,3%)	115 (77,7%)	62 (76,5%)	0,841	1,07 (0,56-2,03)

A la **taula 4** observem els **antecedents d'ingressos i d'aguditzacions** durant l'any previ, tant als casos com als controls.

La prevalença total d'ingrés hospitalari per qualsevol motiu durant el darrer any ha estat del 31,5%, els pacients casos ingressen en un 51,9% i els pacients controls en un 9,2% (p <0,001) i l'OR 10,6 IC95% (5,54-20,4).

La prevalença total d'ingrés per una agudització de la MPOC durant l'últim anys és del 24%, entre els pacients casos és del 46%. La mitjana d'ingressos dels pacients casos és d'1,8 ingressos/pacient durant 1 any.

El 18% dels pacients han tingut antecedents de pneumònia sense diferències entre els casos i controls, tant pel que fa a la prevalença com a la mitjana del nombre de pneumònies passades.

Taula 4. Antecedents d'ingressos i aguditzacions durant l'any previ a casos i controls

VARIABLES N (%)	TOTAL N=295	CASOS N=154	CONTROLS N=141	p	OR (IC95%)
INGRÉS HOSPITAL ÚLTIM ANY		80 (51,9%)	13 (9,2%)	<0,001	10,6 (5,54-20,4)
Mitjana ingressos (DE)	93 (31,5)	2,0 (1,40)	1,42 (0,67)	0,229	1,65 (0,80-3,37)
INGRÉS AGUDITZACIÓ MPOC ÚLTIM ANY	71 (24)	71 (46,1%)	0		-----
Mitjana ingressos (DE)		1,8 (1,30)	0		-----
>1 INFECCIÓ ÚLTIM ANY		139 (91,4%)	7 (5%)	<0,001	203 (78,6-524)
Mitjana infeccions (DE)	139 (47)	2,37 (1,48)	1,33 (0,52)	0,032	3,7 (0,9-15,8)
ANTECEDENTS PNEUMÒNIA		31 (20,4%)	22 (15,7%)	0,300	1,37 (0,75-2,51)
Mitjana pneumònies (DE)	53 (18,2%)	1,32 (0,82)	1,07 (0,70)	0,300	1,60 (0,64-3,97)

DE: desviació estàndard

En **relació amb el fenotip** de la MPOC (**taula 5**) i segons es recull en la història clínica dels pacients, hem observat que el 40,7% tenen fenotipus aguditzador, el 31% presenten fenotipus bronquitis crònica predominantment entre els pacients controls ($p < 0,001$), el 9,8% són fenotipus emfisema en major proporció entre els pacients controls ($p < 0,001$) i el 9,8% fenotipus mixt, també més prevalent entre els pacients controls ($p < 0,001$).

El 94% dels pacients aguditzadors presenten 2 o més exacerbacions durant l'any previ a la inclusió en l'estudi.

El 23,4% dels pacients tenen antecedents d'asma i és més prevalent entre els controls ($p < 0,001$).

El 47,4% dels pacients refereixen tenir tos i expectoració almenys durant 3 mesos durant 2 anys seguits, i això també és més prevalent entre els controls ($p 0,010$). El 35,7% dels pacients tenen una TC amb emfisema sense diferències entre els 2 grups. El 24,6% tenen bronquièctasis confirmades per TC, sense diferències entre els casos i els controls.

Taula 5. Fenotip de la MPOC. Casos i controls

VARIABLE	CASOS N=154	CONTROLS N=141	TOTAL N=295	P	OR (IC95%)
≥2 EXACERBACIONS ANY PREVI (N/%)	145 (94,2)	0	145 (49)	<0,001	---
ANTECEDENTS ASMA N (%)	19 (12,4)	49 (35,8)	68 (23,4)	<0,001	0,26 (0,14-0,46)
TOS I EXPECTORACIÓ x3 MESOS x2 ANYS N (%)	62 (40,3)	77 (55,4)	139 (47,4)	0,010	0,54 (0,34-0,86)
TC AMB EMFISEMA N (%)	59 (38,3)	45 (32,8)	104 (35,7)	0,332	1,27 (0,78-2,06)
TC BRONQUIÈCTASIS N (%)	38 (24,7)	33 (24,4)	71 (24,6)	0,964	1,01 (0,59-1,73)
FENOTIPUS ¹ : N (%)					1
· AGUDITZADOR	117 (76)	3 (2,1)	120 (40,7)	<0,001	0,004 (0,001-0,015)
· BRONQUITIS CRÒNICA	13 (8,4)	78 (55,3)	91 (30,8)		
· EMFISEMA	12 (7,8)	43 (12,1)	29 (9,8)		
· MIXT ASMA/MPOC	12 (7,8)	17 (12,1)	29 (9,8)		
ANYS DIAGNÒSTIC MPOC Mitjana (DE)	7,64 (6,3)	5,74 (4,13)		0,008	1,08 (1,03-1,14)

¹segons els diagnòstics que consten en la història clínica del pacient

La mitjana d'anys del diagnòstic de la MPOC en els pacients casos és de 7,64 (6,3) anys i de 5,74 anys en els controls (p 0,008). Concloem, doncs, que **els pacients aguditzadors tenen una duració de la malaltia més llarga que els pacients no-aguditzadors.**

En referència a la **gravetat de la dispnea**, el 19,5% tenen dispnea en grans esforços –sobretot els pacients controls (p <0,001)–; la prevalença de la resta de graus de gravetat (als 100 metres, al caminar, amb la higiene i en repòs) és més alta entre els pacients casos (p <0,001) (**taula 6**), per la qual cosa **podem concloure que els pacients aguditzadors tenen més dispnea que els no-aguditzadors.**

La prevalença de l'ús de CPAP/BIPAP és del 13%, sense diferències entre els dos grups.

El 20,5% són portadors d'oxigenoteràpia domiciliària (OCD), amb diferències entre els dos grups (p 0,001): 28% entre els casos i 12% entre els controls. Els pacients portadors d'oxigenoteràpia tenen 2,78 vegades més risc de ser MPOC aguditzadors, OR 2,78 IC95%

(1,5-5,16). Amb aquesta dada podem dir que els pacients **aguditzadors són més greus que els no-aguditzadors ja que necessiten més oxigenoteràpia.**

Quant a la **gravetat de la MPOC**: el 9,3% dels pacients avaluats són lleus, el 46% són moderats i el 26% són greus. La prevalença d'MPOC moderats entre els pacients controls és del 54,7% i del 38,4% entre els casos (p 0,002); el percentatge de greus és del 30,5% entre els casos i del 20,9% entre els controls (p 0,002), i percentatge dels molt greus és del 24,5% en els casos i de 12,2% en els controls (p 0,002). Amb aquestes dades **concloem que els pacients casos són més greus que els pacients controls.**

Les dades de gravetat coincideixen amb la mitjana del percentatge de l'FEV1 –paràmetre que mesura la gravetat de la MPOC–, i que és de 47,58% en els casos i de 54,97% en els controls (p <0,001) (**taula 14**).

Taula 6. Característiques i gravetat de la MPOC. Casos i controls

VARIABLES N (%)	TOTAL N=293	CASOS N=154	CONTROLS N=139	P	OR (IC95%)
OXIGENOTERÀPIA	60 (20,5)	43 (27,9)	17 (12,2)	0,001	2,78 (1,50-5,16)
CPAP/BIPAP	39 (13,3)	25 (16,2)	14 (10,1)	0,121	1,73 (0,86-3,48)
DISPNEA BASAL					
· Gran Esforç	57 (19,5)	19 (12,4)	38 (27,3)	<0,001	0,25 (0,04-1,49)
· Pujades	97 (33,2)	41 (26,8)	56 (40,3)		0,37 (0,06-2,09)
· Als 100 Metres	108 (37)	72 (47,1)	36 (25,9)		1,00 (0,18-5,72)
· Al Caminar	24 (8,2)	17 (11,1)	7 (5)		1,21 (0,18-8,22)
· Higiene	6 (2,1)	4 (2,6)	2 (1,4)		1
GRAVETAT					
· Lleu	27 (9,3)	10 (6,6)	17 (12,2)	0,002	1
· Moderada	134 (46,2)	58 (38,4)	76 (54,7)		1,30 (0,55-3,04)
· Greu	75 (25,9)	46 (30,5)	29 (20,9)		2,70 (1,09-9,76)
· Molt Greu	24 (18,6)	37 (24,5)	17 (12,2)		3,70 (1,40-3,76)

A la **taula 7** descrivim les **dades sociodemogràfiques estudiades**. El 79,6% dels pacients MPOC estudiats són homes i el 20,4% són dones, sense diferències en la proporció entre

casos i controls. Podem **concloure que la prevalença d'MPOC és més elevada en homes que en dones.**

La mitjana d'edat dels pacients és de 72 anys (DE 9,2), sense diferències entre els 2 grups.

Quant a l'estat civil, el 68,2% dels pacients està casat, el 5,9% és solter, el 14,5% és vidu i l'11,4% està separat.

El 21% dels pacients viu sol, l'1,4% ho fa en un centre residencial i el 77,6% viu acompanyat.

En referència amb el nivell educatiu, el 19,4% no té cap nivell d'estudis i el 4,3% té estudis universitaris.

La puntuació mitjana del test de FRAIL és de 2,12 (DE 1,18), que correspon a un estat de prefragilitat, per la qual cosa podem establir que **els pacients MPOC del nostre estudi són prefràgils de mitjana.** El 37,4% dels pacients estudiats és fràgil, el 49,6% és prefràgil i el 12,9% és robust, sense diferències en les proporcions de cada categoria entre els pacients casos i controls.

Taula 7. Dades sociodemogràfiques. Casos i controls

VARIABLES N (%)	TOTAL N=285	CASOS N=150	CONTROLES N=135	P	OR (IC95%)
SEXE					
· HOMES	234 (79,6)	120 (77,9)	114 (81,4)	0,456	1 1,24 (0,70-2,20)
· DONES	60 (20,4)	34 (22,1)	26 (18,6)		
EDAT Mitjana (DE)		72,46 (9,3)	71,8 (9,2)	0,524	1,01 (0,98-1,03)
ESTAT CIVIL					
· Casat	197 (68,2)	103 (68,7)	94 (67,6)	0,994	1 1,03 (0,38-2,77) 0,91 (0,47-1,78) 0,97 (0,46-2,03)
· Solter	17 (5,9)	9 (6)	8 (5,8)		
· Vidu	42 (14,5)	2 (1,4)	21 (15,11)		
· Separat	33 (11,4)	17 (11,3)	16 (11,5)		
SUPORT FAMILIAR					
· Viu sol	60 (21)	34 (22,7)	26 (19,3)	0,779	1 0,77 (0,10-5,80) 0,82 (0,46-1,49)
· Viu residència	4 (1,4)	2 (1,3)	2 (1,5)		
· Viu acompanyat	221 (77,6)	114 (76)	107 (79,3)		
NIVELL ESTUDIS					
· Sense estudis	54 (19,4)	30 (20,5)	24 (18)	0,182	1 2,5 (0,67-9,31) 2,54 (0,74-8,79) 1,48 (0,40-5,53)
· Primaris	159 (57)	89 (61)	70 (52,6)		
· Secundaris	54 (19,4)	23 (15,8)	31 (23,3)		
· Universitaris	12 (4,3)	4 (2, %)	8 (6)		
FRAGILITAT mitjana (DE)		2,1 (1,2)	1,9 (1,3)		
· 0 punt N (%)	36 (12,9)	13 (8,9)	23 (17,4)	0,240	1,14 (0,94-1,38)
· 1 punt N (%)	59 (21,2)	33 (22,6)	26 (19,7)		
· 2 punts N (%)	79 (28,4)	44 (30,1)	35 (26,5)	0,392	
· 3 punts N (%)	72 (25,9)	37 (25,3)	35 (26,5)		
· 4 punts N (%)	30 (10,8)	18 (12,3)	12 (9,1)		
· 5 punts N (%)	2 (0,7)	1 (0,7)	1 (0,8)		
FRAGILITAT (FRAIL)					
· Robust	36 (12,9)	13 (8,9)	23 (17,4)	0,103	1 2,23 (1,05-4,77) 2,06 (0,95-4,51)
· Prefràgil	138 (49,6)	77 (52,78)	61 (46,2)		
· Fràgil	104 (37,4)	56 (38,4)	48 (36,4)		

Entre **les comorbiditats** més destacables dels pacients MPOC de l'estudi recollides a la **taula 8**, hi ha la hipertensió arterial amb una prevalença del 56,6%, la dislipèmia amb el 49%, l'obesitat amb el 25%, la patologia prostàtica amb el 28%, la gota amb el 24%, la diabetis *mellitus* amb el 22%, l'artrosi amb el 20,7%, l'antecedent d'algun tipus de càncer amb el 18,3%, la depressió amb el 15,6%, la cardiopatia isquèmica amb el 15%, la fibril·lació auricular crònica del 13,6%, l'arteriopatia perifèrica amb el 13,6%, la síndrome d'apnea del son amb el 12,9%, el reflux gastroesofàgic amb el 12,2%, la insuficiència renal crònica amb l'11,2%, la insuficiència cardíaca amb el 9,8%, la malaltia hepàtica amb el

9,2%, la malaltia psiquiàtrica amb el 7,5%, l'asma amb el 6,8%, l'accident vascular cerebral amb el 6,1%.

La prevalença de bronquièctasi és del 10,4% entre els pacients casos i del 5% entre els pacients controls amb una significació estadística quasi significativa (p 0,083).

La mitjana de patologies de base per pacient és de 4,8 (DE 2,7) sense diferències entre casos i controls.

Taula 8. Comorbiditats. Diferències casos i controls

VARIABLES	TOTAL N=295	CASOS N=154	CONTROLES N=141	p	OR IC95%
DIABETIS	66 (22,4%)	36 (23,4%)	30 (21,3%)	0,666	1,13 (0,65-1,96)
C. ISQUÈMICA	45 (15,3%)	29 (18,8%)	16 (11,3%)	0,074	1,81 (0,94-3,50)
INSUF. CARDÍACA	29 (9,8%)	17 (11%)	12 (8,5%)	0,466	1,33 (0,61-2,90)
ACxFA	40 (13,6%)	21 (13,6%)	19 (13,5%)	0,968	1,01 (0,52-1,98)
VASCULAR PERIFÈRICA	40 (13,6%)	19 (12,3%)	21 (14,9%)	0,522	0,80 (0,41-1,57)
ASMA	20 (6,8%)	9 (5,8%)	11 (7,8%)	0,504	0,73 (0,29-1,83)
TBC NO ACTIVA	12 (4,1%)	5 (3,2%)	7 (5%)	0,456	0,64 (0,20-2,07)
SAHS	38 (12,9%)	23 (14,9%)	15 (10,6%)	0,271	1,48 (0,74-2,96)
BRONQUIÈCTASI	23 (7,8%)	16 (10,4%)	7 (5%)	0,083	0,22 (0,89-5,57)
PARKINSON	2 (0,7%)	1 (0,6%)	1 (0,7%)	0,950	0,92 (0,06-14,8)
DEMÈNCIA	1 (0,3%)	1 (0,6%)	0 (0%)	0,338	-
AVC	18 (6,1%)	6 (3,9%)	12 (8,5%)	0,098	0,44 (0,16-1,19)
REFLUX GE	36 (12,2%)	22 (14,3%)	14 (9,9%)	0,253	1,51 (0,74-3,08)
HEPATOPATIA	27 (9,2%)	11 (7,1%)	16 (11,3%)	0,211	0,60 (0,27-1,34)
INSUF. RENAL CRÒNICA	33 (11,2%)	21 (13,6%)	12 (8,5%)	0,163	1,70 (0,80-3,59)
DEPRESSIÓ	46 (15,6%)	25 (16,2%)	21 (14,9%)	0,751	1,11 (0,59-2,08)
MALALTIA PSIQUIÀTRICA	22 (7,5%)	14 (9,1%)	8 (5,7%)	0,264	1,66 (0,68-4,09)
ANTEC. CÀNCER	54 (18,3%)	29 (18,8%)	25 (17,7%)	0,807	1,08 (0,60-1,95)
CÀNCER ACTIU	14 (4,7%)	8 (5,2%)	6 (4,3%)	0,705	1,23 (0,42-3,65)
VIH	3 (1%)	1 (0,6%)	2 (1,4%)	0,511	0,45 (0,04-5,07)
ARTROSI	61 (20,7%)	28 (18,2%)	33 (23,4%)	0,269	0,73 (0,41-1,28)
ULCUS GI	16 (5,4%)	9 (5,8%)	7 (5%)	0,739	1,19 (0,436- 0,28)
PROSTATISME	83 (28,1%)	41 (26,6%)	42 (29,8%)	0,546	0,86 (0,52-1,42)
OBESITAT	74 (25,1%)	35 (22,7%)	39 (27,7%)	0,329	0,77 (0,45-1,30)
HIPERTENSIÓ	167 (56,6%)	84 (54,5%)	83 (58,9%)	0,455	0,84 (0,53-1,33)
HIPERURICÈMIA/GOTA	71 (24,1%)	34 (22,1%)	37 (26,2%)	0,403	0,80 (0,47-1,36)
DISLIPÈMIA	145 (49,2%)	79 (51,3%)	66 (46,8%)	0,441	1,20 (0,76-1,89)
Nombre patologies de base Mitjana (DE)		4,8 (2,7)	4,7 (2,7)	0,953	1,01 (0,92-1,10)

En referència als **hàbits medicamentosos** dels pacients MPOC (**taula 9**), el 14,3% dels pacients casos pren antibiòtic de forma crònica o cíclica (p 0,004).

Pel que fa al tractament amb inhaladors, les nostres dades indiquen que la prevalença d'ús de beta agonistes inhalats és del 72,2%, amb 78,7% per als casos i 64% per als controls (p 0,012).

La prevalença d'ús dels anticolinèrgics inhalats és també del 72,2% i, de la mateixa manera, el percentatge d'ús és més alt entre els casos (83,7%) que entre els controls (58,2%) (p <0,001).

El 60% dels pacients MPOC del nostre estudi fa servir corticoides inhalats: els casos ho fan en el 69,7% mentre que els controls ho fan en el 47,8% (p <0,001). Concloem, doncs, que **els pacients aguditzadors utilitzen més beta 2 adrenèrgics, anticolinèrgics i corticoides inhalats que els pacients no-aguditzadors.**

El 6,7% dels pacients pren mucolítics i la diferència entre casos (9,2%) i controls (3,6) és quasi significativa (p 0,075); per tant, segons les nostres dades, suggerim que **els pacients aguditzadors prenen més mucolítics que els no-aguditzadors.**

El 54,4% dels estudiats ha pres antibiòtic en els últims 6 mesos: els casos un 74,4% i els controls un 36,2% (p <0,001). La prevalença del **tractament amb corticoides** sistèmics és del 4,4%, sense diferències entre els 2 grups de pacients.

Els pacients MPOC prenen una mitjana de 5,8 (DE 3,64) fàrmacs/pacient, sense diferències entre casos i controls, mentre que el 66% dels pacients prenen 4 o més fàrmacs.

El 43% dels pacients que utilitzen cambra inhaladora per administrar-se el tractament inhalat no li fa cap manteniment i el 44% no la neteja mai.

Taula 9. Hàbits medicamentosos. Casos i controls

VARIABLES N (%)	CASOS N=140	CONTROLS N=112	TOTAL N=252	P	OR (IC95%)
Antibiòtics crònics o cíclics	20 (14,3)	4 (3,6)	24 (9,5)	0,004	4,50 (1,49-13,6)
Beta agonistes inhalats	107 (78,7)	71 (64,3)	179 (72,2)	0,012	2,05 (1,17-3,60)
Anticolinèrgics inhalats	113 (83,7)	64 (58,2)	177 (72,2)	<0,001	3,69 (2,04-6,68)
Corticoides inhalats	99 (69,7)	54 (47,8)	153 (60)	<0,001	2,52 (1,50-4,21)
Corticoides sistèmics	6 (4,3)	5 (4,5)	1 (4,4)	0,955	0,97 (0,29-3,25)
Mucolítics	13 (9,2)	4 (3,6)	17 (6,7)	0,075	2,74 (0,87-8,66)
Antibiòtics en els últims 6 mesos	93 (74,4)	50 (36,2)	143 (54,4)	<0,001	5,12 (3,01-8,70)
ALTRES MEDICAMENTS					
· Antidepressius	24,5	21,5	23,1	0,833	-
· Benzodiazepines	14,0	16,2	15		
· Ant psicòtics	1,4	3,1	2,2		
· Estatines	30,8	27,7	29,3		
· Antihipertensius	20,3	19,2	19,8		
· Diürètics	4,2	2,3	3,3		
· Beta blocadors	0,7	0,8	0,7		
· Antiagregants/ACOs	1,4	1,5	1,5		
· AINE	0,0	1,5	0,7		
· Osteoporosi	0,0	0,8	0,4		
Mitjana de fàrmacs (DE)	5,8 (3,47)	6,01 (3,3)	5,48 (3,64)	0,191	
Pacients amb consum de ≥4 fàrmacs N (%)	104 (68)	90 (63)	194 (66)	0,40	

L'adherència al tractament inhalador avaluada amb el test d'adherència als inhaladors (TAI) (**taula 10**) mostra que la prevalença de compliment erràtic és del 30,5%, la del compliment deliberat és del 18,5% i la del compliment inconscient del 15,5%.

Taula 10. Prevalença d'adherència al tractament inhalador. Casos i controls

		INCOMPLIMENT ERRÀTIC N (%)				INCOMPLIMENT DELIBERAT N (%)				INCOMPLIMENT INCONSCIENT N (%)			
		CAS	CONT	TOT	p	CAS	CONT	TOT	p	CAS	CONT	TOT	p
SÍ		39 (28)	37 (34)	76 (30,5)	0,270	23 (16,2)	23 (21,5)	46 (18,5)	0,324	27 (20)	10 (9,7)	37 (15,5)	0,032
		71 (65,7)	102 (72,3)	173 (69,5)		119 (83,8)	84 (78,5)	203 (81,5)		109 (80)	93 (90)	20 (84,5)	

CONT: control, TOT: total

No hi ha diferències entre els pacients casos i controls, pel que fa a l'incompliment erràtic ni al deliberat; però, en el cas de l'incompliment inconscient, el 20% dels casos incompleix el tractament inhalador en front del 9,7% dels controls (p 0,032). Per tant, concloem que els pacients casos incompleixen el tractament inhalador de forma inconscient més que els pacients controls.

La **taula 11** mostra les dades referides a l'**evolució dels pacients MPOC durant el seu ingrés hospitalari**, perquè el 50% dels 295 participants en l'estudi va requerir ingrés hospitalari.

El 56% dels pacients aguditzadors va necessitar un ingrés hospitalari en front del 43% dels pacients controls (p 0,023), fet que ens fa concloure que el percentatge de pacients aguditzadors que ingressa és major que el d'MPOC no-aguditzadors.

Hem observat que, del percentatge de pacients controls que ingressen a l'hospital, el 26% ho fa a la unitat de cures intensives (UCI) i que aquest percentatge és del 13% per en els pacients aguditzadors. Concloem, doncs, que la proporció de pacients controls que ingressa a l'UCI és major que la dels pacients aguditzadors.

Observem, però, que l'estada mitjana a l'UCI dels pacients aguditzadors és de 2,3 dies (DE 2) i d'1,3 dies (DE 0,5) la dels pacients controls, fet pel qual podem dir que l'estada

mitjana a l'UCI dels pacients aguditzadors és més llarga que la dels pacients no-aguditzadors.

L'estada mitjana de dies d'ingrés total a l'hospital és de 10 dies (DE 8,2), sense diferències entre els 2 grups de pacients.

Pel que fa a la mortalitat mitjana total, la xifra és del 7,6%, sense diferències entre aguditzadors i no-aguditzadors. Hi ha, però, diferències en els percentatges de mortalitat als 30 dies de l'alta: 10% per en els pacients no-aguditzadors i 1,5% per als aguditzadors (p ,0476).

Taula 11. Evolució dels pacients MPOC durant l'ingrés. Casos i controls

VARIABLES N (%)	CASOS N=154	CONTROLS N=141	TOTAL N=295	p
Ingrés hospitalari	87/154 (56)	61/141 (43)	148/295 (50)	0,023
Ingrés en unitat cures intensives (UCI)	11/87 (13)	16/61 (26)	27/148 (18)	0,035
Dies a UCI mitjana (DE) Dies d'ingrés total mitjana (DE)	2,3 (2) 9,9 (6,9)	1,1 (0,5) 10,3 (9,8)	1,6 (1,4) 10,1 (8,2)	<0,001 0,812
Mortalitat N (%)	3/64 (4,7)	4/28 (14)	7/92 (7,6)	0,11
· No	61 (95)	24 (86)	8 (92)	
· Durant l'ingrés	2 (3)	1 (3)	3 (3)	
· 30 dies post alta	1 (1,5)	3 (10,7)	4 (4)	0,0476
· No consta	33	33		

Seguint amb la descripció de les variables referides a les condicions mèdiques actuals (taula 12), descrivim les dades sobre **higiene bucal, vacunes, i condicions de vida i laborals**.

Sobre les dades d'**higiene oral**, i segons el test de GOHAI, podem dir que el 50% dels pacients MPOC necessita atenció odontològica, el 59,5% dels pacients estudiats utilitza

pròtesi dental, el 43,7% d'ells no la neteja i el 40,7% dels estudiats no realitza tampoc les hores de descans de la seva pròtesi dental.

La prevalença de **càries** és del 10,6%, més alta entre els pacients aguditzadors (14,7%) que entre els controls (6%) (p 0,040); per tant, concloem que la prevalença de càries és més alta entre els pacients aguditzadors i que els pacients MPOC que tenen càries tenen 2,69 vegades més risc de ser MPOC aguditzador.

En referència a la **higiene dental**, el 15% dels pacients usa el raspall elèctric. Els resultats de la freqüència del **raspallat dental** ens indiquen que l'11,3% dels pacients MPOC no es raspalla mai les dents: 12% entre els aguditzadors i 10,4% entre els controls (p 0,014). El 29,7% dels pacients MPOC es raspalla les dents 1 cop/dia i ho fan més els pacients controls (37,4%) que els casos (22,6%) (p 0,014). Amb aquestes dades concloem que els pacients casos es raspallen menys les dents que els pacients controls.

La puntuació mitjana de la higiene bucal dels dos grups és de 53, per la qual cosa tots els pacients MPOC del nostre estudi necessiten atenció odontològica.

Les dades sobre **vacunacions** ens mostren que el 61% dels pacients refereix estar **vacunats de la grip** en el darrer any, al 58% dels pacients se'ls ha administrat la vacuna antipneumocòccica 23-valent i al 2,4% la vacuna antipneumocòccica 13-valent. La vacuna contra *Haemophilus* s'ha administrat a l'1% dels pacients.

Les dades sobre les **condicions de vida referides a l'habitatge** mostren que el 13,3% dels pacients MPOC està en contacte amb infants de forma habitual, solament l'1% conviu amb més de 10 persones a la llar i el 34,6% dels pacients té animals domèstics. Usa edredó de plomes per dormir el 13,9% dels pacients.

En referència a la **vida laboral**, el 45,4% dels pacients MPOC ha estat en contacte amb fums, gasos i/o vapors en alguna ocasió a la seva vida ,amb diferències entre els casos

(51,7%) i controls (38,5%) (p 0,031). Concloem, doncs, que el contacte amb fums, gasos i/o vapors és més prevalent entre els pacients aguditzadors que entre els no-aguditzadors.

El 49% dels pacients MPOC ha estat en **contacte amb la pols**, i existeix una diferència quasi significativa (p 0,071) entre els casos (54,5%) i els controls (43,3%); el 9,6% dels MPOC ha estat en contacte amb excrements i vísceres d'animals, i el 2,8% ha treballat en un centre sanitari els 3 mesos previs a la participació en l'estudi. Per tant, el contacte amb pols en algun moment de la vida és més prevalent entre els pacients aguditzadors que entre els no-aguditzadors de forma quasi estadísticament significativa.

Taula 12. Dades de higiene bucal, vacunes i condicions de vida i laborals. Casos i controls

VARIABLES N (%)	TOTAL N=260	CASOS N=130	CONTROLS N=130	P	OR (IC95%)
HIGIENE BUCAL					
Necessita odontologia	138 (50,4%)	73 (52,1%)	65 (48,55)	0,547	1,16 (0,72-1,86)
Pròtesi dental	166 (59,5%)	85 (58,6%)	81 (60,4%)	0,756	0,93 (0,57-1,50)
Si neteja pròtesi	151 (56,3%)	78 (56,5%)	73 (56,2%)	0,952	1,02 (0,63-1,65)
Hores descans pròtesi (6-8h)	107 (40,7%)	59 (42,8%)	48 (38,4%)	0,473	1,20 (0,73-1,96)
Càries	23 (10,6%)	17 (14,7%)	6 (6,0%)	0,040	2,69 (1,07-7,12)
Gingivitis	32 (13,2%)	14 (11,2%)	18 (15,3%)	0,350	0,70 (0,33-1,48)
Raspall elèctric	32 (15,5%)	14 (13,3%)	18 (17,6%)	0,391	0,72 (0,34-1,53)
Freqüència raspallat					
· mai	27 (11,3%)	15 (12,1%)	12 (10,4%)	0,014	1
· alguna vegada/setmana	28 (11,7%)	21 (16,9%)	7 (6,1%)		2,40 (0,77-7,53)
· 1 vegada/dia	71 (29,7%)	28 (22,6%)	43 (37,4%)		0,52 (0,21-1,28)
· 2-3 vegades/dia	113 (47,3%)	60 (48,4%)	53 (46,1%)		0,91 (0,39-2,11)
Puntuació higiene bucal mitjana (DE)		52,8 (8,9)	53,9 (7,3)	0,453	0,98 (0,96-1,01)
N (%)	N=290	N=152	N=138		
· VACUNA GRIP	177 (61%)	93 (61,2%)	84 (60,9%)	0,956	1,01 (0,63-1,63)
· PNEUMOCOC 23V	172 (58,3%)	91 (59,1%)	81 (57,4%)	0,775	1,07 (0,67-1,70)
· PNEUMOCOC 13V	7 (2,4%)	6 (3,9%)	1 (0,7%)	0,123	5,68 (0,68-47,7)
· HAEMOPHILUS	3 (1%)	2 (1,4%)	1 (0,8%)	0,618	1,83 (0,16-20,4)
CONDICIONS VIDA/LABORALS					
	N=287	N=150	N=137		
Convivent amb >10 persones	3 (1%)	2 (1,3%)	1 (0,7%)	0,616	1,84 (0,17-20,5)
Contacte amb infants	38 (13,3%)	23 (15,4%)	15 (11%)	0,299	1,47 (0,73-2,96)
Animals domèstics	99 (34,6%)	49 (32,9%)	50 (36,5%)	0,521	0,85 (0,52-1,39)
Edredó de plomes	20 (13,9%)	14 (12,5%)	15 (15,5%)	0,536	0,78 (0,36-1,71)
Contacte fums/gasos/vapors	127 (45,4%)	75 (51,7%)	52 (38,5%)	0,031	1,71 (1,06-2,75)
Contacte pols	136 (49,1%)	78 (54,5%)	58 (43,3%)	0,071	1,57 (0,98-2,53)
Contacte animals, excrements, vísceres	26 (9,6%)	14 (10,1%)	12 (9,1%)	0,784	1,12 (0,50-2,52)
Canvis temperatura ambiental 3 mesos abans	6 (2,1%)	4 (2,7%)	2 (1,4%)	0,455	1,90 (0,34-10,6)

La **taula 13** mostra les dades sobre **hàbits tòxics i dieta** dels pacients estudiats.

Hem constatat que la prevalença de tabac actiu entre els pacients MPOC és del 32% i la prevalença d'exfumador és del 64%, sense diferències entre el grup de casos i el grup de controls.

El 4,1% dels pacients MPOC refereix no haver fumat mai i el 20% es considera fumador passiu independentment del seu estat actual envers el tabac.

La mitjana de cigarretes/dia per pacient en els pacients fumadors és de 17 (DE 13,5) en els casos i de 19 en els controls (DE16,2), fet que correspon quasi a 1 paquet/dia.

La prevalença de consum d'alcohol en els pacients MPOC de forma regular i de forma ocasional és del 35%, amb una prevalença d'abstinència d'alcohol del 30%.

La mitjana de grams d'alcohol consumits/dia és de 27,3 (DE 23,9) per als casos i de 26,8 (DE19) per als controls, sense diferències entre els 2 grups.

Les dades referides a la dieta mostren que la puntuació mitjana del test Predimed, d'adherència a la dieta mediterrània, és de 8,5 (DE 2,15), la qual cosa implica una adherència mitjana en aquest tipus de dieta.

Quant al consum de peix blanc/pacient a la setmana, en els 2 grups és d'1,2 racions/setmana; en peix blau és de 0,9 racions/setmana i la mitjana d'ingesta de làctics és de 8 racions/setmana.

Taula 13. Hàbits tòxics i dieta. Casos i controls

VARIABLES N (%)	TOTALS N=269	CASOS N=139	CONTROLS N=130	p	OR (IC95%)
TABAC					
· No fumador	11 (4,1)	5 (3,6)	6 (4,6)	0,340	1
· Ex fumador	172 (63,9)	96 (69,1)	76 (58,5)		1,52 (0,45-5,16)
· Fumo ocasionalment	17 (6,3)	8 (5,8)	9 (6,9)		1,07 (0,23-4,89)
· Fumador regular	69 (25,7)	30 (21,6)	39 (30)		0,92 (0,26-3,32)
· Fumador passiu	51 (20)	27 (20,5)	24 (19)		1,06 (0,57-1,96)
Nre. cigarretes/dia mitjana (DE)		16,7 (13,5)	18,7 (16,2)	0,793	0,99 (0,96-1,02)
ALCOHOL					
En cap ocasió	81 (29,3)	43 (30,1)	38 (28,6)	0,707	1
Consum ocasional	97 (35,1)	47 (32,9)	50 (37,6)		0,83 (0,46-1,50)
Consum regular	98 (35,5)	53 (37,1)	45 (33,8)		1,04 (0,58-1,88)
Grams alcohol/dia mitjana (DE)		27,3 (23,9)	26,8 (19,0)	0,805	1,00 (0,98-1,02)
DIETA mitjana (DE)					
· Test Predimed		8,34 (2,0)	8,6 (2,3)	0,400	0,95 (0,85-1,06)
· Racions peix blanc/setmana		1,28 (0,94)	1,2 (0,95)	0,811	1,05 (0,82-1,34)
· Racions peix blau/setmana		0,90 (0,93)	0,92 (0,80)	0,493	0,97 (0,74-1,27)
· Racions làctics/setmana		8,5 (6,5)	7,4 (4,6)	0,335	1,04 (0,99-1,08)
Suplements vitamínics /setmana		0,58 (2,9)	0,04 (0,19)	0,088	1,63 (0,88-3,01)

La **taula 14** mostra les dades sobre la **qualitat de vida dels pacients MPOC** avaluada amb el test EuroQoL-5D. Comprovem que el 29 % dels pacients té algun problema a l'hora de caminar i només 1 pacient està enllitat. El 87% dels pacients MPOC no té problemes amb la higiene personal, l'11% manifesta tenir algun problema a l'hora de fer-se la higiene i l'1,7% és incapaços de realitzar-la.

El 79,9% dels pacients manifest no tenir cap problema per realitzar les seves activitats quotidianes, el 18% té algun problema i el 12,7% es veu incapaç de fer les seves activitats. El 65% dels pacients no expressa dolor ni malestar, el 29% refereix tenir dolor moderat i el 6% dels pacients té dolor greu. El 65% no se sent deprimat ni ansiós, però el 29,5% se sent moderadament ansiós i/o depressiu.

El valor mitjà del termòmetre EuroQoL és del 58%, tenint en compte que l'estat de salut percebuda va del 0% (pèssim estat de salut) al 100% (òptim estat de salut), sense diferències entre els casos i els controls.

