



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

**PAPER DE LES  
IMMUNOGLOBULINES EN  
EL MPOC AGUDITZADOR**

Jordi Juanola Pla



**Universitat Autònoma  
de Barcelona**

Barcelona 2021



TESI DOCTORAL

# PAPER DE LES IMMUNOGLOBULINES EN EL MPOC AGUDITZADOR

Doctorand: Jordi Juanola Pla

Directors: Dra. M. Carmen de la Torre Terrón  
Dr. Jordi Almirall i Pujol (2016-2019)

Tutors: Dr. Oriol Sibila Vidal  
Dr. Juan Ruiz Manzano (2016-2019)

PROGRAMA DE DOCTORAT EN MEDICINA  
DEPARTAMENT DE MEDICINA



**Universitat Autònoma  
de Barcelona**

Barcelona 2021



*Si porta préssec, et faré un petó*

*Barcelona, 22 de juny 2015*

*Life is not about how hard you hit. It's about how hard you can get  
hit and keep moving forward. How much you can take and keep  
moving forward. That's how winning is done!"*

*Rocky Balboa*

## AGRAÏMENTS

Els motius pels quals cada doctorand inicia la seva aventura per a fer la tesis són del més variats, però sempre recordaré com el Dr Jordi Almirall em va proposar formar part del seu grup de recerca i iniciar els meus passos al món de la investigació, tot fent un cafè a l'hospital. Des d'aquell dia que el camí va començar, moltes persones han ajudat a poder-lo tirar endavant, des de diferents àmbits i punts de vista, però de totes elles, no puc ser més que agraït nomenant-les especialment.

Ell, el Dr Jordi Almirall, referent en el camp de la investigació va ser el primer, perquè coneixent-me poc, confiar en mi per a poder "liderar" aquesta investigació convertida finalment, en la meva estimada tesis doctoral.

Al Dr Juan Ruiz Manzano, per ser el meu primer tutor de tesis, sempre amb una paraula amable i posant totes les facilitats possibles, i havent de renunciar per la seva jubilació, i posteriorment al Dr Oriol Sibila, per ser un referent, persona molt propera i agraït de per tota l'ajuda en aquest treball.

A la Dra Mari de la Torre, per agafar el relleu i saber guiar-me i orientar-me excel·lentment. Experta en el mateix tema, no podia tenir ningú millor com a Directora.

A la Dra Isabel Moreno, companya de fatiga, amb qui hem estat "*codo con codo*", en aquest camí, donant-me un cop de mà (i espero que jo a ella) en moments que molt ho necessitava, i feliçment, haver fet aquesta experiència a la vegada.

Al meu equip de pneumologia, per a poder compaginar la meva labor assistencial amb moments de despatx, ordinador, estadística i molta paciència.

Al Dr Alejandro Robles, que pot haver millor que treballar amb un amic. A la Carme, molt més que la infermera amb qui treballo. Com sempre li dic, la meva segona mare.

Anna, Ainoa, Marina, Mariona. Per haver-me ajudat a fer el treball de camp, enquestes i analítiques, simplement per companyerisme i amistat, només podent prometre un nom en un pòster i un agraïment en un paper. Moltíssimes gràcies.

A tot l'equip d'estadística, especialment a l'Eli, per tots els moments que m'he desesperat per no veure resultats i aportar llum i recompensa amb la teva feina.

Al Dr Pere Clavé i al comitè de docència, al concedir-me la beca d'intensificació i poder donar una gran empenta final al treball.

Si hi ha una persona a qui he d'agrair especialment que sempre hagi estat quan l'he necessitat, sempre ajudant-me des de l'amistat i l'experiència, a qualsevol hora per a poder seguir avançant. Moltes gràcies Dr Ramon Boixeda.

Rosa i Amadeu, per estimar-nos i cuidar-nos en tot moment, i poder comptar amb vosaltres sempre que ho hem necessitat.

A la meva família, papa, mama, Núria... per tot l'amor que sempre m'heu donat, per tots els esforços perquè tant la Núria com jo podem arribar allà on ens proposem. Aquest pas no hagués estat possible sense vosaltres.

I finalment tu, l'Eli, amb qui tinc l'honor i el privilegi de compartir la meva vida, i veure créixer la Berta i la Gala, la meravellosa família que estem creant. No imagino un dia sense el teu amor, recolzament, gest desinteressat... has vist néixer, ajudat créixer i finalitzar aquest projecte, i per això i molt més, te la dedico a tu.



## ABREVIATURES

Aa	Aminoàcids
ABS	Àrea Bàsica de Salut
ADCC	Citotoxicitat cel·lular depenent d'anticossos
Ag	Antigen
ALT	Alanina aminotransferasa.
ATS	American Thoracic Society.
BIPAP	Pressió positiva a la via aèria de dos nivells o sistema de bipressió positiva
CAT	COPD Assessment Test
CH	Cadena pesada
CL	Cadena lleugera
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
CPA	Cèl·lula presentadora d'antigen
CPAP	Pressió positiva continua a la via aèria
Cs	Corticosteroides sistèmics
CVID	Immunodeficiència comú variable
DE	Desviació estàndard.
DLCO	Capacitat de difusió pulmonar pel monòxid de carboni
EA-MPOC	Exacerbació aguda de la MPOC.
ERS	European Respiratory Society.
EV	Endovenós
Fab	Fracció variable
Fc	Fracció constant
FNT	Factor de necrosi tumoral
FEV1	Flux espiratori en el primer segon.
FVC	Capacitat vital forçada.
GesEPOC	Guia Espanyola de la EPOC.
GOLD	Global Initiative for Obstructive Lung Diseases.
HGG	Hipogammaglobulinèmia.
HR	Hazard Ratio.
HTA	Hipertensió arterial.
IC 95%	Interval de confiança 95%
ICS.	Corticosteroides inhalats
Ig	Immunoglobulina.
IGIV	Immunoglobulines endovenoses
IL	Interleucina.
IMC	Índex de massa corporal.

IQ 25-75 \_\_\_\_\_ Interquartil 25-75.  
IRVA \_\_\_\_\_ Infeccions respiratòries de vies altes.  
IRVB \_\_\_\_\_ Infeccions respiratòries de vies baixes.  
mMRC \_\_\_\_\_ Medical research council modificada  
MPOC \_\_\_\_\_ Malaltia pulmonar obstructiva crònica.  
MPP \_\_\_\_\_ Microorganismes potencialment patògens.  
MUC5 \_\_\_\_\_ Glicoproteïna secretora de mucina  
NK \_\_\_\_\_ Natural killers  
NT-proBNP \_\_\_\_\_ Pèptid natriurètic cerebral.  
OCD \_\_\_\_\_ Oxigenoterapia crònica domiciliària.  
OMS \_\_\_\_\_ Organització Mundial de la Salut.  
PCR \_\_\_\_\_ Proteïna C reactiva.  
PFR \_\_\_\_\_ Proves de funció respiratòria.  
Post-BD \_\_\_\_\_ Post broncodilatació.  
QoL \_\_\_\_\_ Quality of life  
QRD \_\_\_\_\_ Quadern de recollida de dades.  
QVRS \_\_\_\_\_ Qualitat de vida relacionada amb la salut.  
SAHS \_\_\_\_\_ Síndrome d'apnea-hipoapnea del son.  
SEPAR \_\_\_\_\_ Societat espanyola de neumologia y cirugia torácica  
SGRQ \_\_\_\_\_ Saint George's Respiratory Questionnaire.  
SIgAMD \_\_\_\_\_ Dèficit selectiu de IgA  
SIgMD \_\_\_\_\_ Dèficit selectiu de IgM  
TACAR \_\_\_\_\_ Tomografia axial computaritzada d'alta resolució.  
TLR \_\_\_\_\_ Toll like receptor  
UCI \_\_\_\_\_ Unitat de Cures Intensives.  
VA \_\_\_\_\_ Volum alveolar

## ÍNDIX DE TAULES

1 - Escala de dispnea adaptada de mMRC .....	p. 34
2 - Descripció dels graus de dispnea, classificació original 1960 .....	p. 35
3 - Criteris d'indicacions i contraindicacions per la realització de l'espirometria .....	p. 37
4 - Criteris de gravetat per FEV1 .....	p. 38
5 - Escala BODE .....	p. 39
6 - Escala BODEx .....	p. 39
7 - Valoració de les escales BODE i BODEx .....	p. 40
8- Criteris majors i menors pel diagnòstic de fenotip mixt .....	p. 42
9 - Diagnòstic diferencial per l'agudització de la MPOC .....	p. 44
10 - Escala DECAF per a la gravetat de l'agudització de la MPOC hospitalitzat .....	p. 45
11 - Causes d'agudització MPOC .....	p. 45
12,13 - Comorbilitats de la MPOC .....	p. 49
(segons <i>Patel i Hurts et al</i> i a la GesPOC respectivament)	
14 - Criteris d'indicació de oxigenoterpia continua domiciliària .....	p. 54
15 - IGIV com a teràpia de reemplaçament .....	p. 72
16- Posologia del tractament amb IGIV .....	p. 73
17 - Immunoglobulines disponibles al mercat .....	p. 74
18 - Reclutament per centre i per casos i controls .....	p. 111
19 - Característiques basals dels pacients .....	p. 112
20 - Condicions de vida basals .....	p. 113
21 - Factors de qualitat de vida, mobilitat, autocora i depressió basals .....	p. 114
22 - Ingressos i aguditzacions a l'any previ .....	p. 115
23 - Valors espiromètrics entre casos i controls .....	p. 116
24 - Valoració de la dispnea .....	p. 117
25 - Fenotip de l'MPOC i anys des del diagnòstic .....	p. 118
26 - Tractament basal .....	p. 119
27 - Registre de OCD i VMNI domiciliària .....	p. 119
28 - Clínica inicial i tractament prescrit .....	p. 120
29 - Valors gasomètrics .....	p. 121
30 - Valors de l'analítica al moment de la inclusió (casos i controls) .....	p. 122
31 - Valors del proteïnograma .....	p. 122
32 - Determinació de Ig segons casos i controls .....	p. 123
33 - Nivells de Ig amb dèficit segons nivells de laboratori .....	p. 124
34 - Dèficit de nivells de Ig segons casos i controls en pacients amb ICS .....	p. 125
35 - Dèficit de nivells de Ig segons casos i controls en pacients amb Cs .....	p. 126
36 - Característiques dels pacients segons el nivell de IgG .....	p. 127

