



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Factors predictius, pronòstics i resposta inflammatòria del fracàs de tractament a les Aguditzacions de la Malaltia Pulmonar Obstructiva Crònica (AMPOC) i del reingrés als 30 dies de l'alta hospitalària

Mónica Guerrero Pérez

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

**FACTORS PREDICTIUS, PRONÒSTICS I
RESPOSTA INFLAMATÒRIA DEL FRACÀS DE
TRACTAMENT A LES AGUDITZACIONS DE LA
MALALTIA PULMONAR OBSTRUCTIVA
CRÒNICA (AMPOC) I DEL REINGRÉS ALS 30
DIES DE L'ALTA HOSPITALÀRIA.**

**TESI PRESENTADA PER
MONICA GUERRERO PÉREZ**

**TESIS CODIRIGIDA PER
DR ANTONI TORRES MARTÍ
DR NESTOR SOLER PORCAR**

**PROGRAMA DE DOCTORAT MEDICINA
UNIVERSITAT DE BARCELONA 2016**



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Factors predictius, pronòstics i resposta inflammatòria del fracàs de tractament a les Aguditzacions de la Malaltia Pulmonar Obstructiva Crònica (AMPOC) i del reingrés als 30 dies de l'alta hospitalària.

Memòria de Tesi Doctoral presentada per

Mónica Guerrero Pérez

Per optar al grau de Doctor en Medicina

Directors:

Dr. Antoni Torres i Martí

Dr. Nèstor Soler Porcar

Tesi inscrita en el programa de Doctorat de Medicina

Departament de Medicina, Facultat de Medicina

Barcelona, 2016

AUTORITZACIÓ DELS DIRECTORS DE TESI

EL DR ANTONI TORRES MARTÍ, METGE CONSULTOR SENIOR DEL SERVEI DE PNEUMOLOGIA DE L'HOSPITAL CLÍNIC DE BARCELONA,

CERTIFICA:

Que la memòria que duu per títol "**Factors predictius, pronòstics i resposta inflamatòria del fracàs de tractament a les Aguditzacions de la Malaltia Pulmonar Obstructiva Crònica (AMPOC) i del reingrés als 30 dies de l'alta hospitalària**", presentada per Mónica Guerrero Pérez per optar al grau de Doctor en Medicina, ha estat realitzada sota la meua direcció. Un cop finalitzada, autoritzo la seva presentació per a ser avaluada pel tribunal corresponent.

I per a que quedi constància als efectes oportuns, firmo la present a Barcelona, 16 de Novembre de 2016.

Dr. Antoni Torres Martí

AUTORITZACIÓ DELS DIRECTORS DE TESI

EL DR NESTOR SOLER PORCAR, METGE ESPECIALISTA SUPERIOR DEL SERVEI DE PNEUMOLOGIA
DE L'HOSPITAL CLÍNIC DE BARCELONA,

CERTIFICA:

Que la memòria que duu per títol "**Factors predictius, pronòstics i resposta inflamatòria del fracàs de tractament a les Aguditzacions de la Malaltia Pulmonar Obstructiva Crònica (AMPOC) i del reingrés als 30 dies de l'alta hospitalària**", presentada per Mónica Guerrero Pérez per optar al grau de Doctor en Medicina, ha estat realitzada sota la meua direcció. Un cop finalitzada, autoritzo la seva presentació per a ser avaluada pel tribunal corresponent.

I per a que quedi constància als efectes oportuns, firmo la present a Barcelona, 16 de Novembre de 2016.

Dr. Nèstor Soler Porcar

Dedicatòria

Als meus pares, per tot.

Índex

ÍNDEX

1. Agraïments.....	Pàg.15
2. Presentació.....	Pàg.19
3. Abreviatures.....	Pàg.22
4. Antecedents del tema.....	Pàg.23
5. Hipòtesis i objectius de la tesi.....	Pàg.35
6. Publicacions originals.....	Pàg.39
a. Article 1.....	Pàg.43
b. Article 2.....	Pàg.57
c. Article 3.....	Pàg.69
d. Article 4.....	Pàg.81
7. Discussió.....	Pàg.99
8. Conclusions.....	Pàg.111
9. Bibliografia.....	Pàg.115

Agraiments

AGRAÏMENTS

Als directors d'aquesta Tesi Doctoral, el Dr. Torres i el Dr. Soler, ha estat tot un privilegi poder treballar amb vosaltres. Gràcies per creure en mi, per motivar-me, aconsellar-me i guiar-me en aquest llarg camí.

A l'Arturo Huerta, pel seus consells i el seu etern somriure. A l'Ernest Crisafulli, per la seva gran ajuda des de la distància. Sense ell aquest treball hagués estat impossible.

Als companys del grup d'investigació, especialment a les infermeres que hi són o han estat en tot aquest procés: la Montse, la Rebeca, l'Alicia i l'Olivia, per la seva amabilitat i total disposició, gràcies per fer la feina molt més fàcil.

Al Dani Closa i la Laia Bonjoch del CSIC, per la seva gran ajuda i paciència, suposo que no es fàcil ensenyar a un metge a treballar en un laboratori.

A tots els companys del servei de Pneumologia; metges, infermeres, auxiliars, administratius, etc., i en especial al "Dark side", pels seus grans moments. A Rosanel, de co-R a companya de despatx i amiga, companya de confidències i consells de mares. I a la resta de les "bruixes que viatgen en Roomba", pel seu recolzament, el seus ànims i per fer-me sentir "normal".

Als companys del Servei d'Urgències de l'Hospital d'Igualada, que fan les nits més fàcils. Especialment al David Villagrassa, pel seu suport, confiança i les seves injeccions d'ànim. Eternament agraïda.

Als amics de tota la vida: Estefania, David, Júlia, Almudena, Samuel, Aran, Sergio, Noelia, Pol, Júlia, Pau, Gladys, Tània, Teudis, Jose, Rocío, Marc, Cristina, Linette, David, Carles, Joan i Glòria. Perquè sempre han estat, hi son i sé que estaran. Sou un gran tresor.

Als meus grans descobriments dins del Clínic, les meves "filles". La Lola, pels seus savis consells i els seus adorables descuits. La divertida Victòria, en el fons m'agraden els teus petons, però encara més el teu "nervio". La Núria, m'encanta el teu TOC i el teu riure contagiós, et trobo molt a faltar. La filla italiana, la Giulia, sensible i afectuosa. I la sempre dolça Laura. Gràcies per la

vostra amistat i per posar aquest toc de bogeria que sempre fa falta. Sou el millor que m'emporto d'aquí i compto amb vosaltres per la resta de la vida. Us estimo moltíssim.

A la meva família, els meus pares i el meu germà, per donar-m'ho tot en la vida inclús quan no podien. Gràcies per la vostra fe i recolzament incondicional. Però sobretot, per ensenyar-me a que tot ho podem aconseguir amb treball i esforç. Us estimo. A la Vanessa i els meus nebots, la Carla i l'Asier, sempre al meu cor.

Als meus tiets Antonia, Lázaro, Isabel i Honorio, per estar sempre allà i interessar-se per mi.

Al David, el meu marit i company de viatge, per la seva paciència i el seu recolzament als bons i mals moments al llarg de tot aquest dur camí, sense ell res hagués estat possible. I als meus petits, l'Iván i la Paula, el motor de la meva vida, capaços de treure'm un somriure en qualsevol moment i fer-me oblidar tots els problemes. Per ensenyar-me que l'únic important en aquesta vida sou vosaltres. Us estimo tantíssim...

A tots, moltes gràcies!!!

Presentació

PRESENTACIÓ

La Tesi Doctoral es presenta en forma de compendi d'articles publicats segons la normativa aprovada per la Comissió de Doctorat de la Universitat de Barcelona.

Els treballs que formen part de la Tesi Doctoral pertanyen a la mateixa línia d'investigació, avaluar els factors predictius i pronòstics del fracàs de tractament i de la reagudització precoç de la MPOC, així com estudi de la resposta inflamatòria.

Els resultats dels estudis realitzats han aportat informació rellevant i innovadora en aquest camp, i estan recollits en 4 articles originals:

- (i) *“Predicting In-Hospital Treatment Failure (≤ 7 days) in Patients with COPD exacerbation using antibiotics and systemic steroids.”*
- (ii) *“Inhaled corticosteroids do not influence the early inflammatory response and clinical presentation of hospitalized subjects with COPD exacerbation.”*
- (iii) *“C-Reactive Protein at discharge, Diabetes Mellitus and ≥ 1 Hospitalization during previous year predict early readmission in patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.”*
- (iv) *“Readmission for Acute Exacerbation within 30 days of discharge is associated with subsequent progressive increase in mortality risk in COPD patients: a long-term observational study.”*

Aquests articles han estat recentment publicats en revistes d'amplia difusió internacional: COPD, Respiratory Care i PLoS ONE. Tots ells amb un Factor d'Impacte global de **10.418 punts**.