Taula 14. Qualitat de vida (EuroQoL-5D). Casos i controls

QUALITAT DE VIDA	TOTAL	CASOS N=150	CONTROLES N=138	P	OR (IC95%)
Termòmetre EuroQoL mitjana (DE)	58,4 (24,4)	59,5 (24,8)	57,4 (24)	0,911	0,99 (0,99-1,01)
MOBILITAT					
N (%)	204 (70,8)	102 (68)	102 (73,9)	0,281	1
Sense problemes	83 (28,8)	48 (32)	35 (25,4)		1,37 (0,82-2,30)
Algunes problemes	1 (0,3)	0 (0)	1 (0,7)		-
CURA PERSONAL					
N (%)	251 (87,2)	126 (84)	125 (90,6)	0,191	1
Sense problemes	32 (11,1)	20 (13,3)	12 (8,7)		1,65 (0,78-3,53)
Algunes problemes	5 (1,7)	4 (2,7)	1 (0,7)		3,97 (0,44-36,0)
ACTIVITATS QUOTIDIANES					
N (%)	230 (79,9)	112 (74,7)	118 (85,5)	0,070	1
Sense problemes	53 (18,4)	35 (23,3)	18 (13)		2,05 (1,10-3,83)
Algunes problemes	5 (12,7)	3 (2)	2 (1,4)		1,58 (0,26-9,64)
DOLOR/MALESTAR					
N (%)	186 (64,8)	99 (66,4)	87 (63)	0,628	1
Sense dolor	84 (29,3)	43 (28,9)	41 (29,7)		0,92 (0,55-1,54)
Moderat	17 (5,9)	7 (4,7)	10 (7,2)		0,62 (0,23-1,69)
Greu					
ANSIETAT DEPRESSIÓ					
N (%)	185 (64,9)	90 (60,8)	95 (69,3)	0,206	1
No	84 (29,5)	47 (31,8)	37 (27)		1,34 (0,80-2,25)
Moderadament	16 (5,6)	11 (7,4)	5 (3,6)		2,32 (0,78-6,95)
Molta					

Les dades recollides de l'**exploració física, analítica i espirometria** es troben reflectides a la **taula 15**.

Pel que fa a l'**exploració física**, tenim que la prevalença de **sobrepès** en els pacients MPOC és del 33%, la d'obesitat és del 30% i la d'obesitat mòrbida, del 2,5%. L'IMC mitjà és de 27,74 (DE 5,9), que correspon a sobrepès, però sense diferències entre els 2 grups

de pacients. Pel tant, podem dir que els pacients MPOC del nostre estudi tenen de mitjana sobrepès.

El nivell de **dependència** avaluada amb el test de Barthel mostra que el 95% dels pacients MPOC presenta una dependència lleugera; el 5,3%, una dependència moderada; el 0,35% té una dependència greu i el 0,44%, una dependència greu, però sense diferències entre casos i controls. La puntuació mitjana del test de Barthel és de 93,8 (DE 13,3) per als casos i de 96,7 (DE9,9) per als controls (p 0,006); per tant, concloem que els pacients casos, tot i tenir una dependència lleugera, són més dependents que els pacients controls.

El 85% dels pacients MPOC no presenten **disfàgia** segons els test EAT, sense diferències entre els dos grups de pacients; la puntuació mitjana d'aquest test és de 2,54 (DE 7,4) per als casos i de 2,1 (DE6,7) per als controls.

Taula 15. Dades d'exploració física, gasometria, analítica i espirometria. Casos i controls

VARIABLES mitjana (DE)	TOTAL (N=295)	CASOS (N=154)	CONTROLS (N=140)	p	OR (IC95%)
EXPLORACIÓ FÍSICA					
IMC (pes en kg/talla ² en cm)		27,69 (5,8)	28,0 (6,0)	0,741	0,99 (0,95-1,03)
Test Barthel		93,8 (13,3)	96,7 (9,9)	0,006	0,98 (0,95-1,00)
Test EAT-10		2,54 (7,4)	2,1 (6,7)	0,670	1,01 (0,98-1,05)
IMC N (%)					
≤25 (normopès)	97 (34)	50 (33,6)	47 (35,01)	0,7883	
25-30 (sobrepès)	95 (33,1)	52 (35)	43 (32,1)		
≥30 (obesitat)	86 (30,4)	43 (29)	43 (32)	0,5552	
≥40 (obesitat mòrbida)	7 (2,5)	4 (2,7)	3 (2,23)		
Test Barthel N (%)					
<45 (molt greu)	2 (0,44)	2 (1,32)	0	0,177	
45-59 (greu)	1 (0,35)	1 (0,73)	0	0,293	
60-80 (moderada)	12 (5,3)	5 (3,3)	7 (5,11)	0,446	
80-100 (lleugera)	273 (95)	(95,4)	129 (94,2)	0,646	
Test EAT N (%)					
<3 (normal)	240 (85)	128 (86)	112 (84)	0,5866	
HEMOGRAMA					
mitjana (DE)					
Hematòcrit (%)		40,8 (5,2)	41,6 (5,8)	0,353	0,97 (0,92-1,03)
Leucòcits total (x10 ³)		10,7 (4,2)	11,7 (4,7)	0,174	0,94 (0,81-1,09)
PMN (x10 ³)		6,9 (4,0)	7,9 (4,9)	0,332	0,95 (0,88-1,02)
Limfòcits (x10 ³)		2,2 (4,9)	1,7 (0,97)	0,132	1,04 (0,93-1,18)

BIOQUÍMICA mitjana (DE)					
PCR (mg/dl)		2,9 (6,4)	2,5 (6,9)	0,994	1,01 (0,97-1,05)
Proteïnes totals (g/dl)		6,4 (0,62)	6,6 (0,6)	0,011	0,59 (0,39-0,89)
Gammaglobulines (%)		13,5 (4,2)	14,4 (6)	0,131	0,97 (0,92-1,02)
Gammaglobulines (g/dl)		0,92 (0,4)	0,97 (0,3)	0,361	0,64 (0,32-1,31)
Albúmina (g/dl) (4-4,8)		3,65 (0,63)	3,7 (0,48)	0,443	0,85 (0,55-1,30)
Glucosa g/dl (60-110)		125,6 (15,7)	130, (52)	0,226	0,99 (0,99-1,00)
VITAMINA D (ng/ml)					
Mitjana (DE)		18,3 (15,7)	17,7 (9,9)	0,557	1,00 (0,99-1,02)
N (%)					
<10 (deficiència)	75 (25,4)	41 (26,4)	34 (26,4)	0,643	
10-20 (insuficiència)	115 (39)	59 (42,4)	56 (43,4)		
20-30 (subòptims)	45 (16,7)	25 (18)	20 (15,5)		
30-100 (suficients)	33 (11,2)	14 (10)	19 (14,7)		
GASOMETRIA					
mitjana (DE)					
pCO ₂ (mm Hg)		45,0 (13,0)	43,3 (15,2)	0,500	1,01 (0,98-1,04)
pO ₂ (mm Hg)		67,6 (23,8)	57,2 (12,6)	0,001	0,04 (1,01-1,07)
ESPIROMETRIA					
mitjana (DE)					
FVC (l) basal		2,53 (0,86)	2,78 (0,84)	0,016	
FVC (%) basal		68,57 (18,86)	73,62 (17,72)	0,021	
FEV1 (l) basal		1,27 (0,56)	1,57 (0,66)	<0,001	
FEV1 (%) basal		47,58 (17,14)	54,97 (17,14)	0,000	
FVC (l) post PB		2,67 (0,89)	2,92 (0,85)	0,14	
FVC (%) post PB		72,48 (20,47)	75,95 (18,17)	0,148	
FEV1 (l) post PB		1,35 (0,60)	1,63 (0,61)	<0,001	
FEV1 (%) post PB		49,87 (18,57)	57,56 (17,92)	0,001	
FEV1/FVC basal		50,99 (11,84)	54,54 (12,43)	0,14	
FEV1/FVC post PB		50,55 (11,82)	55,47 (11,22)	<0,001	

IMC: índex de massa corporal; test d'EAT: disfàgia; test de Barthel: dependència

5.2.3 Dades de laboratori

Les dades de laboratori avaluades s'exposen a la **taula 15** amb les diferències existents entre els pacients aguditzadors i no-aguditzadors.

En referència amb les dades de l'hemograma, no s'han trobat diferències significatives entre els grups de pacients. L'hematòcrit mitjà per en els pacients aguditzadors o casos és del 40,6% i de 41,6 % per als controls, els leucòcits totals dels casos són $10,7 \times 10^3$ (DE 4,2) i $11,7 \times 10^3$ (DE 4,7) dels controls.

Les **dades bioquímiques** estudiades són la **proteïna C reactiva** que és de 2,9 mg/dl (DE 6,4) en els casos i de 2,45 mg/dl (DE 6,9) en els controls; les **proteïnes totals**, que són

discretament més baixes per als casos (6,4 g/dl (DE 0,62)) que per als controls (6,6 g/dl (DE0,6)) (p 0,011). Per tant, concloem que els nivells de proteïnes dels pacients aguditzadors són més baixes que els dels pacients controls.

Les **gammaglobulines totals** són de 0,92 g/dl en els pacients casos i de 0,97 g/dl en els controls.

El valor de l'**albúmina** és de 3,7 g/dl, tant en casos com en controls.

Tots els valors bioquímics estudiats es troben dins els rangs normals de cada variable.

El valor mitjà de la **glicèmia** en els pacients casos és de 125 g/dl –considerat com a glicèmia basal alterada– i de 130 g/dl en els controls –considerat rang de diabetis.

Hem trobat diferències significatives en la **pressió arterial d'oxigen mitjana** en les gasometries arterials dels pacients que han ingressat a l'hospital: 67,6 mmHg (hipoxèmia moderada) en els pacients casos i 57 mmHg (p <0,001) en el rang d'hipoxèmia greu o insuficiència respiratòria en els pacients controls. Concloem, doncs, que els pacients controls en el moment d'ingressar tenen nivells més baixos d'oxigen que els pacients aguditzadors.

La prevalença de deficiència de vitamina D (<10 ng/ml) en els pacients MPOC del nostre estudi és del 25,4%, la prevalença d'insuficiència (valors 10-20 ng/ml) és del 39%, la prevalença de nivells subòptims (valors de 20-30 ng/ml) és del 16,7% i la prevalença de suficiència (valors de 30-100 ng/ml) és de l'11,2%.

Els valors mitjans de vitamina D són de 18,3 ng/dl (DE 15,7) en els pacients casos i de 17,7 ng/ml (DE 9,9) en els pacients controls, considerats tots dos valors dins del rang d'insuficiència de vitamina D, sense diferències entre els pacients aguditzadors i els no-aguditzadors.

5.2.4 Diferències de les variables segons nivells de vitamina D

Per estudiar les diferències de les diverses variables en funció dels nivells de vitamina D, hem categoritzat els nivells de vitamina D en 4 subgrups; com a la majoria d'estudis publicats definim: deficiència de vitamina D per a valors de vitamina D <10 ng/ml, insuficiència de vitamina D al rang de valors de vitamina D de 10-20 ng/ml, nivells subòptims de vitamina D a valors de 20-30 ng/ml i nivells suficients >30 ng/ml. Els resultats es mostren a les **taules de la 16 a la 19**.

A la **taula 16** podem veure les diferències existents entre casos i controls per sexe i per cada categoria de valors de vitamina D. La prevalença de deficiència de vitamina D en homes és del 28,8% i del 24,5% en dones; la prevalença d'insuficiència en homes és del 45,6% i de 32,1% en dones, amb una significació estadística quasi significativa (p 0,075); **la prevalença de nivells subòptims en homes és de 13,5% i de 30,2% en dones (p 0,0036)**; finalment, la prevalença de nivells suficients de vitamina D en homes és del 12% i de 13% en dones. Concloem, doncs, que els homes MPOC tenen nivells més baixos de vitamina D que les dones.

La prevalença de nivells subòptims de vitamina D (20-30 ng/ml) en homes casos és menor (12,8%) que entre les dones casos (36,7%) (p 0,002), amb la qual cosa podem determinar que els homes aguditzadors tenen nivells de vitamina D més baixos que les dones aguditzadores.

No hi ha diferències significatives entre homes controls i homes casos, i les diferents categories de vitamina D; tampoc no n'hi ha entre dones casos i dones controls.

Taula 16. Prevalença dels diferents nivells de vitamina D per sexe i cas i control

VITAMINA D	HOMES				DONES				p
	CONT N=106	CAS N=109	TOT N=215	p	CONT N=23	CAS N=30	TOT N=53	p	
<10 ng/ml	2 (26,4)	34 (31,2)	62 (28,8)	0,746	6 (26,1)	7 (23,3)	13 (24,5)	0,652	0,53/0,40
10-20 ng/ml	48 (45,3)	50 (45,9)	98 (45,6)		8 (34,8)	9 (30)	17 (32,1)		0,08/0,12
20-30 ng/ml	15 (14,2)	14 (12,8)	29 (13,5)		5 (21,7)	11 (36,7)	16 (30,2)		0,004/0,002
30-100 ng/ml	15 (14,2)	11 (10,1)	26 (12,1)		4 (17,4)	3 (10)	7 (13,2)		0,82

CONT: control. TOT: total

En verd i encerclat les diferències significatives entre homes totals i dones totals i en vermell entre homes cas i dones cas

A la **taula 17** es mostren les prevalències de deficiència i insuficiència de vitamina D en els pacients MPOC en relació amb l'edat, els valors d'IMC, el tipus del fenotip i la gravetat de la MPOC.

Taula 17. Prevalença de deficiència, insuficiència i nivells òptims de vitamina D per: edat, IMC, fenotip i gravetat de la MPOC

VARIABLES	Vitamina D 10 ng/ml (deficiència) N=75	Vitamina D 10-20 ng/ml (insuficiència) N=115	Vitamina D 20-30 ng/ml (subòptim) N=45	Vitamina D >30 ng/ml (òptims) N=34	p
IMC (mitjana/DE)	27,7 (6,6)	28,5 (5,3)	26,2 (5,6)	26,5 (5,2)	0,089
Edat (mitjana/DE)	72,97 (8,8)	71,2 (8,5)	70,6 (10,6)	74,5 (9,4)	0,073
Fenotip N (%)					
Aguditzador	34 (45,3)	39 (33,9)	21 (46,7)	13 (38,2)	0,679
Bronquitis C	21 (28)	36 (31,3)	14 (31,1)	10 (29,4)	
Emfisema	13 (17,3)	28 (24,3)	7 (15,6)	5 (14,7)	
Mixt	7 (9,3)	12 (10,4)	3 (6,7)	6 (17,6)	
GRAVETAT MPOC N (%)					
Lleu	3 (4,2)	8 (7,1)	7 (15,6)	6 (17,6)	0,008
Moderada	22 (30,6)	57 (50,4)	24 (53,3)	15 (44,1)	
Greu	29 (40,3)	26 (23)	7 (15,6)	71 (26,9)	
Molt greu	18 (25)	22 (19,5)	7 (15,6)	51 (19,3)	

Hi ha diferències entre les prevalències de deficiència i insuficiència de vitamina D de forma quasi significativa en relació amb l'edat; així, els pacients MPOC amb deficiència de vitamina D són més grans (72,8 anys) que els pacients amb insuficiència (71,2 anys) i amb nivells subòptims (70,6 anys), però més joves en relació amb els pacients amb nivells òptims de vitamina D (74,5 anys) (p 0,073).

Els valors mitjans d'IMC dels pacients amb deficiència, insuficiència, nivells subòptims i nivells òptims són respectivament: 27,7; 28,5; 26,2 i 26,5 –tots ells en el rang del sobrepès–, amb diferències quasi significatives (p 0,089) pel que fa als pacients amb nivells òptims i subòptims de vitamina D amb un IMC més baix que els pacients amb deficiència i insuficiència de vitamina D.

Tampoc hem observat diferències pel que fa als diferents fenotips de la MPOC en relació amb els nivells de vitamina D. Les prevalències dels diferents fenotips són: fenotip aguditzador 39,8%; bronquitis crònica 30,1%; emfisema 19,7%, i mixt 10,4%.

Entre els pacients amb insuficiència de vitamina D, la prevalença dels diferents fenotips és: aguditzador 45,3%; bronquitis crònica 28%; emfisema 17%, i mixt 9,3%.

Entre els pacients amb deficiència de vitamina D, la prevalença dels diferents fenotips és: aguditzador 33,9%; bronquitis crònica 31,3%; emfisema 24,3%, i mixt 10,4%.

En els pacients amb nivells òptims, la prevalença dels diferents fenotips és: aguditzador 38,2%; bronquitis crònica 29,4%; emfisema 14,7%, i mixt 17,6%.

Concloem, doncs, que no hi ha relació entre els nivells de vitamina D i el tipus del fenotip de la MPOC que presenti el pacient.

Sí que hi ha diferències en relació amb la gravetat de la MPOC i els nivells de vitamina D, així el 25% dels pacients amb deficiència de vitamina D tenen una MPOC mot greu en front del 19,5% dels pacients amb insuficiència de vitamina D, el 15,6% dels pacients amb nivells subòptims i l'11,8% dels pacients amb valors òptims de vitamina D (p 0,008).

El 40% dels pacients amb deficiència de vitamina D tenen una MPOC greu en front del 23% dels pacients amb insuficiència, el 15,6% amb nivells subòptims i el 26,5% amb nivells òptims (p 0,008).

Hem volgut valorar la relació existent entre el baix pes (IMC<21) dels pacients MPOC i la seva gravetat per contrastar les dades que hi ha descrites en la bibliografia (**taula 19**).

En primer lloc, veiem que la prevalença de pacients MPOC amb IMC \leq 21 és de l'11,5%.

En segon lloc, el valor mitjà de la vitamina D dels pacients amb IMC \leq 21 és de 16,4 ng/ml (DE 11,1) i de 18,32 ng/ml (DE 13,6) en els pacients amb IMC >21 (p 0,279).

Taula 18. Relació entre IMC i gravetat de la MPOC

GRAVETAT DE LA MPOC	IMC ≤21 N (%)	IMC >21 N (%)	p
Lleu	1 (3,1)	24 (9,7)	0,030
Moderada	11 (34,4)	117 (47,4)	
Greu	8 (25)	65 (26,3)	
Molt greu	12 (37,5)	41 (16,6)	

En tercer lloc, hem comprovat que la proporció de pacients molt greus en la seva MPOC i amb $IMC \leq 21$ és del 37,5% en front del 16,6% dels pacients amb la mateixa gravetat però amb $IMC > 21$ %. Per tant, el percentatge de pacients molt greus és major entre els que tenen baix pes que entre els que tenen $IMC > 21$.

La **taula 19** descriu les diferències entre els diferents nivells de vitamina D i la fragilitat, les morbiditats, el tractament mèdic, l'oxigenoteràpia i la higiene dental.

Taula 19. Prevalença de deficiència, insuficiència i nivells òptims de vitamina D segons fragilitat, morbiditat, tractaments, adherència als inhaladors i salut bucodental

VARIABLES N (%)	<10 ng/ml (deficiència) N=73	10-20 ng/ml (insuficiència) N=159	20-30 ng/ml (subòptim) N=45	>30 ng/ml (òptim) N=33	p
FRAIL					
Robust	5 (6,9)	13 (12,4)	8 (18,2)	8 (24,2)	0,179
Prefràgil	35 (48,6)	55 (52,4)	21 (47,7)	17 (51,5)	
Fràgil	32 (44,4)	37 (35,2)	15 (34,1)	8 (24,2)	
MORBIDITATS					
IRC	7 (9,3)	13 (11,3)	4 (8,9)	6 (17,6)	0,586
Hepatopatia	2 (2,7)	14 (12,2)	3 (6,7)	5 (14,7)	0,079
TRACTAMENT					
Corticoide sistèmic	2 (3,1)	2 (2,1)	4 (9,8)	3 (9,4)	0,128
ATB últims 6 mesos	41 (58,6)	59 (57,8)	21 (56,8)	12 (41,4)	0,415
Mucolítics	3 (4,7)	7 (7,2)	2 (4,9)	3 (9,1)	0,806
OCD	23 (30,7)	21 (18,3)	7 (15,9)	8 (23,5)	0,157
TAI					
Incompliment inconscient	6 (9,4)	17 (13)		4 (16,7)	0,611
Incompliment erràtic	14 (21,2)	45 (33,6)		6 (24)	0,164
Incompliment deliberat	11 (16,7)	28 (20,9)		3 (12)	0,511
RASPALLAT dental					
2-3 cops/dia	28 (49,1)	42 (45,7)	21 (58,3)	15 (50)	0,299
1 cop/dia	17 (29,8)	28 (30,4)	8 (22,2)	12 (40)	
Algunes cops/setmana	8 (14)	8 (8,7)	5 (13,9)	0	
Mai	4 (7)	14 (15,2)	2 (5,6)	3 (10)	

IRC: insuficiència renal crònica. ATB: antibiòtics

OCD: oxigenoteràpia domiciliària. TAI. Test d'adherència inhaladors

La prevalença de fragilitat en els pacients amb deficiència de vitamina D és de 44,4% i de 35,2% entre els pacients amb insuficiència, de 34,1% en els pacients amb nivells subòptims i de 24,2% en els pacients amb nivells òptims de vitamina D. Observem una disminució de la prevalença de la fragilitat a mesura que milloren els nivells de vitamina D, sense arribar a ser la diferència estadísticament significativa (p 0,179).

Quant a les morbiditats estudiades (diabetis *mellitus*, cardiopatia isquèmica, insuficiència cardíaca, fibril·lació auricular, vasculopatia perifèrica, asma, tuberculosi pulmonar no activa, síndrome d'apnea del son, bronquièctasi, parkinson, demència, accident vascular cerebral, reflux gastroesofàgic, hepatopatia, insuficiència renal crònica, depressió, malaltia psiquiàtrica, càncer actiu, VIH, artrosi, ulcera gàstrica, prostatisme, obesitat, hipertensió

arterial, hiperuricèmia, gota i dislipèmia), no hi ha diferències en relació amb la seva prevalença amb els nivells de vitamina D, tret del cas de l'hepatopatia que té una prevalença del 2,7% entre els pacients amb deficiència de vitamina D en front del 12,2% entre els pacients amb insuficiència i del 14,7% en els pacients amb nivells òptims de vitamina D (p 0,079).

El 3% dels pacients amb deficiència de vitamina D segueixen tractament amb corticoides sistèmics en front del 2,1% dels pacients amb insuficiència, el 9,8% amb nivells subòptims i el 9,4 % dels pacients amb nivells òptims de vitamina D (p 0,128).

El 58,6% dels pacients amb deficiència de vitamina D ha pres antibiòtic en els últims 6 mesos, també ho han fet el 57,8% dels pacients amb deficiència, el 56,8% dels pacients amb nivells subòptims i el 41,4% dels pacients amb nivells òptims de vitamina D (p 0,415).

No hem observat diferències en la presa de mucolítics segons les diferents categories de la vitamina D; així, la proporció entre els pacients amb deficiència és el 4,7%, el 7,2% en els pacients amb insuficiència, el 4,9% en els pacients amb nivells subòptims i el 9,1% en els pacients amb nivells òptims (p 0,806).

La proporció de pacients MPOC que usen oxigenoteràpia domiciliaria és el 30,7% entre els pacients amb deficiència de vitamina D. Les proporcions en la resta de categories de vitamina D és més baixa (18,3% en insuficiència, 15,9% en nivells subòptims i 23,5% en nivells òptims), sense ser la diferència estadísticament significativa (p 0,157).

No hi ha diferències en relació amb l'incompliment dels inhaladors i els nivells de vitamina D.

Pel que fa al raspallat dental, no observem diferències significatives entres les diferents categories de la vitamina D.

La **taula 20** reflecteix les diferències observades en els nivells de proteïnes i gammaglobulines, segons els nivells de vitamina D.

Taula 20. Dades analítiques i nivells de vitamina D. Diferències

VALORS ANALÍTICS Mitjana (DE)	Vitamina D <10 ng/ml (deficiència) N=73	Vitamina D 10-20 ng/ml (insuficiència) N=114	Vitamina D 20-30 g/ml (subòptims) N=45	Vitamina D >30 ng/ml (òptims) N=33	p
Proteïnes totals (g/dl)	6,3 (0,6)	6,5 (0,6)	6,5 (0,7)	6,6 (0,48)	0,100
Gammaglobulines (%)	13,41 (4,5)	13,6 (3,9)	14,8 (4,7)	15,4 (8,3)	0,133

La mitjana de proteïnes totals entre els pacients amb deficiència de vitamina D és de 6,3 g/dl, de 6,5 g/dl en els pacients amb insuficiència i de 6,6 mg/dl entre els pacients amb nivells òptims de vitamina D, sense diferències significatives entre elles.

El percentatge de gammaglobulines va augmentat progressivament des de la deficiència de vitamina D (13,41%) fins als nivells òptims (15,4%), sense que la diferència sigui estadísticament significativa (p 0,133).

La **taula 21** descriu les dades referents a la dieta, la qualitat de vida, la dependència, la presència de disfàgia, el contacte amb fums i gasos en relació amb els diferents nivells de vitamina D.

Taula 21. Dieta, qualitat de vida, dependència, disfàgia, contacte fums i gasos, segons els nivells de vitamina D

VARIABLES	<10 ng/ml (deficiència) N=73	10-20 ng/ml (insuficiència) N=159	20-30 ng/ml (subòptims) N=45	>30 ng/ml (òptims) N=33	p
Predimed mitjana (DE)	8,41 (2,14)	8,35 (2,17)	8,70 (2,01)	8,5 (1,97)	0,837
EuroQoL termòmetre mitjana (DE)	54,7 (23,5)	60,2 (24,2)	61,3 (22,5)	59 (25,1)	0,536
Barthel mitjana (DE)	95,34 (9,41)	96,3 (11,1)	93,3 (12,5)	93,1 (16,83)	0,284
EAT-10 mitjana (DE)	3,72 (9,39)	1,4 (5,2)	3,9 (9,6)	1,3 (3,57)	0,175
Racions peix blau mitjana (DE)	0,85 (0,84)	1,1 (0,9)	0,8 (0,8)	0,9 (0,79)	0,518
Contacte fums i gasos N (%)	39 (54,2)	49 (44)	15 (35,7)	15 (50)	0,255

L'adherència a la dieta mediterrània no és adequada en cap dels diferents nivells de vitamina D, sense diferències entre ells.

Els valors mitjans del termòmetre EuroQoL, de qualitat de vida, van augmentant progressivament des de 54,7 en la deficiència de vitamina D a 59 en els nivells òptims, passant per 60 en la insuficiència i 61 en els nivells subòptims, però sense que siguin les diferències significatives (p 0,536).

Tampoc no hi ha diferències pel que fa a la dependència entre els diversos grups de vitamina D, amb una puntuació mitjana del Barthel en tots ells >90 punts (dependència lleugera).

Pel que fa a la disfàgia, no hi ha diferències entre els grups, però tenint en compte que una puntuació del test EAT ≥ 3 suggereix que hi pot haver disfàgia, veiem que els pacients amb deficiència de vitamina D tenen una puntuació mitjana de 3,72 (DE 9,39) i els que tenen nivells subòptims de 3,9 (DE 9,6). Concloem, doncs, que els pacients que podrien presentar disfàgia serien els pacients amb deficiència i nivells subòptims de vitamina D.

Les racions mitjanes de peix blau/setmana són <1 en pràcticament totes les categories de vitamina D. Concloem, doncs, que el consum de peix blau entre els pacients MPOC és quasi nul.

El percentatge de pacients MPOC en contacte amb fums i gasos és més alt entre els pacients MPOC amb deficiència de vitamina D, però sense ser estadísticament significatiu (p 0,255).

5.2.5 Factors de risc associats a deficiència, insuficiència i hipovitaminosi de vitamina D en els pacients MPOC

5.2.5.1 Factors de risc de deficiència de vitamina D

Després de valorar les característiques epidemiològiques, clíniques i analítiques, i les diferències existents al valorar-les amb els nivells de vitamina D –deficiència, insuficiència, nivells subòptims i nivells òptims–, podem definir els factors de risc dels diferents nivells de vitamina D dels pacients MPOC avaluats en el nostre estudi.

La **taula 22** descriu les variables que tenen significació estadística en l'anàlisi univariable i que considerem factors de risc associats a la deficiència de vitamina D (<10 ng/ml) dels pacients MPOC. Aquests factors són:

- Oxigenoteràpia: el 31% dels pacients que presenta deficiència de vitamina D **rep aquest tractament** en front del 19% dels pacients que el rep i no té deficiència de vitamina D (p 0,033).
- Grau de dispnea: el 34% dels pacients amb deficiència de vitamina D refereix presentar **dispnea als 100 metres** en front del 34% dels pacients MPOC sense deficiència de vitamina D (p 0,001).

- Gravetat de la MPOC: el 25% dels pacients amb deficiència de vitamina D està **molt greu en la seva MPOC** en front del 17% dels pacients que no té deficiència de vitamina D.
- Tractament inhalats indicats per a la MPOC: els pacients amb deficiència **usen més tractament inhalat** que els pacients sense deficiència de vitamina D; el 85% dels pacients amb deficiència de vitamina D usen beta 2 inhalats en front del 67,5 % dels pacients sense deficiència de vitamina D (p 0,009) i el 73% dels pacients amb dèficit usen corticoides inhalats en front del 54% sense dèficit de vitamina D (p 0,008).
- Fragilitat: el 44% dels pacients MPOC amb deficiència **és fràgils** en front del 33% dels que no presenta deficiència (p 0,075).
- Variables analítiques estudiades: els pacients amb deficiència de vitamina D tenen **més leucopènia** (p 0.007), **nivells de proteïnes més baixos** (p 0.027), **nivells d'albumina més baixos** (p 0,002), **nivells de limfòcits més baixos** (p 0,001), **nivells de glucosa més alts** (p 0,004) i **nivells d'oxigen arterial més baixos** (p 0,019) que els pacients MPOC sense deficiència de vitamina D.
- Dades espiromètriques: els pacients MPOC amb deficiència de vitamina D tenen nivells **més baixos de tots els paràmetres espiromètrics** que la resta de pacients sense deficiència.
- Els pacients amb deficiència de vitamina D tenen **més anys d'evolució de la seva MPOC**: 7,7 anys en front de 6,135 (p 0,093).
- **Higiene bucal**: els pacients amb deficiència de vitamina D tenen una puntuació mitjana del test de GOHAI de 51 i els pacients sense deficiència de 53 (p 0,038). Concloem, doncs, que tots dos grups necessiten atenció odontològica i que els pacients amb deficiència tenen pitjor higiene bucal.
- **Qualitat de vida**: els pacients amb deficiència tenen un valor mitjà del termòmetre EuroQoL de 51,3 (DE 23,5) en front de 60 dels pacients sense deficiència (p 0,093). Així doncs, els pacients MPOC deficients de vitamina D tenen pitjor qualitat de vida que els no-deficients.

Taula 22. Factors associats a deficiència de vitamina D en els pacients MPOC

FACTORS N (%)	Vitamina D <10 ng/ml N=75	Vitamina D ≥10 ng/ml N=194	p
MPOC GRAVETAT			
DISPNEA			
· en caminar	9 (12,2)	15 (7,8)	0,001
· als 100 m	37 (50)	66 (34)	
· higiene	3 (4,1)	3 (1,6)	
GRAVETAT			
· greu	29 (40,3)	42 (21,9)	0,002
· molt greu	18 (25)	33 (17,2)	
Anyes MPOC mitjana/DE	7,7 (6,8)	6,4 (4,9)	0,093
TRACTAMENT			
Beta 2 inhalats	55 (85)	112 (67,5)	0,009
Corticoides inhalats	48 (73)	92 (53,8)	0,008
Oxigenoteràpia	23 (31)	36 (19)	0,033
DADES ANALÍTIQUES mitjana/DE			
Leucòcits	10,3 (4,1)	11,6 (4,5)	0,007
Proteïnes totals	6,3 (0,59)	6,5 (0,6)	0,027
Albúmina	3,48 (0,48)	3,7 (0,6)	0,002
Limfòcits	1,35 (0,97)	2,42 (4,7)	0,001
Glucosa	144 (67,4)	123 (47,9)	0,004
Potassi	4,7 (0,7)	4,5 (0,59)	0,069
PO ₂	58,9 (18,4)	66,3 (21,8)	0,019
Espirometria mitjana/DE			
FVC basal (l)	1,3 (0,8)	2,7 (0,8)	0,011
FVC postPBD (l)	2,6 (1,01)	2,9 (0,82)	0,020
FVC basal (%)	64,5 (17,7)	73,3 (18,3)	0,001
FEV1 basal (%)	44,1 (14,5)	53,2 (18,1)	0,000
FEV1 postPBD (%)	45,2 (14,97)	56,3 (19,04)	0,000
FEV1 basal (l)	1,3 (0,8)	1,46 (0,58)	0,002
FEV1 postPBD (l)	1,3 (0,65)	1,56 (0,61)	0,000
FEV1/FVC post (l)	50,02 (11,3)	53,47 (11,9)	0,028
FVC post (%)	67,9 (18,4)	76,6 (19,6)	0,002
ALTRES VARIABLES mitjana/DE			
Higiene bucal puntuació	51,3 (8,9)	53,7 (7,6)	0,093
EuroQoL	54,72 (23,5)	60,3 (23,8)	0,093
FRAIL fràgil	32 (44,4)	60 (33)	0,080

Amb aquestes dades podem concloure que els factors de risc associats a deficiència de vitamina D (nivells Vit D <10 ng/ml) en els pacients MPOC del nostre estudi són:

- **Relacionats amb la gravetat de la MPOC:** tractament amb oxigenoteràpia, major grau de dispnea, més gravetat de la MPOC greu-molt greu, més tractament amb inhaladors, nivells més baixos de tots els valors espiromètrics, més hipoxèmia i més anys d'evolució de la MPOC.
- **Relacionats amb la immunitat:** leucopènia, limfopènia, hipoproteïnèmia, nivells baixos d'albumina.
- **Valors més alts de glicèmia**
- **Relacionats amb la higiene oral**
- **Pitjor qualitat de vida per EuroQoL**
- **Fragilitat**

5.2.5.2 Factors de risc d'insuficiència de vitamina D

Igualment, i després de valorar les variables que tenen significació estadística en l'anàlisi univariable en relació amb els nivells de vitamina D <20 ng/ml que corresponen a la definició d'insuficiència de vitamina D, podem concloure els factors de risc d'insuficiència de vitamina D que es troben reflectits en a la **taula 23** són:

- **Sexe masculí:** els **homes MPOC** tenen més insuficiència de vitamina D que les dones (p 0,017).
- **Frotis positiu al virus de la grip** entre els pacients MPOC que han ingressat a l'hospital, ja que hem observat que l'11,4% dels pacients MPOC amb insuficiència de vitamina D **tenen frotis positiu de grip** en el moment d'ingressar a l'hospital (p 0,031).
- **Pes** dels pacients en quilograms, perquè el 18,5% dels pacients amb insuficiència de vitamina D **pesa 7 kg més de mitjana** que els pacients sense insuficiència (p 0,002) i el seu IMC és de mitjana 2 punts superior en els pacients sense insuficiència (p 0,018).
- **Higiene bucal:** els pacients amb insuficiència de vitamina D tenen 1,8 punts menys en la puntuació mitjana del test d'higiene que els pacients sense insuficiència de forma quasi significativa.

- Valors de proteïna C reactiva, perquè els pacients amb insuficiència tenen una **PCR mitjana més elevada** que els pacients MPOC sense insuficiència de vitamina D (p 0,077)
- Percentatge de **gammaglobulines**: en pacients amb insuficiència de vitamina D és 2 punts més baix que en pacients sense insuficiència de vitamina D (p 0,084)
- Valors mitjans de **leucòcits**: en pacients amb insuficiència són menors que en pacients que no presenten insuficiència de vitamina D.
- Nivells de **glucosa** mitjans: en pacients amb insuficiència són més alts i estan en el rang de diabetis (134 mg/dl) mentre que en pacients sense insuficiència són més baixos i estan en el rang de glicèmia basal alterada (116 mg/dl).
- Índex **FEV1/FVC basal**: en pacients amb insuficiència és 4,4 punts inferior que en pacients sense insuficiència (p 0,080) i l'índex FEV1/FVC postbroncodilatació és 3,1 punts més baix (p 0,008). El percentatge de l'FEV1 basal –mesura la gravetat de la MPOC– és de 48,7% en els pacients amb insuficiència i de 55,7% (p 0,003). Concloem, doncs, que els pacients amb insuficiència són més greus en la seva MPOC que els no-insuficients.
- **Comorbiditats**: el percentatge de pacients amb diabetis i artrosi és major entre els pacients amb insuficiència, sense diferències per a les altres comorbiditats avaluades.
- Percentatge de pacients MPOC tractats amb broncodilatadors **beta 2 agonistes**: més gran entre els pacients MPOC amb insuficiència de vitamina D que sense insuficiència.
- Percentatge de pacients MPOC que presenten tos i expectoració crònica durant 3 mesos i durant 2 anys: més gran entre els pacients amb insuficiència de vitamina D.
- **Anys d'evolució** de la MPOC: nombre més gran entre els pacients amb insuficiència de vitamina D (7,1 anys en front de 5,7).
- **Grau de dispnea**: el percentatge de pacients amb dispnea al caminar és més gran entre els pacients amb insuficiència (9,6%) que entre els pacients sense insuficiència (7,6%).
- **Gravetat de la MPOC**: el 21,6% dels pacients MPOC amb insuficiència presenta una gravetat molt greu en front del 13,9% dels pacients MPOC sense insuficiència.
- **Atenció odontològica**: el 56% dels pacients amb insuficiència en necessita en front del 43,8% dels pacients sense insuficiència (p 0,080).

- **Dolor:** present en el 6,6% dels pacients MPOC amb insuficiència de vitamina D en front del 5,1% en els pacients sense insuficiència.
- **Fragilitat:** el 39% dels pacients MPOC amb insuficiència és fràgil en front del 29,9% dels no-insuficients (p 0,056).