37 - IgG total segons nivell de gravetat de la MPOC entre casos i controls	_____	p. 128
38 - IgG1 total segons nivell de gravetat de la MPOC entre casos i controls	_____	p. 128
39 - IgG2 total segons nivell de gravetat de la MPOC entre casos i controls	_____	p. 129
40 - IgG3 total segons nivell de gravetat de la MPOC entre casos i controls	_____	p. 129
41 - IgG4 total segons nivell de gravetat de la MPOC entre casos i controls	_____	p. 129
42 - IgA total segons nivell de gravetat de la MPOC entre casos i controls	_____	p. 129
43 - IgM total segons nivell de gravetat de la MPOC entre casos i controls	_____	p. 130
44 - característiques basals entre ingressats i no ingressats	_____	p. 131
45 - Comparativa de IgG en ingressats vs no ingressats segons $\leq 700$	_____	p. 131
46 - Comparativa ingressats vs no ingressats en IgA	_____	p. 132
47 - Comparativa ingressats vs no ingressats en IgM	_____	p. 132
48 - Comparativa subclasses en I vs NI (GENERAL)	_____	p. 132
49 - Comparativa en Ingressats Vs no ingressats en CASOS	_____	p. 133
50 - Comparativa ingressats vs no ingressats en CONTROLS	_____	p. 134
51 - Comparativa IgA i IgM en ingressats vs No ingressats CASOS	_____	p. 135
52 - Comparativa IgA i IgM en ingressats vs no ingressats en CONTROL	_____	p. 135
53 - Valors analítics en fase d'agudització i fase estable	_____	p. 138
54 - Comparativa de valors analítics en els casos entre fase aguda i estable	_____	p. 139
55 - Comparativa de valors analítics en els controls entre fase aguda i estable	_____	p. 139
56 - Comparativa de valors de PCR i proteïnes totals en fase aguda i estable	_____	p. 140
57 - Valors comparativa en fase estable entre els dos grups	_____	p. 140
58 - Comparativa de valors espiromètrics en controls que NO aguditzen	_____	p. 141
Vs controls exacerbadors		
59 - Comparativa de valors analítics i epidemiològics en controls que	_____	p. 142
NO aguditzen Vs controls exacerbadors		
60 - Model de Regressió Logística múltiple, mètode Enter	_____	p. 143
61 - Model de Regressió Logística múltiple, mètode Stepwise	_____	p. 143



## INDEX DE FIGURES

1 - Producció de d'inflamació sistèmica a partir de pol·lució ambiental i fum del tabac	p. 26
2- Pèrdua de funció pulmonar amb l'edat	p. 27
3 - Patogènia de la inflamació, bronquitis i emfisema a la MPOC	p. 29
4 - Presència de disfunció endotelial i molecular en pulmó MPOC comparat amb pulmó sa	p. 30
5 - Resposta immunitària amb presència d'infecció bacteriana a la MPOC	p. 33
6 - Qüestionari CAT	p. 36
7 - Criteris d'estratificació del risc de la MPOC segons GesEPOC	p. 38
8 - Classificació dels fenotips segons la GesEPOC	p. 40
9 - Algoritme diagnòstic per al fenotip mixt MPOC-asma	p. 42
10 - Desenvolupament del síndrome metabòlic a la MPOC	p. 48
11 - Relació de MPOC i comorbiditats a nivell fisiopatològic	p. 49
12 - Algoritme de tractament segons la gravetat de la MPOC	p. 52
13 - Fisiopatologia de les bronquièctasis	p. 56
14 - Factors de risc per l'agudització, prevenció i tractament agut	p. 57
15 - Immunitat innata i adquirida	p. 62
16 - Immunitat innata i adaptativa a la MPOC	p. 63
17 - Resposta inicial al fum del cigarret	p. 64
18 - Lesió tissular mitjançant mecanisme autoimmunitari en fumadors	p. 64
19 - Reacció immunitària adaptativa	p. 65
20 - Algoritme diagnòstic per les IDP	p. 67
21 - Composició del microbioma pulmonar	p. 76
22 - Relació entre microbiota respiratòria i intestinal	p. 78
23 - Relació del sistema immunitari entre el microbioma i l'hoste	p. 79
24 - Factors que alteren el microbioma afavorint malalties com la MPOC	p. 80
25 - Mostra inicial de pacients per centre i procés de selecció	p. 110
26 - Registre l'estacionalitat del reclutament	p. 110
27 - Distribució de pacients segons el centre on es reclutaven	p. 111
28 - Gravetat de la MPOC segons FEV1	p. 115
29 - Valors espiromètrics per casos i controls	p. 116
30 - Immunoglobulines i subclasses	p. 123
31 - Dèficit de Ig's i subclasses segons valors de referencia	p. 124
32 - Seguiment de casos i controls	p. 136
33 - Valor de les Ig en agudització i fase estable	p. 138
34 - Risc d'agudització de la MPOC segons la Id humoral	p. 156

# Índex

RESUM TESIS DOCTORAL .....	p. 18
ABSTRACT .....	p. 20
1. INTRODUCCIÓ .....	p.23
1.1. La MPOC (Malaltia Pulmonar Obstructiva Crònica) .....	p. 24
1.1.1. Definició .....	p.24
1.1.2. Epidemiologia .....	p.24
1.1.3. Etiologia i factors de risc .....	p.24
1.1.4. Guies .....	p.25
1.1.4.1 GesEPOC .....	p.25
1.1.4.2 GOLD .....	p.25
1.1.5. Patogènesi .....	p.26
1.1.5.1. Dany del tabac sobre el parènquima i arbre bronquial .....	p.28
1.1.5.1.1. Formació emfisema/mecanismes .....	p.28
1.1.5.1.2. Canvis endotelials- cardiovasculars .....	p.30
1.1.5.1.3. Obstrucció de la mucosa .....	p.30
1.1.5.1.4. Resposta adaptativa -sistèmica-immunològica .....	p.31
1.1.5.2. Influència genètica en la lesió pulmonar pel tabac .....	p.33
1.1.6. Diagnòstic .....	p.34
1.1.6.1. Criteris clínics .....	p.34
1.1.6.2. Criteris espiromètrics .....	p.36
1.1.6.3. Proves d'imatge .....	p.38
1.1.6.4. Estratificació del risc .....	p.38
1.1.6.5. Escales de gravetat .....	p.39
1.1.7. Fenotips .....	p.40
1.1.7.1. Tipus A: no aguditzador .....	p.41
1.1.7.2. Tipus B: mixt o solapament asma i MPOC .....	p.41
1.1.7.3. Tipus C: aguditzador amb emfisema .....	p.43
1.1.7.4. Tipus D: aguditzador amb bronquitis crònica .....	p.43

1.1.8. Aguditzacions	p. 43
1.1.8.1. Índexs pronòstics	p. 46
1.1.8.2. Biomarcadors a la MPOC	p. 46
1.1.9. Comorbiditats	p. 48
1.1.10. Tractament	p. 52
1.1.10.1. Fase estable	p. 52
1.1.10.2. Agudització	p. 54
1.2. Síndrome overlap MPOC-Bronquièctasis	p. 55
1.2.1. Immunodeficiències com a causa de bronquièctasis	p. 57
1.2.2. Immunoglobulines	p. 59
1.2.3. Funcions de les Immunoglobulines	p. 59
1.3. MPOC i resposta immunitària	p. 60
1.3.1. Patogènia de la resposta immunitària a la MPOC	p. 60
1.3.2. Dèficit de immunoglobulines i MPOC	p. 66
1.3.3. Tractament substitutiu de IG ev en la MPOC	p. 68
1.3.4. Paper dels glucocorticoides sistèmics com a causa de hipogammaglobulinèmia secundària	p. 69
1.3.5. Aplicacions mèdiques de les immunoglobulines	p. 71
1.4. Microbioma i MPOC	p. 74
1.4.1. Microbioma i sistema immunitari	p. 77
2. Justificació	p. 83
3. Hipòtesis	p. 87
4. Objectiu	p. 91



5. Material i Metodologia	p. 95
5.1. Disseny de l'estudi	p. 97
5.2. Variables	p. 102
5.2.1. Dades demogràfiques	p. 102
5.2.2. Dades clíniques	p. 103
5.2.3. Dades laboratori	p. 103
5.2.4. Dades microbiològiques	p. 104
5.2.5. Dades immunològiques	p. 104
5.3. Anàlisi estadístic	p. 105
6. Resultats	p. 107
6.1. Descriptiu reclutament	p. 109
6.1.1. Característiques pacients	p. 110
6.1.2. Ingressos previs i AMPOC	p. 114
6.1.3. Gravetat MPOC	p. 115
6.1.4. Tractament basal	p. 118
6.1.5. Clínica i tractament AMPOC	p. 120
6.2. Exploracions complementàries	p. 121
6.2.1. Estudi Ig al moment AMPOC	p. 123
6.2.2. Presència de baix nivell Ig	p. 125
6.2.2.1. ICS	p. 125
6.2.2.2. Cs	p. 125
6.2.2.3. Comparativa	p. 126
6.2.3. Nivells basals segons gravetat	p. 128
6.3. Anàlisi comparativa ingressats- no ingressats	p. 130
6.4. Seguiment fase estable	p. 135
6.4.1. Descriptiu	p. 136
6.4.2. Anàlisi comparativa	p. 137
6.4.3. Comparativa es tornen aguditzadors	p. 141
6.5. Anàlisi multivariant	p. 142

7. Discussió .....	p. 145
7.1. Fenotips .....	p. 147
7.1.1. Nivell Ig segons fenotip .....	p. 148
7.2. Característiques segons baix nivell .....	p. 151
7.3. Nivell Ig segons gravetat .....	p. 153
7.4. Fase estabilitat .....	p. 154
7.5. Tractament substitutiu .....	p. 156
7.6. Fortaleses i limitacions .....	p. 157
8. Conclusions .....	p. 161
9. Línies futures .....	p. 165
10. Bibliografia .....	p. 169
11. Annexa .....	p. 203
11.1. Annexa 1 .....	p. 205
11.2. Annexa 2 .....	p. 217

## RESUM TESIS DOCTORAL

**Antecedents:** La MPOC és una malaltia respiratòria heterogènia, amb simptomatologia persistent on és habitual la presència d'aguditzacions, caracteritzades per factors de risc modificables i prevenibles, com altres que no ho poden ser. Es vol estudiar si un baix nivell d'immunoglobulines condiciona major presència d'aguditzacions respecte presentar un nivell normal de les Ig. Si aquest baix nivell també condiciona major gravetat de l'agudització vist per necessitat d'ingrés i si hi ha recuperació o no dels seus nivells, un cop estabilitzat i resolt el quadre clínic.

**Mètodes:** S'ha realitzat un estudi prospectiu observacional amb base poblacional de pacients que consultaven per una exacerbació de la MPOC, sent classificats en casos (pacients MPOC exacerbadors) i controls (pacients MPOC no exacerbadors), analitzant els seus nivells de IgG total i les subclasses en la fase aguda de l'agudització, juntament un qüestionari clínic i radiografia de tòrax. En fase d'estabilitat clínica posterior a l'agudització, s'ha realitzat nova determinació analítica d'IgG total i les seves subclasses. S'ha determinat dèficit de IgG i les subclasses en funció de valors de referència del laboratori de referència: IgG <700 mg/dl; IgG1 <405 mg/dl; IgG2 <169 mg/dl; IgG3 <11 mg/dl; IgG4 <3 mg/dl. Per l'anàlisi multivariant s'ha realitzat un model de regressió lineal múltiple amb els mètodes stepwise i enter (OD IC 95% p <0.05).