ABREVIATURES

MPOC	Malaltia Pulmonar Obstructiva Crònica
AMPOC	Agudització de la Malaltia Pulmonar Obstructiva Crònica
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
UCI	Unitat de Cures Intensives
VMI	Ventilació mecànica invasiva
VMNI	Ventilació mecànica no invasiva
FEV₁	Volum espiratori màxim durant el primer segon
FVC	Capacitat vital forçada
mMRC	Escala modificada de dispnea (modified Medical Research Council)
CAT	Qüestionari d'avaluació de la MPOC COPD (COPD Assessment Test)
CI	Corticosteroides inhalats
SABA	β -2 agonistes de curta durada
SAMA	Anticolinèrgics de curta durada
LABA	β -2 agonistes de llarga durada
LAMA	Anticolinèrgics de llarga durada
IPDE-4	Inhibidors de la fosfodiesterasa-4
sp	si precisa
F_iO₂	Fracció inspiratòria d'oxigen
PCR	Proteïna C reactiva
IL	Interleuquina
TNF-α	Factor de necrosis tumoral α
HDAC	Histona deacetilasa

Antecedents del tema

INTRODUCCIÓ i JUSTIFICACIÓ

La Malaltia Pulmonar Obstructiva Crònica (MPOC) és una malaltia amb una alta prevalença arreu del món i s'estima serà la quarta causa de mort l'any 2020^{1,1}. La MPOC és una malaltia multidimensional caracteritzada per una limitació crònica del flux aeri associada a una resposta inflamatòria exagerada i persistent, davant a la inhalació crònica del fum del tabac i partícules nocives, a la que hi participen directament elements de resposta immune innata (neutròfils i macròfags) i adquirida (limfòcits B i T)². Aquesta resposta inflamatòria anòmala es detecta tant al parènquima pulmonar com a la circulació sistèmica³ i sembla estar directament relacionada amb la persistència de manifestacions extra-pulmonars⁴. És una malaltia crònica i progressiva, amb una elevada morbi-mortalitat.

1.- Diagnòstic de la MPOC

El diagnòstic s'hauria de considerar davant de qualsevol pacient que presenta dispnea, tos cònica i producció d'esput, amb història d'exposició als factors de risc per la malaltia (fum del tabac, exposició laboral a partícules orgàniques i inorgàniques, fums de combustió, la pol·lució) juntament a condicionants genètics.

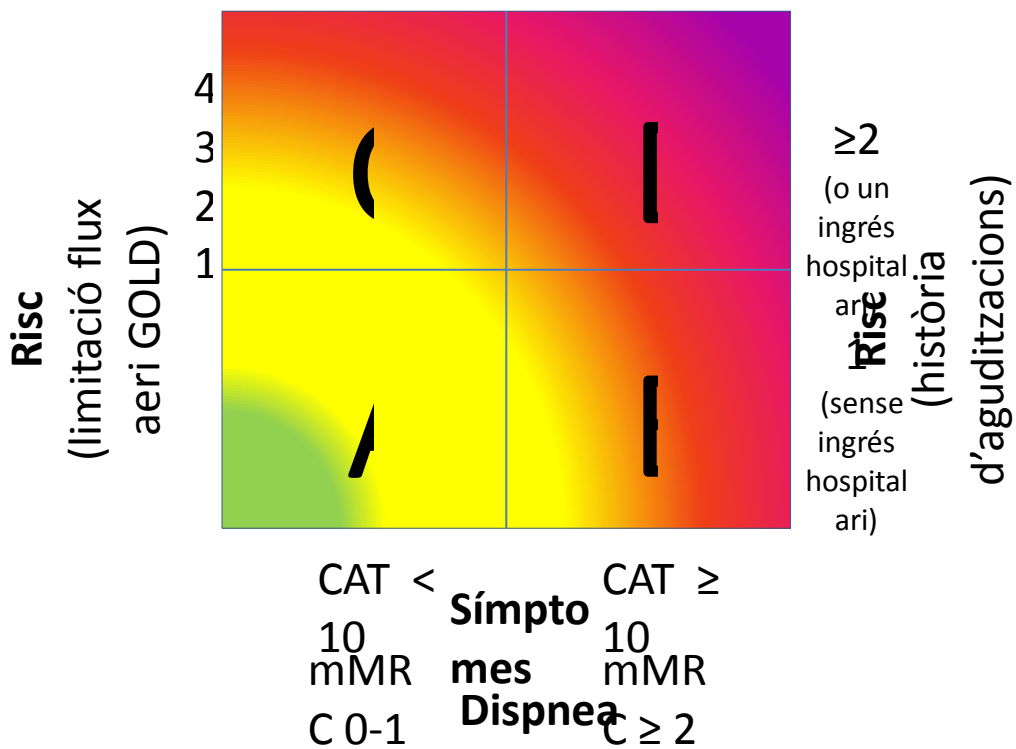
L'espirometria és essencial per al diagnòstic; la presència d'un $FEV_1/FVC < 0.70$ després de la prova broncodilatadora confirma la presència de limitació crònica al flux aeri, i per tant, el diagnòstic de MPOC¹.

L'avaluació del malalt amb MPOC té com objectiu principal determinar l'impacte d'aquesta malaltia sobre la qualitat de vida del pacient i el risc d'aparició de futures complicacions (aguditzacions, hospitalitzacions i la mort). Per això, és important tenir en compte els següents aspectes: símptomes referits pel pacient, limitació al flux aeri mitjançant l'espirometria forçada (**Taula 1**), risc d'aguditzacions i les comorbiditats. En aquest sentit, l'estratègia GOLD va proposar una avaluació combinada per millorar la caracterització i el maneig de la malaltia¹(**Taula 2**).

Taula 1. Classificació de severitat segons la limitació al flux aeri (basat en el FEV₁ post-broncodilatació)

Pacients amb FEV ₁ /FVC < 0.70		
GOLD 1	Lleu	FEV ₁ ≥ 80% previst
GOLD 2	Moderat	FEV ₁ 50-79% previst
GOLD 3	Sever	FEV ₁ 30-49% previst
GOLD 4	Molt sever	FEV ₁ ≤ 29% previst

Taula 2. Avaluació combinada de la MPOC (adaptat de Vestbo y col.laboradors¹)



Pacient	Característiques	Classificació espiromètrica	Exacerbacions per any	mMRC	CAT
A	Baix risc Pocs símptomes	GOLD 1-2	≤1	0-1	<10
B	Baix risc Més simptomàtic	GOLD 1-2	≤1	≥2	≥10
C	Alt risc Pocs símptomes	GOLD 3-4	≥2	0-1	<10
D	Alt risc Més simptomàtic	GOLD 3-4	≥2	≥2	≥10

2.- Patogenia de la MPOC

La MPOC es caracteritza per una resposta inflamatòria persistent de les vies aèries, del parènquima i de la vasculatura pulmonar⁵. Aquesta inflamació apareix com a resposta a l'exposició crònica a irritants com és el fum del tabac. Els mediadors inflamatoris implicats en la MPOC han sigut pobrament descrits, existint múltiples vies d'inflamació que poder estar activades per diferent mecanismes.

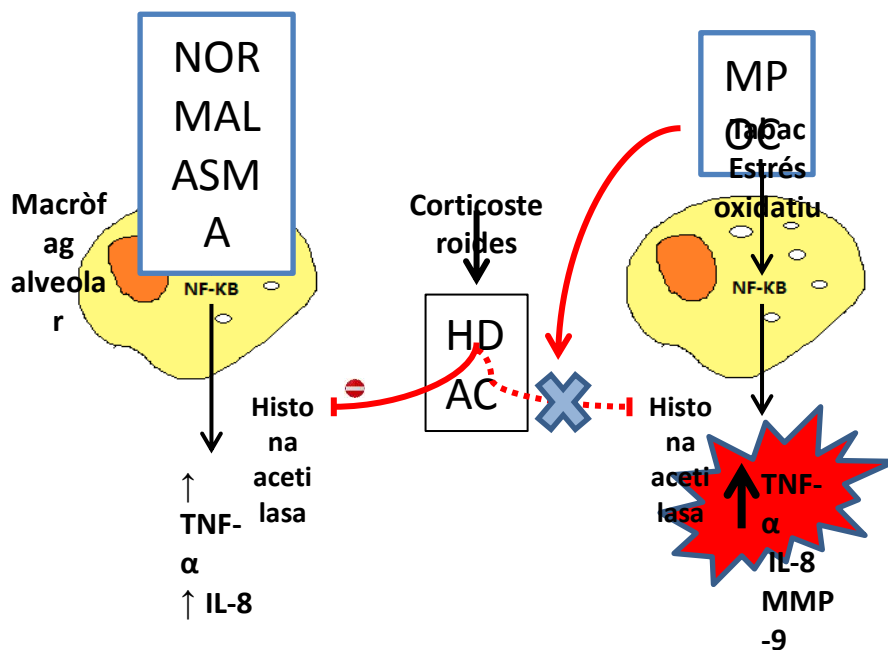
Estudis histològics han demostrat que el focus d'inflamació més important es troba als bronquïols, infiltrats per macròfags i limfòcits T, predominant els limfòcits T CD8+ (citotòxics). Els macròfags alveolars i les cèl·lules epitelials de la via aèria semblen iniciar el procés inflamatori als pulmons. Davant d'estímuls nocius repetits, com ara el fum del tabac, s'activen i alliberen una varietat de citokines, factors quimiotàctics i factors de creixement. Aquestes citokines activen els neutròfils, monòcits i limfòcits, i els factors quimiotàctics que atrauen més cèl·lules inflamatòries cap als pulmons⁶. Les concentracions de leucotriè B4 (LTB4), un potent quimiotàctic dels neutròfils, estan augmentades en pacients amb MPOC, així com el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) i la interleuquina 8 (IL-8)⁷.