Taula 23. Factors associats a insuficiència de vitamina D en les MPOC

FACTORS DE RISC N (%)	Vitamina D <20 ng/ml N=235	Vitamina D ≥20 ng/ml N=34	p
SEXE			
Home	160 (84)	55 (71)	0,017
Dona	30 (16)	23 (29)	
Exploració física mitjana/DE			
Pes (kg)	77,3 (18,5)	70,6 (13,9)	0,002
IMC (%)	28,2 (5,8)	26 (5,4)	0,018
Higiene bucal	52,5 (8,3)	54,3 (7,7)	0,081
Laboratori (mitjana/DE)			
PCR	2,86 (6,9)	2,3 (6,1)	0,077
Gammaglobulines (%)	13,5 (4,2)	15,1 (6,4)	0,084
Leucòcits totals	10,7 (3,9)	12,4 (5,4)	0,035
Glucosa (mg/dl)	134,5 (57,5)	116,3 (44,9)	0,002
FEV1/FVC pre (%)	50, (12,3)	55,3 (11,5)	0,008
FEV1 pre (%)	48,7 (16,9)	55,7 (18,5)	0,003
FEV1/FVC post (%)	51,6 (11,6)	54,7 (12,2)	0,058
Frotis grip	8 (11,4)	1 (4,5)	0,031
Comorbiditats N (%)			
Antecedents diabetis	49 (25,8)	12 (15,8)	0,059
Antecedents artrosi	30 (58,8)	21 (26,6)	0,040
Tractament N (%)			
Beta 2 inhalats	121 (76,1)	46 (63,9)	0,055
MPOC gravetat (mitjana/DE)			
Tos i expectoració crònica	96 (50,8)	28 (35,9)	0,026
Anys diagnòstic MPOC	7,1 (5,8)	5,7 (4,8)	0,036
Dispnea al caminar	18 (9,6)	6 (7,6)	0,018
Gravetat MPOC molt greu	40 (21,6)	11 (13,9)	0,013
Altres variables (mitjana/DE)			
Necessitat odontologia	98 (56)	32 (43,8)	0,080
Dolor/malestar	12 (6,6)	4 (5,1)	0,048
Fràgil	69 (39)	23 (29,9)	0,056

Per tant, concloem que **els factors de risc d'insuficiència de vitamina D en els pacient MPOC del nostre estudi són:**

- **Relacionats amb la immunitat:** percentatge més baix de gammaglobulines, de leucòcits i d'IgG2.
- **Relacionats amb reactants de fase aguda:** valors de PCR més elevada.
- **Nivells més alts de glicèmia**
- **Relacionats amb la gravetat:** nivells baixos d'FEV1/FVC basal i postbroncodilatació, i percentatge disminuït d'FEV1 basal i postbroncodilatació, més anys d'evolució de la MPOC, més grau de dispnea, major gravetat de la MPOC i més ús de broncodilatadors beta 2.
- **Sexe masculí**
- Coexistència de grip en el moment de l'ingrés hospitalari.
- **Relacionats amb l'estat físic:** major pes i IMC, més fragilitat i més dolor.
- **Relacionats amb la higiene oral:** pitjor higiene oral i més necessitat d'atenció odontològica.

5.2.5.3 Factors de risc d'hipovitaminosi D

Després d'avaluar les diferències en les variables estudiades en referència amb els valors de vitamina D considerats nivells òptims (≥ 30 ng/ml) i no òptims (< 30 ng/ml), obtenim els factors de risc associats a hipovitaminosi D o nivells no òptims de vitamina D i són els que apareixen a la **taula 24**.

Taula 24. Factors associats a hipovitaminosi D (vitamina D <30 ng/ml) o nivells no òptims en els pacients MPOC

FACTORS DE RISC N (%)	Vitamina D <30 ng/ml N=269	Vitamina D ≥30 ng/ml N=17	p
Tos i expectoració x3 mesos x2 anys asma	116 (49,6) 14 (6)	8 (24,2) 5 (14,7)	0,006 0,075
COMORBIDITATS			
Bronquièctasi	18 (8)	0	0,095
Artrosi	41 (17)	10 (29)	0,096
ALTRES VARIABLES			
Edat (mitjana/DE)	72 (9,02)	74,5 (9,4)	0,088
FRAIL: fràgil	84 (38)	8 (24)	0,088
Dolor/molt malestar	15 (7)	1 (3)	0,071
Analítica (mitjana (DE))			
Gammaglobulines (%)	13,8 (4,3)	15,4 (8,3)	0,082
Limfòcits totals	2,09 (3,9)	1,1 (0,65)	0,034
PCR	2,8 (6,7)	1,75 (6,5)	0,008
Glucosa	130 (54,9)	120 (53,1)	0,095
Higiene bucal puntuació	52,6 (8,4)	55,97 (5,9)	0,036
TRACTAMENTS			
Antibiòtics últims 6 mesos	121 (58)	12 (41)	0,093
Salbutamol en cambra	6 (100)	0	0,008
Anticolinèrgics inhalats	149 (76)	19 (61)	0,092

Els factors de risc d'hipovitaminosi o de nivells no òptims de vitamina D en els pacients MPOC del nostre estudi són:

- **Antecedent de tos i expectoració durant al menys 3 mesos/any durant 2 anys**, que està present en el 49,6% dels pacients amb hipovitaminosi en front del 24% dels pacients MPOC amb nivells òptims de vitamina D.
- Presència de les comorbiditats **d'asma**: associada en pacients amb nivells òptims de vitamina en proporció més alta que entre pacients amb hipovitaminosi D (p 0,075) i **l'artrosi**, més freqüent entre els MPOC amb hipovitaminosi D (p 0,096).
- **Edat**: els pacients amb hipovitaminosi D són de mitjana 2 anys més joves que els pacients MPOC amb nivells òptims (p 0,088).
- **Fragilitat**: el valor mitjà del test de FRAIL és 1 punt més alt entre pacients amb hipovitaminosi que entre pacients amb nivells òptims de vitamina D (p 0,044).
- **Dolor**: el percentatge de molt dolor és més alt entre els pacients amb hipovitaminosi D (p 0,071).

- **Percentatge de gammaglobulines:** 1,6 punts més baix en pacients amb hipovitaminosi (p 0,082).
- Valor mitjà de **limfòcits totals:** més alts (limfocitosi) en els pacients amb hipovitaminosi D (p 0,034).
- Valors mitjans de **PCR:** més alts en pacients amb hipovitaminosi que en pacients sense hipovitaminosi (p 0,008).
- Valors mitjans de **glicèmia:** més alts en pacients amb hipovitaminosi, en el rang de diabetis *mellitus*, que en pacients amb nivells òptims de vitamina D, on aquest valor mitjà de glicèmia està en el rang de glicèmia basal alterada (p 0,095).
- Puntuació mitjana d'**higiene oral:** en pacients amb hipovitaminosi D és 3,3 punts inferior a la de pacients amb nivells òptims (p 0,036).

Amb els resultats obtinguts podem concloure que els **factors de risc associats a nivells no òptims de vitamina D o d'hipovitaminosi D són:**

- Tos i expectació durant 3 mesos al menys durant 2 anys
- Presència d'artrosi
- Edat més jove
- Fragilitat
- Dolor intens
- Relacionats amb la immunitat: percentatge baix de gammaglobulines
- Relacionats amb reactants d'infecció aguda: limfocitosi, nivells alts de PCR
- Nivells alts de glicèmia
- Mala higiene oral

5.2.6 Factors de risc del fenotip aguditzador

Després de valorar les característiques epidemiològiques, clíniques i analítiques, analitzem els factors de risc associats al fenotip aguditzador comparant les dades i les diferències significatives obtingudes entre els pacients casos (fenotip aguditzador) i els pacients controls (fenotip no-aguditzador) (**taula 25**).

Els factors de risc associats al fenotip aguditzador considerats entre les variables amb significació estadística, pel que fa a les diferències obtingudes entre els pacients aguditzadors i no-aguditzadors són:

1. Dades clíniques referents a l'agudització de la MPOC valorades: la clínica respiratòria de vies altes i baixes (OR 2,94 i OR 24,8 respectivament), la tos (OR 16,8), l'expectoració (OR 7,69), la purulència de l'esput (OR 2,92) i la presa d'antibiòtics durant l'agudització (OR 5,95). Totes elles característiques, pròpiament dit, del fenotip aguditzador.
2. Gravetat de la MPOC: l'11% dels pacients aguditzadors presenta dispnea al caminar en front del 5% dels no-aguditzadors ($p < 0,001$) (OR 1,21) i el 2,6% dels aguditzadors té dispnea al realitzar la higiene en front de l'1,4% dels controls ($p < 0,001$) (OR 1,0). En referència a la gravetat de la malaltia, el 30% dels pacients casos o aguditzadors és greus en front del 20,9% dels no-aguditzadors ($p 0,002$) (OR 2,7).
3. Oxigenoteràpia: el 27% dels pacients aguditzadors usa oxigenoteràpia en front del 12% dels controls (OR 2,78).
4. Comorbiditats: la cardiopatia isquèmica ($p 0,074$) (OR 1,81), i les bronquièctasis ($p 0,083$) (OR 2,22) són més freqüents entre els pacients aguditzadors que als no-aguditzadors.
5. Anys d'evolució de la malaltia: la mitjana d'anys d'evolució de la MPOC en els pacients aguditzadors és de 7,64 anys i de 5,74 anys en els no-aguditzadors ($p 0,008$) (OR 1,08). L'evolució de la malaltia dels pacients aguditzadors és de mitjana 2 anys superior a la dels pacients no-aguditzadors.
6. Hàbits medicamentosos: el 14% dels pacients aguditzadors pren antibiòtics cíclics o crònics en front del 3,6% dels no-aguditzadors ($p 0,004$) (OR 4,5), els fàrmacs beta 2 agonistes inhalats també són utilitzats més pels pacients aguditzadors (78,7% en front

del 64,3% (OR 2,05)); d'igual manera els anticolinèrgics inhalats (83,7% en aguditzadors i 58% en no-aguditzadors (OR 3,69)), els corticoides inhalats (OR 2,52) també són més utilitzats pels pacients casos que pels controls (69,7% en front de 47,8% (OR 2,52)). Tenint en compte el seu estat d'aguditzador, el percentatge d'antibiòtics presos en els últims 6 mesos per part d'aquests pacients és més alt que el dels pacients no-aguditzadors (OR 5,12). La presa de mucolítics ratlla la significació estadística, també en major proporció entre els pacients aguditzadors (p 0,075) (OR 2,74).

7. Hàbits d'higiene bucal: el 14,7% dels pacients aguditzadors presenta càries en front del 6% dels pacients controls (p 0,040) (OR 2,69) i el percentatge de pacients casos que no es raspallen mai les dents és del 12% en front del 10% dels pacients control (p 0,014) (OR 1,0).
8. Condicions de vida laboral: el 51,7% dels MPOC aguditzadors ha estat en contacte amb fums, gasos o vapors en algun moment de la seva vida (OR 1,71) en front del 38,5% dels controls (p 0,031).
9. Qualitat de vida: el 85% dels pacients controls manifesta no tenir cap problema en les seves activitats quotidianes en front del 74,5% pacients controls i se sent incapaç de realitzar les activitats el 2% dels pacients casos (p 0,070) en front de l'1,4% dels pacients controls (OR 1,0).
10. Grau de dependència, avaluada amb el test de Barthel: els pacients casos tenen una puntuació mitjana del test més baixa (93,8 en front del 96,7), fet que indicaria major dependència que els pacients controls (p 0,006) (OR 0,98).
11. Dades analítiques: el valor de les proteïnes totals és més baix en pacients casos que en pacients controls (6,4 g/dl en front de 6,6 g/dl, respectivament) (p 0,011) (OR 0,59).
12. Valors espiromètrics: més baixos en pacients casos que en pacients controls, fet que indica que els pacients aguditzadors tenen més gravetat en la seva MPOC que els no-aguditzadors o controls.
13. Realització de les activitats quotidianes del test de qualitat de vida EuroQoL: més dificultoses entre els pacients aguditzadors que entre els controls, ja que els primers tenen algun problema en la realització de les tasques diàries en un 23% mentre que els controls en un 18% (p 0,070).

Taula 25. Factors de risc associats a fenotip aguditzador

VARIABLE	CASOS (%)	CONTROLS (%)	p	OR (IC95%)
DADES CLÍNiques D'AGUDITZACIÓ MPOC				
Infecció respiratòria alta	21	8	0,012	2,94 (1,23-7,01)
Infecció respiratòria baixa	98,7	75,3	<0,001	24,8 (5,64-108,8)
Augment tos	98,7	81,7	<0,001	16,8 (3,73-75,5)
Augment expectoració	96,7	79,3	<0,001	7,69 (2,72-21,7)
Expectoració purulenta	84,2	64,6	0,001	2,92 (1,56-5,47)
Presa d'antibiòtics a l'agudització	93,3	70	<0,001	5,95 (2,68-13,3)
Ingrés hospitalari últim any	51,9	9,2	<0,001	10,6 (5,54-20,4)
GRAVETAT MPOC				
Dispnea basal en caminar	11,1	5	<0,001	1,21 (0,18-8,22)
Dispnea a la higiene	2,6	1,4	<0,001	1
Gravetat MPOC greu	30,5	20,9	0,002	2,7 (1,09-9,76)
Gravetat MPOC molt greu	24,5	12,2	-	3,7 (1,4-3,76)
Anys de diagnòstic MPOC (mitjana/de)	7,64 (6,3)	5,74 (4,13)	0,002 0,008	1,08 (1,03-1,14)
TRACTAMENT				
Antibiòtics crònic o cíclics	14,3	3,6	0,004	4,5 (1,49-13,6)
Beta 2 agonistes inhalats	78,7	64,3	0,012	2,05 (1,17-3,6)
Anticolinèrgics inhalats	83,7	58,2	<0,001	3,69 (2,04-6,68)
Corticoides inhalats	69,7	47,8	<0,001	2,52 (1,5-4,21)
Antibiòtics als últims 6 mesos	74,4	36,2	<0,001	5,12 (3,01-8,70)
Oxigenoteràpia	27,9	12,2	0,001	2,78 (1,5-5,16)
HIGIENE ORAL				
Càries	14,7	6	0,040	2,69 (1,07-7,12)
Freqüència de raspallat mai	12,1	10,4	0,014	1
contacte fums, gasos i vapors	51,7	38,5	0,031	1,71 (1,06-2,75)
TEST DE BARTHEL mitjana (DE)	93,8 (13,3)	96,7 (9,9)	0,006	0,98 (0,95-1)
VALORS ANALÍTICS				
proteïnes totals mitjana (DE)	6,4 (0,62) 811,5	6,6 (0,59)	0,011	0,59 (0,39-0,89)
ESPIROMETRIA mitjana (DE)				
FVC (L) basal	2,53 (0,86)	2,78 (0,84)	0,016	0,71 (0,54-0,94)
FVC (%) basal	68,57 (18,9)	73,6 (17,7)	0,021	0,99 (0,97-0,99)
FEV1 (L) basal	1,27 (0,56)	1,58 (0,66)	<0,001	0,41 (0,27-0,64)
FEV1 (%) basal	47,6 (17,2)	54,9 (17,1)	<0,001	0,98 (0,96-0,99)
FVC (L) postPB	2,67 (0,89)	2,92 (0,85)	0,014	0,71 (0,53-0,94)
FVC (%) postPB	72,5 (20,5)	75,9 (18,2)	0,148	0,99 (0,98-1)
FEV1 (L) postPB	1,35 (0,6)	1,63 (0,61)	<0,001	0,45 (0,30-0,70)
FEV1 (%) postPB	49,9 (18,6)	57,6 (17,9)	0,001	0,98 (0,96-0,99)
FEV1/FVC basal	51 (11,8)	54,5 (12,4)	0,014	0,98 (0,96-0,99)
FEV1/FVC postPB	50,55 (11,8)	55,5 (11,2)	<0,001	0,96 (0,94-0,98)
ACTIVITATS QUOTIDIANES N (%)				
Sense problemes	112 (74,7)	118 (85,5)	0,070	1
Algun problema	35 (23,3)	18 (13)		2,05 (1,10-3,83)
Incapaç	3 (2)	2 (1,4)		1,58 (0,26-9,64)

Concloem, doncs, que **els factors de risc associats al fenotip aguditzador són:**

- Característiques clíniques pròpies del fenotip aguditzador
- Gravetat de la malaltia:
 - Ús d'oxigenoteràpia
 - Grau de dispnea
 - Gravetat de la MPOC mesurada amb l'FEV1
 - Valors de l'espirometria
 - Percentatge més elevat de tractament inhalat amb agonistes beta 2, corticoides i anticolinèrgics
 - Anys de diagnòstic de la MPOC
- Mala higiene oral
- Contacte amb gasos, vapors i fums
- Grau de dependència
- Nivells baixos de proteïnes
- Dificultats en la realització de les activitats quotidianes

5.2.7 Factors de risc del fenotip aguditzador en pacients amb deficiència, insuficiència i hipovitaminosi D

5.2.7.1 Factors de risc del fenotip aguditzador en pacients amb deficiència de vitamina D

Hem volgut conèixer les diferències existents entre els pacients aguditzadors i no-aguditzadors en relació amb els seus nivells de vitamina D: a la **taula 26** presentem les diferències existents entre els pacients aguditzadors i no-aguditzadors amb deficiència de vitamina D (vitamina D <10 ng/ml) per conèixer la existència de factors de risc del fenotip aguditzador en pacients MPOC amb deficiència de vitamina D.

Taula 26. Factors de risc del fenotip aguditzador en pacients MPOC i deficiència de vitamina D

FACTORS N (%)	VITAMINA D <10 ng/ml		p
	CONTROLS	CASOS	
Anys MPOC	6,3 (4,5)	8,95 (8,2)	0,096
VALORS ANALÍTICS mitjana (DE)			
Albúmina	3,6 (0,5)	3,4 (0,41)	0,025
Proteïnes totals	6,5 (0,6)	6,2 (0,5)	0,028
COMORBIDITATS			
Presència càncer actiu	0	5/41 (12,2)	0,060
ALTRES VARIABLES mitjana (DE)			
Barthel	97 (7,2)	93,9 (10,8)	0,053
Predimed puntuació	8,9 (2,4)	8,02 (1,9)	0,081
Hematòcrit (%)	42,7 (5,8)	39,2 (4,7)	0,048
Hemoglobina (g/dl)	13,6 (2,4)	12,5 (1,8)	0,080
Charlson puntuació	2,5 (1,3)	6,1 (13,9)	0,037

Després d'avaluar les diferències existents en les variables, podem concloure que els factors de risc del fenotip aguditzador amb deficiència de vitamina D són:

- **Anys d'evolució de la MPOC:** els pacients amb fenotip aguditzador i dèficit de vitamina D tenen de mitjana 2,65 més anys, per la qual cosa concloem que els pacients amb fenotip aguditzador i deficiència de vitamina D tenen més anys d'evolució de la malaltia.
- Valors de **proteïnes totals i albúmina:** més baixos en pacients aguditzadors que entre pacients no-aguditzadors amb deficiència de vitamina D (p 0,028 i 0,025, respectivament). Concloem, doncs, que els pacients MPOC amb fenotip aguditzador i deficiència de vitamina D tenen nivells més baixos d'albúmina i proteïnes totals.
- **Presència de càncer actiu:** positiva entre els pacients amb deficiència de vitamina D i fenotip aguditzador en el moment de l'estudi, però cap cas entre els pacients no-aguditzadors (p 0,06).
- **Puntuació mitjana del test Predimed:** en pacients aguditzadors és de 8,02 i en no-aguditzadors de 8,9 (p 0,081), per tant concloem que els pacients amb deficiència de vitamina D i fenotip aguditzador tenen una pitjor adherència o seguiment de la dieta mediterrània.
- Presència de **comorbiditats mesurada pel test de Charlson:** en pacients aguditzadors amb deficiència de vitamina D la puntuació és de 3,6 punts més que en

pacients no-aguditzadors, per tant conclouem que ser aguditzador i tenir deficiència de vitamina D s'associa amb presència de més comorbiditats.

- Concentració d'hemoglobina i d'hematòcrit: més baixos en pacients aguditzadors amb deficiència de vitamina D que en no-aguditzadors (p 0,080 i 0,048 respectivament).

En resum, podem concloure que els **factors de risc del fenotip aguditzador en pacients MPOC amb deficiència de vitamina D** són:

- Anys d'evolució de la MPOC
- Càncer actiu
- Nivells més baixos d'albúmina i proteïnes
- Adherència poc adequada a la dieta mediterrània
- Nombre elevat de comorbiditats associades a la MPOC
- Concentracions més baixes d'hemoglobina i hematòcrit

5.2.7.2 *Factors de risc del fenotip aguditzador en pacients MPOC amb insuficiència de vitamina D (<20 ng/ml)*

Després d'avaluar les diferències existents entre els pacients aguditzadors i no-aguditzadors amb insuficiència de vitamina D (vitamina D <20 ng/ml), exposem els factors de risc del fenotip aguditzador en pacients MPOC amb insuficiència de vitamina D en la **taula 27**.

Les variables amb diferències significatives entre pacients aguditzadors i no-aguditzadors amb insuficiència de vitamina D, i que considerem factors de risc del fenotip aguditzador amb insuficiència de vitamina D són:

- **Dades clíniques d'agudització de la MPOC:** presència de símptomes d'infecció respiratòria de vies altes i baixes, augment de la tos i expectoració, i esput purulent, totes elles més prevalent entre pacients aguditzadors amb insuficiència de vitamina D

que entre pacients no-aguditzadors i, alhora, també factors de risc del fenotip aguditzador.

- **Presència de tos i expectoració durant 3 mesos/any al menys durant 2 anys seguits:** més prevalent entre pacients aguditzadors amb insuficiència de vitamina D que entre pacients no-aguditzadors amb insuficiència de vitamina D, també factor de risc d'hipovitaminosi D en pacients MPOC.
- **Fenotip de la MPOC** de bronquitis crònica, emfisema i asma-MPOC: més freqüents entre pacients no-aguditzadors amb insuficiència de vitamina D que entre pacients aguditzadors.
- **Gravetat de la MPOC:** pitjor entre pacients aguditzadors que entre no-aguditzadors amb insuficiència de vitamina D.
- **Tractament de la MPOC:** pel que fa a la presa d'antibiòtics durant l'agudització, anticolinèrgics inhalats i corticoides inhalats durant els últims 6 mesos, és superior entre pacients aguditzadors que entre no-aguditzadors amb insuficiència de vitamina D.
- **Dades espiromètriques:** pitjors o més greus en pacients aguditzadors amb insuficiència de vitamina D.
- **Comorbiditats:** la prevalença d'asma és superior entre pacients no-aguditzadors amb insuficiència de vitamina D que entre aguditzadors. Les prevalences de bronquièctasi i cardiopatia isquèmica ($p 0,065$) són més grans entre pacients aguditzadors.
- **Freqüència de raspallat dental:** pitjor entre pacients aguditzadors.
- **Percentatge de pacients amb frotis de la grip positiu:** entre pacients aguditzadors amb insuficiència de vitamina D és més alt ($p 0,096$).
- **Percentatge de pacients que han estat en contacte amb gasos, fums i vapors:** més alt entre pacients aguditzadors amb insuficiència que entre controls ($p 0,06$).
- **Puntuació de l'índex de Barthel:** inferior, per tant més dependència, entre pacients aguditzadors amb insuficiència.

En resum, concloem que els factors de risc del fenotip aguditzador amb insuficiència de vitamina D són:

- Dades clíniques d'agudització de la MPOC
- Presència de tos i expectoració x3 mesos x2 anys
- Gravetat de la MPOC amb ús de més fàrmacs i pitjors dades espiromètriques
- Presència de bronquièctasi i cardiopatia isquèmica
- Menor raspallat dental
- Major percentatge de grip entre el pacients que ingressen a hospital
- Major contacte amb gasos, fums i vapors
- Major dependència

Taula 27. Factors de risc del fenotip aguditzador amb insuficiència de vitamina D

FACTORS N (%)	VITAMINA D <20 ng/ml		p
	CONTROLS	CASOS	
DADES CLÍNiques AGUDITZACIÓ			
Infecció respiratòria vies altes	5 (7,9)	20 (20,2)	0,035
Infecció respiratòria vies baixes	52 (83)	98 (98)	<0,001
Augment tos	53 (87)	97 (98)	0,005
Augment expectoració	51 (84)	95 (96)	0,007
Expectoració purulenta	42 (69)	83 (84)	0,026
Prescripció antibiòtic en agudització	46 (78)	88 (92)	0,016
Tos i expectoració crònica x3mesos x2 anys	54 (61)	42 (42)	0,010
FENOTIP MPOC			
Bronquitis crònica	50 (56)	7 (7)	<0,001
Emfisema	30 (33)	11 (11)	
Asma/MPOC	10 (11)	9 (9)	
GRAVETAT DE LA MPOC			
Molt greu	14 (16)	26 (27)	0,040
TRACTAMENT DE LA MPOC			
Antibiòtics	3 (4,2)	12 (13,32)	0,048
Anticolinèrgics inhalats	45 (64,3)	73 (84)	0,005
Corticoides inhalats	37 (52)	64 (70)	0,018
Antibiòtics últims 6 mesos	39 (44)	61 (73,5)	<0,001
Oxigenoteràpia	14 (15)	30 (30)	0,018
ESPIROMETRIA (mitjana/DE)			
FVC basal post	2,9 (0,86)	2,7 (0,94)	0,057
FEV1 basal post	1,6 (0,59)	1,4 (0,64)	0,035
FVC%	72,8 (18,4)	67 (18,4)	0,034
FEV1%	51,6 (16,01)	46,1 (17,4)	0,028
FVC% post	75,6 (18,9)	70,6 (20,4)	0,096
FEV1% post	53,5 (17)	47,9 (18)	0,040
FEV1 pre	1,54 (0,7)	1,3 (0,6)	0,004
COMORBIDITATS			
Asma	36 (41,4)	13 (13)	<0,001
Cardiopatia isquèmica	10 (11)	2 (21)	0,065
bronquièctasi	3 (3,3)	12 (12)	0,027
HIGIENE BUCAL			
Raspallat dental mai	8 (11,6)	10 (12,5)	0,018
ALTRES VARIABLES Mitjana (DE)			
Frotis grip durant ingrés	1 (4,8)	7 (14,3)	0,096
Contacte amb fums, gasos i vapors	35 (41)	53 (55)	0,060
Barthel	97,4 (7,8)	94,6 (12,2)	0,042

5.2.7.3 Factors de risc del fenotip aguditzador en pacients MPOC amb hipovitaminosi D (<30 ng/ml)

La **taula 28** avalua les diferències existents entre pacients aguditzadors i no-aguditzadors amb hipovitaminosi D (vitamina D <30 ng/ml) per conèixer la existència de factors de risc associat a les 2 condicions.

Taula 28. Factors associats al fenotip aguditzador amb hipovitaminosi D

FACTORS N (%)	VITAMINA D <30 ng/ml		p
	CONTROLS	CASOS	
DADES CLÍNQUES D'AGUDITZACIÓ			
Infecció respiratòria vies altes	7 (9,3)	25 (20,3)	0,042
Infecció respiratòria vies baixes	61 (80,3)	122 (98,4)	<0,001
Augment tos	64 (86,5)	121 (98,4)	<0,001
Augment expectoració	62 (84)	118 (96)	0,003
Expectoració purulenta	50 (68)	103 (84)	0,008
Prescripció antibiòtica a agudització	54 (75)	110 (92)	0,003
Ingress a unitats cures intensives	17 (51,5)	11 (20,4)	0,003
Tos i expectoració crònica x3 mesos x2 anys	65 (59)	51 (41)	0,006
FENOTIP MPOC			
Bronquitis crònica	62 (56)	9 (7,3)	<0,001
Emfisema	36 (32)	12 (9,7)	
Asma/MPOC	12 (11)	10 (8,1)	
GRAVETAT DE LA MPOC			
Molt greu	17 (16)	30 (25)	0,046
DISPNEA			
En caminar	6 (5,5)	14 (11,4)	0,001
TRACTAMENT DE LA MPOC			
Antibiòtics	4 (4,4)	18 (16)	0,008
Anticolinèrgics inhalats	57 (64)	92 (85)	0,001
Beta 2 inhalats	61 (67)	86 (79)	0,058
Corticoides inhalats	45 (49,5)	77 (68)	0,007
Antibiòtics últims 6 mesos	45 (41)	76 (77)	<0,001
Mucolítics	2 (2,2)	10 (8,9)	0,045
Oxigenoteràpia	15 (14)	36 (29)	0,004
COMORBIDITATS			
Asma	42 (39)	15 (12)	<0,001
Cardiopatia isquèmica	12 (10,8)	26 (21)	0,035
bronquièctasi	4 (3,6)	14 (11,3)	0,027
HIGIENE BUCAL			
Raspallat dental mai	8 (9,2)	12 (12)	0,017
Raspallat manual	62 (79,5)	74 (89,2)	0,090
ALTRES VARIABLES mitjana (DE)			
Contacte amb fums, gasos i vapors	41 (38,3)	62 (52,5)	0,032
Contacte amb pols	46 (43,4)	65 (56)	0,070
Problemes per les activitats diàries	11 (10,2)	27 (22,5)	0,037

Els factors de risc del fenotip aguditzador en pacients MPOC amb nivells de vitamina D <30 ng/ml són:

- **Dades clíniques d'agudització:** com també ho són del fenotip aguditzador i de factor d'agudització amb insuficiència de vitamina D (**taula 29**).
- **Tos i expectoració crònica x3 mesos i 2 anys** consecutius: també factor de risc de la insuficiència i la hipovitaminosi D als MPOC i del fenotip aguditzador amb insuficiència de vitamina D.
- **Gravetat de la MPOC:** més greu en pacients aguditzadors amb hipovitaminosi D.
- **Grau de dispnea:** més greu en e fenotip aguditzador amb hipovitaminosi D.
- **Tractament de la MPOC** amb beta 2, corticoides i anticolinèrgics inhalats, antibiòtics durant els últims 6 mesos i oxigenoteràpia, tots ells més freqüents en aguditzadors amb hipovitaminosi D que en controls amb hipovitaminosi D.
- **Presa de mucolítics** durant les aguditzacions: 9% en pacients amb fenotip aguditzador i hipovitaminosi D en front de 2% en pacients controls amb hipovitaminosi (p 0,069).
- **Contacte amb pols:** el 55,6% dels pacients aguditzadors amb hipovitaminosi D ha tingut contacte amb pols al llarg de la seva vida laboral en front del 53% dels controls amb hipovitaminosi D (p 0,082).
- **Contacte amb gasos i vapors:** també més freqüent entre pacients MPOC amb fenotip aguditzador i hipovitaminosi D.
- **Antecedents d'asma:** més freqüents entre no-aguditzadors amb hipovitaminosi D; els de cardiopatia isquèmica (p 0,035) i bronquièctasi (p 0,027) més freqüents entre aguditzadors.
- **Raspallat dental insuficient.**
- **Raspallat:** manual, més freqüent en pacients aguditzadors i elèctric, més freqüent en pacients no-aguditzadors amb hipovitaminosi D (p 0,090).
- **Dificultats per a les activitats diàries:** més freqüents entre pacients aguditzadors amb hipovitaminosi que entre no-aguditzadors.

Per tant conclouem que els factors de **risc del fenotip aguditzador amb hipovitaminosi D** són:

- Dades clíniques pròpies de l'agudització de la MPOC
- Tos i expectoració x 3 mesos durant dos anys consecutius
- Gravetat de la MPOC
- Grau de dispnea
- Tractament de la MPOC més intensiu
- Presa de mucolítics
- Contacte amb pols, gasos i vapors
- Antecedents de cardiopatia isquèmica i bronquièctasi
- Raspallat dental insuficient
- Raspallat dental amb raspall manual
- Majors dificultats per a les activitats de la vida diària

La **taula 29** mostra un resum dels factors de risc del fenotip aguditzador, deficiència, insuficiència i hipovitaminosi D, i dels factors de risc de fenotipus aguditzadors amb les diferents categories de vitamina D.

Taula 29. Resum dels factors de risc del fenotip aguditzador, deficiència, insuficiència i hipovitaminosi D, i fenotip aguditzador i les categories de vitamina D

FACTORS de RISC N (%)	FA	D	I	H	FA +D	FA +I	FA +H
DADES CLÍNiques D'AGUDITZACIÓ							
Infecció respiratòria vies altes	X					X	X
Infecció respiratòria vies baixes	X					X	X
Augment tos	X					X	X
Augment expectoració	X					X	X
Expectoració purulenta	X					X	X
Prescripció antibiòtic a agudització	X					X	X
Ingress a unitats cures intensives							
Tos i expectoració crònica x3mesos x2 anys			X	X		X	X
FENOTIP MPOC						X	X
GRAVETAT DE LA MPOC							
Molt greu	X	X	X				X
ANYS MPOC	X	X	X		X		
DISPNEA al caminar	X	X	X				X
TRACTAMENT DE LA MPOC							
Antibiòtics	X						X
Anticolinèrgics inhalats	X			X		X	X
Beta 2 inhalats	X	X	X	X			
Corticoides inhalats	X	X	X			X	X
Antibiòtics últims 6 mesos	X			X		X	X
Mucolítics							X
Oxigenoteràpia	X	X	X			X	X
COMORBIDITATS							
Asma						X	X
Cardiopatia isquèmica						X	X
Bronquièctasi				X			X
DM			X				
Artrosi			X	X			
Càncer actiu					X		
HIGIENE BUCAL							
Higiene bucal puntuació		X	X	X		X	
Raspallat dental mai	X					X	X
Raspallat manual							
Necessitat odontologia			X				
Càries	X						
ALTRES VARIABLES mitjana (DE)							
Barthel	X				X	X	
Predimed					X		
FRAIL. Fràgil			X	X			
Dolor			X	X			
EuroQoL							
Charlson					X		
Sexe			X				
IMC			X				
Contacte amb fums, gasos i vapors	X						X
Contacte amb pols							X

Problemes per les activitats diàries	X						X
ESPIROMETRIA (mitjana/DE)							
FVC basal post	X	X					
FEV1 basal post	X	X					
FVC%	X						
FEV1%		X					
FVC% post		X					
FEV1% post		X					
FEV1 pre		X	X				
FEV1/FVC	X						
FEV1/FVC post	X	X	X				
VALORS ANALÍTICS							
Leucòcits		X	X				
Limfòcits		X		X			
PCR			X	X			
Proteïnes totals mitjana (DE)	X	X			X		
Albúmina		X			X		
Glucosa		X	X	X			
Gammaglobulines			X	X			
PO ₂							
Frotis grip			X				X

FA: fenotip aguditzador, D: deficiència de vitamina D, I: insuficiència de vitamina D, H:hipovitaminosi D

5.2.8 Gravetat, fenotip i nivells de vitamina D

5.2.8.1 Prevalença de gravetat segons nivells de vitamina D

A través de la variable pacient GREU, definit prèviament en l'apartat *Metodologia*, ens hem interessat per conèixer la prevalença de gravetat entre els/les nostres pacients MPOC i les diferències existents amb altres variables com el fenotip aguditzador i les diferents categories de la vitamina D.

La prevalença de gravetat entre pacients MPOC del nostre estudi és del 78,4% (N=211) i aquests pacients greus tenen una mitjana de vitamina D de 17,29 ng/ml, que correspon al rang d'insuficiència de vitamina D.

Els MPOC no greus (21,5%) tenen una mitjana de vitamina D de 20,66 ng/ml, que correspon al rang de nivells subòptims de vitamina D; aquesta diferència de mitjanes és estadísticament significativa (p 0,001) (**taula 30**), per la qual cosa, els pacients greus tenen uns valors mitjans de vitamina D més baixos que els no-greus i en el rang de la insuficiència.

Taula 30. Gravetat i mitjana de vitamina D

GRAVETAT	N (%)	mitjana	DE	p
NO	58 (21,5)	20,66	9,97	0,001
SÍ	211 (78,4)	17,29	13,87	

Hem avaluat el percentatge de pacients greus que hi ha en cada categoria de vitamina D per conèixer la relació entre els nivells de vitamina D i la gravetat (**taules 31 i 32**).

Taula 31. Prevalença de gravetat segons nivells de vitamina D

PACIENTS GREUS	VITAMINA D ng/ml N (%)			p	VITAMINA D ng/ml N (%)		P
	<10	10-30	>30		<10	≥10	
	69/75 (92)	119/160 (74,4)	23/34 (67,6)		0,002	69/75 (92)	

Taula 32. Prevalença de gravetat segons nivells de vitamina D

PACIENTS GREUS	VITAMINA D ng/ml N (%)		p	VITAMINA D ng/ml N (%)		P
	<20	≥20		<30	≥30	
	156/190 (82)	55/79 (69,6)		0,023	188/235 (80)	

La columna vermella descriu la prevalença de gravetat en relació amb la deficiència, insuficiència o normalitat de vitamina D, que és respectivament de 92%, 74% i 68%; concloem, doncs, que **la prevalença de gravetat és més gran entre pacients que tenen deficiència de vitamina D respecte dels que en tenen insuficiència i nivells òptims (p 0,002)**.