**Resultats:** S'ha inclòs 295 pacients (150 pacients MPOC exacerbadors i 145 pacients MPOC no exacerbadors). Els nivells de IgG totals a l'agudització eren de 811.5 mg/dl en l'MPOC exacerbador i 875 mg/dl en el MPOC no exacerbador (p 0.051). De les subclasses, IgG2 mostra major nivell en controls respecte casos (287.4 mg/dl vs 244.3 mg/dl; p 0.041). Del grup de pacients amb dèficit de IgG hi ha més pacients reaguditzadors. En pacients amb dèficit de IgG, es mostra major presència en casos que en controls (38,8% casos vs 22,5% controls ; p 0,004). Els resultats de les subclasses amb dèficit, destaca IgG1 (17.5% en casos vs 9.2% en controls) i IgG2 (26.2% casos vs 18.3% controls), malgrat no mostrar diferències estadísticament significatives (p 0.060 i p 0.139 respectivament).

Valorant els nivells de IgG en funció de la gravetat de l'agudització, resulta 808.9 mg/dl en ingressats respecte 888.3 mg/dl en no ingressats (p 0.022). Els pacients casos ingressen un 57.5% respecte el 46.5% que es tracten ambulatoriament (p 0.058). Finalment, en la fase d'estabilitat clínica, es va poder fer el seguiment a 115 pacients (50 casos i 65 controls). Els casos mostren increment dels nivells de IgG total (788 mg/dl a 889.1 mg/dl; p 0.001), IgG2 (234,6 mg/dl a 267,1 mg/dl; p 0,022) i IgG3 (45,7 mg/dl a 68,62 mg/

dl;  $p < 0.001$ ). En els controls es mostra increment en IgG total (861,2 mg/dl a 941 mg/dl;  $p < 0.001$ ), IgG2 (302,9 mg/dl a 327,48 mg/dl;  $p < 0,002$ ) i IgG3 (60,6 mg/dl a 73,2 mg/dl;  $p < 0,001$ ). L'anàlisi multivariant mostra com el dèficit de IgG resulta un factor de risc independent per a ser MPOC exacerbador (OD 2,085; IC 95%, 1,130-3,845;  $p < 0,019$ ).

**Conclusions:** en conclusió, el nostre estudi mostra com els pacients MPOC exacerbadors presenten menor nivell de IgG total al moment de l'agudització. Els casos tenen més dèficit de IgG total que els controls. Els pacients que necessiten ingrés per l'agudització tenen nivells IgG més baixos que els tractats ambulatoriament. Tant en casos com en controls, es mostra un augment dels nivells de IgG total un cop passada l'agudització. Finalment, el dèficit de Ig és un factor de risc que duplica el risc de ser MPOC exacerbador.

## ABSTRACT

**Background:** COPD is a heterogeneous respiratory disease, with persistent symptoms where exacerbations are common. It's characterized by some modifiable and preventable risk factors, and others that aren't. The aim is to study whether if a low level of immunoglobulins, conditions a greater presence of exacerbations in comparison to a normal level of Ig. Furthermore, if a low level of Ig also conditions a greater severity of the exacerbation seen due to the need for hospitalization, and whether there is a recovery of its levels, once the clinical picture has been stabilized and resolved.

**Methods:** The study performed was a prospective population-based observational study of patients who consulted for an exacerbation of COPD. They were classified into two cases, (exacerbating COPD patients) and controls (non-exacerbating COPD patients). Their total IgG levels and subclasses in the acute phase of exacerbation were analyzed, along with a clinical questionnaire and chest x-ray. In the post-exacerbation phase of clinical stability, a new analytical determination of total IgG and its subclasses was performed. IgG deficiency and subclasses were determined based on reference laboratory reference values: IgG <700 mg/dl; IgG1 <405 mg/dl; IgG2 <169 mg/dl; IgG3 <11 mg/dl; IgG4 <3 mg/dl. For the multivariate analysis, a multiple linear regression model was performed with the stepwise and integer methods (OD IC 95% p <0.05).

**Results:** 295 patients were included (150 exacerbating COPD patients and 145 non-exacerbating COPD patients). Total exacerbation IgG levels were 811.5 mg/dl in exacerbating COPD and 875 mg/dl in non-exacerbating COPD (p 0.051). Of the subclasses, IgG2 shows higher level in controls compared to cases (287.4 mg/dl vs 244.3 mg/dl; p 0.041). In the group of patients with IgG deficiency, there are more exacerbating patients. In patients with IgG deficiency, there is a greater presence shown in cases than in controls (38.8% cases vs. 22.5% controls; p 0.004). From the results of the subclasses with deficit, stands out IgG1 (17.5% in cases vs 9.2% in controls) and IgG2 (26.2% cases vs 18.3% controls), despite not showing statistically significant differences (p 0.060 and p 0.139 respectively).

Assessing IgG levels according to the severity of the exacerbation, results in 808.9 mg/dl in hospitalized patients versus 888.3 mg/dl in non-hospitalized patients (p 0.022). Exacerbating patients are hospitalized 57.5% compared to 46.5% who are treated on an outpatient basis (p 0.058). Finally, in the phase with clinical stability, 115 patients could be monitored (50 cases and 65 controls). Cases show increased levels of total IgG (788

mg/dl to 889.1 mg/dl; p 0.001), IgG2 (234.6 mg/dl to 267.1 mg/dl; p 0.022) and IgG3 (45.7 mg/dl at 68.62 mg/dl; p <0.001). The controls show an increase in total IgG (861.2 mg/dl to 941 mg/dl; p 0.001), IgG2 (302.9 mg/dl to 327.48 mg/dl; p 0.002) and IgG3 (60.6 mg/dl at 73.2 mg/dl; p <0.001). Multivariate analysis shows how IgG deficiency is an independent risk factor for exacerbating COPD (OD 2,085; 95% CI, 1,130-3,845; p 0.019).

**Conclusions:** In conclusion, our study shows how exacerbating COPD patients present a lower level of total IgG at the time of exacerbation. Cases have more total IgG deficiency than controls. Patients who need hospitalization for exacerbation have lower IgG levels than those treated on an outpatient basis. Both in cases and in controls, an increase in total IgG levels is shown after exacerbation. Finally, Ig deficiency is a risk factor that doubles the risk of being exacerbating COPD.



# 1. INTRODUCCIÓ



## 1.1. La Malaltia Pulmonar Obstructiva Crònica (MPOC)

### 1.1.1. Definició

La MPOC és defineix com una malaltia respiratòria comú, que es pot prevenir i tractable (1) caracteritzada per símptomes persistents i limitació crònica al flux aeri. Aquesta limitació al flux aeri pot manifestar-se amb afectació de la petita via aèria i destrucció del parènquima pulmonar, amb diferent afectació de persona a persona. La principal manifestació clínica és la dispnea, habitualment progressiva. Altre símptoma característic és la tos, acompanyada o no d'expectoració (2). A més de l'afectació clàssicament pulmonar, la malaltia es presenta com heterogènia i complexa, amb afectació extra pulmonar (3).

### 1.1.2. Epidemiologia

Segons la guia GOLD, i amb dades obtingudes del programa BOLD (*Burden of Obstructive Lung Disease*, de les sigles en anglès), estimen uns 384 milions de persones que presenten MPOC (dades 2010) (4). La taxa de prevalença mundial de la MPOC, reportada en l'actualització de la guia GOLD 2020, és de 11.7% (1).

L'estudi IBERPOC, realitzat al 1997, ja va identificar que la prevalença de MPOC a Espanya era del 9,1% de la població adulta (6). Recentment, l'estudi EPI-SCAN II (de l'anglès *The Epidemiologic Study of COPD in Spain*), ha determinat una prevalença del 11.8% a la població general espanyola entre 40 i 80 anys d'edat (3). La MPOC és actualment la 3a causa de mort a nivell mundial. Segons la OMS, l'any 2019, 3.23 milions de persones van morir a causa de la MPOC, sent el 6% de totes les morts globalment (5). A més, segons dades reportades a l'estudi EPISCAN II, el grau d'infradiagnòstic resulta molt elevat, sent del 74,7%, pel que aquests pacients actualment no diagnosticats, no reben el tractament corresponent (3).

### 1.1.3. Etiologia i factors de risc

La principal causa pel desenvolupament de la MPOC és el tabac (1,2). Ja des de la dècada de 1950, estudis de *Oswald et al* (7), van veure la relació entre el fum de tabac i la clínica de bronquitis crònica. Altres estudis posteriors, van anar confirmant la relació descrita, tant amb la clínica com amb la pèrdua de funció pulmonar (8,9). Tot i que el risc de desenvolupar MPOC és de fins 10 cops superior en població fumadora respecte no fumadors (2, 10), únicament el 50% dels fumadors desenvoluparan la malaltia, clínica i funcionalment diagnosticada (2,11). El risc augmenta en funció del tabaquisme acumu-

lat (calculat per nombre de paquets per any) (12). A part del tabac convencional, el tabac de pipa, puros, pipes d'aigua i marihuana, juntament amb l'ús de la cigarreta electrònica (e-cigarette)(13) també s'han relacionat amb l'aparició de la malaltia (1,14,15), com el tabaquisme passiu, que s'ha relacionat amb afectació funcional pulmonar (16).

A nivell mundial, l'ús de biomassa com a font d'energia domèstica, es considera factor per a desenvolupar la MPOC a nivell rural, sent d'especial èmfasi cerca-la en pacient no fumador i alteració al flux aeri (17-20).

L'exposició a diferents tipus de pols, gasos i fums tòxics també s'associen a major risc de MPOC. A nivell ambiental, substàncies com el diòxid de sulfur, monòxid de carboni i altres com les partícules en suspensió estan relacionades amb la MPOC (21,22).

Individualment, el dèficit d'alfa-1-antitripsina, causant emfisema hereditari s'ha postulat com a causa de l'1% de tots els pacients amb MPOC (23). Altres alteracions genètiques com trastorns de les proteïnes de la matriu extracel·lular com la MMP-12 (Matrix metalloproteinase-12) també hi poden estar relacionades (24). Factors com el baix nivell soci-econòmic, l'augment de l'edat, el sexe femení o les infeccions respiratòries de repetició, també s'han associat amb l'aparició de la MPOC, tot i que la seva relació no sempre és del tot clara (25-27).