El fum del tabac és a més una font de radicals lliures. L'estrés oxidatiu sembla tenir un paper important en la MPOC. Els marcadors biològics d'estrés oxidatiu es troben augmentats tant en el condensat d'aire exhalat, com en esput i en la circulació sistèmica⁸; i s'eleva encara més durant les aguditzacions. A més, poden tenir un paper rellevant a la resposta als glucocorticoides inhalats (CI), mitjançant la inactivació d'enzimes amb funció antiinflamatòria⁹.

Molts dels mediadors inflamatoris expressats en la MPOC estan controlats per factors de transcripció com el factor nuclear- κ B (NF- κ B). Aquest factor és necessari per a la transcripció de moltes proteïnes inflamatòries i forma part d'un complex d'activació de la cromatina cel·lular, a través d'un procés d'acetilació. Un mecanisme regulador d'aquest procés és la desacetilació, tornant a conformar la cromatina en la seva posició de repòs o inactiva que frena la transcripció inflamatòria. Recentment s'ha demostrat que el fum del tabac és capaç d'alterar aquest

mecanisme regulador de la transcripció cel·lular¹⁰ i que els pacients amb MPOC tenen una capacitat menor de desacetilació (activitat de l'enzim histona desacetilasa (HDAC)) i, per tant, un estat de la cromatina més actiu que permet una major transcripció de gens inflamatoris¹¹. Aquesta disminució de la capacitat desacetiladora es relaciona significativament amb la gravetat de la malaltia mesurada pel FEV₁¹¹ i es podria associar a la manca de resposta als CI en la MPOC (Figura 1)⁶.

Figura 1. Proposta de mecanisme de resistència als corticosteroides (adaptat de Barnes⁶)



3.- Tractament farmacològic de la MPOC estable

Al considerar el tractament de la MPOC, l'abandonament de l'hàbit tabàquic és la mesura més important i que té més capacitat de modificar la història natural de la malaltia¹².

La teràpia farmacològica té com objectiu disminuir els símptomes, el risc d'aguditzacions i millorar la qualitat de vida així com la tolerància a l'exercici. Aquesta ha de ser dirigida en cada malalt en funció de la severitat. La **Taula 3** mostra les recomanacions del tractament inicial de la MPOC segons la estratègia GOLD¹.

Els broncodilatadors són la base del tractament per reduir els símptomes de la MPOC i és d'elecció el tractament inhalat¹³. Hi ha varis tipus de broncodilatadors: agonistes β 2 de curta durada (SABA) i de llarga durada (LABA), anticolinèrgics de curta durada (SAMA) o de llarga durada (LAMA) i metilxantines. L'elecció de la teràpia, ja sigui sol o acompanyat, serà en funció dels símptomes del malalt i de la seva resposta. Els broncodilatadors de llarga durada han demostrat ser més eficaços en la millora dels símptomes amb un efecte més mantingut en el temps respecte als de curta durada¹⁴. La combinació de diferents tipus de broncodilatadors millora l'eficàcia d'aquests i disminueix els efectes secundaris en comparació a l'increment de la dosi d'un broncodilatador aïllat¹⁵.

Per altra banda, els corticosteroides inhalats (CI) són fàrmacs amb alt poder antiinflamatori inespecífic, que poden modular la resposta immune sistèmica en pacients amb MPOC estable¹⁶, però la seva eficàcia com a tractament de la MPOC cada cop és més controvertida¹⁷. Si bé, alguns estudis inicials van demostrar que els CI redueixen la freqüència de les aguditzacions de la MPOC^{18;19}, existeix un augment important del risc de desenvolupar pneumònia, encara que això no suposi un increment de la mortalitat²⁰. Actualment, es recomana tractament amb CI (combinats amb un LABA) en aquells malalts amb MPOC severa o molt severa i aguditzadors freqüents, que no es controlen adequadament amb els broncodilatadors de llarga durada¹. Finalment, el tractament a llarg termini en el pacient estable amb corticosteroides orals no està indicat donada la seva alta freqüència d'efectes adversos²¹.

Altres fàrmacs, com els Inhibidors de la fosfodiesterasa-4 (IPDE-4), només estarien indicats en aquells MPOC GOLD 3-4 amb història de bronquitis crònica i aguditzacions freqüents, on han demostrat una disminució en la taxa d'aguditzacions²².

Taula 3. Tractament farmacològic de la MPOC estable (adaptat de Vestbo i col.laboradors¹)

Grup	Primera elecció recomenada	Alternativa	Altres possibilitats
A	SAMA sp o SABA sp	LABA o LAMA o SABA + SAMA	Teofilina
B	LABA o LAMA	LABA + LAMA	SABA +/- SAMA Teofilina
C	IC + LABA o LAMA	LABA + LAMA o LAMA + IPDE-4 o LABA + IPDE-4	SABA +/- SAMA Teofilina
D	IC + LABA o LAMA	IC + LABA + LAMA o IC + LABA + IPDE-4 o LAMA + LABA o LAMA + IPDE-4	Carbocisteïna N-acetilcisteïna SABA +/- SAMA Teofilina

4.- Definició de Agudització de la MPOC

Durant la història natural de la malaltia, molts pacients presenten aguditzacions (AMPOC), caracteritzades per un empitjorament dels seus símptomes respiratoris (increment de la dispnea, augment de la producció d'esput i purulència de l'esput) més enllà de les variacions diàries, i que precisen un increment o canvis en la seva medicació¹.

Les AMPOC suposen unes elevades despeses socioeconòmiques²³, representant les hospitalitzacions més d'un 70% de tots els costos generals de la malaltia²⁴.

Encara que la seva patogènia no és ben coneguda, s'ha demostrat que les infeccions víriques i/o bacterianes causen més del 50% de les AMPOC²⁵. Les AMPOC a més, s'associen a un increment

de l'activitat inflammatòria pulmonar i sistèmica²⁶. Estudis suggereixen que mitjançant patògens virals, bacterians, o estímuls no infecciosos es produeix l'activació de la primera línia de defensa (cèl·lules epitelials de les vies respiratòries i els macròfags alveolars) que alliberen factors que indueixen una àmplia resposta pro-inflamatòria local i sistèmica²⁷. Fins ara, es desconeix si el tractament crònic amb CI pot influir sobre aquesta resposta inflammatòria i l'impacte clínic que pot exercir sobre l'agudització, així com la influència sobre el pronòstic a més llarg termini.

Aquestes aguditzacions de la MPOC acceleren la pèrdua progressiva de funció pulmonar²⁸, redueixen l'activitat física²⁹ i empitjoren la qualitat de vida³⁰ inclús setmanes després de l'agudització. A més, les AMPOC s'han relacionat amb un increment del risc de mort³¹, especialment quan requereixen hospitalització i independentment de la seva funció pulmonar³². Existeix un grup de pacients que semblen particularment més susceptibles a patir aguditzacions, mentre que altres no ho són. Són els que denominen "aguditzadors freqüents", aquells pacients que han presentat 2 o més aguditzacions durant l'últim any³³, i aquesta condició es pot mantenir al llarg del temps.

5.- Tractament farmacològic de les AMPOC

Pel que fa al tractament de les aguditzacions de la MPOC, les guies clíniques recomanen inicialment un increment de la dosi i de la freqüència dels broncodilatadors així com l'inici de tractament amb esteroides sistèmics¹. Els corticosteroides sistèmics han demostrat eficàcia en termes de reducció de l'estada hospitalària, millora en les característiques funcionals i símptomes dels malalts³⁴ així com un increment de l'èxit de la ventilació mecànica³⁵.

Els antibiòtics només estan recomanats en pacients amb signes d'infecció de les vies respiratòries. Actualment, es recomana iniciar tractament antibiòtic en aquelles aguditzacions que compleixen els criteris d'Anthonisen I³⁶ (presència dels 3 símptomes cardinals: dispnea, augment de la tos i purulència de l'esput) i els classificats com Anthonisen II (2 dels símptomes cardinals) però que tenen purulència de l'esput, i aquells malalts amb agudització molt greu de la MPOC

que requereixen ventilació mecànica no invasiva (VMNI) o invasiva (VMI)³⁷. La prescripció d'antibiòtics a malalts greus ingressats a una Unitat de Cures Intensives (UCI) ha demostrat particularment una reducció significativa en la mortalitat³⁸.