La columna taronja mostra la prevalença de gravetat en relació amb l'existència o no de deficiència de vitamina D i observem que la proporció de pacients greus amb deficiència de vitamina D es del 92% i la proporció de pacients greus sense deficiència és del 73%

(p 0,001). Concloem, doncs, que **la prevalença de gravetat en pacients amb deficiència de vitamina D és més alta que entre pacients sense deficiència de vitamina D.**

La columna groga evidencia la prevalença de gravetat en relació amb la insuficiència de vitamina D. La proporció de pacients greus amb insuficiència de vitamina D és del 82% i la proporció de pacients greus sense insuficiència és del 69,6%, per la qual cosa **la prevalença de gravetat és més gran en pacients amb insuficiència de vitamina D que sense insuficiència, de forma significativa (p 0,023).**

La columna verda assenyala les prevalences de gravetat entre pacients amb hipovitaminosi D i sense; el percentatge de pacients greus amb hipovitaminosi D és del 80% i el percentatge de pacients greus amb nivells òptims de vitamina és del 68%, sense diferències significatives en relació amb la hipovitaminosi D i la gravetat.

Hem avaluat la relació lineal existent entre la gravetat de la MPOC mesurada amb l'FEV1 post i els valors de vitamina D (**taula 33**). Els resultats estableixen que per cada punt d'augment d l'FEV1 els valors de la vitamina D augmenten 0,114 ng/dl.

Taula 33. Regressió lineal gravetat i vitamina D, i FEV1 i vitamina D

VITAMINA D (ng/ml)			
	B	Error estàndard	p
Pacient greu	-3,366	1,947	0,085
FEV1 post	0,114	0,046	0,014

B: pendent de la recta

5.2.8.2 Gravetat, fenotip i nivells de vitamina D: diferències

Per aprofundir en l'avaluació de la gravetat, hem relacionat el fenotip aguditzador, la gravetat i els nivells de vitamina D; així, les diferències existents entre les diferents variables detallen els resultats en la **taula 34**.

Taula 34. Prevalença de cas greu i control greu segons nivells de vitamina D

PREVALENCÇA N (%)	NIVELLS DE VITAMINA D								
FENOTIP	<10	≥10	p	<20	≥20	P	<30	≥30	p
No-aguditzador GREU	29/34 (85)	63/96 (65,6)	0,030	69/90 (76,7)	23/40 (57,5)	0,027	82/111 (73,9)	10/19 (52,6)	0,060
Aguditzador GREU	40/41 (97,6)	19/79 (80,6)		87/100 (87)	32/39 (82)		106/124 (85,5)	13/15 (86,7)	

La columna vermella descriu la prevalença de deficiència de vitamina D en els pacients greus amb fenotip aguditzador, que és del 97,6%, i la prevalença de deficiència de vitamina D en els pacients greus amb fenotip no-aguditzador, que és del 85% (p 0,030); podem concloure, doncs, que **la prevalença de deficiència de vitamina D és més alta en els pacients aguditzadors greus que en els pacients no-aguditzadors greus**.

La columna taronja mostra que la prevalença d'insuficiència de vitamina D en pacients aguditzadors greus és del 87% en front del 76,7% de pacients no-aguditzadors greus (p 0,027); concloem, doncs, que **la prevalença d'insuficiència de vitamina D és més alta en pacients aguditzadors greus que en pacients controls greus**.

La columna verda indica la prevalença d'hipovitaminosi D en pacients aguditzadors greus, que també és més gran en controls greus: 85,5% en front de 73,9%, respectivament (p 0,06).

Per tant, concloem que la prevalença d'hipovitaminosi D en totes les seves categories és més gran en pacients aguditzadors greus que en pacients no-aguditzadors greus i que els pacients aguditzadors tenen nivell mitjans de vitamina D en el rang d'insuficiència de vitamina D, mentre que els no-aguditzadors tenen nivells mitjans de vitamina D en el rang de nivells subòptims.

5.2.9 Factors independents de deficiència, insuficiència i hipovitaminosi D en els pacient MPOC. Anàlisi multivariable

Per conèixer els factors de risc independents associats a la deficiència de vitamina D i al fenotip aguditzador, hem realitzat l'anàlisi multivariable amb aquelles variables que han estat significatives en l'anàlisi bivariàble.

La **taula 35** mostra els resultats de l'anàlisi multivariable dels factors de risc del fenotip aguditzador i a peu de taula es descriuen les variables avaluades en aquesta anàlisi multivariable, i que han estat significatives a l'anàlisi bivariàble; al model hem inclòs les categories de vitamina D (<10 ng/dl, 10-30 ng/dl i >30 ng/dl). Tot i aquests valors de vitamina D, en cap de les seves categories han resultat ser un factor de risc del fenotip aguditzador en l'anàlisi bivariàble.

Taula 35. Anàlisi multivariable de la vitamina D com a factor de risc del fenotip aguditzador

FACTORS INDEPENDENTS	OR (IC95%)	p
Anys diagnòstic de la MPOC	1,087 (1,02-1,16)	0,007
Oxigenoteràpia domiciliària	2,65 (1,32-5,31)	0,006

Variables incloses en el model: valors de vitamina D en 3 categories (<10 ng/ml, 10-30 ng/ml i >30 ng/ml), gravetat de la MPOC, anys de la MPOC, fragilitat (robust, prefràgil i fràgil), valors de proteïnes, oxigenoteràpia domiciliària.

Els factors de risc independents del fenotip aguditzador són els anys de la MPOC i el tractament amb oxigenoteràpia domiciliària.

Així, per cada any de més de diagnòstic de la MPOC, augmenta 1,087 el risc de tenir MPOC amb fenotip aguditzador.

L'oxigenoteràpia domiciliària en els pacients MPOC augmenta 2,65 el risc de tenir MPOC amb fenotip aguditzador.

La **taula 36** mostra els factors independents de deficiència de vitamina D (valors <10 ng/dl) en pacients MPOC; a peu de taula expliquem les variables que hem usat en el model multivariable.

Taula 36. Factors independents de deficiència de vitamina D (<10 ng/ml) en pacients MPOC (anàlisi multivariable)

FACTORS INDEPENDENTS	OR (IC95%)	p
FEV1 post PBD	0,965 (0,948-0,983)	0,000
Fragilitat robust		0,037
Fragilitat prefràgil	1,67 (0,517-5,368)	0,392
Fragilitat fràgil	3,317 (1,023-10,752)	0,046

Variables incloses en el model: FEV1 post prova broncodilatadora, fragilitat (robust, prefràgil i fràgil)

Els factors de risc independents de deficiència de vitamina D en els pacients MPOC són els valors de FEV1 postbroncodilatació i la fragilitat.

Així, per cada punt d'augment de l'FEV1 post PBD, disminueix el risc de deficiència de vitamina D un 3,5%.

L'estat de prefragilitat respecte de ser robust augmenta en 1,67% el risc de deficiència de vitamina D, mentre que l'estat de fragilitat respecte de ser pacient robust augmenta en 3,3% el risc de deficiència de vitamina D.

6. DISCUSSIÓ

El treball presentat ha servit per avaluar tant la incidència de les aguditzacions de la MPOC durant 1 any com els factors de risc associats al fenotip aguditzador i els factors d'hipovitaminosi D en pacients MPOC.

Per realitzar aquest estudi, inicialment vam estimar la inclusió de 800 pacients MPOC, entre casos i controls, tenint en compte que la prevalença d'MPOC a Espanya és del 10%; durant l'estudi, però, hem tingut diverses dificultats que han provocat que el nombre de pacients fos molt inferior al previst inicialment.

En primer lloc, hem observat una prevalença d'MPOC inferior al 3% en el nostre àmbit, molt més baixa de l'esperada, i ens hem trobat amb un percentatge gens negligible d'error diagnòstic de la MPOC, motiu pel qual només hem pogut reclutar 295 pacients, entre pacients casos o aguditzadors i pacients controls o no-aguditzadors.

En segon lloc, hem hagut d'allargar el període d'inclusió de la Fase 2 durant 3 anys, ja que les aguditzacions dels pacients MPOC segueixen un patró estacional i són quasi exclusives dels mesos d'hivern i tardor; pel tant, hem necessitat més temps per poder aconseguir el nombre més gran possible de mostra –tot i ser molt inferior a la fita inicial–, donat que els pacients MPOC s'han aguditzat preferentment entre els mesos d'octubre a febrer de cada any.

En tercer lloc, hi ha hagut pacients que no han volgut participar en l'estudi o que solament han participat en una de les 2 fases, com per exemple: han acudit a fer l'enquesta però no ho s'han fet a l'extracció sanguínia, o a l'inrevés, per la qual cosa no s'han pogut incloure en l'estudi.

També som conscients que hi ha pacients que no han consultat el sistema sanitari públic a causa de la seva agudització de la MPOC, per tant no els hem pogut reclutar per a l'estudi

o potser d'altres han tingut una agudització lleu, que han tractat de forma domiciliària amb les pautes marcades pel seu metge/metgessa de família o especialista en Pneumologia –sobretot entre pacients aguditzadors que prenen antibiòtics de forma crònica–, amb la qual cosa tenim una limitació a l'hora d'estimar la incidència de les aguditzacions de la MPOC.

6.1. FASE D'INCIDÈNCIA

L'estudi poblacional que presentem a través d'un sistema de vigilància en els centres de salut i en l'hospital de referència ens permet descriure una incidència d'agudització de la MPOC de 895 episodis/1.000 pacient amb MPOC per any.

La incidència d'ingrés hospitalari per una agudització de la MPOC se situa en 172 casos/1.000 pacients per any.

Pel que fa a les pneumònies, la incidència d'ingrés per pneumònia se situa en 30,2 casos/1.000 pacients MPOC per any.

Aquest és el primer estudi realitzat a Espanya que calcula la incidència d'aMPOC, ingressos hospitalaris per aMPOC i pneumònia a través d'un estudi de base poblacional. A Catalunya, la majoria dels estudis publicats han descrit la incidència d'aMPOC per pacients MPOC, que s'han seguit en estudis de cohorts o s'han observat a través de bases de dades electròniques dels sistemes de salut, amb resultats similars als nostres.

Un estudi realitzat a Catalunya per Borrell *et al*(53) sobre les exacerbacions de la MPOC segons el record del pacient, destaca que la incidència d'exacerbacions és de 0,92 (IC95% 0,82–1,02) aguditzacions per persona/any similar a la nostra incidència de 0,895 per persona/any.

Les nostres dades s'han obtingut d'una població ben definida, amb confirmació del diagnòstic de la MPOC segons els criteris espiromètrics, amb les quals hem observat una prevalença d'MPOC confirmada d'1,6%, xifra molt llunyana de la prevalença d'MPOC publicada a l'Estat Espanyol, que se situa al voltant de 10%.

Hi ha altres estudis publicats al nostre país basats en dades obtingudes a partir de bases electròniques, amb prevalences similars, com ara de 2,6% a l'àrea de Santiago de Compostela(132).

Nosaltres hem observat una prevalença de diagnòstic de la MPOC registrada en les nostres bases electròniques de 2,42%; però després d'avaluar el registre de les espirometries, solament s'havia registrat en la història clínica una obstrucció de la via aèria en el 60,5% dels casos, amb aquest fet la prevalença real de la MPOC se situava en 1,6%.

Dels pacients que no tenien el diagnòstic espiromètric correcte de la MPOC, en el 24,8% de casos existia una espirometria però sense dades d'obstrucció, per tant el diagnòstic d'MPOC no era correcte; en el 19,7% de casos, s'havia diagnosticat MPOC sense tenir cap espirometria, per tant podem dir amb que la prevalença de sobrediagnòstic ha estat del 19,7% i la d'error diagnòstic del 24,8%.

La nostra prevalença de sobrediagnòstic és discretament més baixa que en altres estudis publicats en la bibliografia, ja que oscil·len entre el 25% i el 50%(133), però la prevalença d'error diagnòstic és prou important com per promoure accions per disminuir- la ja que d'un mal diagnòstic es deriva un mal tractament. La prevalença d'error diagnòstic del nostre estudi és similar a la d'altres dels estudis publicats (50-55).

Això significa que, per diversos motius que no han estat motiu d'estudi en el nostre treball, hi ha un infradiagnòstic important de la MPOC en les nostres consultes.

Els treballs publicats que estudien els motius d' aquest infradiagnòstic proposen diverses causes com ara l'absència de simptomatologia dels pacients, la manca d'espirometria davant la presència d'una sospita clínica, la incorrecta interpretació de l'espirometria per part dels professionals, la manca d'unificació de criteris diagnòstics espiromètrics, l'error de codificació de la malaltia en les històries clíniques de pacients i la manca d'accés a l'espirometria per part d'alguns professionals, entre d'altres.

És ben coneguda també la problemàtica d'error diagnòstic de la MPOC (54) causat tant per l'infradiagnòstic –demostrat per molts estudis poblacionals i que se situa al voltant del 65-80% (41, 42, 45) com també pel sobrediagnòstic – que se situa al voltant del 30-50% (53, 54, 55)–, molt important a tenir en compte quan es consulten els registres de base de dades (per mal registre de les dades espiromètriques o per la seva mala interpretació).

En el nostre estudi, la prevalença d'error diagnòstic és de 24,8%, el que significa que quasi una quarta part de pacients que havien estat diagnosticats d'MPOC no presentaven criteris espiromètrics i, per tant, havien estat erròniament diagnosticats d'aquesta malaltia.

En l'estudi català de Borrell(53), no es va poder confirmar el diagnòstic d'MPOC en el 50% dels pacients inclosos inicialment en l'estudi, per manca d'espirometria (sobrediagnòstic) o per falta de congruència amb el diagnòstic (error diagnòstic) de la malaltia.

És coneguda la variabilitat en l'ús de l'espirometria per diagnosticar la MPOC, com ho demostra l'estudi AUDIPOC(134) realitzat a Espanya amb pacients hospitalitzats –amb el diagnòstic d'MPOC a l'alta mèdica–, i que evidencia que tant sols en el 60% de pacients hi constava la realització d'una espirometria durant el seu ingrés; en altres estudis, el registre d'una espirometria assoleix entre el 41%(135) i el 59% de pacients(136).

L'infradiagnòstic de la MPOC té diverses causes comentades en la bibliografia; una n'és l'accés limitat de l'atenció primària a les espirometries, tot i que dades d'estudis com ara

EPISCAN(137) i IBERCOP(26) mostren dades similars d'infradiagnòstic després d'un període de 10 anys de millores d'implementació en espirometries en els centres de salut.

Pel que fa a l'error diagnòstic de la MPOC, una revisió de 2014(138) descriu que una de les causes podrien ser les errades a l'hora de fer els registres dels diagnòstics en l'atenció primària; entre aquestes errades destaca el mal diagnòstic de la malaltia en pacients amb dades espiromètriques sense patró obstructiu i no compatibles amb MPOC.

Les diferències en les prevalences d'MPOC i d'error diagnòstic entre els diferents països no són exclusives d'Europa ni d'Espanya, com es pot comprovar en un estudi realitzat en 44 zones de 27 països de tot el món, usant el criteri diagnòstic del límit inferior de la normalitat (LLN) de l'FEV1/FVC postbroncodilatació. L'estudi mostra prevalences tan dispars com ara: 3,6% a Barranquilla i Colòmbia, 19% a Ciutat del Cap a Sudàfrica –on solament el 26,4% de pacients tenien espirometria prèvia– i el percentatge infradiagnòstic va ser del 81,4% amb diferències entre els diferents països: Nigèria 98,3% i Lexington 50%(139)(140). El factors associats a l'infradiagnòstic en aquest estudi van ser: sexe masculí, gent jove, no-fumadors, baix nivell educatiu, sense espirometria prèvia i poc grau de gravetat en el patró obstructiu.

Un altre estudi realitzat a Vigo al 2015(141)sobre factors associats a l'error diagnòstic conclou que els anys de diagnòstic d'MPOC (OR 1,03), el nombre d'exacerbacions l'any anterior (OR 1,01), les comorbiditats (OR 1,05) i l'obesitat (OR 1,06) estan associats a diagnòstic inadequat de la MPOC, mentre que la llarga història de fumador i la teràpia broncodilatadora estaven inversament relacionats (OR 0,61 i 0,46) al diagnòstic. També estudien els factors de diagnòstic inadequat associats als tipus d'especialista mèdic i van ser: pacients controlats a l'atenció primària (OR 3,0) i a centres rurals (OR 1,63), mentre que pacients que tenen visites de control dels casos mes greus i l'ús dels qüestionaris de qualitat de vida estaven inversament relacionats (OR 0,66 i 0,55) amb un diagnòstic inadequat. L'especialització mèdica és el factor més important associat a professionals

d'adequació diagnòstica, no solament quan es comparen col·lectius mèdics de Pneumologia amb el col·lectiu d'atenció primària, sinó també quan aquesta comparació es fa entre pneumòlegs/pneumòlogues amb altres especialistes. El seguiment de les recomanacions de les guies de pràctica clínica està associades amb un diagnòstic més acurat i treballar en un centre rural està altament relacionat amb un diagnòstic poc acurat possiblement per ser més difícil a l'accés a espiròmetres de bona qualitat.

Un altre estudi realitzat al 2018(142) amb 22 especialistes en Medicina de família italians, on l'objectiu era avaluar la precisió del diagnòstic d'MPOC en l'atenció primària mitjançant la concordança diagnòstica amb especialistes en Pneumologia; el resultat va ser una prevalença de sobrediagnòstic de la MPOC de 13% i el d'infradiagnòstic de 59%. Els metges/metgesses de família tenien una bona especificitat diagnòstica (87%) i una mala sensibilitat diagnòstica (41%).

Al 2018 es va fer una metanàlisi de 28 estudis publicats, des de 2003 fins a 2018(143) realitzats en 13 països diferents amb el terme anglès “*overdiagnosi*” i MPOC, i es van identificar diferents tipus de sobrediagnòstic (*overdiagnosi*) i error diagnòstic (*misdiagnosi*):

1. Realització del diagnòstic malgrat una espirometria normal (els metges no fan servir l'espirometria per diagnosticar i, quan es fa per confirmar el diagnòstic, resulta ser normal).
2. Resultats discordants segons els criteris espiromètrics usats per al diagnòstic d'MPOC.
3. Diagnòstic d'MPOC sense prova postbroncodilatadora.
4. Comorbiditats que provoquen falsos diagnòstics positius d'MPOC.
5. Normalització d'una espirometria postbroncodilatadora anormal en el seguiment posterior.

Hi ha 15 estudis que citen com a causa principal del mal diagnòstic d'MPOC la infrutilització de l'espirometria, 5 estudis que usen el terme sobrediagnosi per definir la discordança entre el diagnòstic mèdic i el resultat de l'espirometria, 8 estudis consideren aquesta discordança simplement un error diagnòstic i en 2 estudis el terme sobrediagnòstic

i error diagnòstic eres usats de manera sinònima. Això demostra la dificultat de conèixer les prevalences exactes d'error diagnòstic, infradiagnòstic i sobrediagnòstic, donat que moltes vegades s'usen de forma sinònima en la bibliografia.

Tradicionalment, per al diagnòstic de la MPOC s'ha fet servir l'índex FEV1/FVC <0,7 (o <70%) postbroncodilatació de la GOLD; tanmateix, les guies actuals de la Societat Europea de Respiratori (ERS)/Societat Toràctica Americana recomanen l'ús de l'índex FEV1/FVC postbroncodilatador per sota del cinquè percentil del límit inferior de la normalitat (LLN), encara que s'usa principalment en estudis epidemiològics i poc, en la pràctica clínica habitual. Molts estudis que utilitzen l'índex GOLD han demostrat sobrediagnòstic de la MPOC entre pacients ancians i infradiagnòstic en gent jove, per sota de 40-45 anys, particularment entre pacients asimptomàtics. L'estratègia de la GOLD 2019 prefereix l'índex fix però recomana repetir l'espirometria si els valors estan entre 0,6 i 0,8 a causa de la variabilitat i de l'increment del valor predictiu positiu per a MPOC, si el valor és <0,6 (Aaron *et al* 2017)(44).

Hi ha 10 estudis que comparen el diagnòstic de la MPOC segons el criteri GOLD i el criteri LLN. La majoria d'aquests estudis consideren que hi ha sobrediagnòstic quan usen el criteri GOLD i la seva prevalença varia des del 4,6% fins al 42,7%, segons la bibliografia consultada, com es pot veure en l'estudi realitzat per l'equip mèdic de Medicina general (Schermer *et al* 2008)(144) en pacients més grans de 80 anys. Schermer utilitza el terme sobrediagnòstic per descriure que el 23,5% d'MPOC diagnosticats mitjançant la prova prebroncodilatadora no es va confirmar amb la postPBD

Zwar *et al* 2011(145) reporten una prevalença d'error diagnòstic/sobrediagnòstic del 41,8%, però que en realitat 3,6% dels pacients tenia asma, 18% tenia espirometries normals i 20% presentava altres diagnòstics(146).

Seguint amb la prevalença del sobrediagnòstic, 2 estudis més realitzats en pacients amb infart agut de miocardi demostren que el 12,3% de pacients diagnosticats d'MPOC en el primer estudi (Mlnasian *et al* 2013)(147) i el 19,1% en el segon estudi (Steinacher *et al* 2012)(148)havien estat erròniament diagnosticats d'MPOC per la utilització del criteri GOLD en lloc del criteri LLN.

Wang al 2013(149) fa servir el terme sobrediagnòstic per concloure que la prevalença d'MPOC és de 9,5% segons el criteri GOLD i de 4,3% segons criteri LLN.

Van Dijk al 2015 (150)reporta una diferència de prevalences d'MPOC segons s'usi el criteri GOLD o el criteri LLN del 17% i de l'11%, respectivament.

Llordés al 2015(151) descriu una prevalença de sobrediagnòstic del 16% entre els pacients diagnosticats d'MPOC amb el criteri GOLD.

Fisher al 2016(152) assenyala que del 75,6% de pacients diagnosticats d'MPOC pels criteris de la GOLD solament el 41,1% era MPOC per criteris de LLN.

Spero al 2017 (153)comenta que el 30,8% de pacients amb un diagnòstic inicial d'MPOC tenia una espirometria normal.

Gershon al 2018(154) anomena sobrediagnòstic al 61,4% de pacients que havia estat erròniament diagnosticat d'MPOC i Heffler al 2018 en el seu estudi amb pacients d'atenció primària, fumadors, amb símptomes respiratoris i amb una prevalença d'MPOC del 25% troba que el 86,7% d'aquests no tenia patró espiromètric compatible amb MPOC.

Una altra de les causes de sobrediagnòstic de la MPOC és la presència d'altres comorbilitats que pot provocar falsos positius en les espirometries com ara: la HTA, la síndrome d'apnea de la son, la malaltia coronària i la insuficiència cardíaca.

Com a conclusió, els diversos estudis mencionen que el diagnòstic d'MPOC requereix tant de la clínica respiratòria com d'una espirometria compatible; a més conclouent que, segons la definició d'MPOC, aquesta pot resultar sobrediagnosticada quan s'aplica en gent gran, que hi ha un risc de sobredetecció de la MPOC si se cerca la malaltia en pacients asimptomàtics, que no hi ha evidència científica que doni suport a l'ús de l'espirometria com a mètode de cerca per a pacients asimptomàtics (155) i que el sobrediagnòstic de la MPOC s'ha utilitzat en la bibliografia tant per identificar els falsos diagnòstics positius d'MPOC com per al sobrediagnòstic basat en criteris diagnòstics de la GOLD.

La bibliografia consultada identifica 4 causes d'error diagnòstic de la MPOC:

1. Els equips mèdics fan el diagnòstic malgrat la normalitat de l'espirometria.
2. El diagnòstic d'MPOC es fa amb els resultats obtinguts en la prova prebroncodilatadora quan són normals els resultats obtinguts en la prova postbroncodilatadora.
3. Hi ha comorbiditats que poden falsejar el diagnòstic de la MPOC, com ara l'asma i la cardiopatia isquèmica.
4. Normalització de la PBD que era anormal després de la realització de tractament broncodilatador durant un temps.

L'infradiagnòstic és encara més freqüent; hi ha estudis que suggereixen una prevalença del 70%(155) i les causes són degudes sobretot al mal ús o poc ús de l'espirometria. La proporció d'infradiagnòstic de la MPOC és probable que sigui alta en els països amb pocs ingressos, per diverses causes: accés limitat a la sanitat, pacients més joves asimptomàtics, infraregistre de símptomes i gran desconeixement dels factors de risc, i manca de consulta als cos mèdic. Per millorar l'infradiagnòstic, s'han de realitzar espirometries a pacients simptomàtics –i tenir en compte el diagnòstic diferencial amb altres malalties que donen símptomes respiratoris similars–, també la percepció de la seva simptomatologia per part dels pacients –els que consulten tard poden estar infradiagnosticats mentre el que consulten per sobresimptomatologia poden ser sobre diagnosticats i sobre tractats–(44).

Les prevalences d'infradiagnòstic en els diferents països són per exemple (Coultas *et al* 2001): Àustria 95%, Mèxic 86,2%, Brasil 71,4%, Suècia 71%, Espanya 73%, la Xina 70%, Noruega 66%, Corea del Sud 36,9%, Europa 14% i Nord Amèrica 12%.

A la Xina la prevalença d'infradiagnòstic és més gran que a la resta de països de l'Oest, com es pot comprovar en un estudi fet a 10 regions diferents de la Xina, que demostra que el diagnòstic és correcte en l'11,2% mentre que l'infradiagnòstic va ser del 96,7% entre pacients amb 30-39 anys i del 81% en més grans de 70 anys (Kurmi *et al* 2014).

En conclusió, la nostra prevalença de la MPOC és baixa respecte de la de l'Estat espanyol, per la qual cosa sospitem un infradiagnòstic elevat, tenim una prevalença alta d'error diagnòstic i de sobrediagnòstic.

Pel que fa a la incidència de les aguditzacions, hem de reconèixer limitacions importants en avaluar els resultats obtinguts.

Una de les limitacions rau en el fet que durant el període d'estudi es van incloure pacients que consultaven per una infecció respiratòria, tant en centres d'atenció primària com en consultes externes o urgències de l'hospital de referència; cal dir en primer lloc que és conegut que un 50% de les aguditzacions no consulten el metge i, en segon lloc, que no tots els pacients amb símptomes respiratoris tenien el diagnòstic previ d'MPOC. Per aquest fet, i assumint que hi ha un infradiagnòstic del 70% en la població espanyola, és possible que no s'hagin inclòs pacients que podrien ser MPOC en el moment de la inclusió i ho desconexim, encara que es va intentar fer un cribratge d'MPOC amb el test COPD-PS a tots aquells pacients que consultaven per una infecció respiratòria de vies altes i/o baixes durant la inclusió de la Fase 1 de l'estudi.

Tot i el cribratge realitzat, molts pacients no van acudir a la cita de l'espirometria i no es va poder confirmar el diagnòstic de "sospita". Per aquest motiu, es va decidir no computar casos nous per al càlcul de la incidència i evitar així un biaix de selecció per diagnosticar

més en pacients aguditzadors atès que els no-aguditzadors no consultarien per símptomes respiratoris.

Una segona limitació planteja la possibilitat que la selecció del grup de pacients controls o no-aguditzadors potser infravalori els MPOC sense cap agudització durant l'últim any.

Una tercera limitació seria que la MPOC és una malaltia que evoluciona en el temps, com qualsevol altra patologia crònica i, podria ser que un pacient no-aguditzador en el moment de la selecció ho fos al cap d'1 mes d'haver entrat en l'estudi per una segona agudització, malgrat això, i el pacient hauria seguit sent un control quan realment ja era un cas.

La quarta i darrera limitació que ens plantejem ve donada perquè el disseny retrospectiu presenta una limitació d'ambigüitat temporal entre la causa (factor de risc) i la conseqüència (ser aguditzador); amb tot, entenem que és un disseny més eficient per explorar factors de risc que per poder ser confirmats posteriorment.

Per concloure la discussió de la fase de incidència, podem dir que hem descrit la incidència de les aguditzacions de la MPOC en un estudi poblacional a 3 centres de salut, i la incidència d'ingrés hospitalari d'agudització de la MPOC i de la pneumònia en aquesta població.

Les nostres dades difereixen de les d'altres estudis publicats, perquè el nostre estudi s'ha realitzat sobre una població ben definida, amb estudi de l'error diagnòstic i del sobrediagnòstic dels registres de les bases de dades dels sistemes de salut.

Les bases de dades electròniques dels sistemes de salut ens permeten obtenir informació sobre malalties i proves diagnòstiques amb els quals es poden calcular dades epidemiològiques, sempre que la informació enregistrada s'hagi fet de forma correcta i sense errades ni diagnòstiques ni de registre.

Per aquest motiu, és important avaluar la qualitat dels registres de les bases de dades abans d'usar-los per a estudis poblacionals.

6.2. FASE DE FACTORS DE RISC

6.2.1 Discussió general de les variables avaluades

A continuació discutirem els resultats de les variables obtingudes en el nostre estudi, compararem els resultats amb la bibliografia publicada i hi donarem la nostra opinió.

Pel que fa a la **prevalença de la MPOC en les dones** del nostre estudi, podem dir que la prevalença d'MPOC és més baixa en dones que en homes. Aquesta dada coincideix amb altres estudis com l'SPIRAL-ES Study realitzat a Espanya(156) on es troba una prevalença d'MPOC entre les dones del 17,8%, xifra una mica inferior a l'obtinguda en el nostre del 21%.

Pel que fa a l'edat i el sexe, les dones del nostre estudi són més joves que els homes com també passa en l'estudi ESPIRAL, on es comenta que la prevalença d'MPOC entre les dones està augmentant per l'increment del consum del tabac, però també per altres factors com ara: una especial vulnerabilitat a l'efecte del tabac, per diferències anatòmiques i hormonals, i també per una diferent resposta als diversos tractaments de la MPOC.

També comenten que l'infradiagnòstic de la MPOC és més alt entre les dones, com també ho demostra l'estudi EPI-SCAN, on van trobar que l'infradiagnòstic era 1,27 vegades més freqüent en dones que en homes.

La possibilitat del diagnòstic augmenta amb l'edat de les pacients i l'exposició al tabac, però s'ha de tenir en compte que les dones no són conscients dels símptomes claus, per la qual cosa no consulten cap equip mèdic o consulten massa tard; a més, les dones

desenvolupen símptomes greus a edats més joves que els homes i amb menys exposició al tabac(157), així en el nostre estudi veiem que les dones són més joves que els homes.

La nostra opinió coincideix amb la dels estudis publicats: possiblement hi ha un infradiagnòstic entre les dones, que a més consulten més tard, perquè la clínica que presenten és menys simptomàtica que la dels homes. Possiblement, la prevalença anirà augmentant a causa de l'augment del consum de tabac en la població, i també de la contaminació ambiental.

Sobre la prevalença total de l'ús d'antibiòtics, hi hem observat una elevada prevalença, del 85%, també entre pacients controls o no-aguditzadors.

Aquesta dada concorda amb les publicades a la bibliografia. Un document de consens de 2018 sobre el maneig integral del pacient amb exacerbació aguda de la malaltia pulmonar(158) comenta que la història natural de la MPOC inclou episodis repetitius d'exacerbacions, més freqüents a mesura que avança la malaltia, on la causa més freqüent d'aquestes exacerbacions és la infecciosa en un 70% dels casos; la resta de les causes poden ser degudes a contaminació ambiental, per la qual cosa és important discriminar quins pacients es poden beneficiar de tractament antibiòtic.

D'entre els pacients que es poden beneficiar de l'antibioteràpia, segons un altre document de consens sobre tractament antimicrobià de l'agudització de la MPOC al 2007(159), hi ha els que presenten un esput clarament purulent i tenen un episodi greu –entès com a hospitalització del pacient–; estarà indicat en tots aquells pacients que no presentin millora clínica en les primeres 12 hores amb persistència de deteriorament gasomètric i clínica de dispnea intensa. En aquest document reporten que la prevalença d'ús d'antimicrobians empírics a Espanya per les aguditzacions de la MPOC és del 90% i que l'estudi microbiològic de l'esput es realitza solament en el 5% de pacients.

Per tant, la nostra prevalença d'ús antibiòtic és alta i l'estudi microbiològic de l'esput solament s'ha realitzat en pacients amb ingrés hospitalari, i no en tots els casos. La nostra opinió és que sobretractem els pacients de forma sistemàtica, en lloc de citar-los per a visites de control i valorar-ne l'evolució, probablement per falta de temps i sobrecàrrega assistencial.

En referència a l'ús de corticoides inhalats (CI) entre els nostres pacients, també trobem una altra dada que crida l'atenció. L'ús dels corticoides inhalats és de 70% entre pacients aguditzadors i de 48 % en els no-aguditzadors.

Alguns articles consultats(160) comenten que a Espanya al 2000, tot i que els corticoides inhalats no estaven inclosos en les guies clíniques principals, el 54% dels pacients amb MPOC lleu i el 63,4% dels greus els prenen.

La publicació de l'estudi ISOLDE al 2000(161) va plantejar canvis en el tractament de la MPOC i van proposar l'ús de CI en pacients MPOC, sense característiques asmàtiques; així, al 2008 a Espanya el percentatge de pacients amb CI ja superava el 80%(162).

Hi ha un documents de consens sobre l'ús adequat dels CI en la MPOC(163) al 2015 i també al 2017 Miravittles *et al*(164); proposen un algoritme de retirada esglaonada de CI en determinats pacients, com ara els que presenten una FEV1 >50% i sense exacerbacions prèvies, amb la qual cosa els pacients no-aguditzadors lleus no haurien de seguir tractament amb CI, segons aquest consens.

L'elevada prevalença d'ús de corticoides entre els nostres pacients MPOC demostra que no se segueixen adequadament les guies de recomanació del seu ús; és congruent, doncs, que la prevalença d'ús de corticoides, beta 2 i anticolinèrgics inhalats sigui més alta entre pacients amb fenotip aguditzador, perquè així ho diuen les guies i perquè els pacients estan més greus que no pas els no-aguditzadors.

Opinem que els corticoides sovint s'indiquen de forma sistemàtica, sense tenir en compte el fenotip del pacient, amb baix seguiment de les guies possiblement perquè, sobretot entre els especialistes mèdics no de Pneumologia, no queden clares les noves classificacions de les MPOC en fenotips ni, per tant, el tractament que se'ls ha d'oferir.

Pel que fa als **fenotips de la MPOC**, les dades del nostre estudi són similars a les de l'estudi ESPIRAL-ES(165) realitzat a Espanya al 2018, encara que la nostra proporció del fenotip bronquitis crònica és del 31% i la de l'estudi ESPIRAL-ES és del 22% a Espanya i del 18,8% a Catalunya.

La prevalença del fenotip mixt és menor en el nostre estudi (9,8% en front de 15,9% a Catalunya i 14,5% a Espanya) en l'estudi ESPIRAL-ES.

En l'estudi ADEPOCLE, realitzat en l'atenció primària a León al 2017(166). van trobar una prevalença del fenotip emfisema del 10,8% i del 16,7% del fenotip bronquitis crònica.

Quant a la gravetat de la MPOC, mesurada amb l'FEV1 postbroncodilatador, també és similar a la de l'estudi ESPIRAL i a la d'un estudi de prevalença i percepció de la variabilitat diària de la simptomatologia en pacients MPOC realitzat al 2015(167). En aquest últim estudi, a més, observen que el 44,3% dels pacients espanyols presenta una MPOC greu, percentatge superior al 34,3% de la població europea i al 26% del nostre estudi. En l'estudi català de Borrell(53), la prevalença d'MPOC greu és de 28% i la del molt greu de 4,9%, mentre que la prevalença greu en el nostre estudi del 26%.

En l'estudi ADEPOCLE, observen que les formes greus predominen en els fenotips aguditzadors, dada que coincideix amb els resultats del nostre estudi, on a més hem observat que els pacients aguditzadors tenen graus de dispnea més greus que els no-aguditzadors i també més anys d'evolució de la malaltia.

Creiem que la mostra del nostre estudi és representativa del que passa a la resta del nostre país.

L'ús d'oxigenoteràpia domiciliària (OCD) és de 20,5 %, xifra similar a la de l'estudi de J de Miguel al 2004(168), que reporta que el 27,6% dels MPOC que és controlat per especialistes en Pneumologia usa OCD en una proporció del 14%, entre pacients controlats a l'atenció primària. En l'estudi de Borrell, l'ús d'oxigenoteràpia és del 3,2%(53). A més, en el nostre estudi, l'ús d'OCD és més gran entre pacients aguditzadors que entre controls, una altra dada que ens confirma que els pacients aguditzadors són més greus que els no-aguditzadors.