#### **1.1.4. Guies**

Actualment a Europa hi ha 12 països que han desenvolupat una guia pròpia de la MPOC (28). Aquest treball es centrarà en la guia espanyola (GesEPOC) i la guia mundial (GOLD), que a continuació s'expliquen:

##### **1.1.4.1. GesEPOC**

Iniciada al 2009, però completada i publicada l'any 2012 es crea la GesEPOC (Guía española de la EPOC), a partir de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), junt amb altres societats científiques implicades en el maneig i tractament del pacient MPOC. Enfocada principalment al diagnòstic, tractament en fase estable, agudització i final de vida. La guia fa especial èmfasi i posa de manifest per primera vegada els anomenats "fenotips".

##### **1.1.4.2. GOLD**

La Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), és la guia de la MPOC a nivell mundial, realitzada en col·laboració National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) d'Estats Units i la Organización Mundial de la Salud (OMS). Iniciada al 1997 i amb actualitzacions periòdiques, la darrera actualització és del 2021. Dirigida a

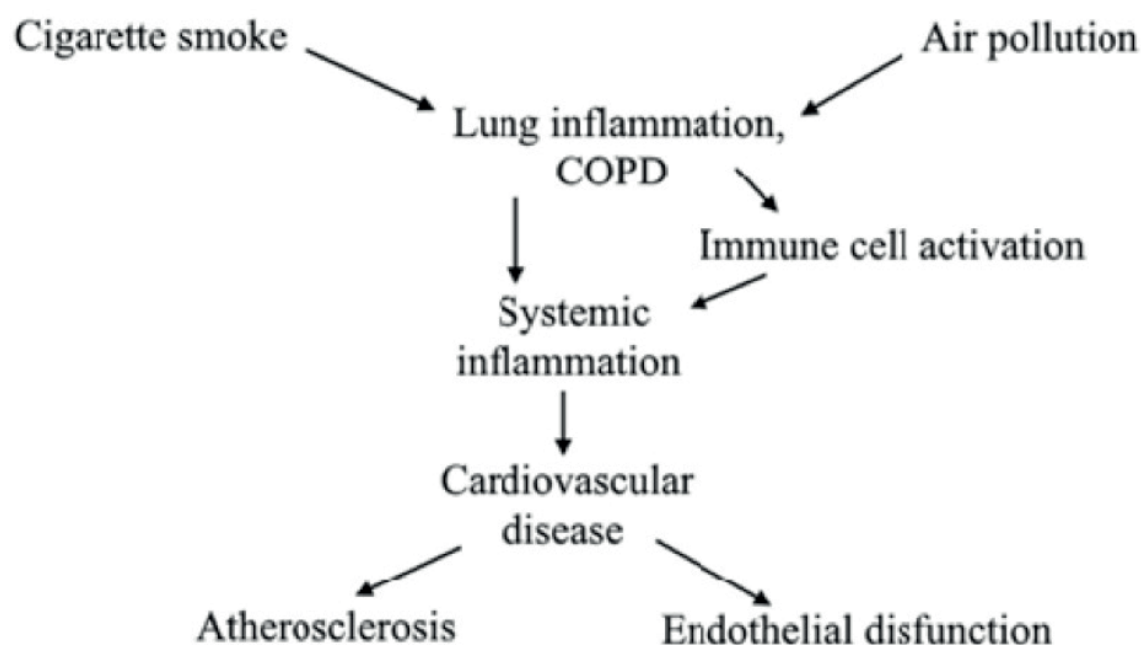
la conscienciació i importància de la MPOC i reduir la morbimortalitat, amb la prevenció, tractament i fomentar la seva investigació.

### **1.1.5. Patogènesi**

El tabaquisme es el principal causant de la MPOC. La seva acció provoca en els pulmons una resposta directa (dany del tabac sobre l'arbre bronquial i parènquima pulmonar) i indirecta (resposta inflamatòria, immunològica i remodelat).

Una exposició repetida als agents irritants, promou una inflamació local provocant una obstrucció bronquial amb pèrdua de capacitat pulmonar, que pot no ser reversible tot i el tractament adequat (29). La inflamació pulmonar generada també causarà alteració dels mecanismes de defensa reparadors normals. Les alteracions que afecten al parènquima pulmonar, via aèria i sistema vascular pulmonar, seran progressives i empitjorades segons la persistència de tabaquisme. La MPOC ha deixat de considerar-se una malaltia d'afectació exclusivament pulmonar, sent valorada com a malaltia amb manifestacions sistèmiques, on destaca la inflamació global, comorbiditat cardiovasculars, afectació osteo-musculars, entre altres (30, 31). Figura 1.

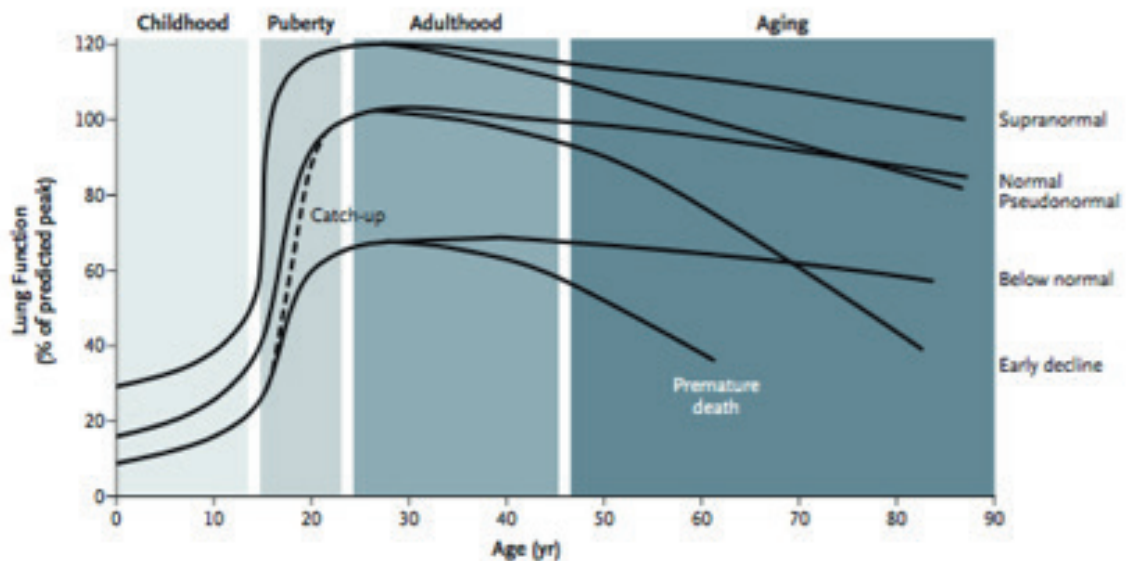
**Figura 1:** Producció de d'inflamació sistèmica a partir de pol·lució ambiental i fum del tabac (32)



La inflamació és la característica predominant de la MPOC estable generant alteració estructural de les cèl·lules de la via aèria i pulmonar juntament amb mobilització d'infiltrats inflamatoris, el que finalment conduirà al remodelat de la via aèria amb pèrdua d'elasticitat pulmonar i la seva destrucció. (33).

Es postulen dos mecanismes biològics per la manifestació de la MPOC, que coexisteixen entre sí, d'una banda el desenvolupament pulmonar durant les diferents etapes de la vida i d'altra la pèrdua de funció pulmonar amb l'edat. A l'estudi d'Agustí i *Faner et al* (34) es va establir que el pic màxim de capacitat pulmonar mesurat per FEV1, s'aconsegueix als 20 anys d'edat (figura 2). Malgrat això, entre un 4-12% de la població general no presenten aquest pic de FEV1, amb limitació crònica del flux aeri al llarg de la seva vida i pèrdua de la capacitat pulmonar, afectació cardíaca coexistent i increment del risc de mort prematura (35). Malgrat la pèrdua de funció pulmonar comentada, també pot haver-hi individus fumadors, on ja s'evidencia afectació radiològica pulmonar i clínica compatible però estudi funcional respiratori normal, pel que, no podrien ser considerats MPOC, per tant, presenten resultats de funcionalisme pseudo-normals però que precisen d'un correcte tractament (28)

**Figura 2:** Pèrdua de funció pulmonar amb l'edat (33)



A part de la immunopatologia de la MPOC, menció especial mereix la fisiopatologia de l'afectació del sistema muscular en la MPOC, donat que l'alteració del balanç de les proteïnes del teixit muscular, fonamentat en que la regulació regeneració/degradació

està alterada, pel que es produirà atrofia muscular. Factors com inflamació i proteòlisi muscular, distribució de les fibres musculars, hipoxèmia i hipercàpnia a nivell de la síntesi de les proteïnes, disminució anabòlica i dels factors de creixements, principalment, generaran la fatiga muscular, pèrdua de la resistència de la musculatura esquelètica i finalment l'atrofia muscular esmentada, accentuant la clínica de dispnea i fatiga del pacient MPOC (36, 37).

### **1.1.5.1. Dany del tabac sobre parènquima pulmonar i arbre bronquial**

#### *1.1.5.1.1. Formació d'emfisema/mecanismes*

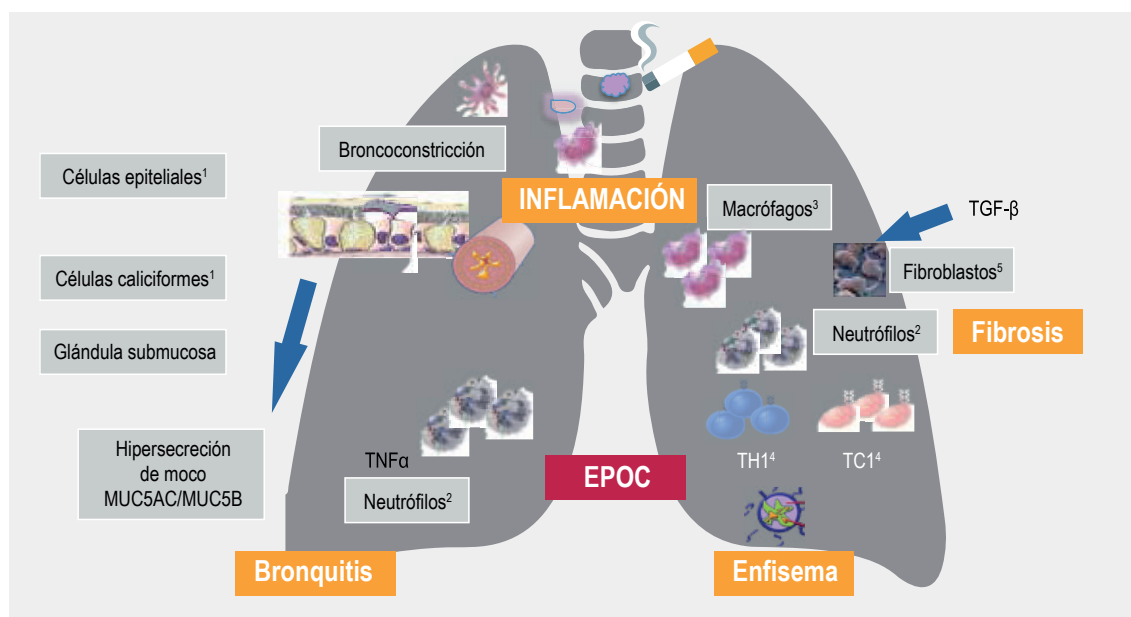
La progressió o severitat de la MPOC va associada a l'acúmul d'exsudat intraluminal junt amb augment d'infiltrats inflamatoris i fol·licles limfoides a les parets bronquials. Com més avançat l'estadi de la MPOC, major concentració de cèl·lules CD4+, CD8+, cèl·lules B, macròfags i limfòcits (38).