L'elecció del tractament antibiòtic empíric més adequat hauria de basar-se en la severitat de la MPOC, l'edat del pacient, les comorbiditats associades i el risc d'infecció per *Pseudomonas aeruginosa* (la presència de 2 o més dels següents factors de risc: hospitalització recent, l'administració freqüent (>4 cops/any) o recent (últims 3 mesos) d'antibiòtics, FEV₁<30% o tractament amb corticosteroides orals (>10 mg de prednisona al dia en les últimes 2 setmanes)). La **Taula 4** mostra la classificació de les AMPOC amb els microorganismes més freqüentment implicats i el tractament antibiòtic empíric recomanat³⁹.

Taula 4. Microorganismes i tractament antibiòtic empíric (adaptat de Sialer i col·laboradors)³⁹

Grup	Definició	Microorganismes	Tractament oral	Alternativa	Tractament parenteral
A	MPOC moderada sense comorbiditat	<i>Hinfluenzae</i> , <i>Spneumoniae</i> , <i>Mcatharralis</i> , <i>Mpneumoniae</i> , <i>Cpneumoniae</i>	Amoxicil.lina-ac.clavulànic	Macròlid Levofloxacina Moxifloxacina	
B	MPOC moderada-severa sense risc per <i>P aeruginosa</i>	Grup A <i>Enterobacteriacaca</i> <i>eK pneumoniae</i> <i>E coli</i> Proteus, Enterobacter	Amoxicil.lina-ac.clavulànic	Levofloxacina Moxifloxacina	Amoxicil.lina-ac.clavulànic, 2 ^a o 3 ^a generació de cefalosporines, levofloxacina o moxifloxacina
C	EPOC moderada-severa amb risc per <i>P aeruginosa</i>	Grup B més <i>P aeruginosa</i>	Ciprofloxacina		Ciprofloxacina o β-lactàmic amb activitat anti- <i>P aeruginosa</i> +/- aminoglicòsid

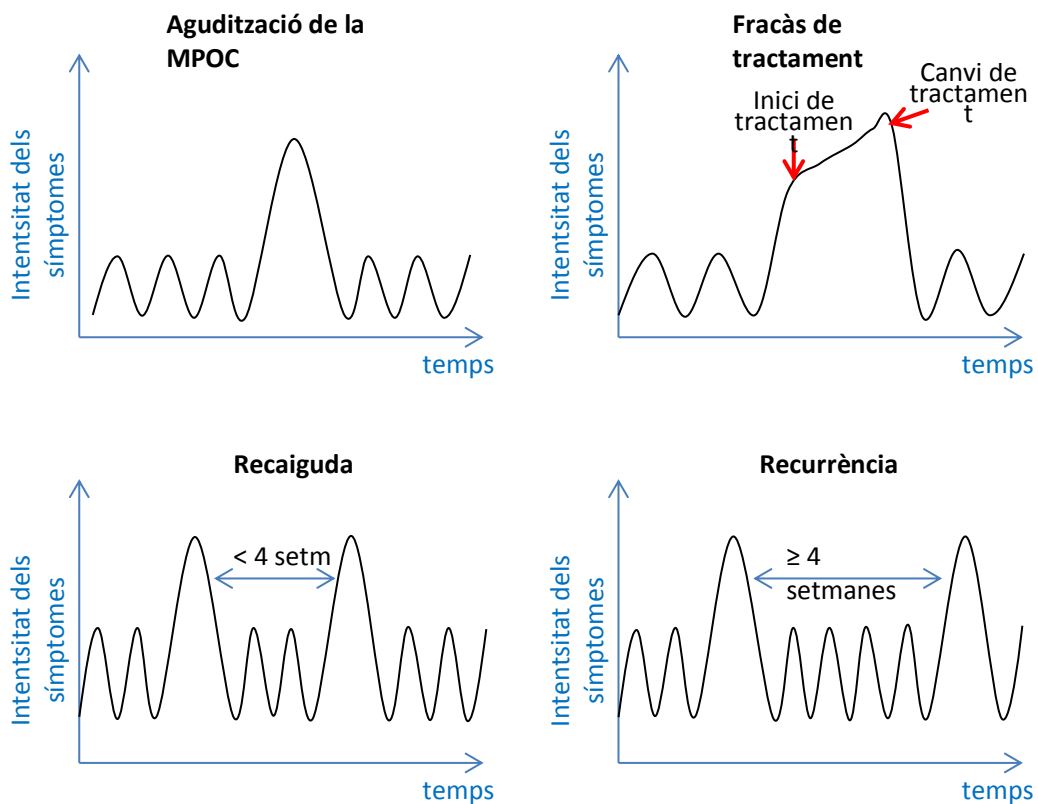
6.- Fracàs de tractament

A pesar del tractament amb antibiòtics i esteroides sistèmics, entre un 10% i el 39% dels pacients hospitalitzats per MPOC mostren resolució incompleta, persistència o inclús empitjorament dels signes o símptomes respiratoris durant l'ingrés hospitalari; és el que coneixem com "fracàs de tractament"^{40;41}. Aquest fracàs, podria estar en relació a una teràpia antibiòtica inadequada,

en la que la eradicació incompleta dels bacteris implicats en la exacerbació podria jugar un paper important.

Els factors predictius d'aquesta fallida de tractament durant la hospitalització no han sigut encara ben establerts.

Taula 5. Evolució de les aguditzacions de la MPOC (adaptat de GesEPOC) ⁷⁶



7.- Recaiguda i recurrència de les aguditzacions de la MPOC

Es defineix com recaiguda quan es produeix un nou empitjorament dels símptomes entre la finalització del tractament de l'agudització i les 4 setmanes posteriors⁷⁶.

En canvi, en la recurrència els símptomes apareixen en un període inferior a un any des de l'agudització índex, després d'un període relatiu de bon estat de salut. S'estableix que per a haver una recurrència han d'haver transcorregut almenys 4 setmanes després de completar el tractament de l'agudització prèvia o bé, 6 setmanes des de que es van iniciar els símptomes⁷⁶.

Les aguditzacions es fan més freqüents a mida que s'agreuja la malaltia³³, havent un grup de pacients que presenten un risc augmentat de recurrència o recaiguda després d'un episodi inicial⁴².

Com s'ha senyalat prèviament, les hospitalitzacions per agudització de la AMPOC comporten un alt consum dels recursos sanitaris²³. Gran part d'aquest consum és explicat pels ingressos successius d'aquests pacient, especialment quan aquests es produeixen poc després de l'alta hospitalària⁴³, per exemple, als 30 dies. Aproximadament un 20% dels malalts hospitalitzats per AMPOC reingressen per empitjorament dels seus símptomes respiratoris durant el període posterior de 30 dies de l'alta hospitalària⁴⁴.

Varis estudis has suggerit certs factors individuals relacionats amb el reingrés hospitalari després d'una AMPOC, incloent variables demogràfiques i funcionals, el nivell socioeconòmic, la qualitat de vida, la depressió i l'inactivitat física^{45;46}. Però pocs d'ells han avaluat específicament els factors de risc de reingrés als 30 dies de l'alta^{47;48}, i cap d'ells inclou els paràmetres inflamatoris a l'ingrés i a l'alta hospitalària.

S'han proposat varies intervencions per disminuir el risc de reingrés precoç, però la evidència encara és insuficient per recomanar intervencions específiques amb la fi de disminuir els reingressos hospitalaris⁴⁹.

Fins al moment, no hi ha estudis que hagin avaluat l'impacte de la reagudització precoç sobre la mortalitat a curt i llarg termini.

Hipòtesis i objectius de la tesi

HIPÒTESIS

- a) Els malalts hospitalitzats per agudització moderada-severa de la MPOC que presenten un fracàs de tractament a pesar de rebre el tractament adequat, o reingressen als 30 dies de l'alta hospitalària, tenen unes característiques clíniques i inflamatòries comunes que permeten la seva identificació.

- b) Tant els malalts que han presentat fracàs de tractament com els que han requerit reingrés per AMPOC als 30 dies de l'alta hospitalària, presenten pitjor pronòstic a curt i llarg termini.

- c) El tractament crònic amb corticosteroides inhalats influeix en la resposta inflamatòria sistèmica inicial en l'agudització de la MPOC i que, per tant, té un impacte clínic en la presentació l'agudització i sobre el pronòstic d'aquests malalts.