Les comorbiditats de la MPOC del nostre estudi difereixen de les d'altres estudis publicats, com ara les de Mario Cazzola al 2010(169) a Itàlia; aquest estudi compara les prevalences de diverses malalties en pacients MPOC amb les de la població general italiana (**taula 37**), l'estudi de García Olmos al 2013 –que analitza les comorbiditats de pacients MPOC en l'àmbit de l'atenció primària(170)–, l'estudi de Villar Álvarez al 2009 –que estudia la prevalença d'insuficiència cardíaca i MPOC(171)– o l'estudi canari CCECAN al 2017 –que analitza la comorbiditat cardiovascular en pacients MPOC (també **taula 37**).

Podem dir que la prevalença d'HTA en pacients MPOC del nostre estudi és inferior que en l'estudi canari, però similar a la de l'estudi dut a terme a l'atenció primària. La prevalença de DM és similar a la de l'estudi fet a l'atenció primària, on van comprovar que aquesta prevalença augmentava amb la gravetat de la MPOC (OR 1,5), i també és comparable a la prevalença de l'estudi italià i a la prevalença de DM de la població espanyola.

La prevalença d'insuficiència cardíaca és una mica superior a la de la població general espanyola, però és menor que la prevalença descrita en l'estudi de Villar Álvarez, on a més comenten que la prevalença d'MPOC entres els pacients amb insuficiència cardíaca

crònica (ICC) oscil·la entre el 20-30% i que hi ha un 10% d'MPOC entre pacients hospitalitzats per ICC.

Un altre estudi de comorbiditat en la MPOC realitzat a Madrid per J. De Miguel(172) comenta que el risc de desenvolupar insuficiència cardíaca entre pacients MPOC és 4,5 vegades superior que en pacients sense MPOC.

Taula 37 Prevalença de comorbiditats en els pacients MPOC del nostre estudi

Comparació de prevalences amb altres estudis

	Estudi italià 2010 (%)	Estudi canari CCECAN (%)	Estudi comorbiditat MPOC 2008 (%)	Estudi García Olmos 2013 (%)	Prevalença en el nostre estudi (%)	Prevalença població general espanyola Estudi di@bet
Arrítmia	15,9			15		
IAM	7,9					
Depressió	41,6		25		15,6	
Diabetis	18	39	16,9	20	22,4	21,7 (entre pacients de 65-75 anys)
HTA		72		52	56,6	39,9
Dislipèmia		73		34	49,2	26,6
Obesitat		41		25	25,11	
Deteriorament cognitiu				18	0,3	
SAHS		30			12,9	
Insuficiència cardíaca			4-5 vegades superior		9,8	7-8
Cardiopatia isquèmica	13,6	16			15,3	
Insuficiència renal					11,2	15,1

La prevalença de SAHS (síndrome d'apnees-hipopnees del son) és menor que en l'estudi canari i similar a la prevalença de SAHS en la població general; segons descriu Marta Marín-Otoa en el seu article al 2018(173), la prevalença de SAHS en homes és de 19% i de 15% en dones, i si la prevalença de la MPOC és de 10%, però en un 10-20% dels pacients coexisteix SAHS, la prevalença del solapament afectaria un 1-2% dels MPOC.

El deteriorament cognitiu és molt inferior al descriu Gómez de Caso en el seu estudi fet sobre població(174) general espanyola, que és del 18% i arriba al 45,3% en persones més grans de 85 anys.

La prevalença de depressió en els nostres MPOC és menor que la publicada en l'estudi italià i en el de comorbiditat de la MPOC de J de Miguel, qui manifesta en aquest article que fins al 50% de pacients MPOC presenta trastorns psicològics –incloent ansietat generalitzada en el 15% dels casos i depressió en el 25%– i que la presència de depressió és un factor predictor de mortalitat en MPOC greus.

La depressió i l'ansietat dels nostres pacients MPOC no difereixen gaire del que està publicat a la bibliografia: una malaltia crònica fa que el pacient hagi de seguir uns hàbits diferents als de la resta de persones no malaltes i, si la malaltia és respiratòria, encara més.

Els pacients amb dispnea poden tenir una vida limitada i adaptada a la seva capacitat respiratòria, això fa que habitualment no pugin seguir el ritme de vida de la resta de familiars o amics, cosa que justifica el seu estat d'ànim.

El percentatge de pacients controls o no-aguditzadors que ingressa en la **unitat de cures intensives** és més gran que entre pacients aguditzadors i els valors d'oxigen en la gasometria també són inferiors en aquest grup de pacients. Val a dir que la mitjana de dies d'estada a l'UCI entre els pacient aguditzadors és, però, més llarga que la de pacients casos.

Per interpretar aquestes dades, creiem que els pacients no-aguditzadors quan ingressen ho fan per insuficiència respiratòria aguda i estan més greus, motiu pel qual ingressen més a les UCI, mentre que els pacients aguditzadors ingressen per l'agudització de la seva MPOC, sense insuficiència respiratòria aguda associada, encara que s'estan més dies ingressats en la unitat de cures intensives.

En referència als **hàbits d'higiene bucal**, observem que la presència de càries és més freqüent entre pacients aguditzadors i que aquests es raspallen menys les dents que els pacients controls.

Els 2 grups de pacients, però, necessiten atenció odontològica. La bibliografia apunta que els pacients amb mala salut bucodental (elevat índex de placa dental i pèrdua òssia alveolar) tenen més risc de patir MPOC, que la malaltia periodontal és un factor de risc independent per al desenvolupament de la malaltia i que els pacients amb MPOC tenen més risc de desenvolupar malalties periodontals que els pacients no-MPOC(175). En una revisió d'assajos clínics i d'estudis observacionals al 2014(176), es va comprovar que els pacients MPOC amb exacerbacions freqüents –i que tenen el 25% de les dents– experimenten 1,8 vegades més de risc de tenir una exacerbació de la MPOC, i que l'estat d'higiene oral i les conductes sobre cura oral es van associar significativament amb la presència d'exacerbacions freqüents –amb un índex de placa oral >2% i amb un raspallat dental <1 cop/dia (OR 4,09).

En el nostre estudi, el 16,9% de pacients aguditzadors es raspallen les dents algun cop/setmana, en front del 6% dels controls (OR 2,4).

Els nostres resultats concorden doncs amb els dels estudis publicats: la mala higiene oral es converteix en un factor de risc per a les exacerbacions de la MPOC.

També és interessant la dada que mostra que els pacients aguditzadors han estat en **contacte amb fums, gasos i vapors** amb percentatge superior que els controls. Aquesta dada ja és coneguda en la bibliografia, com explica una revisió al 2007(177), on es comenta que hi ha nombrosos estudis poblacionals que indiquen que un 15% de casos d'MPOC es deu a l'exposició a fums, vapors, pols i gasos nocius en el lloc de treball.

El personal de determinades indústries com ara tèxtils, plàstiques, de gomes o paper, ramaderia, mineria i construcció té un risc augmentat de patir MPOC per l'exposició a

substàncies en el seu lloc de treball. A més, altres estudis experimentals en animals demostren que l'exposició a determinats agents com ara cadmi, carbó o sílice s'ha associat amb el desenvolupament de la MPOC.

En el nostre estudi, hem trobat diferències quasi significatives en l'exposició a la pols entre pacients aguditzadors i no-aguditzadors, però no hi ha hagut diferències entre ells pel que fa al contacte amb altres substàncies; potser aquestes diferències haguessin estat més grans amb una mostra superior de pacients.

La prevalença de vacunació antigripal dels nostres pacients és del 61%, similar al 62% de l'estudi de Garrastazu al 2016(178), i la prevalença de vacunació antipneumocòccica és del 60,7% (58,3% de la 23V i 2,4% de la 13V), superior a la d'altres estudis consultats, com ara el dut a terme en l'atenció primària al 2016, on aquesta prevalença de vacunació antipneumocòccica va ser del 27,15% (80 % de la 23 V i 7,3% de la 13 V)(179). Similars, encara que considerades subòptimes, a les prevalences de l'estudi Neumosur(180) del 45% per a la vacunació antigripal i del 62% per a l'antipneumocòccica. La nostra opinió sosté que hem d'insistir, sobretot des de les consultes d'atenció primària, que els pacients MPOC es vacunin tant de la grip com del pneumococ, per evitar que empitjori el seu pronòstic amb infeccions que són prevenibles.

Una altra dada important per discutir és la **polimedicació**. Els nostres pacients MPOC es prenen **una mitjana de 6 fàrmacs/dia**; segons la bibliografia, es considera **polimedicació** quan el consum de fàrmacs és superior o igual a 4 fàrmacs/dia per pacient. En un estudi realitzat al 2017 sobre prevalença de consum de fàrmacs a Espanya, es va objectivar que aquesta prevalença de polimedicació era del 32%(181). La prevalença de polimedicació en el nostre estudi és del 66%, per tant podem dir que els nostres pacients MPOC tenen una prevalença molt alta de polimedicació.

La nostra obligació com a col·lectiu mèdic és racionalitzar l'ús de fàrmacs, usar els que recomanen les guies –a dosis òptimes i amb pautes adequades–, supervisar l'adherència als tractaments, assegurar-nos de la correcta comprensió de la presa de fàrmacs, ensenyar el correcte funcionament dels dispositius inhaladors de fàrmacs, comprovar que els pacients han entès les tècniques i estar atents als possibles efectes adversos.

Pel que fa a l'**adherència al tractament inhalat**, és sabut que una pobra adherència al tractament s'associa amb una major mortalitat, exacerbacions freqüents, control deficient i majors costos socioeconòmics, tant en l'asma com en la MPOC(182). En un estudi descriptiu realitzat a Astúries en una consulta d'infermeria amb 60 pacients MPOC, el 55% dels pacients realitzava una tècnica incorrecta, l'adherència va ser considerada bona en el 50% dels pacients, però el 58% incomplien el tractament(183). El 20% de pacients aguditzadors del nostre estudi tenen un incompliment inconscient, superior al dels pacients aguditzadors, dada que concorda amb el que descriu la bibliografia en referència amb l'adhesió al tractament inhalador i les exacerbacions freqüents.

Els pacients MPOC del nostre estudi no tenen una bona adherència **a la dieta mediterrània**, el consum de peix és d'1 ració/setmana –la de peix blau no arriba a 1 ració/setmana– i el de lactis és de 8-9/setmana. La piràmide nutricional, que representa la freqüència amb què s'han de consumir els diferents grups d'aliments, recomana que els lactis es consumeixin diàriament en una quantitat de 2-3 racions/dia, fet que suma 21 racions/setmana, i que les racions de peix siguin de 3-4 racions/setmana(184). Amb aquestes dades concloem que el consum de peix i lactis –que a més són fonts de vitamina D– són insuficients entre els nostres pacients MPOC.

Segons una avaluació de la nutrició dels pacients MPOC feta per Díez Piña al 2018(185), l'afectació de l'estat nutricional és una comorbiditat que té lloc entre el 10-45% de pacients MPOC i pot arribar a ser del 60% entre pacients amb MPOC moderada-greu.

Els pacients amb MPOC tenen un desgast energètic basal augmentat: s'estima que és un 15-20% més gran de l'esperat(186); per tant, si no s'equilibren les entrades i sortides energètiques, augmenta el risc de desnutrició.

La pèrdua de pes i la desnutrició estan associades a un pitjor pronòstic de la malaltia, independentment de la gravetat de la MPOC, i també a un major risc de mortalitat. La malnutrició augmenta amb l'edat i els pacients amb 80 anys o més tenen una prevalença de malnutrició 5 vegades superior a la dels pacients amb 50 anys.

Els pacients del nostre estudi són pacients amb una mitjana d'edat >70 anys i amb una gravetat de la MPOC mitjana moderada, per la qual cosa el grau de desnutrició –segons la bibliografia– ha de ser alt; hem constatat que els pacients no consumeixen les racions d'aliments recomanats per la piràmide nutricional i que l'adherència a la dieta mediterrània no és òptima.

Díez Piña (187) comenta en el seu treball que hi ha una correlació directa entre l'IMC i la supervivència a la MPOC: 21 kg/m² és el punt de tall per sota del qual s'ha observat augment de mortalitat; nosaltres hem observat que els nostres pacients MPOC amb IMC <21 tenen nivells de vitamina D mitjans més baixos i estan més greus que els pacients MPOC amb IMC >21. En el nostre estudi l'IMC <21 està relacionat amb l'edat més jove dels pacients, el sexe femení, la gravetat de la MPOC i els nivells de vitamina D. Tot i així, la bibliografia comenta que la determinació de l'IMC subestima els pacients en risc nutricional, ja que caldrien paràmetres més específics –que nosaltres no hem estudiat– com ara: la pèrdua de pes en el temps i l'estimació de la massa lliure de greix (MLG), paràmetre indirecte per valorar la reducció de massa muscular, considerat un factor de risc independent de morbimortalitat.

D'altra banda, l'obesitat o el sobrepès també es poden veure entre pacients MPOC, com ho demostra el nostre estudi; pot ser degut a una dieta no adequada, un baix nivell

d'activitat física i determinats tractaments com ara corticoides. L'obesitat implica un augment de greix que substitueix la massa muscular i dóna lloc al que s'anomena "obesitat sarcopènica" –amb un augment del risc d'hipoventilació– i a un augment de la prevalença de deficiència de vitamina D per manca de disponibilitat d'aquesta vitamina.

Els pacients MPOC han de mantenir un estat nutricional adequat, perquè la desnutrició és responsable de canvis musculars, sobretot en el diafragma, fet que altera la mecànica ventilatòria.

Per tots aquests motius, és necessari que els professionals que tenen cura dels malalts MPOC facin un esforç perquè aquests pacients mantinguin una dieta equilibrada i un bon estat nutricional.

La dieta del pacient MPOC ha de ser rica en proteïnes, hidrats de carboni, fruites i verdures que continguin vitamines A, C, E i D, àcids grassos poliinsaturats omega-3 (PUFA) i fibra(188); ha de ser hiperproteica i hipercalòrica per poder mantenir la massa muscular, juntament amb programes adequats de fisioteràpia –tant funcional com respiratòria.

El dèficit de vitamines A, C i E és freqüent en pacients MPOC i aquesta carència en pacients amb alteracions del metabolisme oxidatiu s'associa amb una caiguda més important de l'FEV1 durant la malaltia(186). Aquestes vitamines hi són en molts aliments, per això una dieta variada és suficient per assegurar les quantitats necessàries de la majoria de les vitamines, tret de la vitamina D, que en la majoria dels casos requereix una suplementació per mantenir els nivells plasmàtics adequats.

El dèficit de vitamina D també és molt freqüent i s'estima que el 60% de pacients la presenten, tal com ho demostra el nostre estudi. Aquest percentatge és més gran entre els subgrups de pacients amb la malaltia més greu.

La nostra opinió indica que el cribratge dels nivells de vitamina D ha de fer-se de forma sistemàtica en tots els pacients MPOC, sobretot entre pacients d'edats avançades i amb més gravetat de la seva malaltia; encara que no hi ha estudis que demostrin que la suplementació de vitamina D disminueix les infeccions respiratòries, queda clar en el nostre estudi que els pacients MPOC presenten insuficiència de vitamina D i que no segueixen una dieta adequada que asseguri uns bons nivells de nutrients i, en concret, de vitamina D.

6.2.2 Discussió dels factors de risc de deficiència, insuficiència i hipovitaminosi D en pacients MPOC

Els grups de pacients amb risc de deficiència de vitamina D descrits en la bibliografia de forma tradicional són les dones embarassades, els nens, els ancians, les persones institucionalitzades, els immigrants orientals i les persones de raça amb pell fosca o negra. No hi apareixen pacients amb MPOC.

La principal font de vitamina D prové de la llum solar, com ja s'ha comentat anteriorment(189), per tant les persones amb poca exposició solar com ara avis o persones d'edat avançada –com les del nostre estudi–, que a més presenten una MPOC que els provoca dispnea –que no ajuda que surtin al carrer– tenen limitada la producció cutània de vitamina D i cal afegir la disminució de la seva síntesi cutània(190) secundària a l'edat(124). Tot això fa, que la nostra població estudiada siguin persones de risc de patir deficiència de vitamina D, pels factors descrits anteriorment, als quals cal afegir també la dieta poc variada i menys rica amb vitamina D –a banda d'altres nutrients essencials que no han estat motiu d'estudi en el nostre treball.

Els nostres pacients MPOC tenen nivells mitjans de glicèmia elevats, en el rang de la diabetis *mellitus* (DM), i de glicèmia basal alterada. És coneguda en la bibliografia la relació

entre la DM II i els nivells baixos de vitamina D, encara que hi ha pocs assajos clínics que demostrin que la correcció de deficiència o insuficiència de la vitamina D previngui la DM. Hi ha evidència suficient, però, que demostra que la vitamina D és necessària per secretar insulina i per reduir els increments anormals que tenen lloc en la resistència insulínica en humans, en estudis experimentals(190). Per tant, ser MPOC, ancià i tenir nivells alts de glicèmia són factors de risc de deficiència de vitamina D i ho hem de tenir en compte a l'hora de fer la valoració general d'aquests pacients.

Un estudi de Regne Unit al 2018 realitzat per Jolliffe(191) avalua la prevalença i els factors de risc de deficiència de vitamina D en pacients MPOC i conclou que la deficiència de vitamina D està present en la majoria de pacients MPOC i que les baixes concentracions en sèrum de vitamina D s'associen de forma independent amb: l'increment d'IMC, el baix nivell estudis, la manca de suplementació de vitamina D, la selecció de pacients a l'hivern i a la tardor, i la manca de vacances recents amb exposició solar.

La concentració plasmàtica de 25OH-vitamina D està correlacionada positivament amb el percentatge d'FEV1 i amb la FVC, però no amb altres mesures de gravetat de la MPOC avaluades.

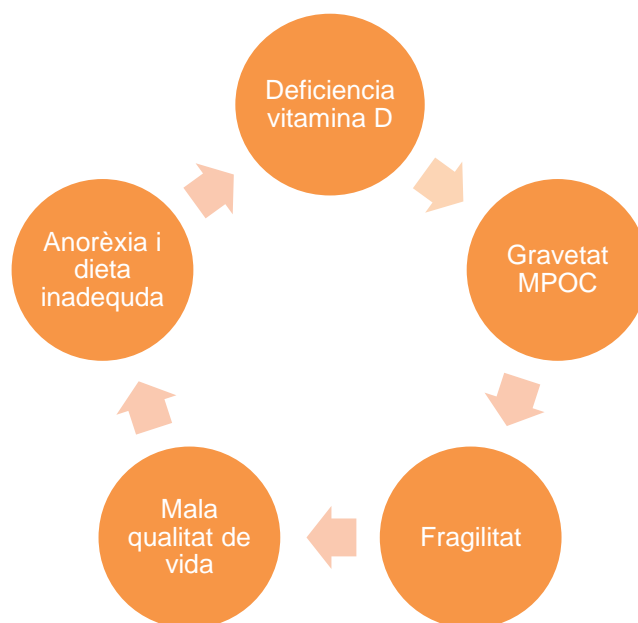
El nostre estudi coincideix amb els estudis que comenten que la gravetat de la MPOC és un factor de risc per a la deficiència de vitamina D en aquests pacients; així, hem pogut comprovar que els pacients amb deficiència de vitamina D reben més tractament amb oxigen domiciliari, tenen més dispnea, usen més tractament inhalador, la seva malaltia és més llarga en el temps i estan més greus segons l'FEV1.

Uns dels últims estudis de Burkes *et al* 2020, publicat a la revista Chest, conclou que la deficiència de vitamina D s'associa amb una pitjor funció pulmonar amb majors probabilitats d'exacerbacions i que per cada 10 ng/ml de disminució de vitamina D disminueix 1,04% la

funció pulmonar i l'OR d'exacerbacions augmenta 1,11, durant l'any previ a la inclusió en l'estudi(192).

Els altres factors de risc associats a deficiència de vitamina D en pacients MPOC del nostre estudi són congruents, i a la vegada secundaris, a la gravetat de la malaltia –segons el nostre parer– com per exemple la fragilitat. La fragilitat és un factor de risc de deficiència de vitamina D i s'explicaria pel cercle viciós: gravetat – dispnea amb immobilitat – poca exposició solar i exercici fora del domicili. Això aniria lligat a una pitjor qualitat de vida, fet que pot provocar un ànim deprimat amb anorèxia, la qual cosa tancaria el cercle d'ingesta inadequada i dèficit de nutrients i vitamina D (**figura 13**).

Un estudi de Maes *et al*/2019(71), que avalua si el tractament amb vitamina D és una utopia o una estratègia per disminuir les exacerbacions en malalties respiratòries, comenta que els pacients amb MPOC tenen risc de deficiència de vitamina D per diverses raons: dieta desequilibrada, poca activitat a l'aire lliure, poca exposició solar, capacitat de síntesi cutània de vitamina D disminuïda –per envelliment precoç de la pell a causa del tabac– i catabolisme augmentat de la vitamina D degut als glucocorticoides. També comenta que són diversos els estudis que relacionen els nivells de vitamina D amb la funció pulmonar (FEV1 i FVC) i conclou que encara no es coneix la dosi necessària per realitzar tractaments que disminueixin les exacerbacions.

Figura 13. Cercle de factors de risc de deficiència de vitamina D en pacients MPOC

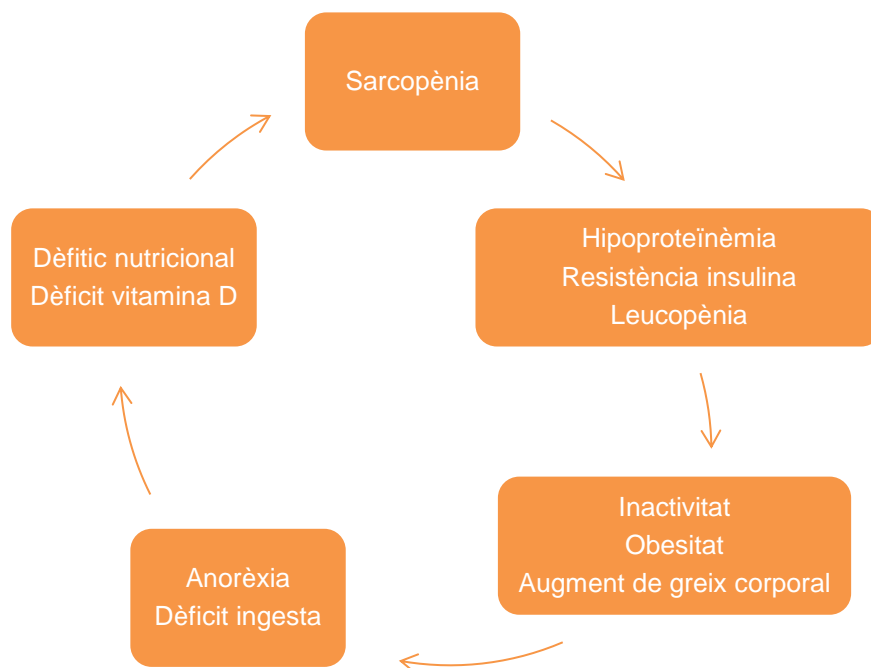
Font pròpia

La higiene oral és un dels altres factors de risc de deficiència de vitamina D en pacients MPOC del nostre estudi. Aquesta dada coincideix amb els resultats d'altres estudis i ja ha estat comentada anteriorment.

La leucopènia i els nivells baixos d'albumina, que es mostren com a factors de risc de deficiència de vitamina D en el nostre estudi, formarien part, segons la nostra opinió, d'un altre cercle viciós com el de la sarcopènia-desnutrició-immobilitat (**figura 14**).

L'estudi d'Ortiz *et al* 2015(193) conclou que els factors sociodemogràfics associats a la malnutrició en el moment d'ingrés en un grup de pacients institucionalitzats van ser l'edat >80 anys i el sexe masculí, i que existia correlació amb la hipoalbuminèmia, la hipoproteïnèmia i l'IMC entre 21-23.

Figura 14. Cercle sarcopènia-hipoproteïnèmia-immobilitat-dèficit nutricional



Font pròpia

La sarcopènia és una síndrome que es caracteritza per una pèrdua gradual i generalitzada de massa muscular i força, amb un risc augmentat de discapacitat física, qualitat de vida deficient i mortalitat(194). La fragilitat i la sarcopènia se superposen i la majoria de persones d'edat avançada, com la nostra població, són sarcopèniques i fràgils. En pacients sarcopènics s'ha descrit una major resistència a la insulina perquè la insulina perd la capacitat de síntesi proteica en les fibres musculars del pacient ancià.

L'obesitat, per altra banda, provoca immunosupressió i els desordres alimentaris provoquen leucopènia, limfocitosi relativa, disminució de resposta al test d'hipersensibilitat retardada i patró alterat de la secreció de citocines(195).

Amb l'envelliment hi ha pèrdua del gust, trastorns de la deglució i hiperclorhídria; amb tot plegat es produeix una menor absorció dels nutrients, inclosa la vitamina D, i una disminució de la quantitat d'aliments ingerits(196).

Aquestes dades descrites en la bibliografia coincideixen amb els resultats del nostre estudi: els pacients són malalts greus MPOC on, com diu la bibliografia, els nivells de vitamina D es correlaciona positivament amb el percentatge d'FEV1; són pacients envellits, fràgils i probablement amb sarcopènia i sobrepès, amb nivells alts de glicèmia, amb limfopènia i hipoproteïnèmia, segueixen una dieta deficitària i inadequada, tenen una mala higiene oral relacionada amb l'augment de les aguditzacions de la MPOC, han estat reclutats durant l'hivern i la tardor –que és quan tenen lloc les sobreinfeccions respiratòries i quan els nivells plasmàtics de vitamina D són més baixos–; tots aquests factors són els relacionats amb la insuficiència i deficiència de vitamina D, trobats en el nostre estudi, i que no difereixen dels factors de risc de deficiència de vitamina D descrits en la bibliografia.

La particularitat del nostre estudi rau en el fet que es tracta de pacients amb una malaltia pulmonar obstructiva crònica, on hem pogut descriure els factors de risc de deficiència de vitamina D associats a la malaltia.

Entre aquests factors de risc d'insuficiència de vitamina D també trobem que els pacients MPOC homes tenen més insuficiència de vitamina D que les dones; això no concorda amb la majoria dels estudis, on la prevalença és més gran entres dones o similar en ambdós sexes(196). Potser en el nostre cas, pot ser degut al fet que el percentatge d'homes de l'estudi és més gran que el de dones; caldria, doncs, un nombre més elevat de pacients del sexe femení per confirmar aquest resultat.

El menor percentatge de gammaglobulines en pacients amb insuficiència de vitamina D pot ser interpretat de la mateixa manera que la leucopènia i, segons la nostra opinió, probablement estigui relacionat amb la sarcopènia.

6.2.3. Discussió dels factors de risc del fenotip aguditzador

Els factors de risc del fenotip aguditzador de la MPOC, segons la bibliografia, són(64): edat avançada, gravetat de la MPOC (major dispnea basal, baix FEV1, baixa PO₂), història d'exacerbacions prèvies i comorbiditats extrapulmonars (cardiovasculars, ansietat-depressió, miopatia i malaltia per reflux).

Els factors de risc del fenotip aguditzador trobats en el nostre estudi concorden amb els de la bibliografia en:

- La gravetat de la MPOC (anys de diagnòstic de la MPOC, ús d'oxigenoteràpia, grau de dispnea, FEV1, major ús d'inhaladors).
- La història d'exacerbacions prèvies (nombre d'exacerbacions durant l'any previ, nombre d'ingressos hospitalaris durant l'últim any).
- Les comorbiditats (cardiopatia isquèmica, depressió, bronquièctasi, insuficiència cardíaca).
- Els síntomes de sobreinfecció respiratòria, que s'entén que formen part de la definició d'infecció respiratòria de vies baixes, com ara: augment de la tos, expectoració i expectoració purulenta, presa d'antibiòtics durant l'agudització –que també és coherent amb la definició de pacient aguditzador–, així com presa d'antibiòtic durant els últims 6 mesos.
- El contacte amb gasos, vapors i fums ja que, segons els articles publicats i estudis realitzats, se sap que la patogènia de la MPOC està relacionada amb una resposta inflamatòria crònica de les vies respiratòries cròniques davant determinades partícules i gasos nocius; s'han trobat diversos factors que contribueixen al desenvolupament de la malaltia o al desencadenament d'aguditzacions en pacients que ja tenien la malaltia MPOC(197). El nostre estudi, com a novetat, ofereix que l'antecedent de contacte amb gasos entre pacients MPOC amb fenotip aguditzador és superior que en MPOC no-aguditzadors.

Als factors clàssics ja coneguts podem afegir els que hem estimat en el nostre estudi, com ara:

1. El grau de dependència segons el Barthel, i que és possible que es tracti més d'una conseqüència que no pas d'una causa –segons el nostre parer–, ja que els pacients aguditzadors estan més greus que els no-aguditzadors i amb cada agudització es deteriora més la seva capacitat pulmonar; la gravetat s'associa a major dependència per a totes les activitats bàsiques de la vida diària i també a fragilitat, com es pot veure representat en la figura 13.
2. Els pacients aguditzadors tenen nivells més baixos de proteïnes; això ho podríem exposar sobre la base que una major dependència i gravetat pot influir en una pitjor ingesta alimentària –tot i que no hem estudiat en profunditat les quantitats de consum proteic dels pacients en el nostre estudi– o potser en un major grau de sarcopènia –que tampoc hem valorat directament, però que sí ho han fet altres estudis–; aquests altres estudis assenyalen que la desnutrició està relacionada fonamentalment amb la pèrdua de massa magra, que pot aparèixer en els estadis avançats de la MPOC i que està associada a un pitjor pronòstic, independentment de l'FEV1(198). Tot aquest grup d'esdeveniments encadenats estaria relacionat amb les dificultats que refereixen els pacients aguditzadors del nostre estudi a l'hora de fer les seves activitats quotidianes. Els nivells baixos de proteïnes i d'immunoglobulines també són un factor de risc de deficiència de vitamina D en pacients MPOC, com ja s'ha apuntat anteriorment i s'ha representat en les figures 13 i 14. Aquesta coincidència podria explicar-se perquè els pacients aguditzadors estan més greus, més fràgils, més dependents i probablement més desnodrits, tot i que no hem pogut demostrar que la deficiència de vitamina D es comporti com a factor de risc del fenotip aguditzador en la mostra de pacients participants del nostre estudi.
3. La mala higiene oral ja està associada a les exacerbacions de la MPOC en la bibliografia, però no ha estat descrita com a factor de risc del fenotip aguditzador fins ara.

Amb el nostre estudi corroborem els factors de risc clàssics associats al fenotip aguditzador i n'afegim de nous com ara: el grau de dependència, els nivells baixos de proteïnes –entesos com a indicadors de nutrició inadequada i/o de sarcopènia– i les dificultats per fer les activitats quotidianes, relacionades amb la dependència i també amb l'estat nutricional i la mala higiene oral.

6.2.4 Discussió dels factors de risc de deficiència i insuficiència de vitamina D i fenotip aguditzador

Són molts els estudis que relacionen els nivells de vitamina D amb les exacerbacions de la MPOC; una revisió de Ferrari al 2018(199) comenta la disparitat de resultats dels diversos estudis publicats fins al moment.

Un estudi retrospectiu de Malinovski al 2014(200) afirma que els nivells baixos de vitamina D estan associats a hospitalitzacions degudes a exacerbacions de la MPOC.

Per altra banda, la revisió de Ferrari comenta que els nivells de vitamina D en sang poden no representar els valors reals de vitamina D, ja que la vitamina D lliure va unida a la seva proteïna transportadora (VBPD) i, a més, presenta 120 polimorfismes genètics, motiu pel qual els resultats dels estudis s'han d'interpretar amb cura.

Dels 3 assajos clínics avaluats a la metanàlisi de 2018, que són el "gold standard" per establir relacions causals, Martineau *et al* van trobar una disminució estadísticament significativa de les exacerbacions en pacients que presentaven un dèficit de vitamina D de base, després de suplementar-los amb diverses dosis de vitamina D durant diversos períodes de temps.

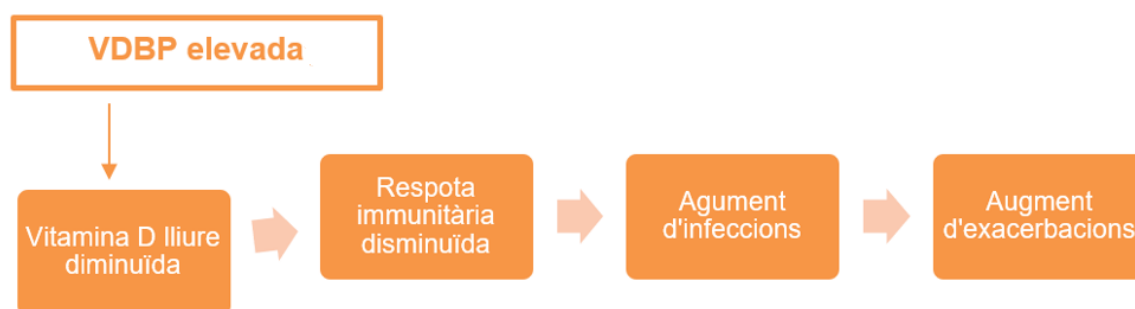
En un altre assaig de Rafiq al 2017(201), on les exacerbacions van ser avaluades de forma secundària, no es van trobar diferències entre pacients suplementats i no-suplementats, tot i que es van excloure de l'estudi els pacients aguditzadors i els que presentaven deficiència greu de vitamina D basal.

Els autors de la metanàlisi(199)argumenten la relació entre nivells baixos de vitamina D i exacerbacions de la MPOC de la següent manera: els nivells baixos de vitamina D en sang estan associats amb una resposta immunitària disminuïda i, consegüentment, amb un augment de les infeccions (**figura 15**).

Els nivells lliure de vitamina depenen dels nivells de la seva proteïna transportadora (VDBP), per la qual cosa altes concentracions de VDBP signifiquen nivells baixos de vitamina D lliures, amb el conseqüent augment de les exacerbacions de la MPOC.

Per tant, hi ha controvèrsia entre les diferents metanàlisis i els estudis realitzats i publicats en la bibliografia, fins al moment, sobre la relació existent entre els nivells de vitamina D i les exacerbacions de la MPOC.

Figura 15. Relació entre nivells baixos de vitamina D i exacerbacions de la MPOC



Font pròpia adaptada a partir de: Respiratory Medicine 139 (2018)

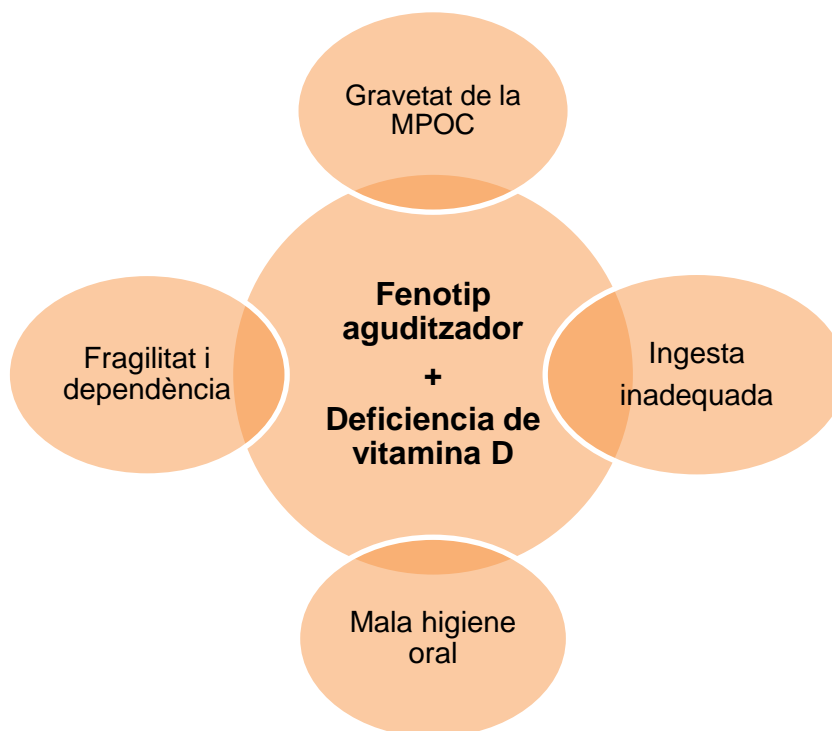
En el nostre estudi, hem constatat que els pacients MPOC aguditzadors no presenten nivells més baixos de vitamina D en sang que els pacients no-aguditzadors, tot i que la mitjana de vitamina D d'ambdós grups està en nivells del rang d'insuficiència; per tant, podem **concloure que els pacients MPOC aguditzadors i no-aguditzadors presenten insuficiència de vitamina D, però que ni la insuficiència ni la deficiència de vitamina D són factors de risc del fenotip aguditzador.**

Hem de tenir en compte, però, que en el nostre estudi hem avaluat els nivells de vitamina D en plasma i no hem avaluat els valors de VDBP –que potser no és el millor marcador per

conèixer l'estat nutricional de la vitamina D–; desconeixem, doncs, la relació que hi pugui haver entre els nivells de VDBP i les exacerbacions respiratòries en pacients aguditzadors.