Estudis amb proves d'imatge (microTAC), van demostrar com progressivament s'anava reduint el nombre de bronquíols terminals a mesura que la malaltia avançava, podent arribar a una reducció del 80% en severos i molt severos (39). La lesió induïda per tabac condueix a una disminució del nombre de vies aèries, pas previ a desenvolupar un emfisema, on la seva formació es detalla als següents punts (figura 3):

- Disbalanç entre proteases i antiproteases (40), ja que s'afavoreix la destrucció de teixit connectiu, i de la infiltració de neutròfils activats sent una de les causes principals de la presència d'emfisema.
- L'augment de cèl·lules inflamatòries a circulació pulmonar i via aèria, tals com macròfags, neutròfils, limfòcits i més recentment, eosinòfils, genera un estat pro-inflamatori, relacionant-se amb translocació bacteriana i mantenint la inflamació a vies respiratòries (41, 42)
- Focus d'hiperproducció de factors de creixement a nivell pulmonar, generen teixit muscular i fibrosis (32), contribuint a la limitació de la via aèria i futur desenvolupament de l'emfisema.
- Pèrdua de suport dels acins distals i atrapament. En estadis avançats, major destrucció del parènquima pulmonar i de la seva vasculatura afavorint a la pèrdua d'elasticitat pulmonar.

Altres factors com l'apoptosi cel·lular, lesió pulmonar mantinguda, autoimmunitat, malnutrició, i més recentment alveolarització anormal en el desenvolupament pulmonar, també són considerats afavoridors de l'emfisema.

**Figura 3:** Patogènia de la inflamació, bronquitis i emfisema a la MPOC (36)



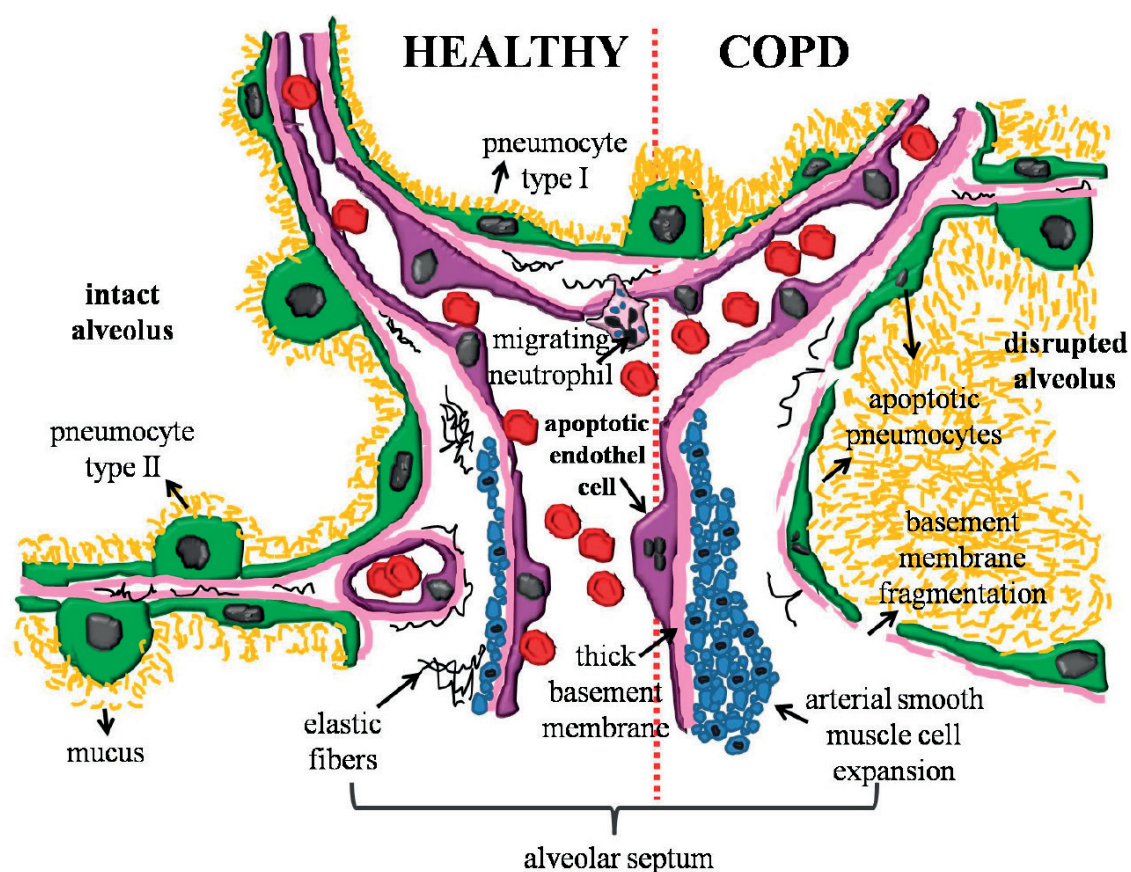
#### 1.1.5.1.2. Canvi endotelial-Cardiovascular

La MPOC també presenta afectació sobre el sistema cardio-circulatori. L'afectació més freqüent és l'anomenat cor pulmonale, on la pèrdua de la superfície capil·lar pulmonar associada a emfisema, genera un increment de la vasoconstricció pulmonar, reducció de la capacitat inspiratòria pulmonar, hipoxèmia de les arterioles pulmonars i finalment afectació de la matriu extracel·lular. Aquesta afectació descrita conclou amb la presència de disfunció endotelial sent el precursor de malalties cardiovasculars com la disfunció ventricular dreta, hipertensió pulmonar (HAP) i malaltia coronària (32, 43).

El mal funcionament de l'endoteli lesionat, on la funció antitrombòtica i anti-adhesiva deixen de produir-se i la ruptura de la paret endotelial intravascular, genera una situació de vasodilatació secundària, sent tot el procés l'anomenat disfunció endotelial (44). A la paret vascular endotelial s'hi aniran acumulant cèl·lules apoptòtiques, amb una activitat cel·lular elevada amb mal revestiment epitelial i alvèols alterats, juntament amb un pitjor aport sanguini, afavorirà la presència i formació d'emfisema (45).

Aquesta anatomia i conformació cel·lular defectuosa, amb alteracions estructurals de la capa íntima a nivell de petita vasculatura pulmonar, és la base de les alteracions estructurals i funcionals de la circulació pulmonar en la MPOC, vistes ja en estadis inicial de la malaltia (45). A la figura de Szucs *et al* (figura 4), es mostra les diferències descrites en un alvèol sa i en un alvèol en MPOC, mostrant la comparativa de les afectacions de la paret cel·lular i de la vasculatura.

**Figura 4:** Presència de disfunció endotelial i molecular en pulmó MPOC comparat amb pulmó sa (42)



L'evolució del procés de remodelat anormal de la vasculatura pulmonar conduirà a les ja anomenades complicacions finals com hipertensió pulmonar i a la disfunció ventricular dreta. Aquesta remodelació vascular pulmonar es pot desenvolupar independentment de l'afectació parenquimatososa i de la circulació pulmonar.

La HAP a la MPOC es degut a la vasoconstricció hipòxica, la inflamació sistèmica, la disfunció endotelial i la policitèmia, junt a la inflamació pulmonar persistent i la funció pulmonar alterada. Amb tot, quasi la meitat dels pacients amb MPOC presenten HAP durant l'esforç principalment per la vasoconstricció arterial pulmonar hipòxica (46).

#### 1.1.5.1.3 Obstrucció de la mucosa

S'ha definit clàssicament la bronquitis crònica com a presència de tos i mucositat (expectoració) durant 3 mesos en 2 anys consecutius. Aquesta simptomatologia, que en el curs natural de malaltia anirà lligat a la limitació funcional i pèrdua de capacitat pulmonar, precisen saber el mecanisme pel qual es produeixen.

La bronquitis crònica és manifesta a nivell patològic com inflamació de la paret bronquial

amb hipersecreció de moc i augment de la mucosa traqueobronquial (47). Altre entitat és la bronquiolitis, sent afectació persistent de la petita via aèria per persistència per agents nocius irritants, generant lesió crònica. Com el denominador comú és la presència de moc i alteracions a la mucosa, a la bronquitis crònica, la presència d'obstrucció de la mucosa és degut a:

- Destrucció de cèl·lules ciliades per les proteases, pèrdua de mecanisme mucociliar.
- Hipersecreció de mucina, augmentant el contingut de sòlids al moc fins un 15% (normal fins un 3%), especialment degut a augment de MUC5AC i MUC5B, associat a hipertròfia de cèl·lules de la mucosa, glàndules submucoses i epitelí respiratori. La pròpia obstrucció de la via aèria de la MPOC afavoreix a increment del moc intraluminal (48).
- Deshidratació del moc, afectant a la viscositat i elasticitat, modificant la capacitat de mobilització i eliminació (48, 49).
- Canvis en les propietats biofísiques normals del moc degut a a canvis en proteïnes plasmàtiques, cèl·lules inflamatòries i proteoglicans.
- Reparació i remodelació del teixit pulmonar danyat pel tabac.

En la bronquitis crònica, hi intervé un procés immuno-regulador i inflamatori per tal de generar reparació del teixit lesionat. Orquestrat per cèl·lules immunes inflamatòries, a destacar neutròfils i macròfags, ajuden a mantenir la zona "neta" de possibles infeccions, mentre es genera nova matriu i xarxa microvascular reparadora a partir de miofibroblastes. Tot i així, la persistència de dany, habitualment pel tabaquisme mantingut, pot conduir a una reparació errònia o complexa amb lesions pulmonars permanents (28).

#### *1.1.5.1.4. Resposta adaptativa -sistèmica-immunològica*

La inflamació crònica de la MPOC a les vies respiratòries mediada per la resposta immunitària tant innata com adaptativa, es manifesta amb un augment de cèl·lules inflamatòries (neutròfils, macròfags, limfòcits T i B, mastòcits, eosinòfils i cèl·lules dendrítiques) i factors quimiotàctics que s'acumulen principalment a la paret de les vies respiratòries al parènquima pulmonar (50). Quan més avança la malaltia i el seu grau de severitat, major és l'acúmulo descrit.