OBJECTIUS

D'acord amb els antecedents descrits, la present Tesi Doctoral s'ha dirigit a investigar, durant les aguditzacions de la Malaltia Pulmonar Obstructiva Crònica, els factors de risc i la resposta inflamatòria en el fracàs del tractament i del reingrés als 30 dies, així com el seu pronòstic. En aquest sentit, s'han desenvolupat 4 estudis, amb els objectius específics que a continuació es detallen:

1. Descriure els factors clínics i inflamatoris predictius del fracàs de tractament durant les aguditzacions de la MPOC tractades amb antibiòtics i corticosteroides sistèmics, descriure un model predictiu i examinar el pronòstic a un any.
2. Analitzar l'efecte de la teràpia inhalada amb corticosteroides inhalats sobre la inflamació sistèmica precoç durant les aguditzacions de la MPOC i el seu pronòstic.
3. Definir els factors de risc clínics, inflamatoris i microbiològics predictius de reingrés hospitalari durant els 30 dies posteriors a l'alta per agudització de la MPOC i establir un model de predicció.
4. Descriure el pronòstic a curt i llarg termini dels malalts amb reingrés per AMPOC als 30 dies de l'alta hospitalària.

Articles originals

El resultat dels estudis que constitueixen la base de la present tesi Doctoral han estat recollits a les següents publicacions:

- 1) Crisafulli E, Torres A, Huerta A, **Guerrero M**, Gabarrús A, Gimeno A, Martínez R, Soler N, Fernández L, Wedzicha JA, Menéndez R. Predicting In-Hospital Treatment Failure (≤ 7 days) in Patients with COPD exacerbation using antibiotics and systemic steroids. **COPD 2016; 13(1):82-92. Factor d'impacte: 2.673**
- 2) Crisafulli E, **Guerrero M**, Menéndez R, Huerta A, Martínez R, Gimeno A, Soler N, Torres A. Inhaled corticosteroids do not influence the early inflammatory response and clinical presentation of hospitalized subjects with COPD exacerbation. **Respir Care 2014; Oct;59(10):1550-9. Factor d'impacte: 1.838**
- 3) Crisafulli E, Torres A, Huerta A, **Guerrero M**, Martínez R, Liapikou A, Soler N, Sethi S, Menéndez R. C-Reactive Protein at discharge, Diabetes Mellitus and ≥ 1 Hospitalization during previous year predict early readmission in patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **COPD 2015; Jun;12(3):306-14. Factor d'impacte: 2.673**
- 4) **Guerrero M**, Crisafulli E, Liapikou A, Huerta A, Gabarrús A, Chetta A, Soler N, Torres A. Readmission for Acute Exacerbation within 30 days of discharge is associated with subsequent progressive increase in mortality risk in COPD patients: a long-term observational study. **PLoS One 2016; Mar 4;11(3):e0150737. Factor d'Impacte: 3.234**

Discussió

DISCUSSIÓ

Els resultats de la present Tesi Doctoral suggereixen, per primera vegada, certs factors de risc pel fracàs terapèutic durant l'ingrés per AMPOC; a més, es descriu un perfil clínic i inflamatori comú en els malalts amb agudització de la MPOC susceptibles de reingrés als 30 dies de l'alta hospitalària. L'identificació d'aquests malalts és essencial, donat que hem demostrat que presenten un pitjor pronòstic tant a curt com a llarg termini.

A) FRACÀS DE TRACTAMENT

1.- Característiques clíniques

El **primer article** de la Tesi Doctoral pretenia determinar els predictors clínics i inflamatoris del fracàs de tractament intrahospitalari en pacients amb agudització de la MPOC moderada-severa i avaluar el seu pronòstic.

Es va fer una adaptació de la definició de fracàs de tractament prèviament descrita^{34;50;51}, i es va definir com tots aquells pacients amb AMPOC moderada-severa, tractats amb antibiòtic i corticosteroides sistèmics que van presentar, entre els dies 2 i 7 de l'ingrés, una de les següents condicions:

- a) Necessitat de VMNI o ingrés en UCI
- b) Persistència dels signes d'infecció després de 72h de la primera línia de tractament antibiòtic i que requereix un canvi per un antibiòtic de diferent classe.
- c) Mort per qualsevol causa.

Dels 110 pacients amb AMPOC ingressats per AMPOC i tractats amb antibiòtic i corticosteroides sistèmics, 16 d'ells van presentar criteris de fracàs de tractament, situant-se la taxa de fracàs en el 14.5%, essent similar a la d'estudis previs^{40;50}. Els pacients del grup "fracàs de tractament" tenien una pitjor funció pulmonar i una història d'aguditzacions superior durant l'any previ a l'ingrés. Respecte el que fa a les variables clíniques en el moment de l'ingrés hospitalari, els pacients amb fracàs de tractament presentaven una menor prevalença de tos, així com major

utilització d'antibiòtics del grup de les penicil·lines respecte al grup sense fracàs de tractament. A més, els pacients amb fracàs de tractament presentaven més freqüentment aïllaments microbiològics positius en els cultius d'esput, per tant, major número d'aguditzacions d'etiologia bacteriana.

En l'estudi de Matkovic et al.⁵¹, també es va relacionar la funció pulmonar i el número d'aguditzacions prèvies amb l'aparició de complicacions durant les aguditzacions de la MPOC; encara que en la seva definició no s'inclouïa el canvi d'antibioteràpia i valoraven altres variables com el temps d'estada hospitalària i les reconsultes durant el mes posterior.

Aquest **primer article** demostra per primera vegada el paper específic de les penicil·lines o les cefalosporines en l'augment de risc del fracàs de tractament durant els primers set dies de tractament amb antibiòtics. Assajos clínics realitzats prèviament, en els que comparaven el tractament amb fluoroquinolones amb la teràpia estàndard (penicil·lines o cefalosporines) van trobar uns resultats similars entre ambdues teràpies^{52;53}. És possible que aquest increment de risc de fracàs en el grup de malalts tractats amb penicil·lines o cefalosporines pugui ser explicat per una major prevalença de resistència específica a antibiòtics. Els pacients amb fracàs de tractament tenen una pitjor funció pulmonar i una història prèvia major d'aguditzacions i hospitalitzacions, pel que probablement han rebut més freqüentment antibiòtic i amb una dosi acumulada de corticosteroides sistèmics també major, factors que poden contribuir a l'increment de les resistències bacterianes³⁷.

El factor protector de la tos probablement estigui relacionat amb el mecanisme de defensa de les vies respiratòries, que milloraria la eliminació del moc i, per tant, tenir un potencial efecte beneficiós sobre el tractament⁵⁴.

Per altra banda, el tractament crònic amb corticosteroides inhalats, segons el nostre **segon article**, no van tenir cap influència en la presentació clínica, variables de laboratori ni troballes microbiològiques respecte als malalts que no prenen habitualment CI, com tampoc van demostrar cap efecte en termes de fracàs de tractament.

2.- Paràmetres inflamatoris

Respecte a la resposta inflamatòria, el nostre treball demostra que tant la PCR, com la PCT, TNF- α , IL-8 i IL-10 van ser més altes en el moment de l'ingrés en aquells malalts que van presentar fracàs de tractament. Al dia 3, només es van trobar diferències significatives entre PCR i IL-8.

La PCR és un reactant de fase aguda inespecífic, una proteïna segregada pel fetge en resposta a l'estimulació de IL-6. En pacients amb MPOC, la elevació de la PCR sèrica s'ha associat a un pitjor pronòstic⁵⁵. Un estudi previ⁵⁶ va relacionar la PCR al ingrés amb esdeveniments adversos a curt termini, encara que no va mostrar diferències estadísticament significatives; però s'ha de tenir en compte que el canvi d'antibiòtic no va ser considerat com esdeveniment advers. Aquests nivells de PCR elevats en els nostres pacients pot representar una forta resposta immunològica, que condiona l'efecte del tractament realitzat, i per tant, el pitjor pronòstic. D'altra banda, nivells de PCR elevats s'han relacionat amb la agudització de la MPOC d'etiologia bacteriana⁵⁷. En el nostre estudi, hem objectivat una major prevalença d'infecció bacteriana en el grup amb fracàs de tractament, fet que també podria explicar els nivells elevats de PCR en aquest grup de malalts.

La resposta inflamatòria precoç tampoc sembla estar influenciada per l'ús crònic de corticosteroides inhalats. Com demostra el **segon article**, al dia 1 i al dia 3 d'ingrés no s'observaren diferències significatives als nivells de biomarcadors estudiats (Proteïna C Reactiva, Procalcitonina, IL-1, IL-6, IL-8 e IL-10) entre els malalts que prenen crònicament CI respecte als que no.

Els CI en la MPOC aporten pocs beneficis clínics i han demostrat ser poc efectius en controlar la inflamació crònica de la malaltia⁵⁸. Hi ha una evidència creixent d'un mecanisme actiu de resistència als esteroides en la MPOC, donat que els corticoides no suprimeixen les citoquines (com IL-8 i TNF- α) que normalment sí suprimeixen en malalts amb asma o en pacients sans⁵⁹. Aquesta falta de resposta s'explica en part, per l'efecte inhibitori del fum del tabac i de l'estrès oxidatiu sobre la funció de la HDAC¹¹. És probable que la manca de diferències trobades als

nivells de biomarcadors entre els pacients que prenen crònicament CI i els que no, representi un efecte de resistència als esteroides amb un imperceptible efecte regulador a la baixa dels corticosteroides inhalats.