Molts dels factors de risc del fenotip aguditzador del nostre estudi coincideixen amb els de deficiència de vitamina D entre pacients MPOC; quan hem associat les 2 característiques: fenotip aguditzador amb deficiència de vitamina D, hem comprovat novament que: els anys d'evolució de la malaltia –que indiquen gravetat– i els baixos nivells de proteïnes sumats a una baixa adherència a la dieta mediterrània –que ens corrobora una ingesta deficitària– juntament amb el nombre de comorbiditats associades a la MPOC –que seria un altre indicador de gravetat– i el risc d'exacerbar-se amb una mala higiene oral, tancarien el cercle de deficiència de vitamina D i d'agudització de la MPOC (**figura 16**).

Figura 16. Factors de risc comuns de deficiència de vitamina D i fenotip aguditzador



Font pròpia

6.2.5 Discussió sobre gravetat, fenotip i nivells de vitamina D

Hi ha diversos estudis publicats i revisions sistemàtiques que demostren l'associació entre els nivells de vitamina D i la gravetat de la MPOC, mesurada amb l'FEV1(202). Els nostres resultats mostren que per cada punt d'augment de l'FEV1, els valors de vitamina D augmenten 0,114 ng/dl.

La revisió de Zhu al 2015(203) suggereix que la deficiència de vitamina D està associada a la gravetat de la MPOC, encara que no queda clar que això sigui una causa o una conseqüència de la pròpia malaltia. D'aquesta revisió es conclou que la suplementació amb vitamina D disminueix les exacerbacions de la MPOC, sobretot en pacients que presenten nivells de vitamina D sèrica <20 ng/ml, i aquesta intervenció millora la força dels músculs inspiratoris i l'absorció màxima d'oxigen de pacients amb MPOC greu. Els nostres pacients greus presenten una mitjana de vitamina D de 17 ng/ml per la qual cosa, segons aquest

estudi, estaria indicat suplementar-los amb vitamina D per reduir el nombre d'exacerbacions de la MPOC.

Al 2016 una revisió de Zhu Min(204) avalua l'associació entre vitamina D, risc d'MPOC, gravetat i exacerbació. Comenten en l'estudi que la majoria de pacients MPOC són pacients d'edat avançada i que la prevalença de deficiència de vitamina D en gent gran és elevada a causa de factors diversos com ara: l'envelliment cutani, la poca activitat a l'aire lliure, una dieta inadequada, una absorció intestinal disminuïda i una disminució de la hidroxilació de la vitamina D a nivells hepàtic i renal. Des del punt de vista biològic, la deficiència de vitamina D té un efecte sobre el múscul llis de les vies respiratòries, ja que regula l'expressió de gens relacionats amb la proliferació cel·lular, la resposta als glucocorticoides i la contracció d'aquest múscul llis; la deficiència de vitamina D contribueix a remodelar el múscul llis de les vies respiratòries i del teixit pulmonar, a induir la proliferació de fibroblasts i a promoure la síntesi de col·lagen. La vitamina D també juga un paper important a nivell ossi, ja que intervé en la debilitat muscular i en la pèrdua de funció pulmonar secundària.

La metanàlisi indica que els nivells de vitamina D s'associen de forma inversa amb la gravetat de la MPOC i que els pacients amb deficiència de vitamina D tenen més propensió a ser MPOC greus. Així, aquests pacients tenen pitjor funció pulmonar, pitjor estat nutricional, malalties cardiovasculars associades, fractures costals, alteracions psicològiques i pitjor qualitat de vida. També s'estan més temps a l'interior de les cases, tenen una història més llarga de tabaquisme, presenten anorèxia i prenen glucocorticoides orals que, alhora, ajuden a disminuir els nivells de vitamina D. En conclusió, la deficiència de vitamina D contribueix a tenir una MPOC greu, fet que augmenta la inflamació, disminueix la funció pulmonar i permet la infecció microbiana.

Els nostres resultats conclouen –i coincideixen amb el de Zhu Min– que els pacients greus, tant aguditzadors com no-aguditzadors, tenen nivells més baixos de vitamina D que els pacients no greus.

Una altra de les troballes que suggereix la metanàlisi és que els pacients MPOC aguditzadors tenen nivells més baixos de vitamina D que els pacients no-aguditzadors, encara que no de forma significativa i controvertida, com també ho comparteix Puhan al 2014(205) i Lehouck al 2012(206) en el seu assaig clínic, on va trobar resultats inconsistents sobre la suplementació amb vitamina D per reduir el nombre d'exacerbacions en pacients MPOC amb deficiència de vitamina D.

Nosaltres concloem que la prevalença de deficiència de vitamina D és més alta en pacients aguditzadors greus que en pacients no-aguditzadors greus. És en aquest cas, o sigui en pacients MPOC greus, on la vitamina D es comportaria com un factor de risc del fenotip aguditzador.

El nostres pacients greus prenen glucocorticoides orals, que –tal com referencia la bibliografia– ajuden a disminuir els nivells de vitamina D, estan en tractament amb triple teràpia inhalada i oxigen, i tenen deficiència de vitamina D; per tant, tenen tots els factors de risc de deficiència de vitamina D com una MPOC de llarga evolució, fragilitat associada, mala qualitat de vida, mala higiene oral, hipoproteïnèmia i nivells baixos d'albúmina, fet que suggereix que no segueixen una dieta adequada, probablement per diversos motius com ara: anorèxia, dependència d'altres persones o viure sols. Tenen també nivells alts de glicèmia en rang de diabetis, que –com apunta la bibliografia publicada– està associada a nivells baixos de vitamina D, tenen leucopènia i limfopènia cosa que fa pensar que poden tenir una immunosupressió associada.

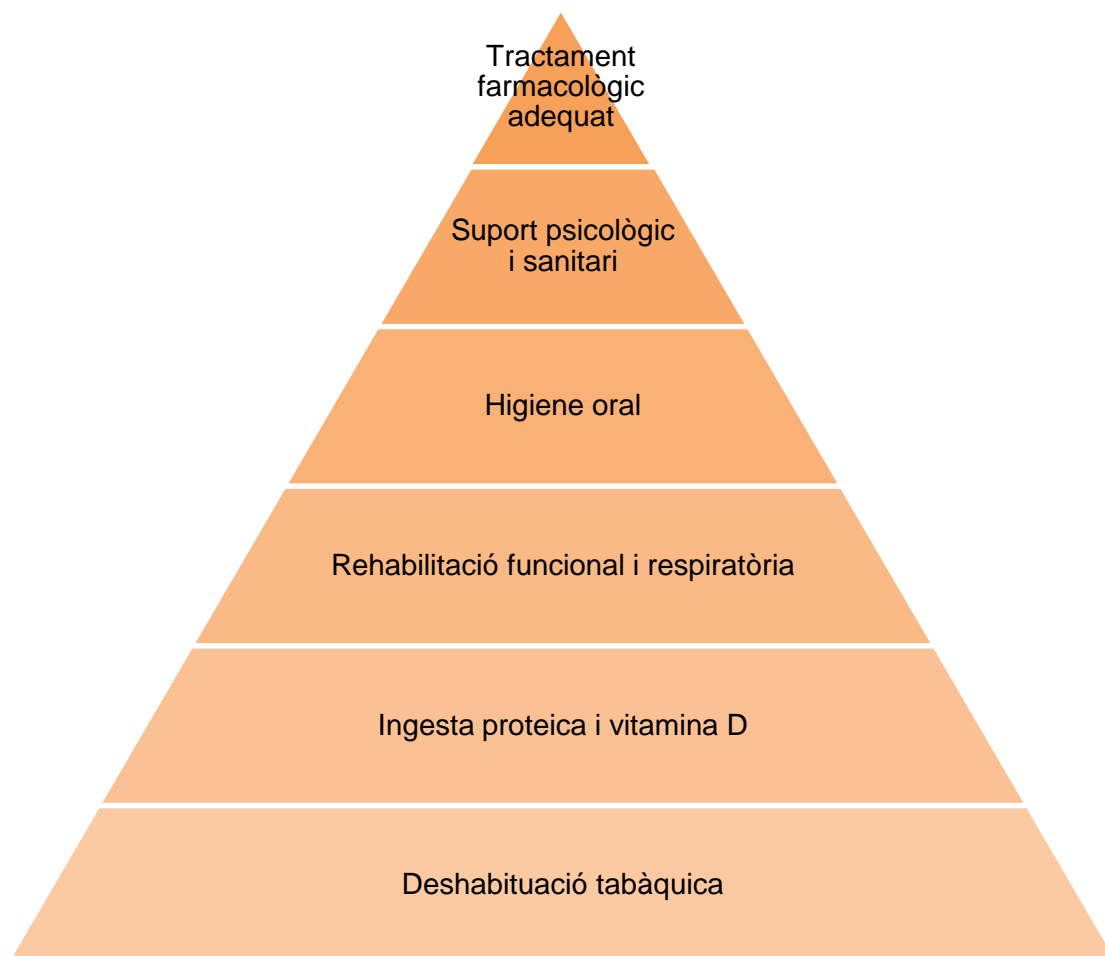
La nostra troballa estrella, doncs, és que la deficiència de vitamina D és un factor de risc del fenotip aguditzador entre pacients MPOC greus.

6.2.6 Discussió sobre factors de risc independents del fenotip aguditzador i deficiència de vitamina D en pacients MPOC

Hem comprovat en el nostre estudi que l'oxigenoteràpia és un factor independent del fenotip aguditzador i que augmenta en 8,7% el risc d'aquesta condició; les guies sobre MPOC publicades comenten que els pacients que hagin necessitat oxigenoteràpia durant l'exacerbació prèvia, s'han de reavaluar per valorar la indicació d'oxigenoteràpia domiciliària(68).

Aquesta dada és prou important per tenir-la en compte, ja que l'oxigenoteràpia és un tractament per a les fases greus o avançades de la malaltia, a la qual s'hauria d'evitar arribar si podem modificar l'evolució dels pacients, modificant els factors de risc de la malaltia:

- Els anys d'evolució de la MPOC no es poden variar, però sí que es poden fer intervencions per millorar el pronòstic i minvar les complicacions.
- El mateix podem afirmar envers els factors de risc independents de deficiència de vitamina D en pacients MPOC. La gravetat de la malaltia i la fragilitat augmenten el risc de deficiència de vitamina i hem d'intervenir per millorar el pronòstic dels nostres pacients.
- Arran de tots els resultats obtinguts en el nostre estudi, creiem que s'han d'incloure en el protocol de seguiment de pacients MPOC, en general, i dels MPOC amb fenotip aguditzador, en particular, les intervencions següents (**figura 17**):

Figura 17. Intervencions sobre els pacients MPOC i MPOC amb fenotip aguditzador

Font pròpia

Així, la deshabitució tabàquica la posem en la base de la piràmide perquè entenem que de moment és l'única intervenció que evita la progressió de la malaltia. La ingesta proteica és necessària per mantenir una musculatura corporal i respiratòria en bones condicions, i evitar la sarcopènia que durà a la fragilitat i aquesta a la dependència, secundàriament a una pitjor qualitat de vida i a un abandonament de les cures bàsiques com ara una bona higiene oral. La fisioteràpia funcional i respiratòria ha d'evitar la pèrdua de força i probablement l'exercici pot estimular l'estat d'ànim(207), millorar l'anorèxia i evitar l'obesitat sarcopènica de la gent gran.

Per concloure la discussió, volem apuntar que aquesta tesi vol ajudar: en primer lloc, a millorar el diagnòstic de la MPOC; en segon lloc, a realitzar intervencions bàsiques i assequibles com ara una dieta proteica amb suplementes de vitamina D i un programa de rehabilitació per millorar el pronòstic de pacients amb MPOC, i ,en tercer lloc, a disminuir el nombre d'exacerbacions de la MPOC en pacients greus amb fenotip aguditzadors mitjançant la suplementació amb vitamina D.

7. CONCLUSIONS

1. La incidència d'aMPOC és de 895 episodis/1.000 pacients MPOC per any, la incidència d'ingrés hospitalari per una aMPOC és de 172 casos/1.000 pacients MPOC per any i la incidència d'ingrés per pneumònia és de 30,2 casos/1.000 pacients MPOC per any.
2. Els factors de risc del fenotip aguditzador són els relacionats amb la definició del fenotip, la gravetat de la malaltia, la higiene oral, la dependència, la hipoproteïnèmia i la mala qualitat de vida. Els factors de risc independents del fenotip aguditzador en pacients MPOC són els anys d'evolució de la malaltia i l'oxigenoteràpia domiciliària.
3. Els factors de risc de deficiència de vitamina D en pacients MPOC són: la gravetat de la MPOC, la mala higiene oral, fragilitat, la limfopènia, la hipoproteïnèmia, els nivells baixos d'albumina, els nivells alts de glucosa, la hipoxèmia i la pitjor qualitat de vida. Els factors de risc independents de deficiència de vitamina D en pacients MPOC són el valor d'FEV1 i la fragilitat.
4. La prevalença de la MPOC en el nostre estudi és d'1,6%, amb el 24,8% d'error diagnòstic i el 19,7% de sobrediagnòstic. Tenint en compte que la prevalença de la MPOC a Espanya és del 10% i la nostra prevalença és de l'1,6%, tenim el 84% d'infradiagnòstic.
5. Les prevalences de deficiència, insuficiència i hipovitaminosi D són de 25%, 39% i 81,1%, respectivament. La prevalença de deficiència de vitamina D és més alta en pacients aguditzadors greus que en no-aguditzadors greus i és, en aquest cas, on la vitamina D es comportaria com un factor de risc del fenotip aguditzador.

8. LÍNIES DE FUTUR

Les línies de de futur que proposem arran del nostre treball són diverses i multidisciplinàries:

- Treballar conjuntament amb els serveis de Nutrició i Dietètica, tant d'hospitals com d'atenció primària (mitjançant el servei d'Infermeria), per aconseguir que els pacients segueixin una dieta equilibrada i hiperproteica amb suplementes de vitamina D, de forma sistemàtica.
- Crear línia de treball amb els serveis de Rehabilitació i Fisioteràpia, tant d'hospitals com d'atenció primària, perquè els/les pacients MPOC puguin accedir a la fisioteràpia respiratòria de forma protocol·litzada.
- Poder organitzar, des dels centres d'atenció primària, sessions d'exercici físic dirigides per professionals i adreçades a pacients MPOC, a fi de millorar la sarcopènia i la funcionalitat respiratòria.
- Treballar conjuntament amb professionals d'Odontologia dels centres d'atenció primària, perquè la revisió odontològica formi part de les exploracions obligatòries que cal fer a pacients MPOC.
- Donar suport psicològic a pacients MPOC que ho necessitin i detectar de forma protocol·litzada aquesta necessitat.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Watson & Neil A, Pride BB. Early History of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 1808-1980. COPD J Chronic Obstr Pulm Dis [Internet]. 2016 [cited 2019 Jan 23];13(2):262–73. Available from: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=icop20>
2. Petty TL. The history of COPD [Internet]. International Journal of COPD. 2006 [cited 2019 Jan 22]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2706597/pdf/copd-1-3.pdf>
3. | DIAGNÓSTICO Y ANÁLISIS DE LOS DATOSsoplasopla [Internet]. [cited 2021 May 20]. Available from: <https://soplasopla.com/2014/01/28/diagnostico-y-analisis-de-los-datos/>
4. Doll R, Hill AB. SMOKING AND CARCINOMA OF THE LUNG PRELIMINARY REPORT [Internet]. [cited 2019 Jan 25]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2038856/pdf/brmedj03566-0003.pdf>
5. aspen lung conference, 61 st Annual Meeting. 2018 Conference | Department of Medicine | University of Colorado Denver [Internet]. [cited 2019 Jan 29]. Available from: [http://www.ucdenver.edu/academics/colleges/medicalschool/departments/medicine/Pulmonary/Conferences/ASPEN/Past Conferences/Pages/2018-Conference.aspx](http://www.ucdenver.edu/academics/colleges/medicalschool/departments/medicine/Pulmonary/Conferences/ASPEN/Past%20Conferences/Pages/2018-Conference.aspx)
6. Ebert R~. The First Aspen Conference In Retrospect [Internet]. Vol. 85, CHEST. 2002 [cited 2019 Jan 29]. Available from: [https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(15\)30354-8/pdf](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(15)30354-8/pdf)
7. TERMINOLOGY, DEFINITIONS, AND CLASSIFICATION OF CHRONIC PULMONARY EMPHYSEMA AND RELATED CONDITIONS A REPORT OF THE CONCLUSIONS OF A CIBA GUEST SYMPOSIUM* PURPOSE AND TERMS OF REFERENCE OF THE SYMPOSIUM At present the [Internet]. [cited 2019 Jan 25]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1018516/pdf/thorax00056-0028.pdf>
8. Snider GL. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Definition and Implications of Structural Determinants of Airflow Obstruction for Epidemiology. Am Rev Respir Dis [Internet]. 1989 Sep [cited 2019 Jan 28];140(3_pt_2):S3–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2675711>
9. historia de la gold. Historia de la GOLD: Cambios y avances en el tiempo – Grupo Respiratorio Integramédica [Internet]. [cited 2019 Jan 30]. Available from: <https://gruporespiratoriointegramedica.wordpress.com/2017/09/28/historia-de-la-gold-cambios-y-avances-en-el-tiempo/>
10. Rodríguez-Roisin R, Agustí A. Iniciativa GOLD 2011. ¿Cambio de paradigma? Arch Bronconeumol. 2012
11. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martínez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Fe de errores de “Informe 2017 de la Iniciativa Global para el Diagnóstico, Tratamiento y Prevención de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica: Resumen Ejecutivo de GOLD” [Arch Bronconeumol. 2017;53:128–49]. Arch Bronconeumol [Internet]. 2017;53(7):411–2. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300289617301679>

12. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Tratamiento farmacológico de la EPOC estable. Arch Bronconeumol [Internet]. 2012 Jul [cited 2019 Jan 31];48(7):247–57. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300289612001159>
13. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Guía española de la EPOC (GesEPOC). Actualización 2014. Arch Bronconeumol [Internet]. 2014;50:1–16. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300289614700705>
14. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The Body-Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity Index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. N Engl J Med [Internet]. 2004 Mar 4 [cited 2019 Jan 31];350(10):1005–12. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa021322>
15. Agosto 2005 | Archivos de Bronconeumología [Internet]. [cited 2021 May 22]. Available from: <https://www.archbronconeumol.org/es-vol-41-num-s3-sumario-X0300289605X36564>
16. Valle Velasco González D, De Torres Tajés JP. revista medicina respiratoria 10 [Internet]. Vol. 2011, Medicina respiratoria. [cited 2019 Feb 1]. Available from: <http://www.neumologiaysalud.es/descargas/volumen4/vol4-n1-7.pdf>
17. ATS Statement. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2002 Jul 20 [cited 2019 Feb 1];166(1):111–7. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm.166.1.at1102>
18. Dr. Esteban Martín Echevarria. Índices multidimensionales - MITEpocMITEpoc [Internet]. [cited 2019 Feb 1]. Available from: <https://www.mitepocwiki.net/glosario/indices-multidimensionales/>
19. Marc, Miravittles et al. Guía española de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (GesEPOC) 2017. Tratamiento farmacológico en fase estable. Arch Bronconeumol [Internet]. 2017 [cited 2019 Feb 1];53(6). Available from: <https://www.archbronconeumol.org/es-pdf-S0300289617300844>
20. Calle Rubio M, Casamor R, Miravittles M. Identification and distribution of COPD phenotypes in clinical practice according to Spanish COPD Guidelines: the FENEPOC study. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis [Internet]. 2017 Aug 9 [cited 2019 Oct 3];Volume 12:2373–83. Available from: <https://www.dovepress.com/identification-and-distribution-of-copd-phenotypes-in-clinical-practic-peer-reviewed-article-COPD>
21. Koblizek V, Milenkovic B, Barczyk A, Tkacova R, Somfay A, Zykov K, et al. Phenotypes of COPD patients with a smoking history in Central and Eastern Europe: the POPE Study. Eur Respir J [Internet]. 2017 May 1 [cited 2019 Oct 13];49(5):1601446. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28495687>
22. Cosío BG, Soriano JB, López-Campos JL, Calle M, Soler JJ, de-Torres JP, et al. Distribution and Outcomes of a Phenotype-Based Approach to Guide COPD Management: Results from the CHAIN Cohort. Chotirmall SH, editor. PLoS One [Internet]. 2016 Sep 29 [cited 2019 Oct 13];11(9):e0160770. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27684372>
23. Miravittles M, Barrecheguren M, Román-Rodríguez M. Frequency and

- characteristics of different clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Tuberc Lung Dis* [Internet]. 2015 Aug 1 [cited 2019 Oct 13];19(8):992–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26162367>
24. Miravittles M, Alvarez-Gutierrez FJ, Calle M, Casanova C, Cosio BG, López-Viña A, et al. Algorithm for identification of asthma–COPD overlap: consensus between the Spanish COPD and asthma guidelines. *Eur Respir J* [Internet]. 2017 May [cited 2019 Oct 13];49(5):1700068. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28461301>
 25. Rennard SI, Locantore N, Delafont B, Tal-Singer R, Silverman EK, Vestbo J, et al. Identification of Five Chronic Obstructive Pulmonary Disease Subgroups with Different Prognoses in the ECLIPSE Cohort Using Cluster Analysis. *Ann Am Thorac Soc* [Internet]. 2015 Mar [cited 2019 Oct 13];12(3):303–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25642832>
 26. Miravittles M, Sobradillo V, Villasante C, Gabriel R, Masa JF, Jiménez CA, et al. Estudio epidemiológico de la EPOC en España (IBERPOC): Reclutamiento y trabajo de campo. *Arch Bronconeumol*. 1999;35(4):152–8
 27. Ancochea J, Badiola C, Duran-Tauleria E, Garcia Rio F, Miravittles M, Muñoz L, et al. Estudio EPI-SCAN: resumen del protocolo de un estudio para estimar la prevalencia de EPOC en personas de 40 a 80 años en España. *Arch Bronconeumol*. 2009 Jan;45(1):41–7
 28. Soriano JB, Alfageme I, Miravittles M, de Lucas P, Soler-Cataluña JJ, García-Río F, et al. Prevalence and Determinants of COPD in Spain: EPISCAN II. *Arch Bronconeumol*. 2020 Jan 1;57(1):61–9
 29. Hill K, Goldstein RS, Guyatt GH, Blouin M, Tan WC, Davis LL, et al. Prevalence and underdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease among patients at risk in primary care. *Can Med Assoc J* [Internet]. 2010 Apr 20 [cited 2019 Aug 9];182(7):673–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20371646>
 30. Walters JA, Haydn Walters E, Nelson M, Robinson A, Scott J, Turner P, et al. Factors associated with misdiagnosis of COPD in primary care. *Prim Care Respir J*. 2011;20(4):396–402
 31. Walters J, Hansen E, Mudge P, Johns D, Walters E, Wood-Baker R. Barriers to the use of spirometry in general practice. 2005
 32. Ulrik CS, Løkke A, Dahl R, Dollerup J, Hansen G, Cording PH, et al. Early detection of COPD in general practice. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* [Internet]. 2011 [cited 2019 Oct 23];6:123–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21407825>
 33. Sandelowsky H, Ställberg B, Nager A, Hasselström J. The prevalence of undiagnosed chronic obstructive pulmonary disease in a primary care population with respiratory tract infections - a case finding study. *BMC Fam Pract* [Internet]. 2011 Dec 3 [cited 2019 Aug 9];12(1):122. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22047519>
 34. Walters JA, Walters EH, Nelson M, Robinson A, Scott J, Turner P, et al. Factors associated with misdiagnosis of COPD in primary care. *Prim Care Respir J* [Internet]. 2011 Jun 17 [cited 2019 Aug 7];20(4):396–402. Available from: <http://www.nature.com/articles/pcrj201139>

35. Buffels J, Degryse J, Liistro G, Decramer M. Differential diagnosis in a primary care population with presumed airway obstruction: A real-life study. *Respiration* [Internet]. 2012 Jun [cited 2021 Jun 22];84(1):44–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22094827/>
36. Jones RCM, Dickson-Spillmann M, Mather MJC, Marks D, Shackell BS. Accuracy of diagnostic registers and management of chronic obstructive pulmonary disease: The Devon primary care audit. *Respir Res* [Internet]. 2008 Aug 18 [cited 2021 Jun 22];9(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18710575/>
37. Tinkelman D, Price D, Nordyke R, Halbert R. Misdiagnosis of COPD and asthma in primary care patients 40 years of age and over. *J Asthma* [Internet]. 2006 [cited 2021 Jun 22];43(1):75–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16448970/>
38. Kaminsky DA, Marcy TW, Bachand M, Irvin CG. Knowledge and use of office spirometry for the detection of chronic obstructive pulmonary disease by primary care physicians. *Respir Care*. 2005 Dec;50(12):1639–48
39. López-Campos JL, Soriano JB, Calle M, Cosío BG, Mir I, González CM, et al. Inter-regional changes in the performance and interpretation of spirometry in Spain: 3E study. *Arch Bronconeumol*. 2014 Nov 1;50(11):475–83
40. Naberan K, de la Roza C, Lamban M, Gobartt E, Martín A, Miravittles M. Use of Spirometry in the Diagnosis and Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Primary Care. *Arch Bronconeumol* ((English Ed. 2006 Dec;42(12):638–44
41. Represas-Represas C, Botana-Rial M, Leiro-Fernández V, González-Silva AI, García-Martínez A, Fernández-Villar A. Short- and long-term effectiveness of a supervised training program in spirometry use for primary care professionals. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2013 Sep [cited 2019 Oct 28];49(9):378–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23481409>
42. Marina N, López de Santa María E, Gáldiz JB. Telemedicina, una oportunidad para la espirometría. *Arch Bronconeumol*. 2018;54(6):306–7
43. Steenbruggen I, Mitchell S, Severin T, Palange P, Cooper BG. Harmonising spirometry education with HERMES: Training a new generation of qualified spirometry practitioners across Europe. Vol. 37, *European Respiratory Journal*. 2011. p. 479–81
44. Ho T, Cusack RP, Chaudhary N, Satia I, Kurmi OP. Under- and over-diagnosis of COPD: a global perspective. *Breathe* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2019 Aug 9];15(1):24–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30838057>
45. Definición, etiología, factores de riesgo y fenotipos de la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2017 Jun 1;53:5–11
46. Rodríguez E et al. Impact of Occupational Exposure on Severity of COPD. *Chest*. 2008;134(6):1237–43
47. Menezes AMB, Hallal PC, Perez-Padilla R, Jardim JRB, Muiño A, Lopez M V., et al. Tuberculosis and airflow obstruction: Evidence from the PLATINO study in Latin America. *Eur Respir J*. 2007 Dec 1;30(6):1180–5

48. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Guía española de la EPOC (GesEPOC). Arch Bronconeumol. 2014
49. Definición, etiología, factores de riesgo y fenotipos de la EPOC. Arch Bronconeumol [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2020 Sep 25];53:5–11. Available from: <https://www.archbronconeumol.org/es-definicion-etilogia-factores-riesgo-fenotipos-articulo-S0300289617303575>
50. Definición, etiología, factores de riesgo y fenotipos de la EPOC. Arch Bronconeumol [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2021 Jun 22];53:5–11. Available from: <https://www.archbronconeumol.org/es-definicion-etilogia-factores-riesgo-fenotipos-articulo-S0300289617303575>
51. Agudización de la EPOC [Internet]. [cited 2021 Jun 22]. Available from: <https://www.archbronconeumol.org/es-pdf-S0300289617303691>
52. Agudización de la EPOC [Internet]. [cited 2021 May 24]. Available from: <https://www.archbronconeumol.org/es-pdf-S0300289617303691>
53. Thió EB, Muñoz Ortiz L, Toran Montserrat P, Rodríguez Álvarez M, Zaragoza MM, Ferrero XM, et al. ARTICLE ORIGINAL EXACERBACIONES DE LA MALALITIA PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÒNICA SEGONS EL RECORD DEL PACIENT. Estudi APMPOC [Internet]. Available from: <http://www.butlleti.cat/ca/Vol37/iss3/1>
54. Man WH, de Steenhuijsen Piters WAA, Bogaert D. The microbiota of the respiratory tract: gatekeeper to respiratory health. Nat Rev Microbiol [Internet]. 2017 Mar 20 [cited 2019 Feb 8];15(5):259–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28316330>
55. Díaz-Casasola L, Luna-Pichardo D. Productos finales de glicación avanzada en la enfermedad cardiovascular como complicación de la diabetes. Med e Investig [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2019 Feb 5];4(1):52–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2214310616000030>
56. Sukkar MB, Wood LG, Tooze M, Simpson JL, McDonald # VM, Gibson PG, et al. Soluble RAGE is deficient in neutrophilic asthma and COPD. [cited 2019 Feb 5]; Available from: www.erj.ersjournals.com
57. Miłkowska-Dymanowska J, Białas AJ, Szweczyk K, Kurmanowska Z, Górski P, Piotrowski W. The usefulness of soluble receptor for advanced glycation end-products in the identification of COPD frequent exacerbator phenotype. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis [Internet]. 2018 Nov 29 [cited 2019 Feb 6];Volume 13:3879–84. Available from: <https://www.dovepress.com/the-usefulness-of-soluble-receptor-for-advanced-glycation-end-products-peer-reviewed-article-COPD>
58. Lder Melro H, Gomes J, Moura G, Marques A. Genetic profile and patient-reported outcomes in chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review. 2018 [cited 2019 Feb 8]; Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198920>
59. Mayhew D, Devos N, Lambert C, Brown JR, Clarke SC, Kim VL, et al. Longitudinal profiling of the lung microbiome in the AERIS study demonstrates repeatability of bacterial and eosinophilic COPD exacerbations. Thorax [Internet]. 2018 [cited 2019 Feb 8];73(5):422–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29386298>
60. Barnes PJ. Inflammatory endotypes in COPD. Allergy [Internet]. 2019 Mar 31 [cited

- 2019 Oct 3];74(7):all.13760. Available from:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/all.13760>
61. Vestbo J, Vogelmeier CF, Small M, Siddall J, Fogel R, Kostikas K. Inhaled corticosteroid use by exacerbations and eosinophils: A real-world COPD population. *Int J COPD*. 2019;14:853–61
 62. Miravittles M, Calle M, Soler-Cataluña JJ. Fenotipos clínicos de la EPOC. Identificación, definición e implicaciones para las guías de tratamiento. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2012 Mar 1 [cited 2020 Sep 24];48(3):86–98. Available from: <https://www.archbronconeumol.org/es-fenotipos-clinicos-epoc-identificacion-definicion-articulo-S0300289611003425>
 63. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease A bs tr ac t [Internet]. 2010 [cited 2019 Feb 1]. Available from: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa0909883>
 64. Miravittles M, Calle M, Soler-Cataluña JJ. Fenotipos clínicos de la EPOC. Identificación, definición e implicaciones para las guías de tratamiento. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2012 Mar 1 [cited 2020 Aug 8];48(3):86–98. Available from: <https://www.archbronconeumol.org/es-fenotipos-clinicos-epoc-identificacion-definicion-articulo-S0300289611003425>
 65. Wan ES, DeMeo DL, Hersh CP, Shapiro SD, Rosiello RA, Sama SR, et al. Clinical predictors of frequent exacerbations in subjects with severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med*. 2011 Apr;105(4):588–94
 66. Price D, Kerkhof M, Freeman D, Jones R, Chisholm A. Predicting frequent COPD exacerbations using primary care data. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* [Internet]. 2015 Nov 9 [cited 2019 Oct 3];10(1):2439. Available from: <https://www.dovepress.com/predicting-frequent-copd-exacerbations-using-primary-care-data-peer-reviewed-article-COPD>
 67. Tomioka R, Kawayama T, Suetomo M, Kinoshita T, Tokunaga Y, Imaoka H, et al. “Frequent exacerbator” is a phenotype of poor prognosis in Japanese patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* [Internet]. 2016 [cited 2019 Feb 6];11:207–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26893552>
 68. Agudización de la EPOC. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2020 Dec 8];53:46–62. Available from: <https://www.archbronconeumol.org/es-agudizacion-epoc-articulo-S0300289617303691>
 69. Deluca HF. Vitamin D: Historical Overview. *Vitam D Horm* [Internet]. 2016 [cited 2019 Jan 31];100:1–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/bs.vh.2015.11.001>
 70. Álvarez-Hernández D, Naves Díaz M, Gómez Alonso C, Cannata Andía JB. Los polimorfismos del gen del receptor de la vitamina D (VDR) modulan la respuesta a la vitamina D de forma tejida específica. *Rev Española Enfermedades Metabólicas Óseas* [Internet]. 2007 Jan 1 [cited 2019 Sep 27];16(1):20–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1132846007734980>
 71. Maes K, Serré J, Mathyssen C, Janssens W, Gayan-Ramirez G. Targeting Vitamin D Deficiency to Limit Exacerbations in Respiratory Diseases: Utopia or Strategy With Potential? *Calcif Tissue Int* [Internet]. 2019 Jul 26; Available from:

- <http://link.springer.com/10.1007/s00223-019-00591-4>
72. Bover J, Egido J, Fernández-Giráldez E, Praga M, Solozábal-Campos C, Torregrosa J V., et al. Vitamina D, receptor de la vitamina D e importancia de su activación en el paciente con enfermedad renal crónica. *Nefrol [Internet]*. 2015 [cited 2019 Sep 27];35(1):28–41. Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0211-69952015000100004
 73. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, Bikle D, White JH, Dawson-Hughes B, et al. Skeletal and Extraskelatal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocr Rev*. 2019 Aug 1;40(4):1109–51
 74. Kroner J de C, Sommer A, Fabri M. Vitamin D every day to keep the infection away? *Nutrients [Internet]*. 2015 May 29 [cited 2019 Aug 7];7(6):4170–88. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26035244>
 75. Szymczak I, Pawliczak R. The Active Metabolite of Vitamin D3 as a Potential Immunomodulator. *Scand J Immunol [Internet]*. 2016 Feb [cited 2019 Aug 7];83(2):83–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26678915>
 76. Vadillo E, Pelayo R. Los receptores tipo Toll en el desarrollo y función del sistema hematopoyético ARTÍCULO DE REVISIÓN. Vol. 64, *Revista de Investigación Clínica*. 2012
 77. Raúl Carrillo-Esper A. Inmunidad innata, receptores Toll y sepsis
 78. Hochberg Z, Hochberg I. Evolutionary Perspective in Rickets and Vitamin D. *Front Endocrinol (Lausanne) [Internet]*. 2019 May 15 [cited 2019 Aug 7];10:306. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31156555>
 79. Bergman P, Lindh ÅU, Björkhem-Bergman L, Lindh JD. Vitamin D and Respiratory Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Vol. 8, *PLoS ONE*. 2013
 80. Péptidos antimicrobianos en la inmunidad innata de enfermedades infecciosas [Internet]. [cited 2019 Nov 4]. Available from: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342006000100010
 81. Hansdottir S, Monick MM, Hinde SL, Lovan N, Look DC, Hunninghake GW. Respiratory Epithelial Cells Convert Inactive Vitamin D to Its Active Form: Potential Effects on Host Defense. *J Immunol*. 2008 Nov 15;181(10):7090–9
 82. Elliott CL. Nuclear factor-kappa B is essential for up-regulation of interleukin-8 expression in human amnion and cervical epithelial cells. *Mol Hum Reprod [Internet]*. 2001 Aug 1 [cited 2020 Jan 12];7(8):787–90. Available from: <https://academic.oup.com/molehr/article-lookup/doi/10.1093/molehr/7.8.787>
 83. Papel de los polimorfismos del promotor del gen CD14 en tuberculosis [Internet]. [cited 2020 Jan 12]. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-07932003000500012
 84. A review of Vitamin D effects on common respiratory diseases: Asthma, chronic obstructive pulmonary disease, and tuberculosis [Internet]. [cited 2020 Jan 12]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4776550/>