Aquestes cèl·lules immunes activades inicien la producció de factors de la matriu extracel·lular i fibroblastes que provocaran la producció i progressió de la limitació del flux aeri i la fibrosi bronquial. A més, s'activarà l'alliberament de proteases, que realitzaran destrucció parenquimatososa i emfisema pulmonar.

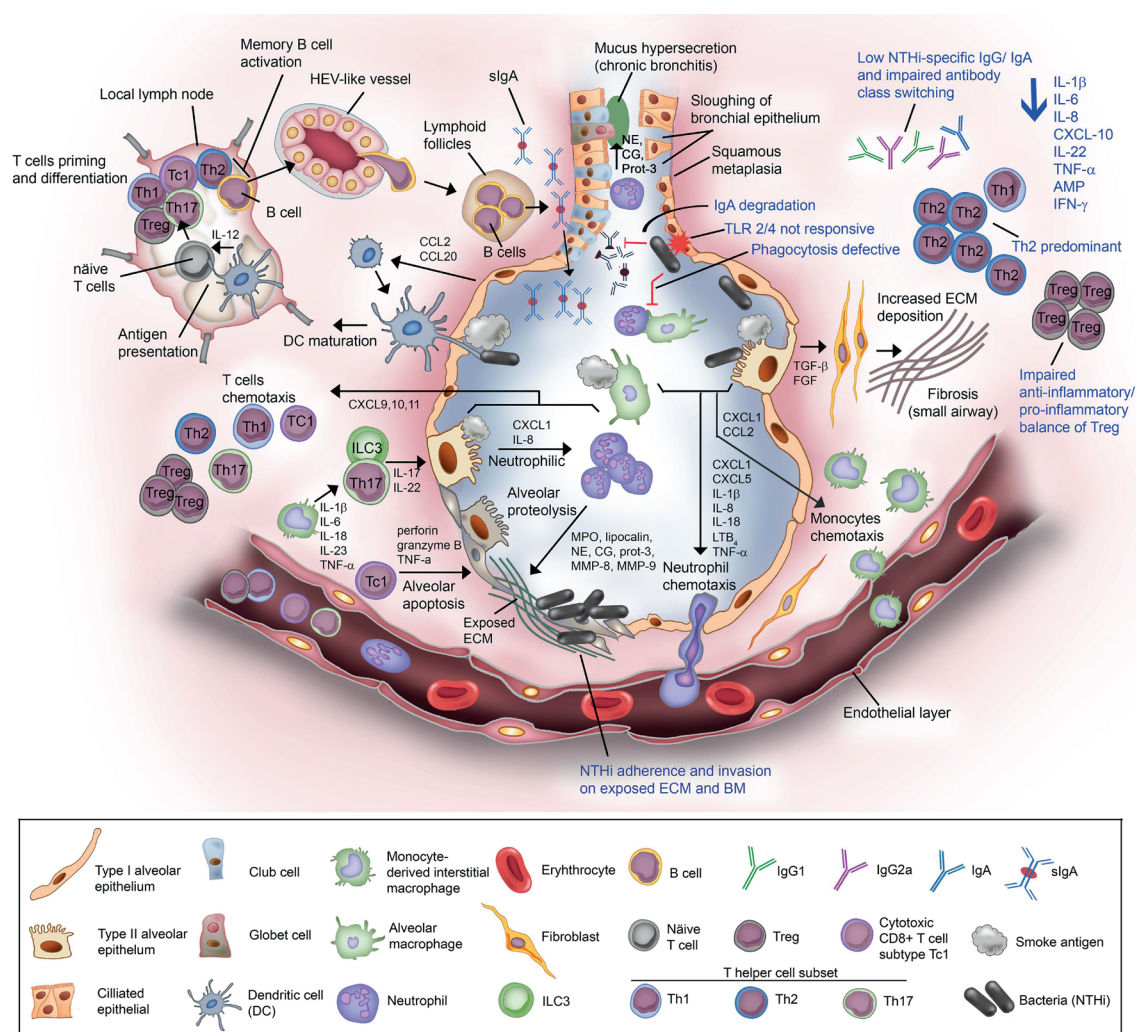


La funció principal dels macròfags inflamatoris activats, és la producció d'interleuquines (IL1-17-18 i 23) (51), on generaran reclutament de neutròfils per tal de produir una inflamació neutrofílica, mecanisme que exacerba la inflamació pulmonar persistent generant més lesió, mitjançant l'alliberació de productes proteolítics i de degradació com són mieloperoxidasa (MPO), lipocalina, elastasa de neutròfils (NE), catepsina-G (CG), proteïna-3 (Prot-3) i metaloproteasa de matriu (MMP) 8 i 9, perpetuant el cercle de destrucció alveolar generant major grau d'emfisema (48). Aquests productes de degradació tenen una doble funció, ja que quan realitzen activació a la glàndules submucoses s'hi produirà una hipersecreció de moc. La resposta immunitària adaptativa generada per antígens propis o externs, pot contribuir a la patogènia de la MPOC. L'acúmulo de limfòcits B a la via aèria junt amb la formació de fol·licles limfoides s'associa a la formació d'autoimmunitat i a la progressió de la malaltia.

Aquesta resposta adquirida en la MPOC, també pot comprovar-se donada la presència d'anticossos contra elastina i contra epiteli i endoteli pulmonar circulants, juntament amb augment de cèl·lules T helper tipus 1 i 17, cèl·lules T CD4+, que reconeixen la elastina secretada per interferó  $\gamma$  i IL-10 (52). Aquesta producció d'autoanticossos generarà en producció i perpetuació d'inflamació crònica mantenint lesió parenquimatososa i emfisema pulmonar (53).

Durant la resposta immunitària humoral sistèmica, a través de cèl·lules plasmàtiques procedents de les cèl·lules B dels fol·licles limfoides, es generen i alliberen immunoglobulines, amb especial rellevància la IgA i la IgG (54). Aquesta IgA secretada a la llum de les vies respiratòries actua com a erradicador i neutralitzant de patògens i eliminació de microorganismes a les vies respiratòries. L'acció nociu del fum de tabac junt amb les alteracions descrites del mecanisme inflamatori patològic, poden alterar la funció erradicadora de la IgA, generant una fagocitosi i eliminació dels patògens defectuosa, pel que, en darrer pas, mantindrà la progressió de la MPOC i la inflamació persistent (55,56) (figura 5).

**Figura 5:** Resposta immunitària amb presència d'infecció bacteriana a la MPOC (53)



### 1.1.5.2. Influència genètica en la lesió pulmonar pel tabac

El fet que la MPOC es desenvolupi únicament en una porció de de fumadors, posa de manifest el paper del component genètic en el desenvolupament i patogènia de la malaltia. S'ha de tenir en compte la susceptibilitat personal per al desenvolupament de la malaltia, no únicament basat en la pèrdua de la funció pulmonar, perquè tal com s'ha vist, la trajectòria personal de la funció pulmonar, ja des de la infància, pot presentar-se en forma de desenvolupament anormal pulmonar i una major pèrdua funcional amb l'edat. Tal i com expliquen els autors en una actualització de la patogènia de la MPOC (28), canvis epigenètics, com afectació del microRNA o la metilació del DNA en pulmó d'individus afectats de MPOC, s'hi mostren diferències en relació a funció pulmonar, desenvolupament d'altres malalties respiratòries i dependència a la nicotina, totes elles relacionades amb el tabac i no sempre es resolen al deixar de fumar.

La pèrdua de la funció pulmonar evolutiva amb l'edat (57), va a més lligada amb altres processos biològics, patològics en el cas de la MPOC, com la inestabilitat genòmica, pèrdua de la proteostasis, augment de l'apoptosi de cèl·lules epitelials i endotelials, desregulació de la matriu extracel·lular, entre altres, el que conjuntament amb les comorbiditats present en el decurs de la malaltia, faran avançar la severitat de la MPOC i major presència de malaltia pulmonar, junt amb l'anomenat envelliment pulmonar (28).

### **1.1.6. Diagnòstic**

Pel correcte diagnòstic de la MPOC, l'individu ha de tenir  $\geq 35$  anys i es precisen de 3 pilars: primer, clínica de dispnea, tos crònica o expectoració i historial d'infeccions recurrents de vies inferiors respiratòries; segon, historial d'exposició de factors de risc, sent principalment tabaquisme (actiu o passat) amb acúmulo de  $>10$  paquets/any i tercer, realització d'una espirometria on es mostri una obstrucció (definida com  $FEV1/FVC < 0.7$ ) en el test post-broncodilatador (1,2, 58,59).

#### **1.1.6.1. Criteris clínics**

Els principals símptomes descrits són la dispnea, causant de limitació funcional i ansietat. La dispnea sol ser progressiva, presentant-se únicament quan la persona realitza grans esforços (grau I) fins a dispnea de petits esforços o activitats bàsiques de la vida diària (grau IV). (Taula 1-2).

**Taula 1:** escala de dispnea adaptada de mMRC (2)

<b>Grado</b>	<b>Actividad</b>
0	Ausencia de disnea al realizar ejercicio intenso
1	Disnea al andar de prisa en llano, o al andar subiendo una pendiente poco pronunciada
2	La disnea le produce una incapacidad de mantener el paso de otras personas de la misma edad caminando en llano o tener que parar a descansar al andar en llano a su propio paso
3	La disnea hace que tenga que parar a descansar al andar unos 100 m o pocos minutos después de andar en llano
4	La disnea le impide al paciente salir de casa o aparece con actividades como vestirse o desvestirse

**Taula 2:** Descripció dels graus de dispnea, classificació original 1960 (60)

<b>Grade</b>	<b>Description of Breathlessness</b>
Grade 0	I only get breathless with strenuous exercise
Grade 1	I get short of breath when hurrying on level ground or walking up a slight hill
Grade 2	On level ground, I walk slower than people of the same age because of breathlessness, or I have to stop for breath when walking at my own pace on the level
Grade 3	I stop for breath after walking 100 yards or after a few minutes on level ground
Grade 4	I am too breathless to leave the house or I am breathless when dressing

La tos, sent habitualment el primer símptoma, pot ser inicialment intermitent, però habitualment progressa a crònica, acompanyada o no d'expectoració, sent aquesta última, variable segons l'individu, amb major o menor producció i depenent d'altres comorbilitats (presència de bronquièctasis) (1,58).

Per a poder valorar l'impacte que genera la MPOC en l'estat de salut de la persona (clínica respiratòria, ansietat i depressió, afectació del son...) (61), es va dissenyar el qüestionari **CAT** (COPD Assesment Test, Figura 6), que mitjançant la realització de 8 preguntes valora l'afectació de la MPOC en el benestar de la persona (62).

**Figura 6:** Qüestionari CAT (62)

**How is your COPD?**

For each item below, place a mark (✓) in the box that best describes your experience.