També es va realitzar un anàlisi de la resposta inflamatòria en funció del tipus de corticoide inhalat (budesonida vs fluticasona) en el que la única diferència trobada entre ambdós grups foren uns nivells inferiors de IL-8 al dia 1 en els malalts tractats amb fluticasona. Aquesta troballa confirma els resultats d'un estudi in vitro previ⁶⁰ amb cèl·lules epitelials de pulmó humà i macròfags alveolars, en el que tots dos corticosteroides mostraven una inhibició dosi-depenent de la producció de citoquines pro-inflamatòries (IL-8 en particular), però fluticasona va mostrar una capacitat supressora 10 vegades major. Desconeixem que significa aquesta diferència a la pràctica clínica perquè, almenys en el nostre estudi, no es va observar cap diferència clínica, microbiològica o en el pronòstic entre ambdós grups.

3.- Pronòstic dels malalts amb fracàs de tractament

Pel que fa al pronòstic d'aquests malalts, en el nostre estudi, el grup amb fracàs de tractament van mostrar un major temps d'estada hospitalària, una major durada del tractament antibiòtic i un increment en la dosi total d'esteroides sistèmics utilitzats. A més, van presentar una major mortalitat en els 3 períodes analitzats (als 30 dies de l'alta, als 3 mesos i a l'any) i una major taxa de reaguditzacions durant l'any posterior.

Novament, el tractament crònic amb CI tampoc va tenir cap influència sobre el pronòstic.

4.- Factors predictius del fracàs de tractament

A l'anàlisi multivariant del **primer artícle**, la PCR al ingrés i l'ús de penicil·lines o cefalosporines, van ser variables independents amb major risc de fracàs de tractament, mentre que la presència de tos va ser un factor protector. L'àrea sota la corba per aquest model de predicció va ser de 0.81 (95% CI, 0.70 a 0.92).

Per tant, les principals troballes del nostre estudi són la funció predictiva d'algunes variables clíniques (la tos i la classe antibiòtica) i dels biomarcadors sistèmics (la PCR) en la identificació del fracàs de tractament en pacients amb MPOC ingressats. Donades les diferències en el pronòstic en funció de l'èxit o no del tractament, la detecció primerenca d'un subgrup de pacients amb major risc de fracàs pot ser útil en el tractament de les AMPOC.

Els nostres resultats confirmen, en termes de fracàs de tractament intrahospitalari, que la severitat de la MPOC (avaluada amb el FEV_1^{61}) i la susceptibilitat per les aguditzacions³³, són factors que requereixen una major atenció en l'elecció del tractament farmacològic correcte.

Aquest model de predicció presentat és un primer pas per establir un model més universal. La mida de la mostra, així com el número de malalts amb fracàs de tractament, són una de les principals limitacions d'aquest estudi, i seria necessari sotmetre el nostre model de predicció a una validació externa amb grans cohorts de pacients en diferents centres.

B. REINGRÉS DURANT ELS 30 DIES POSTERIORS AL ALTA PER AMPOC

1.- Característiques clíniques

En el nostre **tercer article**, el 23% dels malalts que ingressaven a l'hospital per AMPOC presentaven empitjorament dels símptomes respiratoris durant els 30 dies posteriors a l'alta, requerint novament ingrés hospitalari.

Pel que fa a les diferències entre els dos grups (pacients amb reingrés i sense reingrés als 30 dies), els reingressats tenien major història d'aguditzacions i d'ingressos hospitalaris durant l'any previ; característiques que es confirmen en el **quart article**. Aquesta troballa, corrobora la hipòtesis de la susceptibilitat d'un grup de malalts per les exacerbacions observada en estudis previs^{33;42}, en el que la història prèvia d'aguditzacions és un predictor d'aparició de futurs esdeveniments.

A diferència de l'estudi previ, en el **quart article** els malalts reaguditzats tenien pitjor funció pulmonar, major percepció de dispnea i eren pacients amb més severitat clínica. En tots dos treballs, es confirma un major temps d'estada hospitalària en el grup de pacients amb reingrés hospitalari.

Pel que fa a les comorbiditats, la prevalença de diabetis també va ser significativament major en el grup de reingrés en el **tercer article**, però que aquest factor que no es confirma en el **quart article**, probablement degut a una recollida incompleta de les variables, donat que es van recollir de forma conjunta de totes les comorbiditats lligades a la MPOC. La diabetis, com factor de risc per reagudització, ha estat un factor inconsistent en estudis previs^{47;62}; mentre que Almagro et al. defineix com la diabetis un factor de risc de reagudització, McGhan et al associa la diabetis a una disminució de risc de reagudització durant l'any següent. És probable que aquesta discrepància sigui deguda a que l'estudi de McGhan es va utilitzar una base de dades administrativa retrospectiva, sense una definició concreta de les malalties cròniques associades a la MPOC. L'activitat proinflamatòria en pacients amb diabetis⁶³ i les hiperglucèmies associades

a l'ús crònic de corticosteroides sistèmic, a més utilitzats a altes dosis durant les AMPOC, podrien explicar el paper de la diabetis en les reaguditzacions.

2.- Paràmetres inflamatoris

Pel que fa a les variables de laboratori recollides, únicament es van trobar diferències significatives en la PaCO₂ en el moment de l'ingrés hospitalari en el **quart treball**, objectivant-ne major hipercàpnia en el grup de malalts amb reingrés precoç, encara que no hi havia diferències en els requeriments de VMNI o ingrés en UCI. Probablement aquest sigui un indicador de gravetat de la MPOC, havent-se demostrat en estudis previs que la presència de hipercàpnia i hipoxèmia eren factors independents de mal pronòstic⁵¹.

Respecte a la resposta inflamatòria sistèmica estudiada, només es trobaren diferències significatives en el **tercer article**, en que els pacients amb reingrés als 30 dies tenien uns nivells de PCR i de IL-6 en el moment de l'alta hospitalària superiors als malalts que no havien reingressat.

Perera et al., va associar la PCR al dia 14 en pacients ambulatoris amb risc de recurrència d'agudització als 50 dies⁶⁴. Chang C et al., també va relacionar nivells elevats de PCR al alta amb el risc de reingrés⁶⁵. El nostre estudi confirma novament, que uns nivells alts de PCR a l'alta s'associen a un major risc d'exacerbació, en aquest cas als 30 dies de l'alta hospitalària. Per una banda, les infeccions bacterianes incrementen els nivells de PCR, i aquests romanen elevats en pacients en que l'agudització no s'ha resolt⁶⁶. És possible que una infecció bacteriana persistent o recurrent, a pesar del tractament antibiòtic, podria mantenir nivells elevats de PCR i causar la subseqüent exacerbació i reingrés hospitalari.

I per altra banda, una altre possible explicació de l'associació observada entre la PCR i la recaiguda exacerbació és que aquests pacients tenen una major inflamació sistèmica basal en la fase estable de la MPOC. Com s'ha comentat en el **primer article**, nivells elevats de PCR basals s'han relacionat amb pitjor pronòstic^{3;55;64;67}, incloent més susceptibilitat per al desenvolupament de futures aguditzacions.

3.- Factors predictius de reingrés als 30 dies

A l'anàlisi multivariant del **tercer article**, una hospitalització prèvia, nivells elevats de PCR a l'alta i la presència de diabetis van ser factors predictius d'increment de risc de reingrés hospitalari als 30 dies de l'alta. Donat el gran impacte clínic i econòmic que tenen les aguditzacions de la MPOC, i en especial les rehospitalitzacions, poder predir quins pacients són susceptibles de reingrés i prevenir-ho és de vital importància. Els nostres estudis confirmen, com ja s'havia fet en estudis previs^{62;68-71}, que determinades variables clíniques obtingudes a l'ingrés (com són la presència de diabetis mellitus o la història d'una o més hospitalitzacions l'any previ) són importants a l'hora de predir els reingressos hospitalaris. Però, és per primera vegada que un estudi mostra que un marcador biològic fàcilment accessible, com és la PCR a l'alta, pot ser també molt útil en l'identificació de malalts amb MPOC amb risc de reingrés hospitalari als 30 dies. La principal diferència del nostre estudi amb altres realitzats prèviament és que, en la majoria d'ells, el temps fins la reagudització s'havia establert a l'any després de l'episodi índex^{62;68;69}.

D'altra banda, la integració d'aquests tres factors de risc proporciona una excel·lent capacitat de predicció, amb un valor predictiu positiu de 1,00 i un valor predictiu negatiu de 1,00, que fa possible discriminar perfectament quins pacients seran readmesos a l'hospital en un període de curt de temps.