85. Mansy W, Ibrahim NH, AL-Gawhary S, Alsubaie SS, Abouelkheir MM, Fatani A, et al. Vitamin D status and vitamin D receptor gene polymorphism in Saudi children with acute lower respiratory tract infection. *Mol Biol Rep.* 2019 Apr 1;46(2):1955–62
86. Jolliffe DA, James WY, Hooper RL, Barnes NC, Greiller CL, Islam K, et al. Prevalence, determinants and clinical correlates of vitamin D deficiency in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in London, UK. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018 Jan 1;175:138–45
87. Pazmiño FA, Navarrete-Jiménez ML. Immunologic mechanisms involved in the pathology of allergic asthma. Vol. 62, *Rev. Fac. Med.* 2014
88. Vitamina D y asma: artículo de revisión [Internet]. [cited 2020 Jan 13]. Available from: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0717-73482013000300004&script=sci_arttext&tlng=pt
89. Vitamin D and glucocorticoids differentially modulate chemokine expression in human airway smooth muscle cells [Internet]. [cited 2020 Jan 13]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2440089/>
90. Szentpetery SE, Han Y-Y, Brehm JM, Acosta-Pérez E, Forno E, Boutaoui N, et al. Vitamin D insufficiency, plasma cytokines, and severe asthma exacerbations in school-aged children. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2018 Jan [cited 2020 Jan 15];6(1):289-291.e2. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213219817305445>
91. Selvaraj P, Harishankar M, Afsal K. Vitamin D: Immuno-modulation and tuberculosis treatment1. Vol. 93, *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology.* National Research Council of Canada; 2015. p. 377–84
92. Zhang J, Chen C, Yang J. Effectiveness of vitamin D supplementation on the outcome of pulmonary tuberculosis treatment in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chin Med J (Engl).* 2019 Dec 20;132(24):2950–9
93. Jolliffe DA, Ganmaa D, Wejse C, Raqib R, Haq MA, Salahuddin N, et al. Adjunctive vitamin D in tuberculosis treatment: Meta-analysis of individual participant data. *Eur Respir J.* 2019 Mar 1;53(3)
94. Aibana O, Huang CC, Aboud S, Arnedo-Pena A, Becerra MC, Bellido-Blasco JB, et al. Vitamin D status and risk of incident tuberculosis disease: A nested case-control study, systematic review, and individual participant data meta-analysis. Vol. 16, *PLoS Medicine.* Public Library of Science; 2019
95. Zhou YF, Luo BA, Qin LL, Shidoji Y. The association between Vitamin D deficiency and community-acquired pneumonia: A meta-analysis of observational studies. *Med (United States).* 2019 Sep 1;98(38)
96. De Pascale G, Vallecoccia MS, Schiattarella A, Di Gravio V, Cutuli SL, Bello G, et al. Clinical and microbiological outcome in septic patients with extremely low 25-hydroxyvitamin D levels at initiation of critical care. 2015 [cited 2020 Jan 16]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2015.12.015>
97. Leaf DE, Croy HE, Abrahams SJ, Raed A, Waikar SS. Cathelicidin antimicrobial protein, vitamin D, and risk of death in critically ill patients. *Crit Care* [Internet]. 2015 [cited 2020 Jan 16];19(1):80. Available from: <http://ccforum.com/content/19/1/80>

98. Lambert AA, Kirk GD, Astemborski J, Neptune ER, Mehta SH, Wise RA, et al. A cross sectional analysis of the role of the antimicrobial peptide cathelicidin in lung function impairment within the ALIVE cohort. *PLoS One*. 2014 Apr 17;9(4)
99. Burkes RM, Astemborski J, Lambert AA, Brown TT, Wise RA, Kirk GD, et al. Plasma cathelicidin and longitudinal lung function in current and former smokers. *PLoS One*. 2019 Feb 1;14(2)
100. Zhou Y-F, Luo B-A, Qin L-L. The association between vitamin D deficiency and community-acquired pneumonia. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Sep;98(38):e17252
101. Janssens W, Bouillon R, Claes B, Carremans C, Lehouck A, Buysschaert I, et al. Vitamin D deficiency is highly prevalent in COPD and correlates with variants in the vitamin D-binding gene. *Thorax*. 2010;65(3):215–20
102. Pizarro SM. Suplementos de vitamina D en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica [Internet]. [cited 2021 Jun 7]. Available from: https://www.revistadepatologiarespiratoria.org/descargas/PR_23-1_45-46.pdf
103. Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL, Mathyssen C, Rafiq R, de Jongh RT, et al. Vitamin D to prevent exacerbations of COPD: systematic review and meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Thorax* [Internet]. 2019 Apr [cited 2019 Aug 7];74(4):337–45. Available from: <http://thorax.bmj.com/lookup/doi/10.1136/thoraxjnl-2018-212092>
104. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* [Internet]. 2017 Feb 15 [cited 2019 Aug 7];i6583. Available from: <http://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.i6583>
105. Avenell A, Cook JA, MacLennan GS, MacPherson GC. Vitamin D supplementation to prevent infections: A sub-study of a randomised placebo-controlled trial in older people (RECORD trial, ISRCTN 51647438) [1] [Internet]. Vol. 36, *Age and Ageing*. Age Ageing; 2007 [cited 2020 Sep 16]. p. 574–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17702768/>
106. Bergman P, Lindh ÅU, Björkhem-Bergman L, Lindh JD. Vitamin D and Respiratory Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials [Internet]. Vol. 8, *PLoS ONE*. *PLoS One*; 2013 [cited 2020 Sep 16]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23840373/>
107. Rees JR, Hendricks K, Barry EL, Peacock JL, Mott LA, Sandler RS, et al. Vitamin D3 supplementation and upper respiratory tract infections in a randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2013 Nov 15 [cited 2020 Sep 16];57(10):1384–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24014734/>
108. Zittermann A, Pilz S, Hoffmann H, März W. Vitamin D and airway infections: A European perspective [Internet]. Vol. 21, *European Journal of Medical Research*. BioMed Central Ltd.; 2016 [cited 2020 Sep 16]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27009076/>
109. Rafiq R ete al. Associations of serum 25(OH)D concentrations with lung function, airway inflammation amd commocold in the general population. *Nutrients*. 2018;10(35)

110. Camargo CA, Sluyter J, Stewart AW, Khaw K-T, Lawes CMM, Toop L, et al. Effect of Monthly High-Dose Vitamin D Supplementation on Acute Respiratory Infections in Older Adults: A Randomized Controlled Trial. *Clin Infect Dis*. 2019 Aug 17
111. Li X, He J, Yu M, Sun J. The efficacy of vitamin D therapy for patients with COPD: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Cardiothorac Surg*. 2020 Mar 1;9(2):286–97
112. Meltzer DO, Best TJ, Zhang H, Vokes T, Arora V, Solway J. Association of Vitamin D Status and Other Clinical Characteristics With COVID-19 Test Results Key Points + Supplemental content. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2020;3(9):2019722. Available from: <https://jamanetwork.com/>
113. Teshome A, Adane A, Girma B, Mekonnen ZA. The Impact of Vitamin D Level on COVID-19 Infection: Systematic Review and Meta-Analysis [Internet]. Vol. 9, *Frontiers in Public Health*. Frontiers Media S.A.; 2021 [cited 2021 Jun 7]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33748066/>
114. Pereira M, Dantas Damascena A, Galvão Azevedo LM, de Almeida Oliveira T, da Mota Santana J. Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis [Internet]. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. Bellwether Publishing, Ltd.; 2020 [cited 2021 Jun 7]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33146028/>
115. Joseph Lee, Oliver van Hecke NR. Vitamin D: A rapid review of the evidence for treatment or prevention in COVID-19 - The Centre for Evidence-Based Medicine [Internet]. [cited 2021 Jun 9]. Available from: <https://www.cebm.net/covid-19/vitamin-d-a-rapid-review-of-the-evidence-for-treatment-or-prevention-in-covid-19/>
116. Luis J, Castrillón P, Alonso G, Ja R. COVID-19 and vitamin D. Position paper of the Spanish Society for Bone Research and Mineral Metabolism (SEIOMM). *Rev Osteoporos Metab Min* [Internet]. 2020;12(4):155–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2020000400009>
117. Holick MF. Medical progress: Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357(3):266–81
118. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D - Institute of Medicine, Food and Nutrition Board, Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium - Google Libros [Internet]. [cited 2019 Nov 29]. Available from: https://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=ZsMPp6I59VwC&oi=fnd&pg=PR1&ots=Bhdeo1ahn4&sig=1SmVelXbiwvhT28NUiROjl-0DGc&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false
119. Hidalgo C. Documento de posición sobre las necesidades y niveles óptimos de vitamina D. *Rev Osteoporos y Metab Miner*. 2011;3(1):53–68
120. Palacios C, Gonzalez L. Author manuscript; available in PMC. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2015;144:138–45
121. Varsavsky M, Rozas Moreno P, Becerra Fernández A, Luque Fernández I, Quesada Gómez JM, Ávila Rubio V, et al. Recommended vitamin D levels in the general population. *Endocrinol Diabetes y Nutr*. 2017 Mar 1;64:7–14
122. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The

- 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of Medicine: What Clinicians Need to Know. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2011 Jan [cited 2019 Nov 29];96(1):53–8. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2010-2704>
123. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GEH, et al. IOF position statement: Vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int*. 2010;21(7):1151–4
 124. Montes POF-. VITAMINA D: DÉFICIT EN ESPAÑA Y CÓMO ABORDARLO EN LA OFICINA DE FARMACIA. [Internet]. 2019. [cited 2020 Oct 16]. Available from: <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/PILAR OLIVEROS FERNANDEZ-MONTES.pdf>
 125. Forli L, Halse J, Haug E, Bjortuft O, Vatn M, Kofstad J, et al. Vitamin D deficiency, bone mineral density and weight in patients with advanced pulmonary disease. *J Intern Med* [Internet]. 2004 Jul [cited 2019 Nov 29];256(1):56–62. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2796.2004.01337.x>
 126. Validación del Índice de Valoración de Salud Oral en Geriátrica en una población geriátrica institucionalizada de Granada | *Revista Española de Geriátrica y Gerontología* [Internet]. [cited 2021 Jun 22]. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-geriatria-gerontologia-124-articulo-validacion-del-ndice-valoracion-salud-13006100>
 127. Viñuales I, Viñuales M, Puzo J, Sanclemente T. Factores sociodemográficos asociados con el grado de adherencia al patrón de dieta mediterránea en personas mayores. *Rev Esp Geriatr Gerontol* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2021 Jun 22];51(6):338–41. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-geriatria-gerontologia-124-articulo-factores-sociodemograficos-asociados-con-el-S0211139X15001961>
 128. El EuroQol-5D: una alternativa sencilla para la medición de la calidad de vida relacionada con la salud en atención primaria | *Atención Primaria* [Internet]. [cited 2021 Jun 22]. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-articulo-el-euroqol-5d-una-alternativa-sencilla-13020211>
 129. Price D, Bosnic-Anticevich S, Briggs A, Chrystyn H, Rand C, Scheuch G, et al. Inhaler competence in asthma: Common errors, barriers to use and recommended solutions. *Respir Med*. 2013 Jan;107(1):37–46
 130. A. Arnedillo Muñoz, M. Sánchez Bommatty, J.L. López-Campos Bodineau BAN. Tratamiento de la EPOC estable [Internet]. [cited 2020 Dec 8]. Available from: https://www.neumosur.net/files/publicaciones/ebook/29-EPOC-Neumologia-3_ed.pdf
 131. Gawron G. Vitamin D status of severe COPD patients with chronic respiratory failure. *Adv Respir Med*. 2018;86:78–85
 132. Verde-Remeseiro L, López-Pardo E, Ruano-Ravina A, Gude-Sampedro F, Castro-Calvo R. Electronic clinical records in primary care for estimating disease burden and management: An example of COPD. *Gac Sanit* [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2020 Mar 2];29(5):390–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25959609>
 133. Spero K, Bayasi G, Beaudry L, Barber K, Khorfan F. Overdiagnosis of COPD in

- hospitalized patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* [Internet]. 2017 Aug 11 [cited 2019 Oct 3]; Volume 12:2417–23. Available from: <https://www.dovepress.com/overdiagnosis-of-copd-in-hospitalized-patients-peer-reviewed-article-COPD>
134. Fernández-Villar A, López-Campos JL, Represas Represas C, Marín Barrera L, Leiro Fernández V, López Ramírez C, et al. Factors associated with inadequate diagnosis of COPD: On-Sint cohort analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* [Internet]. 2015 [cited 2019 Aug 7];10:961–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26028969>
 135. Maio S, Baldacci S, Martini F, Cerrai S, Sarno G, Borbotti M, et al. COPD management according to old and new GOLD guidelines: An observational study with Italian general practitioners. *Curr Med Res Opin*. 2014;30(6):1033–42
 136. Et AM. How often is diagnosis of COPD confirmed with spirometry. *Respir Med*. 2010;140:550–6
 137. Alfageme I, de Lucas P, Ancochea J, Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, García-Río F, et al. Nuevo estudio sobre la prevalencia de la EPOC en España: resumen del protocolo EPISCAN II, 10 años después de EPISCAN. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2019;55(1):38–47. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300289618302011>
 138. Collins BF, Ramenofsky D, Au DH, Ma J, Uman JE, Feemster LC. The Association of Weight With the Detection of Airflow Obstruction and Inhaled Treatment Among Patients With a Clinical Diagnosis of COPD. *Chest*. 2014 Dec 1;146(6):1513–20
 139. Lamprecht B, Soriano JB, Studnicka M, Kaiser B, Vanfleteren LE, Gnatiuc L, et al. Determinants of underdiagnosis of COPD in national and international surveys. *Chest*. 2015 Oct 1;148(4):971–85
 140. B. L, J.B. S, M. S, B. K, L.E. V, L. G, et al. Determinants of underdiagnosis of COPD in national and international surveys. *Chest*. 2015
 141. Fernandez-Villar A, Represas-Represas C, Marín Barrera L, Leiro-Fernandez V, Lopez-Ramirez C, Casamor R, et al. Factors associated with inadequate diagnosis of COPD: On-Sint cohort analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* [Internet]. 2015 May [cited 2019 Oct 29];10:961. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26028969>
 142. Nardini S, Annesi-Maesano I, Simoni M, Ponte A del, Sanguinetti CM, De Benedetto F. Accuracy of diagnosis of COPD and factors associated with misdiagnosis in primary care setting. E-DIAL (Early DIAGnosis of obstructive lung disease) study group. *Respir Med* [Internet]. 2018 Oct [cited 2019 Oct 29];143:61–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30261994>
 143. Mouronte-Roibás C, Leiro-Fernández V, Ruano-Raviña A, Ramos-Hernández C, Abal-Arca J, Parente-Lamelas I, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Lung Cancer Patients: Prevalence, Underdiagnosis, and Clinical Characterization. *Respiration* [Internet]. 2018 [cited 2019 Oct 29];95(6):414–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29587299>
 144. Schermer T, Smeele I, Thoonen BPA. Current clinical guideline definitions of airflow obstruction and COPD overdiagnosis in primary care. [cited 2021 Jun 23]; Available from: www.erj.ersjournals.com/misc/

145. Zwar NA, Marks GB, Hermiz O, Middleton S, Comino EJ, Hasan I, et al. Predictors of accuracy of diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in general practice. *Med J Aust* [Internet]. 2011 [cited 2021 Jun 23];195(4):168–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21843115/>
146. Nicholas A Zwar et al. The Medical Journal of Australia [Internet]. 2011 [cited 2021 Jan 7]. Available from: www.mja.com.au
147. Minasian AG, van den Elshout FJJ, Dekhuijzen PNR, Vos PJE, Willems FF, van den Bergh PJPC, et al. COPD in chronic heart failure: Less common than previously thought? *Hear Lung J Acute Crit Care* [Internet]. 2013 Sep [cited 2021 Jun 23];42(5):365–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23998385/>
148. Steinacher R, Parissis JT, Strohmer B, Eichinger J, Rottlaender D, Hoppe UC, et al. Comparison between ATS/ERS age- and gender-adjusted criteria and GOLD criteria for the detection of irreversible airway obstruction in chronic heart failure. *Clin Res Cardiol* [Internet]. 2012 Aug [cited 2021 Jun 23];101(8):637–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22395777/>
149. Predicted lower limit of normal reduces misclassification risk of airflow limitation in asymptomatic elderly never-smokers - PubMed [Internet]. [cited 2021 Jun 23]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24034095/>
150. Van Dijk W, Tan W, Li P, Guo B, Li S, Benedetti A, et al. Clinical relevance of fixed ratio vs lower limit of normal of FEV1/FVC in COPD: Patient-reported outcomes from the CanCOLD cohort. *Ann Fam Med*. 2015 Jan 1;13(1):41–8
151. Llordés M, Jaén A, Almagro P, Heredia JL, Morera J, Soriano JB, et al. Prevalence, risk factors and diagnostic accuracy of COPD among smokers in primary care. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis* [Internet]. 2015 Jul 4 [cited 2021 Jun 23];12(4):404–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25474184/>
152. Fisher AJ, Yadegarfar ME, Collerton J, Small T, Kirkwood TBL, Davies K, et al. Respiratory health and disease in a UK population-based cohort of 85 year olds: The newcastle 85+ study. *Thorax* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2021 Jun 23];71(3):255–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26732736/>
153. Spero K, Bayasi G, Beaudry L, Barber KR, Khorfan F. Overdiagnosis of COPD in hospitalized patients [Internet]. Vol. 12, *International Journal of COPD*. Dove Medical Press Ltd.; 2017 [cited 2021 Jun 23]. p. 2417–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28860736/>
154. Gershon AS, Thiruchelvam D, Chapman KR, Aaron SD, Stanbrook MB, Bourbeau J, et al. Health Services Burden of Undiagnosed and Overdiagnosed COPD. *Chest* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2021 Jun 23];153(6):1336–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29425675/>
155. Guirguis-Blake JM, Senger CA, Webber EM, Mularski RA, Whitlock EP. Screening for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *JAMA* [Internet]. 2016 Apr 5 [cited 2019 Oct 30];315(13):1378. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2016.2654>
156. Trigueros JA, Riesco JA, Alcázar-Navarrete B, Campuzano A, Pérez J. Clinical features of women with COPD: Sex differences in a cross-sectional study in Spain (“The ESPIRAL-ES study”). *Int J COPD*. 2019;14:2469–78

157. Aryal Shambhu, Diaz-Guzman Enrique MDM. influence of sex on chronic obstructive pulmonary disease risk and treatment outcomes. *Int J COPD*. 2014;9:1145–53
158. Al juan gonzalez del castillo et. manejo integral del paciente con xacerbacion aguda de la enfermedad pulmonar. *Off journal spanish Soc Chemother*. 2018;31(5):461–84
159. Miravittles M et al. Tratamiento antimicrobiano de la agudización de la EPOC: Documento de Consenso 2007* [Internet]. *Arch Bronconeumol*. 2008 [cited 2020 Mar 30]. p. 100–8. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-pdf-13115947>
160. Izquierdo Alonso, José Luis jose miguel RG-M. utilizacions excesiva de corticoides inhalados en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol*. 2012;48(6):207–12
161. Burge PS, Calverley PMA et al. Randomised, doble-blind, placebo controlled study of flucitasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE study. *BMJ*. 2000;320:1297–303
162. Izquierdo, José Luis, Martín A et al. Misdiagnosis of patients receiving inhaled therapies in primary care. *Int J COPD*. 2020;5:1–9
163. Alcázar-Navarrete, Bernardino, Ciro Casanova, Marc Miravittles et al. documento de cosenso"uso adeduo de los corticoides inhalados en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica". *Arch Bronconeumol*. 2015;51(4):193–8
164. Miravittles M, Cosío BG, Arnedillo A, Calle M, Alcázar-Navarrete B, González C, et al. A proposal for the withdrawal of inhaled corticosteroids in the clinical practice of chronic obstructive pulmonary disease [Internet]. Vol. 18, *Respiratory Research*. BioMed Central Ltd.; 2017 [cited 2020 Mar 30]. p. 198. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29183382>
165. Alcázar-Navarrete B, Trigueros JA, Riesco JA, Campuzano A, Pérez J. Geographic variations of the prevalence and distribution of COPD phenotypes in Spain: “The ESPIRAL-ES study.” *Int J COPD* [Internet]. 2018 Apr 10 [cited 2020 Mar 20];13:1115–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29692606>
166. De Abajo Larriba AB, Rodríguez EM, González-Gallego J, Álvarez JC, Rodríguez ÁD, Cobo BP, et al. Estimación de la prevalencia de los fenotipos en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Estudio ADEPOCLE. *Nutr Hosp*. 2017;34(1):180–5
167. Soler-Cataluña JJ, Sauleda J, Valdés L, Marín P, Agüero R, Pérez M, et al. Prevalencia y percepción de la variabilidad diaria de los síntomas en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica estable en España. *Arch Bronconeumol*. 2016 Jun 1;52(6):308–15
168. de Miguel Díez J, Izquierdo Alonso JL, Rodríguez González-Moro JM, de Lucas Ramos P, Bellón Cano JM, Molina París J. Calidad de vida en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Influencia del nivel de asistencia de los pacientes. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2004 Jan [cited 2020 Apr 19];40(10):431–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300289604755672>
169. Cazzola M, Bettoncelli G, Sessa E, Cricelli C, Biscione G. Prevalence of

- comorbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 2010 Jul;80(2):112–9
170. García-Olmos L, Alberquilla Á, Ayala V, García-Sagredo P, Morales L, Carmona M, et al. Comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease in family practice: A cross sectional study. *BMC Fam Pract*. 2013;14:11
 171. Villar Álvarez F, Méndez Bailón M, de Miguel Díez J. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica e insuficiencia cardíaca. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2009;45(8):387–93. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300289609001884>
 172. J. de Miguel Díez MMB. Comorbilidad en la EPOC. Impliaciones diagnósticas y terapéuticas,. *Rev Patol Respir*. 2008;11(2):109–16
 173. Marín-Otoa M et al. Apnea obstructiva del sueño y enfermedad pulmonar obstructiva crónica: overlap o síndrome. *Arch Bronconeumol*. 2018;54(10):499–500.
 174. Vega Alonso T. Prevalencia de deterioro cognitivo en España. Estudio Gómez de Caso en redes centinelas sanitarias. *Neurología*. Oct 2018.33(8):491-498. Available from: <https://www.elsevier.es/en-revista-neurologia-english-edition--495-avance-prevalencia-deterioro-cognitivo-espana-estudio-S2173580818300968//>
 175. Héctor Rodríguez PJ. “RespiRa salud, cuida tus encías” [Internet]. [cited 2020 Apr 26]. Available from: www.cuidatusencias.es
 176. Vargas KF, Ferradas MC, Amaral MM, Reyes JC, Palacios MA. Enfermedad periodontal y enfermedades respiratorias: una revisión de ensayos clínicos y estudios observacionales [Internet]. *Journal of Periodontal Research y The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*. [cited 2020 Apr 26]. Available from: www.medigraphic.org.mx
 177. Esther Antón Díaz DRL y JA. Herencia y ambiente en la EPOC [Internet]. *Arch Bronconeumol*. 2007 [cited 2020 Apr 26]. p. 10–7. Available from: <https://www.archbronconeumol.org/es-pdf-13100986>
 178. Garrastazu R, García-Rivero JL, Ruiz M, Helguera JM, Arenal S, Bonnardeux C, et al. Prevalencia de vacunación antigripal en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica e impacto en el riesgo de agudizaciones graves. *Arch Bronconeumol*. 2016 Feb 1;52(2):88–95
 179. Ruiz Ruiz M, Frutos Muñoz L, Sola M, El GCS, Jaén V. PREVALENCIA DE EPOC VACUNADOS CON ANTINEUMOCÓCICA
 180. Los pacientes con EPOC, desprotegidos frente a la gripe y el neumococo [Internet]. [cited 2020 Apr 29]. Available from: <https://www.infosalus.com/asistencia/noticia-pacientes-epoc-desprotegidos-frente-gripe-neumococo-20150909142505.html>
 181. Martín-Pérez M, López de Andrés A, Hernández-Barrera V, Jiménez-García R, Jiménez-Trujillo I, Palacios-Ceña D, et al. Prevalencia de polifarmacia en la población mayor de 65 años en España: análisis de las Encuestas Nacionales de Salud 2006 y 2011/12. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2017 Jan 1;52(1):2–8
 182. Plaza V, López-Viña A, Cosío BG. El test de adhesión a los inhaladores. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2020 Nov 23];53(7):360–1. Available from: <https://www.archbronconeumol.org/es-el-test-adhesion-inhaladores-articulo->

S0300289616302344

183. Fernández Arce L, Eiriz Manzano L, Martínez Rozada A, Arce FL, Manzano EL, Rozada Estudio MA. Estudio descriptivo de los errores más frecuentes en la técnica inhalatoria Descriptive study about the most frequent errors in the inhalatory technique *Cómo citar este documento*. 2018;6(2):65. Available from: <https://ria.asturias.es/RIA/bitstream/123456789/10233/1/Archivo.pdf>
184. Piràmide de l'alimentació saludable. Canal Salut [Internet]. [cited 2020 Oct 12]. Available from: https://canalsalut.gencat.cat/ca/vida-saludable/alimentacio/piramide_alimentacio_saludable/
185. J.M. Díez Piña¹, A. Ramos Carrasco² LSP. Evaluación nutricional en el paciente con EPOC. Fenotipos metabólicos [Internet]. *Rev Patol Respir*. 2018; 21(Supl.2): S172-S181. [cited 2020 Oct 12]. Available from: https://www.revistadepatologiaspiratoria.org/descargas/PR_21-S2_S172-S181.pdf
186. J. de Miguel Díez¹, S. Salgado Aranda² IBL. Recomendaciones dietéticas y suplementos nutricionales en la EPOC [Internet]. *Rev Patol Respir*. 2018; 21(Supl.2): S182-S188. [cited 2020 Oct 12]. Available from: https://www.researchgate.net/profile/Sergio_Salgado_Aranda/publication/329514474_Recomendaciones_dieteticas_y_suplementos_nutricionales_en_la_EPOC/links/5c0c056092851c39ebde13b5/Recomendaciones-dieteticas-y-suplementos-nutricionales-en-la-EPOC.pdf
187. J.M. Díez Piña¹, A. Ramos Carrasco² LSP. Evaluación nutricional en el paciente con EPOC. Fenotipos metabólicos [Internet]. [cited 2021 Jun 23]. Available from: https://www.revistadepatologiaspiratoria.org/descargas/PR_21-S2_S172-S181.pdf
188. González Torralba F, Alonso Pérez T. EPOC y nutrición [Internet]. Vol. 21, *Revista de Patología ResPiRatoRia*. 2018 [cited 2020 Oct 12]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/>
189. Hossein-Nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: A global perspective. In: *Mayo Clinic Proceedings* [Internet]. NIH Public Access; 2013 [cited 2020 Aug 8]. p. 720–55. Available from: </pmc/articles/PMC3761874/?report=abstract>
190. Boucher BJ. The problems of vitamin D insufficiency in older people [Internet]. Vol. 3, *Aging and Disease*. International Society on Aging and Disease; 2012 [cited 2020 Aug 13]. p. 313–29. Available from: </pmc/articles/PMC3501367/?report=abstract>
191. Jolliffe DA, James WY, Hooper RL, Barnes NC, Greiller CL, Islam K, et al. Title: Prevalence, determinants and clinical correlates of vitamin D deficiency in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in London, UK. *J Steroid Biochem Mol Biol* [Internet]. 2017 [cited 2019 Jan 21]; Available from: <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.jsbmb.2017.01.019>
192. Burkes RM, Ceppe AS, Doerschuk CM, Couper D, Hoffman EA, Comellas AP, et al. Associations Among 25-Hydroxyvitamin D Levels, Lung Function, and Exacerbation Outcomes in COPD: An Analysis of the SPIROMICS Cohort. *Chest* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2020 Aug 12];157(4):856–65. Available from: <http://journal.chestnet.org/article/S0012369220300301/fulltext>

193. De F, Humana M. UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS [Internet]. 2015 Jul [cited 2020 Dec 5]. Available from: <http://ateneo.unmsm.edu.pe//handle/123456789/4829>
194. Estudio sobre prevalencia de la sarcopenia en una unidad hospitalaria de pacientes crónicos
195. Nutricional S, El E, Oncológico P, Nova E, Montero A, Gómez S, et al. Capítulo I La estrecha relación entre la nutrición y el sistema inmunitario
196. Mateo-Pascual C, Julián-Viñals R, Alarcón-Alarcón T, Castell-Alcalá MV ictori., Iturzaeta-Sánchez JM anue., Otero-Piume A. Vitamin D deficiency in a cohort over 65 years: prevalence and association with sociodemographic and health factors. *Rev Esp Geriatr Gerontol* [Internet]. 2014 Sep 1 [cited 2020 Dec 5];49(5):210–6. Available from: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-geriatria-gerontologia-124-articulo-deficit-vitamina-d-una-cohorte-S0211139X13002333>
197. Santurtún A, Rasilla DF, Riancho L, Zarrabeitia MT. Relationship Between Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Air Pollutants Depending on the Origin and Trajectory of Air Masses in the North of Spain. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2020 Aug 10];53(11):616–21. Available from: <https://www.archbronconeumol.org/es-analisis-relacion-entre-enfermedad-pulmonar-articulo-S0300289617300832>
198. Macario CC, Tajés JP de T, Palmero MÁM. EPOC y malnutrición. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2009 Mar 1 [cited 2020 Aug 10];45(SUPPL.5):31–5. Available from: <https://www.archbronconeumol.org/es-epoc-malnutricion-articulo-S0300289609728613>
199. Ferrari R, Caram LMO, Tanni SE, Godoy I, Rupp de Paiva SA. The relationship between Vitamin D status and exacerbation in COPD patients– a literature review. Vol. 139, *Respiratory Medicine*. 2018
200. Malinovschi A, Masoero M, Bellocchia M, Ciuffreda A, Solidoro P, Mattei A, et al. Severe vitamin D deficiency is associated with frequent exacerbations and hospitalization in COPD patients. *Respir Res*. 2014;15(1):1–8
201. Rafiq R, Prins HJ, Boersma WG, Daniels JMA, den Heijer M, Lips P, et al. Effects of daily vitamin D supplementation on respiratory muscle strength and physical performance in vitamin D-deficient COPD patients: A pilot trial. *Int J COPD*. 2017;12
202. Burkes RM, Ceppe AS, Doerschuk CM, Couper D, Hoffman EA, Comellas AP, et al. Associations Among 25-Hydroxyvitamin D Levels, Lung Function, and Exacerbation Outcomes in COPD: An Analysis of the SPIROMICS Cohort. *Chest* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2020 Aug 13];157(4):856–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31958447/>
203. Zhu B, Zhu B, Xiao C, Zheng Z. Vitamin D deficiency is associated with the severity of COPD: A systematic review and meta-analysis. *Int J COPD* [Internet]. 2010 Sep 11 [cited 2020 Aug 13];10(1):1907–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26392765/>
204. Zhu M, Wang T, Wang C, Ji Y. The association between vitamin D and COPD risk, severity, and exacerbation: An updated systematic review and meta-analysis. *Int J COPD* [Internet]. 2016 Oct 19 [cited 2020 Aug 13];11(1):2597–607. Available from:

/pmc/articles/PMC5079694/?report=abstract

205. Puhan MA, Siebeling L, Frei A, Zoller M, Bischoff-Ferrari H TRG. Puhan MA, Siebeling L, Frei A, Zoller M, Bischoff-Ferrari H, Ter Riet G. No association of 25-hydroxyvitamin D with exacerbations in primary care patients with COPD. *Chest*. 2014;145(1):37-43. doi:10.1378/chest.13-1296. *Chest*. 2014;145(1):37–43
206. N Lehouck A, Mathieu C, Carremans C et al. N Lehouck A, Mathieu C, Carremans C, et al. High doses of vitamin D to reduce exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2012;156(2):105–114. o Title. *Ann Intern Med*. 2012;156(2):105–14
207. Peces-Barba G, Barberà JA, Agustí À, Casanova C, Casas A, Izquierdo JL, et al. Joint guidelines of the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR) and the Latin American Thoracic Society (ALAT). *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2008 May 1 [cited 2020 Dec 8];44(5):271–81. Available from: <https://www.archbronconeumol.org/es-guia-clinica-separ-alat-diagnostico-tratamiento-articulo-S0300289608704307>

10. ANNEXOS

10.1.	FULL D'INFORMACIÓ PER A PACIENTS	202
10.2.	FULL DE CONSENTIMENT INFORMAT	204
10.3.	INFORME DE RESOLUCIÓ DEL COMITÈ D'ÈTICA DEL CONSORCI SANITARI DEL MARESME.....	205
10.4.	INFORME DE RESOLUCIÓ DEL COMITÈ D'ÈTICA DE LA FUNDACIÓ JORDI GOL....	206
10.5.	RESOLUCIÓ BECA FIS	207
10.6.	FULL DE REGISTRE DE RECOLLIDA DE DADES FASE 1	208
10.7.	QUADERN DE RECOLLIDA DE DADES DE LA FASE 2.....	209
10.7.1.	Incidència i factors de risc del fenotipus aguditzador en els aguditzacions de la MPOC a la comunitat	209
10.7.2.	Avaluació clínica de l'agudització de la MPOC.....	210
10.7.2.1.	<i>Exploracions complementàries</i>	212
10.7.2.2.	<i>Avaluació de l'evolució durant l'ingrés hospitalari</i>	213
10.7.3.	Dades sociodemogràfiques.....	214
10.7.4.	Antecedents mèdics.....	215
10.7.4.1.	<i>Comorbiditats</i>	215
10.7.4.2.	<i>Charlson</i>	216
10.7.4.3.	<i>Fragilitat (FRAIL)</i>	217
10.7.4.4.	<i>EAT-10</i>	219
10.7.5.	Hàbits medicamentosos.....	220
10.7.6.	Condicions mèdiques actuals	222
10.7.7.	Hàbits tòxics.....	224
10.7.8.	Condicions de vida i laborals	225
10.7.8.1.	<i>Estudi Predimed</i>	226
10.7.9.	Qualitat de vida (EURO QOL-5D).....	227
10.7.10.	Test d'adherència als inhaladors (TAI)	229
10.8.	ESCALA DE DISPNEA MODIFICADA DEL BRITISH MEDICAL RESEARCH COUNCIL (MRC)	230

10.1. FULL D'INFORMACIÓ PER A PACIENTS

FULL D'INFORMACIÓ PER A PACIENTS GRUP DE RECERCA GEMPAC

Les infeccions respiratòries són la causa de descompensació més freqüent de la malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC), malaltia molt prevalent amb importants costos sanitaris deguts al consum de fàrmacs i a la necessitat de recursos sanitaris; acaba sent una causa freqüent d'hospitalització. Malauradament, no es coneix el nombre d'aguditzacions de la MPOC a nivell poblacional ni tampoc els factors de risc en pacients amb múltiples episodis de descompensació en el nostre medi.

El grup de recerca GEMPAC i el Consorci Sanitari del Maresme estem duent a terme un estudi per a determinar la incidència dels episodis d'agudització de la MPOC en pacients de la seva àrea bàsica (Cirera-Molins, Mataró Centre i Vilassar de Dalt), a fi d'estudiar els factors de risc de l'anomenat fenotipus aguditzador –el que presenta més de 2 descompensacions en 1 any de la seva malaltia–; aquests factors podrien ser els nivells de vitamina D i altres mesures higièniques i dietètiques.

Aquest estudi, anomenat “ESTUDI DE LA INCIDÈNCIA i FACTORS DE RISC DEL FENOTIP AGUDITZADOR EN LES AGUDITZACIONS DE LA MPOC A LA COMUNITAT”, està finançat per la Filial Maresme de l'Acadèmia i la CAMFIC (*Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria*), i aprovat pel comitè d'Ètica i Investigació Clínica del Consorci Sanitari del Maresme i de l'IDIAP Jordi Gol (Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària).

L'estudi és bàsicament observacional; els estudis diagnòstics i el tractament que rebreu serà dictaminat pels vostres metges i serà l'habitual en la pràctica clínica diària per al tractament de la vostra malaltia. Us demanem la vostra participació voluntària, confidencial i anònima, la qual es farà assignant a cada participant un número codificat correlatiu segons la vostra incorporació en l'estudi, sense que hi constin dades personals. Si decidiu

participar, us farem: una espirometria, una enquesta sobre les malalties que patiu, els fàrmacs que preneu, els hàbits d'higiene oral, una exploració de la boca, una enquesta sobre la vostra dieta i una extracció d'una mostra de sang per estudiar la bioquímica bàsica, els marcadors inflamatoris i la vitamina D. Les mostres de sang seran emmagatzemades a l'hospital corresponent i, sota cap concepte ni consentiment, no seran utilitzades fora del present protocol; seran destruïdes en finalitzar el present estudi.

Tota la vostra informació serà tractada de manera confidencial i anònima. La vostra participació és molt importat, ja que permetrà conèixer l'impacte de les aguditzacions de la MPOC en la nostra àrea, així com la identificació dels factors predisposants per múltiples descompensacions de la MPOC, la qual cosa permetrà poder conèixer mesures preventives per evitar la progressió de la malaltia.

Podeu fer les preguntes que cregueu necessàries ara a l'investigador al càrrec.

10.2. FULL DE CONSENTIMENT INFORMAT

CONSENTIMENT INFORMAT

Jo, (nom i cognoms), en qualitat de (pacient o indiqueu tipus de familiar)....., després d'haver llegit el full d'informació que m'han lliurat en relació amb l'ESTUDI DE LA INCIDÈNCIA i FACTORS DE RISC DEL FENOTIP AGUDITZADOR EN ELS AGUDITZACIONS DE LA MPOC A LA COMUNITAT i de fer les preguntes aclaridores relacionades, estic d'acord a participar i dono lliurement la meva conformitat per participar-hi; així mateix, accepto que les meves dades puguin ser utilitzades per a la investigació clínica.