**Example:** I am very happy 

0	✓1	2	3	4	5
---	----	---	---	---	---

 I am very sad

		SCORE						
I never cough	<table border="1"><tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td></tr></table>	0	1	2	3	4	5	I cough all the time
0	1	2	3	4	5			
I have no phlegm (mucus) in my chest at all	<table border="1"><tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td></tr></table>	0	1	2	3	4	5	My chest is completely full of phlegm (mucus)
0	1	2	3	4	5			
My chest does not feel tight at all	<table border="1"><tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td></tr></table>	0	1	2	3	4	5	My chest feels very tight
0	1	2	3	4	5			
When I walk up a hill or one flight of stairs I am not breathless	<table border="1"><tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td></tr></table>	0	1	2	3	4	5	When I walk up a hill or one flight of stairs I am very breathless
0	1	2	3	4	5			
I am not limited doing any activities at home	<table border="1"><tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td></tr></table>	0	1	2	3	4	5	I am very limited doing activities at home
0	1	2	3	4	5			
I am confident leaving my home despite my lung condition	<table border="1"><tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td></tr></table>	0	1	2	3	4	5	I am not at all confident leaving my home because of my lung condition
0	1	2	3	4	5			
I sleep soundly	<table border="1"><tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td></tr></table>	0	1	2	3	4	5	I don't sleep soundly because of my lung condition
0	1	2	3	4	5			
I have lots of energy	<table border="1"><tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td></tr></table>	0	1	2	3	4	5	I have no energy at all
0	1	2	3	4	5			
<b>SCORE</b>		<table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table>						

### 1.1.6.2. Criteris espiromètrics

La espirometria és la tècnica més reproduïble i objectiva per a mesurar la limitació del flux aeri. Documentada des de la dècada de 1950 (63), és una tècnica no invasiva i amb alta sensibilitat (1). Mesura el volum d'aire exhalat forçat a partir d'una inspiració màxima (FVC) i el volum d'aire exhalat en el 1r segon de la maniobra (FEV1), i el càlcul del ratio de les dues mesures. El criteri espiromètric per determinar un patró obstructiu, serà d'un ratio (FEV1/FVC) <0.7 en la prova post-broncodilatador. La prova post-broncodilatadora

(PBD), és una tècnica que consisteix en la administració de medicació broncodilatadora que indueix una resposta bronquial física integrada, incloent l'epiteli bronquial, les terminacions nervioses, els mediadors i el múscul llis bronquial, condicionant una disminució de la resistència al flux aeri, amb el consegüent increment del volum espirat (64,65). La espirometria presenta unes indicacions i contraindicacions en la pràctica clínica habitual per a la seva correcta realització (taula 3).

**Taula 3:** criteris d'indicacions i contraindicacions per la realització de l'espirometria (66)

<b>Absolutas</b>	<b>Relativas</b>
Inestabilidad hemodinámica	Niños menores de 5-6 años
Embolismo pulmonar (hasta estar adecuadamente anticoagulado)	Pacientes confusos o demenciados
Neumotórax reciente (2 semanas tras la reexpansión)	Cirugía abdominal o torácica reciente
Hemoptisis aguda	Cirugía cerebral, ocular y otorrinolaringológica reciente
Infecciones respiratorias activas (tbc, norovirus, influenza)	Diarrea o vómitos agudos, o estados nauseosos
Infarto de miocardio reciente (7 días)	Cirrosis hipertensiva
Angina inestable	Problemas faciales o bucodentales que impidan o dificulten la colocación de la boquilla
Aneurisma de la aorta torácica que ha crecido o > 6 cm	
Hipertension intracraneal	
Desprendimiento agudo de retina	

Per a obtenir el grau de severitat de la limitació del flux aeri un cop tenim un patró obstructiu a la espirometria, es realitza mitjançant el FEV1 (%) en la prova post-broncodilatadora (1,2) (taula 4).

**Taula 4:** criteris de gravetat per FEV1 (2)

Grado de obstrucción	FEV <sub>1</sub> posbroncodilatador
I. Leve	≥ 80%
II. Moderada	50% ≤ FEV <sub>1</sub> < 80%
III. Grave	30% ≤ FEV <sub>1</sub> < 50%
IV. Muy grave	FEV <sub>1</sub> < 30%

### 1.1.6.3. Proves d'imatge

Les principals proves d'imatge per a l'estudi de la MPOC són la radiografia simple de tòrax (RxT) i la Tomografia axial computeritzada de tòrax (TAC). Habitualment la RxT no presenta alteracions en estadis inicials. La seva realització permet poder excloure altres malalties respiratòries que puguin causar símptomes i signes semblants a la MPOC (principalment asma, insuficiència cardíaca, bronquièctasis, tuberculosi, bronquiolitis obliterant i pan-bronquiolitis difusa). La TAC permet una molt millor valoració del grau d'emfisema i altres troballes radiològiques com valoració de les parets bronquials i atrapament aeri (59,67,68).

### 1.1.6.4. Estratificació del risc

Amb els paràmetres prèviament comentats, sent el grau de gravetat a la obstrucció del flux aeri mesurat pel FEV1%, el grau de dispnea segons la escala de mMRC i la presència d'aguditzacions (pròxim punt a comentar), segons la GesEPOC s'estableix el risc en baix o alt segons diferents punts de tall i així poder establir un poder predictiu de mortalitat i la necessitat de major actitud diagnòstica i terapèutica (69,70) (figura 7).

**Figura 7:** Criteris d'estratificació del risc de la MPOC segons GesEPOC (70)



### 1.1.6.5. Escales de gravetat

La gravetat de la MPOC no només es pot establir en base al valor del FEV1, ja que donada la seva varietat de símptomes i precisa d'una valoració multidimensional. En base això, *Celli et al* (71) van crear l'índex BODE format que 4 components que són: índex de massa corporal (IMC) (B, de bode mass index), FEV1 (O, de airflow obstruction), dispnea (D) i capacitat d'exercici (E), avaluada mitjançant el test de la marxa de 6 minuts.

Donada la certa complexitat de la seva aplicabilitat a diferents àmbits, incloent medicina d'atenció primària, especialment per la realització del test de la marxa, *Soler-Cataluña et al* (72) van proposar una modificació, substituïnt el test de la marxa (E) per la valoració de les exacerbacions (Ex), sent l'índex BODEx.

Segons el propi grup creador del BODE, l'augment d'un punt a la seva valoració, implica un increment de 34% de mortalitat per totes les causes.

A les taules **5**, **6** i **7** es detallen els dos índexs i les seves valoracions.

**Taula 5 i 6:** Escales BODE i BODEx (71, 72)

Marcadores		Puntuación			
		0	1	2	3
B	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	> 21	≤ 21	-	-
O	FEV <sub>1</sub> (%)	≥ 65	50-64	36-49	≤ 35
D	Disnea (mMRC)	0-1	2	3	4
E	6 MM (m)	≥ 350	250-349	150-249	≤ 149

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



**Taula 7:** Valoració de les escales BODE i BODEx

Punts BODE-BODEx	Gravetat	Mortalitat a l'any
0-2	Lleu	20%
3-4	Moderada	30%
5-6	Greu	40%
7-10	Terminal	80%

Adaptat de GesEPOC (2)

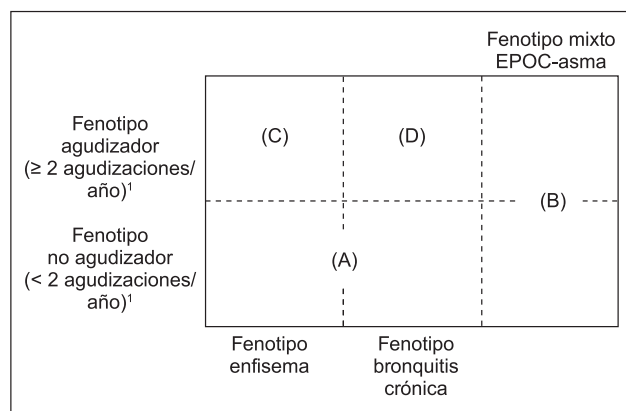
Cal nombrar, que al llarg d'aquest treball, s'anomenarà el concepte exacerbador i aguditzador amb el mateix significat i context, pel que s'usaran sense distinció.

### **1.1.7. Fenotips de la MPOC**

Tal com descriu la GesEPOC, donat que la MPOC és una malaltia heterogènia, fa que pel correcte diagnòstic sigui necessària no només la presència d'obstrucció al flux aeri mesurat per la espirometria, sinó també la presència de simptomatologia clínica, aguditzacions i les diferents comorbiditats de cada pacient. Per tot, es defineix el concepte de fenotip clínic de la MPOC, atributs de la malaltia, que sols o combinats, descriuen les diferències entre individus amb MPOC i la seva relació amb paràmetres que tenen significat clínic (73). Amb això, s'intenta classificar als pacients amb subgrups per a poder adaptar millor el tractament (74,75), ja sigui aplicant-se tant en centres d'atenció primària com a consulta pneumològica especialitzada (76).

Un cop establert el diagnòstic clínic de fenotip, la GesEPOC descriu **4 fenotips** que es defineixen a continuació (figura 8).

**Figura 8:** Classificació dels fenotips segons la GesEPOC (70)



#### **1.1.7.1. Tipus A: No aguditzador**

Tant si el pacient presenta emfisema pulmonar o criteris de bronquitis crònica, es defineix per la presència de màxima una agudització moderada l'any previ. Menys risc de pèrdua de funció pulmonar i qualitat de vida (2)

#### **1.1.7.2. Tipus B: Mixt o solapament MPOC-asma**

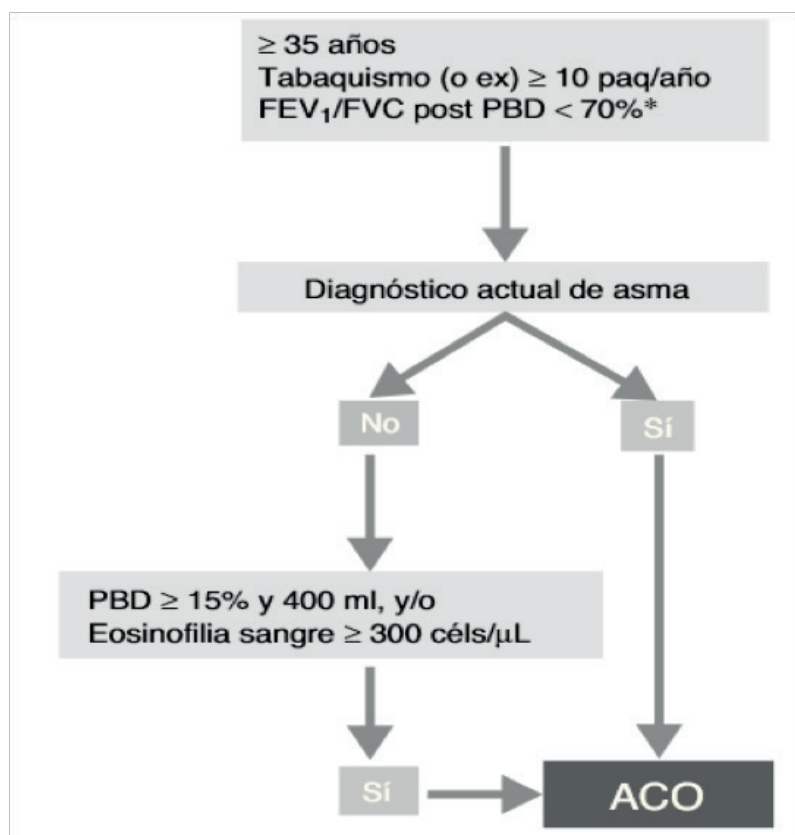
En anglès nomenat ACO (asthma COPD overlap), el fet que l'asma i la MPOC siguin entitats diferents, a la pràctica poden presentar característiques comuns en certs pacients. Tot i que certs estudis troben indicis de marcadors inflamatoris a pacients amb MPOC, podent ser un substrat inicial pel seva principal vessant pro-inflamatòria (presència de T helper 2, major reversibilitat a la prova broncodilatadora, eosinofília perifèrica i major resposta al tractament amb glucocorticoides inhalats (GCI)), la situació actual compren pacients asmàtics amb tabaquisme que presenta obstrucció fix al flux aeri i pacients MPOC amb trets asmàtics (77-79).