3.- Pronòstic dels pacients amb reingrés als 30 dies

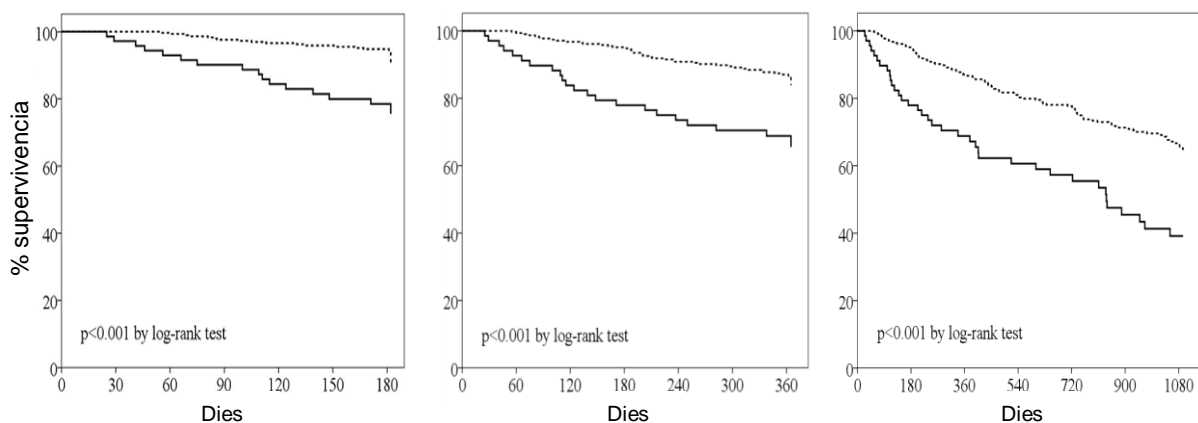
El pronòstic dels malalts que reingressen als 30 dies de l'alta hospitalària era totalment desconegut fins al moment. El **quart treball** mostra els resultats d'un estudi prospectiu per avaluar el pronòstic dels malalts que reingressen als 30 dies de l'alta hospitalària per AMPOC.

Tal i com es mostra a la Taula 5, en els 3 períodes de seguiment (6 mesos, a l'any i als 3 anys), els pacients amb reingrés hospitalari precoç presentaven un increment de la mortalitat (mort per qualsevol causa).

Aquest resultat novament corroboren resultats obtinguts en estudis previs. Soler-Catalunya et al.³¹, en una cohort prospectiva de 304 malalts amb MPOC estable que seguien durant 5 anys, van trobar que els pacients amb tres o més exacerbacions a l'any inicial hi havia un major risc de mortalitat (per totes les causes) en comparació amb els pacients amb dos o menys aguditzacions. De la mateixa manera Blasi et al.⁷², en una base de dades administrativa de 15000 pacients amb MPOC, mostraren que la història de als menys una AMPOC severa en els període anterior de 3 anys, tenien un major risc de mortalitat. En canvi, en cap d'aquest estudis previs van estudiar la mortalitat associada al reingrés als 30 dies de l'alta hospitalària.

A més a més, la història prèvia de 2 o més aguditzacions, una alta percepció de la dispnea (mMRC > 2), nivells elevats de PaCO₂ en el moment de l'ingrés a l'episodi índex i el reingrés als 30 dies de l'alta hospitalària foren variables independents predictives de mortalitat a l'any. Aquests resultats es troben en concordança amb estudis previs, en que la dispnea⁴⁸ (relacionat amb un major deteriorament del pulmó) i la hipercàpnia^{31;73} (suggestiu d'hipoventilació alveolar crònica i que reflecteix la severitat de la malaltia) van ser predictors negatius de mortalitat.

Taula 5. Corbes de supervivència de Kaplan-Meier



Aquestes troballes són importants donat que, per primera vegada, s'ha demostrat que el reingrés hospitalari als 30 dies de l'alta per agudització de la MPOC, s'associa a un increment

progressiu de risc de mortalitat fins a 3 anys després de l'episodi índex, independentment de la severitat de l'obstrucció al flux aeri.

La limitació més important d'aquest estudi és que les dades són d'un únic centre, pel que s'ha de ser cautelós a l'hora d'extrapol·lar els resultats. Per altra banda, no disposem de l'anàlisi de biomarcadors inflamatoris en fase estable ni a l'alta, que no ha permès confirmar el model predictiu del **tercer treball**. Tampoc es disposa de la causa de mortalitat, sinó que es tracta de mortalitat per qualsevol causa. A més a més, no podem descartar la possibilitat que la causa del reingrés sigui una recaiguda de la AMPOC inicial; com s'acaba d'assenyalar, la manca de dades sobre els nivells inflamatoris sèrics en el moment de l'alta i en el seguiment, no ens permeten confirmar el criteri clínic.

Aquests resultats permeten identificar un grup de malalts amb risc de reingrés hospitalari en el període de 30 dies després de l'alta per AMPOC. Això permet postular la hipòtesi de que poder intervenir sobre aquest pacients suposaria no només per reduir els costos associats, sinó també modificar la història natural de la malaltia, donat que hem demostrat, amb el nostre estudi, que el reingrés està associat a un increment de risc de mortalitat.

Estudis previs han avaluat estratègies per reduir les taxes de reingrés en pacients amb MPOC. La majoria s'han centrat en programes que s'inicien posteriorment a l'alta, com ara intervencions al domicili o programes educatius^{74;75}, però cap d'ells ha demostrat resultats clínicament significatius en la reducció de la taxa de reingressos.

Conclusions

CONCLUSIONS

Els resultats del quatre estudis que componen aquesta Tesi Doctoral, han permès obtenir les següents conclusions:

1. En malalts amb MPOC aguditzada moderada-severa hospitalitzats, la presència d'uns nivells elevats de PCR en sang en el moment de l'ingrés i l'ús específic d'un grup d'antibiòtics (penicil·lines i cefalosporines) augmenten el risc de fracàs de tractament durant la hospitalització.
2. El tractament crònic amb corticosteroides inhalats en pacients amb MPOC no té cap efecte sobre la presentació clínica, la gravetat, la resposta inflamatòria ni la etiologia de les aguditzacions no pneumòniques de la MPOC que requereixen ingrés hospitalari. Tampoc influeixen en l'aparició de complicacions durant l'hospitalització ni en el pronòstic.
3. Nivells elevats de PCR a l'alta, la presència de diabetis juntament amb la història de 2 o més aguditzacions l'any previ, prediuen aquells malalts amb risc de reingrés hospitalari per AMPOC durant el període de 30 dies de l'alta hospitalària.
4. En pacients hospitalitzats per AMPOC, el fracàs del tractament i el reingrés per una agudització de la MPOC dins del període de 30 dies de l'alta s'associa a un pitjor pronòstic tant a curt com a llarg termini, amb un major número d'ingressos hospitalaris i major risc de mortalitat.
5. Són necessaris estudis d'intervenció en aquest grup de malalts susceptibles de reingrés hospitalari, per tal de canviar la història natural de la malaltia.

Bibliografia

BIBLIOGRAFIA

- (1) Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187(4):347-365.
- (2) Cosio MG, Saetta M, Agusti A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2009; 360(23):2445-2454.
- (3) Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004; 59(7):574-580.
- (4) Donaldson GC, Seemungal TA, Patel IS et al. Airway and systemic inflammation and decline in lung function in patients with COPD. *Chest* 2005; 128(4):1995-2004.
- (5) Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004; 364(9435):709-721.
- (6) Barnes PJ. The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Invest* 2008; 118(11):3546-3556.
- (7) Keatings VM, Collins PD, Scott DM et al. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153(2):530-534.
- (8) Rahman I. Oxidative stress in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: cellular and molecular mechanisms. *Cell Biochem Biophys* 2005; 43(1):167-188.
- (9) Adcock IM, Cosio B, Tsaprouni L et al. Redox regulation of histone deacetylases and glucocorticoid-mediated inhibition of the inflammatory response. *Antioxid Redox Signal* 2005; 7(1-2):144-152.
- (10) Ito K, Lim S, Caramori G et al. Cigarette smoking reduces histone deacetylase 2 expression, enhances cytokine expression, and inhibits glucocorticoid actions in alveolar macrophages. *FASEB J* 2001; 15(6):1110-1112.
- (11) Ito K, Ito M, Elliott WM et al. Decreased histone deacetylase activity in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2005; 352(19):1967-1976.
- (12) Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *JAMA* 1994; 272(19):1497-1505.
- (13) Higgins BG, Powell RM, Cooper S et al. Effect of salbutamol and ipratropium bromide on airway calibre and bronchial reactivity in asthma and chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1991; 4(4):415-420.
- (14) In chronic obstructive pulmonary disease, a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone. An 85-day multicenter trial. COMBIVENT Inhalation Aerosol Study Group. *Chest* 1994; 105(5):1411-1419.