Comprenc que la meva participació és voluntària i comprenc que puc retirar-me de l'estudi:

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

Firma del pacient o familiar i DNI Firma de l'Investigador/a

Número col·legiat/col·legiada

....., d de 201...

10.3. INFORME DE RESOLUCIÓ DEL COMITÈ D'ÈTICA DEL CONSORCI SANITARI DEL MARESME



INFORME DEL COMITÈ ÈTIC D'INVESTIGACIÓ CLÍNICA

MATEU SERRA PRAT, Secretari del Comitè Ètic d'Investigació Clínica de l'Hospital de Mataró, Consorci Sanitari del Maresme

CERTIFICA

Que aquest Comitè ha avaluat la proposta presentada pel **Grup d'Estudi GEMPAC** per tal que sigui realitzat a l'Hospital de Mataró el projecte de recerca amb codi de protocol **INAMPOC** titulat: **Incidència i factors de risc del fenotipus aguditzador en les aguditzacions de la MPOC a la comunitat** (*Protocol i Full d'Informació al Pacient i Consentiment Informat versió 1 – abril 2015*)

amb els medicaments: ---

i considera que:

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

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

I que aquest Comitè accepta (*) que aquest projecte de recerca sigui realitzat a Hospital de Mataró pel **Dr. J. Almirall** i el **Dr. J.A. Capdevila** com a Investigadors Principals.

Ho firmo a Mataró a 27 de maig de 2015

Firmat:

Mateu Serra Prat
Secretari CEIC del CSdM

NOTA: veure comentari del Comitè en el ful annex

10.4. INFORME DE RESOLUCIÓ DEL COMITÈ D'ÈTICA DE LA FUNDACIÓ JORDI GOL



INFORME DEL COMITÈ ÈTIC D'INVESTIGACIÓ CLÍNICA

Rosa Morros Pedrós, Presidenta del Comitè Ètic d'Investigació Clínica de l'IDIAP Jordi Gol.

CERTIFICA:

Que aquest Comitè en la reunió del dia 28/10/2015, ha avaluat el projecte ***Incidència i factors de risc del fenotip aguditzador en les aguditzacions de la MPOC a la comunitat.*** amb el codi **P15/075** presentat per l'investigador/a **Isabel Moreno Hernandez.**

Considera que respecta els requisits ètics de confidencialitat i de bona pràctica clínica vigents.

Barcelona, a 20/11/2015

10.5. RESOLUCIÓ BECA FIS

FIRMADO



AUTONOMÍA	CENTRO	CIF	EXPEDIENTE	TÍTULO	CONCEDIDO			
					Total	1ª anualidad	2ª anualidad	3ª anualidad
CATALUÑA	FUNDACION PRIVADA INSTITUTO DE INVESTIGACION ONCOLOGICA VALLE DE HEBRON- VHIO	G64384969	PI15/00360	Estudio de las alteraciones de FGFR como posible mecanismo de resistencia en pacientes que reciben tratamiento con pan-inhibidores de FGFR	110.715,00 €	48.400,00 €	30.855,00 €	31.460,00 €
	FUNDACION PRIVADA INSTITUTO DE MEDICINA PREDICTIVA Y PERSONALIZADA DEL CANCER	G64351000	PI15/01763	Alteraciones epigenéticas en cáncer colorrectal (CCR): papel de metaloproteinasas de matriz extracelular, remodeladores de cromatina, y asociación con el microbioma intestinal.	196.927,50 €	85.002,50 €	55.660,00 €	56.265,00 €
	FUNDACION PRIVADA INSTITUTO DE SALUD GLOBAL BARCELONA (ISGLOBAL)	G65341695	PI15/00546	Valor de la detección del ARNm de los biomarcadores CDKN2A, MKI67, TOP2A en el diagnóstico precoz de cáncer anal en hombres que tienen sexo con hombres VIH positivos	86.515,00 €	48.400,00 €	18.755,00 €	19.360,00 €
	FUNDACION PRIVADA SALUD DEL CONSORCIO SANITARIO DEL MARESME	G62337977	PI15/01059	Incidenia de las agudizaciones de la EPOC y factores asociados al fenotipo agudizador. Estudio de base poblacional.	50.215,00 €	18.150,00 €	18.755,00 €	13.310,00 €
	GENERALIDAD DE CATALUÑA	S0811001G	PI15/01348	Efectividad de la vacuna contra la tos ferina en mujeres embarazadas en el tercer trimestre para prevenir la tos ferina: un estudio de casos y controles en Cataluña y Navarra	50.215,00 €	24.926,00 €	12.826,00 €	12.463,00 €
	HOSPITAL DE PALAMOS	G17053596	PI15/02188	Obtención de la esperanza de vida y descomposición por estados de salud a partir de información clínica	38.115,00 €	24.200,00 €	6.655,00 €	7.260,00 €

FERNANDEZ CRESPO, JESUS - 2015-12-16 12:16:27 CET
 La autenticidad de este documento puede ser comprobada mediante el código electrónico: FWM073FM8X88RFX en <http://www.pap.miharp.gob.es>

10.7. QUADERN DE RECOLLIDA DE DADES DE LA FASE 2

10.7.1. Incidència i factors de risc del fenotipus aguditzador en els aguditzacions de la MPOC a la comunitat

Versió 5.juny / 15

NID:

Enganxar etiqueta

INCIDÈNCIA I FACTORS DE RISC DEL FENOTIPUS AGUDITZADOR EN LES AGUDITZACIONES DE LA MPOC A LA COMUNITAT.

Recordatori dels criteris de selecció:

Criteris d'inclusió

- >35 anys.
- MPOC confirmada per criteris espiromètrics (FEV1/FVCPBD<0.7)
- Assignat als ABS de Mataró-Centre i Cirera Molins de Mataró, i ABS de Vilassar de Dalt.
- Consulta per clínica d'infecció respiratòria de vies baixes/agudització MPOC.

Criteris d'exclusió

- Impossibilitat per a la realització d'una espirometria per problemes tècnics o contraindicació mèdica.

1

10.7.2. Avaluació clínica de l'agudització de la MPOC

I. AVALUACIÓ CLÍNICA DE L'AGUDITZACIÓ DE LA MPOC

El pacient presenta clínica d'infecció respiratòria alta No Sí

El pacient presenta clínica d'infecció respiratòria baixa No Sí

El pacient presenta un augment de la tos? No Sí

El pacient presenta un augment de l'expectoració? No Sí

El pacient presenta expectoració purulenta? No Sí

El pacient presenta febre? No Sí

Ha pres antibiòtics per aquesta agudització? No Sí

(quin?) _____

Ha pres corticoides? No Sí

Ha ingressat el darrer any?

No Sí N^o ingressos: _____

En el darrer any, ha requerit un ingrés per una agudització / infecció respiratòria de vies altes o baixes?

No Sí N^o ingressos: _____ Dies des del darrer episodi: _____

En el darrer any, ha repetit més d'una infecció respiratòria de vies altes o baixes?

No Sí N^o infeccions: _____ Dies des del darrer episodi: _____

Ha patit alguna pneumònia al llarg de la seva vida?

No Sí N^o pneumònies / N^o pneumònies en l'últim any: _____

DIAGNÒSTIC FENOTIPUS MPOC

	SI	NO
FENOTIPUS AGUDITZADOR ≥ 2 EXACERBACIONS MODERADES (cortis-atb's) / GREUS (Urg-Hosp) EN ELS ÚLTIMS 12 MESOS (O UNA A MÉS DE L'ACTUAL)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

10.7.2.1. Exploracions complementàries

I.1/ EXPLORACIONS COMPLEMENTÀRIES

(si s'ha practicat en cas d'ingrés o visita a urgències)

b) GASOMETRIA BASAL No Si (FiO2:.....)

pH	! ! ! ! !	HCO3-	! ! ! ! !
P02	! ! ! ! !	SAT O2 (%)	! ! ! ! !
PCO2	! ! ! ! !		

c) ANALÍTICA No Si data _____

LEUCÒCITS (x10 ³ /ul)	! ! ! ! !	PROTEÍNES TOTALS (g/dl)	! ! ! ! !
PMNS totals "	! ! ! ! !	Gammaglob. (%)	! ! ! ! !
LINFOCITS totals "	! ! ! ! !	Gammaglobulines (g/dl)	! ! ! ! !
EOSINÒFELS totals "	! ! ! ! !	IgG (g/dl)	! ! ! ! !
HT (%)	! ! ! ! !	ALBUMINA (g/dl)	! ! ! ! !
Hb (g/dl)	! ! ! ! !	GLUCOSA (mg/dl)	! ! ! ! !
UREA (g/dl)	! ! ! ! !	NA (mmol/l)	! ! ! ! !
CREATININA (g/dl)	! ! ! ! !	K (mmol/l)	! ! ! ! !
CK'S	! ! ! ! !	FIBRINOGEN (mg/dl)	! ! ! ! !
PCR (mg/dl)	! ! ! ! !		

d) ESPUT

GRAMESPUT _____

- | | |
|-----------------|---------------------|
| 0.NO REALITZAT | 5.CBGN |
| 1.NO VALORABLE | 6.BGN |
| 2.DCGP | 7.PLEOMORFISME |
| 3.CGP EN RAÏM | 8.PMN SENSE GÈRMENS |
| 4.CGP EN CADENA | |

ZN ESPUT. 0.NO REALITZAT 1.NEGATIU 2. POSITIU _____

CULTIU ESPUT. _____

- | |
|------------------------------|
| 0.NO REALITZAT |
| 1.SENSE ESPECIEM PREDOMINANT |
| 2.POSITIU. |

RESULTAT ESPUT 1: _____

RESULTAT ESPUT 2: _____

e) FROTIS GRIP. 0.NO REALITZAT 1.NEGATIU 2. POSITIU _____

f) HEMOCULTIUS. 0.NO REALITZAT 1.NEGATIU 2. POSITIU _____

g) ANTÍGENS ORINA. 0.NO REALITZAT 1.NEGATIU 2. POSITIU _____

LEGIONELLA _____ PNEUMOCOC _____

10.7.2.2. *Avaluació de l'evolució durant l'ingrés hospitalari*

I.2/ AVALUACIÓ DE L'EVOLUCIÓ DURANT L'INGRÉS HOSPITALARI

DATA ALTA HOSPITALÀRIA (DD/MM/AA)		!_!_!/_!_!_!/_!_!_!
INGRES A LA UCI	1.NO 2.SI	!_!
DIES ESTADA A UCI		!_!_!
DIES ESTADA hospitalària		!_!_!
MORTALITAT		
0. NO		!_!
1. DURANT L'INGRÉS		
2. DESPRÉS DE L'ALTA ALS 30 DIES		
DATA MORT		!_!_!/_!_!_!/_!_!_!
DIA DE LA MORT		!_!_!
CAUSA DE LA MORT (CODIS).....		!_!_!
HAND GRIP	0. REALITZAT 1.NO REALITZAT	!_!_!
PEAK FLOW.	0. REALITZAT 1. NO REALITZAT	!_!_!_!

3

10.7.3. Dades sociodemogràfiques

II. DADES SOCIODEMOGRÀFIQUES

Data de naixement: ___ / ___ / ___ Edat ____

Sexe: home dona

Estat civil:

- aparellat/casat
- solter
- Vidu
- Divorciat/separat

Suport familiar:

- viu sol
- viu amb la parella
- viu amb la parella i els fills
- viu amb els fills
- viu amb cuidador (>4h/dia)
- viu en residència

Qui respon al qüestionari?

- | | | |
|---|---|--|
| <input type="checkbox"/> La mateixa persona
<input type="checkbox"/> Marit/muller
<input type="checkbox"/> Fill/a – Pare/Mare | } | <input type="checkbox"/> Mort
<input type="checkbox"/> Altra
<input type="checkbox"/> Discapacitat mental
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Altres |
|---|---|--|

Malaltia/discapacitat física

Nivell d'estudis:

- sense estudis
- primaris (EGB/similar)
- secundaris (batxillerat, formació professional)
- universitaris

10.7.4. Antecedents mèdics

10.7.4.1. Comorbiditats

III. ANTECEDENTS MÈDICS

COMORBIDITATS:	No	Sí
Diabetis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cardiopatia isquèmica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Insuficiència cardíaca	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Arítmia cardíaca	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vasculopatia perifèrica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Asma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TBC pulmonar no activa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SAHS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bronquiectasies	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Malaltia de Parkinson	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Demència, Alzheimer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Accident vascular cerebral	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Malaltia per reflux gastroesofàgic/dispepsia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Malaltia crònica del fetge/hepatopatia/VHB/VHC	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Insuficiència renal crònica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Depressió	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Malaltia psiquiàtrica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Antecedent de càncer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Càncer actiu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tractaments??		
VIH	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Càrrega viral		
CD4		
Artrosi o reumatisme (AR)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Úlcera gastroduodenal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sind. prostàtica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Obesitat	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HTA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hiperuricèmia/gota	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dislipèmia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Especificar altres malalties rellevants: _____		
Nº DE PATOLOGIES DE BASE.....	!_!!_!	

10.7.4.2. Charlson

CHARLSON

Infarto de Miocardio (se excluyen cambios EKG sin antecedentes médicos)	1
Enfermedad coronaria	1
Insuficiencia Cardíaca Congestiva	1
Enfermedad Vascul ar Periférica (incluye Aneurisma de Aorta 6 cm)	1
Enfermedad Cerebrovascular	1
Hipertensión arterial	1
Alcoholismo	1
Enfermedad tromboembólica	1
Arritmia	1
Demencia	1
EPOC	1
Enfermedad del tejido conectivo	1
Úlcus péptico	1
Hepatopatía Leve (sin hipertensión portal incluye hepatitis crónica)	1
Diabetes mellitus sin evidencia de afectación de órganos diana	1
Hemiplejía	2
Enfermedad Renal moderada-severa	2
Diabetes con afectación de órganos diana (retinopatía, nefropatía etc)	2
Tumor sin metástasis (excluir si > 5 años desde el diagnóstico)	2
Leucemia (Aguda o Crónica)	2
Linfoma	2
Enfermedad Hepática moderada o severa	3
Tumor Sólido con metástasis	6
SIDA (no únicamente HIV positivo)	6

Puntuació total: _____ punts

c

10.7.4.3. Fragilitat (FRAIL)

Fragilitat (FRAIL)

Fatiga: Està cansat? No SíResistència: No pot caminar més d'un tram d'escaleres? No SíAeròbic: No pot caminar més d'una illa de cases? No SíMalalties: Té més de 5 malalties? No SíPèrdua de pes: Ha perdut més del 5% del seu pes, en els darrers 6 mesos? No Sí

Puntuació total: _____ punts

Índex de Barthel

MENJAR	
10	<i>Autònom:</i> pot utilitzar qualsevol instrument necessari. És capaç de: tallar, amanir, condimentar, untar, etc. sense ajuda. Menja en un temps raonable. El menjar pot ésser cuinat i servit per una altra persona.
5	<i>Amb ajuda:</i> per tallar, amanir, condimentar, untar, etc., però és capaç de menjar sol.
0	<i>Dependent:</i> Necessita ésser alimentat per una altra persona
BANY	
5	<i>Autònom:</i> Pot rentar-se sencer a la dutxa, banyera o mantenint-se dret, aplicant l'esponja per tot el cos. Inclou entrar i sortir de la banyera o dutxa.
0	<i>Dependent:</i> Necessita ajuda, supervisió o se l'ha de banyar.
HIGIENE PERSONAL	
5	<i>Autònom:</i> Pot rentar-se la cara i les mans, pentinar-se, rentar-se les dents i afaitar-se o maquillar-se. Els estris necessaris poden ésser facilitats per una altra persona.
0	<i>Dependent:</i> Necessita ajuda o no pot fer la seva higiene personal.
VESTIR-SE/DESVESTIR-SE	
10	<i>Autònom:</i> Treure's i posar-se la roba, lligar-se les sabates, cordar-se botons i col·locar-se faixa, braguer o altres complements sense ajuda.
5	<i>Amb ajuda:</i> Realitza almenys la meitat de la tasca en un temps raonable.
0	<i>Dependent:</i> Necessita ajuda o no pot vestir-se o desvestir-se.
CONTROL ANAL	
10	<i>Cap problema:</i> cap episodi d'incontinència. Si necessita enema o supositoris és capaç d'administrar-se'ls sol. Si és portador de colostomia és capaç de canviar la bossa sol.
5	<i>Algun accident:</i> Necessita ajuda per a l'administració d'enema, de supositori o canvis de la bossa. Té algun accident ocasional.
0	<i>Incontinent:</i> Inclou administració d'enemes o de supositoris per un altre.
CONTROL VESICAL	
10	<i>Cap problema:</i> Cap episodi d'incontinència (dia i nit). En cas de SVP i recol·lector és capaç de canviar-se la bossa i col·locar i treure el recolector.
5	<i>Algun accident:</i> Màxim un en 24 h. Necessita ajuda per manipular la bossa o/i el recol·lector.
0	<i>Dependent:</i> Inclou persones amb sonda incapaces de manipular-la.
ÚS DEL WC	
10	<i>Autònom:</i> Entra i surt sol. És capaç d'asseure's i aixecar-se (pot utilitzar barres per ajudar-se), posar-se la roba, eixugar-se amb el paper sense ajuda i tirar la cadena. Si utilitza cunya o ampolla és capaç d'utilitzar-la, buidar-la i netejar-la sense ajuda.
5	<i>Amb ajuda:</i> Ajuda per a tot o part de l'anterior.
0	<i>Dependent:</i> No pot anar al WC
TRANSFERÈNCIA	

6

15	<i>Autònom:</i> Sense cap ajuda, fins i tot amb cadira de rodes.
10	<i>Ajuda mínima:</i> Necessita ajuda en alguna fase de la transferència o supervisió per a la seva seguretat
5	<i>Gran ajuda:</i> Pot mantenir-se assegut sense ajuda, però necessita molta assistència per entrar al llit i sortir-ne o desplaçar-se.
0	<i>Dependent:</i> incapaç de mantenir-se assegut. Necessita grua o no ajuda en la transferència.
CAMINAR	
15	<i>Autònom:</i> Pot caminar almenys 50 m sense ajuda ni supervisió. Pot utilitzar bastons (no caminadors). Si utilitza pròtesi és capaç de posar-se-la i treure-se-la sol.
10	<i>Amb ajuda:</i> Necessita ajuda o supervisió d'una altra persona per caminar 50 m. Inclou els caminadors.
5	<i>Cadira de rodes:</i> Autònom amb cadira de rodes en 50 m. És capaç de desplaçar-se, travessar portes, i girar cantonades sol.
0	<i>Dependent:</i> Si utilitza cadira de rodes, l'empeny una altra persona.
PUJAR I BAIXAR ESCALES	
10	<i>Autònom:</i> Pot pujar i baixar un pis sense ajuda ni supervisió. Pot utilitzar bastons, passamans, etc.
5	<i>Amb ajuda:</i> Necessita supervisió, ajuda física o verbal.
0	<i>Dependent:</i> No pot pujar ni baixar escales.

Puntuació total: _____ punts

10.7.4.4. EAT-10

EAT-10

- | | |
|---|---|
| <p>1. Mi problema para tragar me ha llevado a perder peso.
0 = ningún problema
1
2
3
4 = es un problema serio</p> | <p>6. Tragar es doloroso.
0 = ningún problema
1
2
3
4 = es un problema serio</p> |
| <p>2. Mi problema para tragar interfiere con mi capacidad para comer fuera de casa
0 = ningún problema
1
2
3
4 = es un problema serio</p> | <p>7. El placer de comer se ve afectado por mi problema para tragar.
0 = ningún problema
1
2
3
4 = es un problema serio</p> |
| <p>3. Tragar líquidos me supone un esfuerzo extra.
0 = ningún problema
1
2
3
4 = es un problema serio</p> | <p>8. Cuando trago, la comida se pega en mi garganta.
0 = ningún problema
1
2
3
4 = es un problema serio</p> |
| <p>4. Tragar sólidos me supone un esfuerzo extra.
0 = ningún problema
1
2
3
4 = es un problema serio</p> | <p>9. Toscuando como.
0 = ningún problema
1
2
3
4 = es un problema serio</p> |
| <p>5. Tragar pastillas me supone un esfuerzo extra.
0 = ningún problema
1
2
3
4 = es un problema serio</p> | <p>10. Tragar es estresante.
0 = ningún problema
1
2
3
4 = es un problema serio</p> |

A. Puntuación

Sume el número de puntos y escriba la puntuación total en los recuadros.

Puntuación total (máximo 40 puntos)

B. QUÉ HACER AHORA

Si la puntuación total que obtuvo es mayor o igual a 3, usted puede presentar problemas para tragar de manera eficaz y segura. Le recomendamos que comparta los resultados del EAT-10 con su médico.

Referencia: Belafsky et al. Validity and Reliability of the Eating Assessment Tool (EAT-10). Annals of Otolaryngology & Laryngology. 2008; 117 (12):919-24.

10.7.5. Hàbits medicamentosos

IV. HÀBITS MEDICAMENTOSOS

MEDICACIÓ PRÈVIA (medicació de base, com a mínim els últims 3 mesos):

ANTIBIÒTICS crònica o cíclica (>6 mesos): 1.NO 2.SI !_!
 ANTIBIÒTIC crònic 1: !_!_!
 ANTIBIÒTIC crònic 2: !_!_!

BETA-AGONISTES INHALATS 1.NO 2.SI _____ !_!

Aerosols sense càmera:			Aerosols amb càmera:		
No	Si		No	Si	
Salbutamol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> N ^o pufs/dia:	Salbutamol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> N ^o pufs/dia:
Terbutalina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> N ^o pufs/dia:	Salmeterol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> N ^o pufs/dia:
Salmeterol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> N ^o pufs/dia:	Formoterol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> N ^o pufs/dia:
Formoterol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> N ^o pufs/dia:	No sap el nom	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> N ^o pufs/dia:
Indacaterol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> N ^o pufs/dia:	Nebulitzats	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> N ^o pufs/dia:
No sap el nom	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> N ^o pufs/dia:			

ANTICOLINÈRGICS INHALATS 1.NO 2.SI _____ !_!

Aerosols sense càmera:			Aerosols amb càmera:		
No	Si		No	Si	
B. ipratropi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> N ^o pufs/dia:	B. ipratropi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> N ^o pufs/dia:
B. aclinidi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> N ^o pufs/dia:	No sap el nom	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> N ^o pufs/dia:
Glicopirroni	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> N ^o pufs/dia:	Nebulitzats	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> N ^o pufs/dia:
Tiotropi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> N ^o pufs/dia:			
No sap el nom	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> N ^o pufs/dia:			

CORTICOIDES INHALATS 1.NO 2.SI _____ !_!

Aerosols sense càmera:			Aerosols amb càmera:		
No	Si		No	Si	
Fluticasona	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> N ^o pufs/dia:	Fluticasona	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> N ^o pufs/dia:
Budesonida	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> N ^o pufs/dia:	Budesonida	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> N ^o pufs/dia:
Beclometasona	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> N ^o pufs/dia:	Beclometasona	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> N ^o pufs/dia:
Ciclesonida	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> N ^o pufs/dia:	No sap el nom	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> N ^o pufs/dia:
Mometasona	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> N ^o pufs/dia:	Nebulitzats	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> N ^o pufs/dia:
No sap el nom	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> N ^o pufs/dia:			

Tipo de mantenimiento: 1. Lavado con paño seco
 2. Lavado con paño húmedo
 3. Lavado bajo el grifo
 4. Ningún mantenimiento

Frecuencia de mantenimiento del dispositivo: 1. Semanalmente
2. Una vez al mes
3. Nunca

METILXANTINES ORALS	1.NO	2.SI	_____	!_!	
CORTICOIDS SISTÈMICS CRÒNICS	1.NO	2.SI	DOSI.....	!_!	
MUCOLÍTICS	1.NO	2.SI	_____	!_!	
ROFUMILAST	1.NO	2.SI		!_!	
ANTIBIÒTICS EN ELS ÚLTIMS SIS MESOS			1.NO	2.SI	!_!
ANTIBIÒTIC 1:	DATA.....		!_!	!_!	
ANTIBIÒTIC 2:	DATA.....		!_!	!_!	
ANTIBIÒTIC 3:	DATA.....		!_!	!_!	

ALTRES MEDICAMENTS: N° medicaments:

- antidepressius
- benzodiazepines
- antipsicòtics
- estatines
- Antihipertensius: IECA's o ARA-II
- Diurètics
- Beta-bloquejants
- antiagregants i anticoagulants
- AINE's i altres analgèsics: metamizol
- Antitèrmics: paracetamol
- protectors gàstrics (ibp i ranitidina) i antiàcids (almagato, sucralfato)
- Fibril·lació Auricular (antiarítmics), digoxina, Ca antaagonistes,
- antidiabètics orals i insulina
- altres tractaments del cor: cardiopatia isquèmica (nitroglicerines, antianginosos),
- Laxants
- altres: hipo i hipertiroidisme, demència/parkinson/alzheimer
- tractament osteoporosi: suplementes de calci, bifosfonats, vitamina D

10.7.6. Condicions mèdiques actuals

V. CONDICIONS MÈDIQUES ACTUALS

Pes: ____ Kg

Talla: ____ cm

Fecha de la última visita al odontólogo : __/__/__

Fecha de la última higiene dental: __/__/__

HIGIENE BUCAL

Higiene Bucal (puntuación): _____

	Siempre	Frecuentemente	Algunas veces	Rara vez	Nunca
1¿Cuántas veces ha tenido que comer menos o cambiar de comida por culpa de sus dientes o dentadura?	1	2	3	4	5
2¿Cuántas veces ha tenido problemas al masticar comidas como la carne o las manzanas?	1	2	3	4	5
3 ¿Cuántas veces ha tragado usted bien?	5	4	3	2	1
4¿Cuántas veces no ha podido hablar bien por culpa de sus dientes o dentadura?	1	2	3	4	5
5¿Cuántas veces no ha podido comer las cosas que usted quería sin tener ninguna molestia?	1	2	3	4	5
6¿Cuántas veces no ha querido salir a la calle o hablar con la gente por culpa de sus dientes o dentadura?	1	2	3	4	5
7¿ Cuando usted se mira al espejo, cuántas veces ha estado contento de cómo se ven sus dientes o su dentadura?	5	4	3	2	1
8¿Cuántas veces ha tenido que utilizar algún medicamento para aliviar el dolor de sus dientes o las molestias de su boca?	1	2	3	4	5
9¿Cuántas veces ha estado preocupado o se ha dado cuenta de					

que sus dientes o su dentadura no están bien?	1	2	3	4	5
10¿Cuántas veces se ha puesto nervioso por los problemas de sus dientes o de su dentadura?	1	2	3	4	5
11¿Cuántas veces no ha comido a gusto delante de otras personas por culpa de sus dientes o dentadura?	1	2	3	4	5
12¿Cuántas veces ha tenido dolor o molestias en sus dientes por el frío el calor o las cosas dulces?	1	2	3	4	5

Puntuación superior a 57 (no necesita visita con el odontólogo)

Puntuación inferior o igual a 57 (necesita visita)

Higiene Bucal (necesita atención odontológica):	1 No	2 Si	
Utiliza Prótesis dental:	1 Sí	2 Si	
Limpia la prótesis:	1 Sí	2 Si	
Horas de descanso de la prótesis (6-8h)	1Sí	2Si	
Presencia de caries:	1 No	2 Sí	número:_____
Presencia de gingivitis:	1 No	2 Si	
Tipo de cepillo:	1 eléctrico		
	2 manual		
Cepillado dental:	1 dos o tres veces al día.		
	2 una vez al día.		
	3 Alguna vez por semana.		
	4 Nunca		

10.7.7. Hàbits tòxics

VI. HÀBITS TÒXICS**TABAC**

Respecte de l'hàbit de fumar, quina resposta descriu millor el seu comportament?

- No he fumat mai
 Ara no fumo, però havia fumat amb anterioritat (fa més de 6 mesos)
 Fumo ocasionalment
 Fumo regularment N° Cigarretes/dia

Què fuma? 1. Cigarretes N° Cigarretes/dia:
 2. Cigars (puros) N° Cigars/dia:
 3. Pipa N° Pipes/setmana:

	1a vegada que fuma	2a vegada que fuma	3a vegada que fuma	4a vegada que fuma	5a vegada que fuma	6a vegada que fuma	7a vegada que fuma
A quina edat va començar a fumar?							
Fins quina edat va fumar el mateix?							
Quantes cigarretes/dia fumava?							
Tipus de Tabac? 1. Ros 2. Negre 3. Mixte							
Amb filtre? 0.No / 1.Sí							
Inhalació? 0. No 2. Moderada 3. Profunda							

Conviu amb gent que fuma (fumador passiu)?

ALCOHOL

Actualment, pren algun tipus de beguda alcohòlica?

- En cap ocasió
 Ocasionalment
 De forma regular → Φ, S, T N° gr alcohol pur/dia

10.7.8. Condicions de vida i laborals

VII. CONDICIONS DE VIDA I LABORALS

Viu amb més de 10 persones a la llar? (Amuntegament) No Sí

Conviu o treballa amb nens habitualment? No Sí

Té animals domèstics convivint amb vostè? No Sí

"TÉ ADREDON DE PLUMES"

Ocupació actual? _____ *camp text???*

En algun moment de la seva vida laboral ha estat en contacte amb:

Fums, gasos i vapors? No Sí

Pols? No Sí

Animals, excrements i vísceres? No Sí

En els darrers 3 mesos, ha estat sotmès a algun canvi sobtat de temperatura en el seu lloc de treball, en entrar i sortir de cambres frigorífiques o per treball relacionat amb cuines o forns? No Sí

En els darrers 3 mesos, ha treballat en un hospital o centre sanitari? No Sí

VACUNACIONS

En el darrer any ha estat vacunat de la grip? No Sí

Alguna vegada li han posat la vacuna del Pneumococ? No Sí 23V __13PV__

Alguna vegada li han posat la vacuna de l'Haemophilus? No Sí

10.7.8.1. Estudi Predimed

ESTUDIO PREDIMED Cumplimiento de la dieta

Identificador del participante: _____

1. ¿Usa usted el aceite de oliva como principal grasa para cocinar? Sí = 1 punto
2. ¿Cuanto aceite de oliva consume en total al día (incluyendo el usado para freír, comidas fuera de casa, ensaladas, etc.)? 4 o más cucharadas = 1 punto
3. ¿Cuántas raciones de verdura u hortalizas consume al día? (las guarniciones o acompañamientos = 1/2 ración) 1 ración = 200g. 2 o más (al menos una de ellas en ensalada o crudas) = 1 punto
4. ¿Cuántas piezas de fruta (incluyendo zumo natural) consume al día? 3 o más al día = 1 punto
5. ¿Cuántas raciones de carnes rojas, hamburguesas, salchichas o embutidos consume al día? (ración: 100 - 150 g) menos de 1 al día = 1 punto
6. ¿Cuántas raciones de mantequilla, margarina o nata consume al día? (porción individual: 12 g) menos de 1 al día = 1 punto
7. ¿Cuántas bebidas carbonatadas y/o azucaradas (refrescos, colas, tónicas, bitter) consume al día? menos de 1 al día = 1 punto
8. ¿Bebe usted vino? ¿Cuánto consume a la semana? 7 o más vasos a la semana = 1 punto
9. ¿Cuántas raciones de legumbres consume a la semana? (1 plato o ración de 150 g) 3 o más a la semana = 1 punto
10. ¿Cuántas raciones de pescado-mariscos consume a la semana? (1 plato pieza o ración: 100 - 150 de pescado o 4-5 piezas o 200 g de marisco) 3 o más a la semana = 1 punto
11. ¿Cuántas veces consume repostería comercial (no casera) como galletas, flanes, dulce o pasteles a la semana? menos de 2 a la semana = 1 punto
12. ¿Cuántas veces consume frutos secos a la semana? (ración 30 g) 3 o más a la semana = 1 punto
13. ¿Consume usted preferentemente carne de pollo, pavo o conejo en vez de ternera, cerdo, hamburguesas o salchichas? (carne de pollo: 1 pieza o ración de 100 - 150 g) Sí = 1 punto
14. ¿Cuántas veces a la semana consume los vegetales cocinados, la pasta, arroz u otros platos aderezados con salsa de tomate, ajo, cebolla o puerro elaborada a fuego lento con aceite de oliva (sofrito)? 2 o más a la semana = 1 punto

Veces/semana

15. ¿Cuántas raciones de pescadoblancconsume a la semana?
16. ¿Cuántas raciones de pescadoazulconsume a la semana?
17. ¿Cuántas raciones de lácticosconsume a la semana?
18. ¿Toma suplementosvitamínicos?

10.7.9. Qualitat de vida (EURO QOL-5D)

VIII. QUALITAT DE VIDA (EURO QOL-5D)

Movilidad:

1. No tengo problemas para caminar
2. Tengo algún problema para caminar
3. Tengo que estar en la cama

Cuidado personal:

1. No tengo problemas con el cuidado personal
2. Tengo algunos problemas para lavarme o vestirme
3. Soy incapaz de lavarme o vestirme

Actividades cotidianas:

1. No tengo problemas para realizarlas
2. Tengo algunos problemas
3. Soy incapaz de realizarlas

Dolor/malestar:

1. No tengo dolor ni malestar
2. Tengo moderado dolor o malestar
3. Tengo mucho dolor o malestar

Ansiedad/depresión:

1. No estoy ansioso ni deprimido
2. Estoy moderadamente ansioso o deprimido
3. Estoy muy ansioso o deprimido

ESCALA VISUAL

10.7.10. Test d'adherència als inhaladors (TAI)

TAI 10 ítems. Medición de la adhesión y su intensidad

1. En los últimos 7 días ¿cuántas veces olvidó tomar sus inhaladores habituales?

1. Todas 2. Más de la mitad 3. Aprox. la mitad 4. Menos de la mitad 5. Ninguna

2. Se olvida tomar los inhaladores:

1. Siempre 2. Casi siempre 3. A veces 4. Casi nunca 5. Nunca

3. Cuando se encuentra bien de su enfermedad, deja de tomar sus inhaladores:

1. Siempre 2. Casi siempre 3. A veces 4. Casi nunca 5. Nunca

4. Cuando está de vacaciones o de fin de semana, deja de tomar sus inhaladores:

1. Siempre 2. Casi siempre 3. A veces 4. Casi nunca 5. Nunca

5. Deja de tomar sus inhaladores porque considera que interfieren con su vida cotidiana o laboral:

1. Siempre 2. Casi siempre 3. A veces 4. Casi nunca 5. Nunca

6. Deja de tomar sus inhaladores por miedo a posibles efectos secundarios:

1. Siempre 2. Casi siempre 3. A veces 4. Casi nunca 5. Nunca

7. Deja de tomar sus inhaladores por considerar que son de poca ayuda para tratar su enfermedad:

1. Siempre 2. Casi siempre 3. A veces 4. Casi nunca 5. Nunca

8. Toma menos inhalaciones de las que su médico le prescribió:

1. Siempre 2. Casi siempre 3. A veces 4. Casi nunca 5. Nunca

9. Cuando está nervioso/a o triste deja de tomar sus inhaladores:

1. Siempre 2. Casi siempre 3. A veces 4. Casi nunca 5. Nunca

10. Deja de tomar sus inhaladores porque tiene dificultad para pagarlos:

1. Siempre 2. Casi siempre 3. A veces 4. Casi nunca 5. Nunca

TAI 12 ítems. Orientación del patrón de incumplimiento

Las dos siguientes preguntas las deberá responder el profesional sanitario responsable del paciente según los datos que figuran en su historial clínico (pregunta 11) y tras comprobar su técnica de inhalación (pregunta 12).

11. ¿Conoce o recuerda el paciente la pauta (dosis y frecuencia) que se le prescribió?

1. No 2. Sí

12. La técnica de inhalación del dispositivo* del paciente, es**:

1. Con errores críticos 2. Sin errores críticos o correcta

10.8. ESCALA DE DISPNEA MODIFICADA DEL BRITISH MEDICAL RESEARCH COUNCIL (MRC)

GRAU 0	Absència de dispnea, excepte al fer un exercici intens
GRAU 1	Dispnea en caminar ràpid per pla o pendent poc pronunciada
GRAU 2	Dispnea que produeix incapacitat per mantenir el pas d'altres persones de la mateixa edat caminat per pla o necessitat de parar-se a descansar
GRAU 3	Dispnea que produeix necessitat d'haver de parar-se per descansar en caminar uns 100 metres o als pocs minuts després de caminar per pla
GRAU 4	Dispnea que impedeix al pacient sortir de casa o que apareix quan es vesteix o es treu la roba

Font pròpia adaptada i disponible a: https://amf-semfyc.com/web/article_ver.php?id=2640