- (15) Vogelmeier C, Kardos P, Harari S et al. Formoterol mono- and combination therapy with tiotropium in patients with COPD: a 6-month study. *Respir Med* 2008; 102(11):1511-1520.
- (16) Sin DD, Lacy P, York E et al. Effects of fluticasone on systemic markers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170(7):760-765.
- (17) Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2014; 371(14):1285-1294.
- (18) Burge PS, Calverley PM, Jones PW et al. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000; 320(7245):1297-1303.
- (19) Singh S, Amin AV, Loke YK. Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2009; 169(3):219-229.
- (20) Drummond MB, Dasenbrook EC, Pitz MW et al. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008; 300(20):2407-2416.
- (21) Renkema TE, Schouten JP, Koeter GH et al. Effects of long-term treatment with corticosteroids in COPD. *Chest* 1996; 109(5):1156-1162.
- (22) Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009; 374(9691):685-694.
- (23) Strassels SA, Smith DH, Sullivan SD et al. The costs of treating COPD in the United States. *Chest* 2001; 119(2):344-352.
- (24) FitzGerald JM, Haddon JM, Bradly-Kennedy C et al. Resource use study in COPD (RUSIC): a prospective study to quantify the effects of COPD exacerbations on health care resource use among COPD patients. *Can Respir J* 2007; 14(3):145-152.
- (25) Rosell A, Monso E, Soler N et al. Microbiologic determinants of exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2005; 165(8):891-897.
- (26) Hurst JR, Donaldson GC, Perera WR et al. Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174(8):867-874.
- (27) Hurst JR, Perera WR, Wilkinson TM et al. Systemic and upper and lower airway inflammation at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173(1):71-78.
- (28) Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A et al. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57(10):847-852.

- (29) Donaldson GC, Wilkinson TM, Hurst JR et al. Exacerbations and time spent outdoors in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(5):446-452.
- (30) Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(5 Pt 1):1418-1422.
- (31) Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Roman SP et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60(11):925-931.
- (32) Garcia-Aymerich J, Serra P, I, Mannino DM et al. Lung function impairment, COPD hospitalisations and subsequent mortality. *Thorax* 2011; 66(7):585-590.
- (33) Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010; 363(12):1128-1138.
- (34) Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1999; 340(25):1941-1947.
- (35) Alia I, de la Cal MA, Esteban A et al. Efficacy of corticosteroid therapy in patients with an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease receiving ventilatory support. *Arch Intern Med* 2011; 171(21):1939-1946.
- (36) Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106(2):196-204.
- (37) Woodhead M, Blasi F, Ewig S et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2005; 26(6):1138-1180.
- (38) Vollenweider DJ, Jarrett H, Steurer-Stey CA et al. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12:CD010257.
- (39) Sialer S, Adamantia L, Guerrero M et al. Relation between chronic obstructive pulmonary disease and antibiotics. *Curr Infect Dis Rep* 2012; 14(3):300-307.
- (40) Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R et al. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest* 2007; 131(1):9-19.
- (41) Daniels JM, Snijders D, de Graaff CS et al. Antibiotics in addition to systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181(2):150-157.
- (42) Wedzicha JA, Brill SE, Allinson JP et al. Mechanisms and impact of the frequent exacerbator phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Med* 2013; 11:181.
- (43) Elixhauser A, Au DH, Podulka J. Readmissions for Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2008: Statistical Brief #121. 2006.

- (44) Baker CL, Zou KH, Su J. Risk assessment of readmissions following an initial COPD-related hospitalization. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013; 8:551-559.
- (45) Sharif R, Parekh TM, Pierson KS et al. Predictors of early readmission among patients 40 to 64 years of age hospitalized for chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11(5):685-694.
- (46) Nguyen HQ, Chu L, my Liu IL et al. Associations between physical activity and 30-day readmission risk in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11(5):695-705.
- (47) Almagro P, Cabrera FJ, Diez J et al. Comorbidities and short-term prognosis in patients hospitalized for acute exacerbation of COPD: the EPOC en Servicios de medicina interna (ESMI) study. *Chest* 2012; 142(5):1126-1133.
- (48) Steer J, Norman EM, Afolabi OA et al. Dyspnoea severity and pneumonia as predictors of in-hospital mortality and early readmission in acute exacerbations of COPD. *Thorax* 2012; 67(2):117-121.
- (49) Prieto-Centurion V, Markos MA, Ramey NI et al. Interventions to reduce rehospitalizations after chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A systematic review. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11(3):417-424.
- (50) Soler N, Esperatti M, Ewig S et al. Sputum purulence-guided antibiotic use in hospitalised patients with exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2012; 40(6):1344-1353.
- (51) Matkovic Z, Huerta A, Soler N et al. Predictors of adverse outcome in patients hospitalised for exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2012; 84(1):17-26.
- (52) Wilson R, Anzueto A, Miravittles M et al. Moxifloxacin versus amoxicillin/clavulanic acid in outpatient acute exacerbations of COPD: MAESTRAL results. *Eur Respir J* 2012; 40(1):17-27.
- (53) Ruiz-Gonzalez A, Gimenez A, Gomez-Arbones X et al. Open-label, randomized comparison trial of long-term outcomes of levofloxacin versus standard antibiotic therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2007; 12(1):117-121.
- (54) Smith J, Woodcock A. Cough and its importance in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2006; 1(3):305-314.
- (55) Dahl M, Vestbo J, Lange P et al. C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175(3):250-255.
- (56) Ruiz-Gonzalez A, Lacasta D, Ibarz M et al. C-reactive protein and other predictors of poor outcome in patients hospitalized with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2008; 13(7):1028-1033.
- (57) Peng C, Tian C, Zhang Y et al. C-reactive protein levels predict bacterial exacerbation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med Sci* 2013; 345(3):190-194.

- (58) Soriano JB, Sin DD, Zhang X et al. A pooled analysis of FEV1 decline in COPD patients randomized to inhaled corticosteroids or placebo. *Chest* 2007; 131(3):682-689.
- (59) Keatings VM, Jatakanon A, Worsdell YM et al. Effects of inhaled and oral glucocorticoids on inflammatory indices in asthma and COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155(2):542-548.
- (60) Ek A, Larsson K, Siljerud S et al. Fluticasone and budesonide inhibit cytokine release in human lung epithelial cells and alveolar macrophages. *Allergy* 1999; 54(7):691-699.
- (61) Niewoehner DE, Collins D, Erbland ML. Relation of FEV(1) to clinical outcomes during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(4 Pt 1):1201-1205.
- (62) McGhan R, Radcliff T, Fish R et al. Predictors of rehospitalization and death after a severe exacerbation of COPD. *Chest* 2007; 132(6):1748-1755.
- (63) Spranger J, Kroke A, Mohlig M et al. Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. *Diabetes* 2003; 52(3):812-817.
- (64) Perera WR, Hurst JR, Wilkinson TM et al. Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation. *Eur Respir J* 2007; 29(3):527-534.
- (65) Chang C, Zhu H, Shen N et al. Utility of the combination of serum highly-sensitive C-reactive protein level at discharge and a risk index in predicting readmission for acute exacerbation of COPD. *J Bras Pneumol* 2014; 40(5):495-503.
- (66) Sethi S, Wrona C, Eschberger K et al. Inflammatory profile of new bacterial strain exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177(5):491-497.
- (67) Agustí A, Edwards LD, Rennard SI et al. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. *PLoS One* 2012; 7(5):e37483.
- (68) Almagro P, Barreiro B, Ochoa de EA et al. Risk factors for hospital readmission in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2006; 73(3):311-317.
- (69) Garcia-Aymerich J, Farrero E, Felez MA et al. Risk factors of readmission to hospital for a COPD exacerbation: a prospective study. *Thorax* 2003; 58(2):100-105.
- (70) Gudmundsson G, Gislason T, Janson C et al. Risk factors for rehospitalisation in COPD: role of health status, anxiety and depression. *Eur Respir J* 2005; 26(3):414-419.
- (71) Bhatt SP, Khandelwal P, Nanda S et al. Serum magnesium is an independent predictor of frequent readmissions due to acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2008; 102(7):999-1003.
- (72) Blasi F, Cesana G, Conti S et al. The clinical and economic impact of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a cohort of hospitalized patients. *PLoS One* 2014; 9(6):e101228.

- (73) Groenewegen KH, Schols AM, Wouters EF. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest* 2003; 124(2):459-467.
- (74) Jennings JH, Thavarajah K, Mendez MP et al. Pre-discharge bundle for patients with acute exacerbations of COPD to reduce readmissions and ED visits: a randomized controlled trial. *Chest* 2015; 147(5):1227-1234.
- (75) Sridhar M, Taylor R, Dawson S et al. A nurse led intermediate care package in patients who have been hospitalised with an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2008; 63(3):194-200.
- (76) Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Task Force of GesEPOC. *Arch Bronconeumol.* 2012;48(Supl 1):2-58