Les guies espanyoles d'asma (GEMA (80)) i MPOC (GesEPOC), descriuen tres criteris bàsics per a definir aquest fenotip: 1) limitació persistent al flux aeri per establir una obstrucció fixa; 2) antecedent de tabaquisme (previ o actiu); i 3) característiques pròpies de l'asma (81).

La prevalença del fenotip mixt oscil·la entre un 15% i un 55% segons els diferents estudis que es consultin (82,83) però el metanàlisi de *Alshabanat et al* (84) del 2015 mostra una prevalença del 27%. Aquest mateix metanàlisi refereix que el pacient amb ACO comparat amb altres fenotips de MPOC, són més joves, menys tabaquisme acumulat, més aguditzadors i mateixa rellevància en quant a limitació funcional i dispnea al test de la marxa.

Segons els criteris comentats per a definir el fenotip mixt (ACO), la figura 9 il·lustra l'algoritme diagnòstic. De tots els esglaons, per tal de poder assegurar el diagnòstic d'asma ha d'haver símptomes de sospita clínica d'asma (antecedents d'atòpia), clínica respiratòria on predominin els sibilants i la tos, episodis d'agudització en forma de crisi, i presència de reversibilitat a la obstrucció a la espirometria realitzada, o prova broncodilatadora positiva ( $\geq 12\%$  i  $\geq 200\text{ml}$ ). El tercer esglaó, on no hi ha un clar diagnòstic d'asma, la prova broncodilatadora ha de ser molt positiva ( $\geq 15\%$  i  $\geq 400\text{ml}$ ) o eosinofília perifèrica ( $\geq 300$  eosinòfils/ $\mu\text{l}$ ). (79,80) (Taula 8)

**Figura 9:** Algoritme diagnòstic per al fenotip mixt MPOC-asma (70)



**Taula 8:** Criteris majors i menors pel diagnòstic de fenotip mixt (2)

<p><b>Criterios mayores</b></p> <p>Prueba broncodilatadora muy positiva (incremento del FEV<sub>1</sub> &gt; 15% y &gt; 400 ml)</p> <p>Eosinofilia en esputo</p> <p>Antecedentes personales de asma</p>
<p><b>Criterios menores</b></p> <p>Cifras elevadas de IgE total</p> <p>Antecedentes personales de atopia</p> <p>Prueba broncodilatadora positiva en al menos dos ocasiones (incremento del FEV<sub>1</sub> &gt; 12% y &gt; 200 ml)</p>

A nivell clínic, pacients amb fenotip mixt, presenten major dispnea, sibilàncies, tos i mucositat respecte a ser només asmàtics o MPOC. També poden presentar major presència d'exacerbacions i comorbilitats comparats en patir una sola malaltia respiratòria (85)

### **1.1.7.3. Tipus C: Aguditzador amb emfisema**

Pacients MPOC amb diagnòstic d'emfisema, ja sigui funcional/radiològic/clínic, amb clínica predominant de dispnea i intolerància a l'exercici. Funcionalment presenten hiperinsuflació amb difusió pulmonar corregida per volum alveolar (DLCO/VAS) disminuïda segons els seus valors de referència. L'emfisema presenta a nivell fisiològic, augment del tamany de l'espai aeri a nivell distal a bronquíol terminal amb destrucció de parets alveolars (86).

### **1.1.7.4. Tipus D: Aguditzador amb bronquitis crònica**

La bronquitis crònica definida clàssicament com a tos i expectoració un mínim de 3 mesos a l'any durant 2 anys consecutius, si presenta aguditzacions freqüents que defineixin aquest fenotip, precisa de cerca de bronquièctasis al TAC tòrax i especial atenció amb gèrmens que puguin generar colonització crònica (87).

## **1.1.8. Aguditzacions**

Es defineix l'agudització com episodi agut d'instabilitat clínica dins del curs natural de la malaltia i es presenta com empitjorament mantingut dels símptomes respiratoris. L'augment de la inflamació local i sistèmica, augment de producció de moc i augment de l'atrapament aeri condicionen un augment de la simptomatologia, com empitjorament de la dispnea, tos i increment del volum i/o canvi de color de l'esput (2). Freqüentment la presència de rinorrea per afectació de la via aèria superior pot quedar emmascarada per l'afectació de tracte respiratori inferior (88).

En pacients amb colonització de la via aèria per microorganismes patògens, presenten una agudització quan s'esdevé un augment de la càrrega bacteriana. Aquest microorganisme altera els mecanismes de defensa de l'hoste creant un cercle viciós d'alteració epitelial cel·lular, alteració de l'aclariment mucociliar, hipersecreció mucosa crònica i infiltració de cèl·lules inflamatòries (89). Tot això evoca a que pacients amb colonització crònica tenen major grau de severitat de la malaltia (90).

L'aparició de l'agudització a la MPOC (AMPOC), freqüentment passa en raïms, aguditzacions agrupades de 1-4 episodis. Per saber si són diferents AMPOC o resolució incompleta de l'episodi, es descriuen diferents situacions (91):

- Fracàs: empitjorament dins el mateix episodi
- Recaiguda: quan passen menys de 4 setmanes des del darrer episodi
- Recurrència: passa més de 4 setmanes però menys d'un any.

És important conèixer i determinar el fenotip aguditzador o exacerbador freqüent, ja que presenten una pèrdua de funció pulmonar accelerada, pèrdua de qualitat de vida (QoL), augment de risc d'hospitalitzacions i augment de mortalitat (92-95). Tot i que un pacient no sigui aguditzador pot passar a ser-ho sense haver cap clar factor que ho pugui fer sospitar prèviament (96). *Hurst et al* (97), van descriure que després d'un curt període prodròmic, el temps mig d'una AMPOC és de 7 dies, amb una recuperació posterior variable, fent que alguns pacients no tornin a la seva situació basal prèvia.

El tipus de presentació de l'agudització s'ha definit amb 2 patrons; el sobtat amb un empitjorament franc el mateix dia de l'inici dels símptomes, i el gradual, amb una mitja de 4 dies de presentació de la clínica (98).

Malgrat l'intent de voler controlar la simptomatologia del pacient MPOC per poder efectuar una precoç intervenció a l'inici de l'AMPOC o fins i tot prevenir-la (99), molts episodis no són reportats, pel que no reben el tractament adequat amb afectació marcada de la qualitat de vida (100).

Per tal d'establir el diagnòstic de la AMPOC, precisem saber que hi hagi un diagnòstic correctament fet de la MPOC, el nivell basal dels símptomes per valorar un augment dels mateixos i el tractament rebut. En aquest punt hem de considerar els possibles diagnòstics diferencials a la AMPOC (2). (Taula 9)

**Taula 9:** diagnòstic diferencial per l'agudització de la MPOC (70)

<b>Causas respiratorias:</b>
Neumonía
Neumotórax
Embolia pulmonar
Derrame pleural
Traumatismo torácico
<b>Causas cardíacas:</b>
Insuficiencia cardíaca
Arritmias cardíacas
Cardiopatía isquémica aguda
<b>Otras:</b>
Obstrucción de vía aérea superior

La gravetat de l'agudització es pot establir mitjançant l'índex DECAF (101) amb 5 paràmetres predictius de mortalitat. (Taula 10)

**Taula 10:** escala DECAF per a la gravetat de l'agudització de la MPOC hospitalitzat (101)

Variable	Puntuación
<i>Disnea</i>	
eMRCO 5a	1
eMRCO 5b	2
<i>Eosinopenia (&lt; 0,05 10<sup>9</sup>/l)</i>	1
<i>Consolidación</i>	1
<i>Acidemia (pH &lt; 7,3)</i>	1
<i>Fibrilación auricular</i>	1
<i>Total índice DECAF</i>	6

Tot i la importància de saber la etiologia de la AMPOC, fins un terç dels casos no s'arriba a saber, aproximadament en un 50% hi ha infecció de l'arbre traqueo-bronquial, i destaca que fins un 10% dels casos pot ser degut a la contaminació ambiental. (Taula 11)

**Taula 11:** Causes agudització MPOC (70)

Virus	Rinovirus (resfriado común) Parainfluenza Influenza Coronavirus Adenovirus Virus respiratorio sincitial
Bacterias	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Organismos atípicos	<i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Polución ambiental	Ozono Partículas ≤ 10 µm de diámetro Dióxido de sulfuro Dióxido de nitrógeno

Pacients amb colonització bacteriana crònica són més susceptibles que una coinfecció vírica pugui ser el causant de la AMPOC donat l'efecte sinèrgic demostrat bactèria-virus (102).

L'impacte de la mortalitat en la AMPOC és variable però gens menyspreable, ja que fins un 5% dels pacients ingressats per una AMPOC moriran en el mateix episodi. Diferents estudis proposen que la mortalitat als 5 anys de l'AMPOC és superior als 50% (95,103). Els diferents factors de risc de mortalitat associats a l'agudització severa s'hi inclouen l'edat avançada, gènere masculí, hospitalitzacions prèvies, índex de massa corporal baix (<21), pobre QoL, HAP, oxigenoteràpia domiciliària, comorbiditats cardiovasculars, entre d'altres. Però tot i aquests factors de risc descrits, el principal indicador d'aguditzacions, en tots els estadis de severitat de la GOLD, és la pròpia història personal d'aguditzacions (95,103-106). A més, les aguditzacions severes comporten major pèrdua de funció pulmonar, augment de la mortalitat, pèrdua de nivell de salut, major presència de complicacions cardiovasculars i augment de cost econòmic relacionat amb la malaltia (103, 107).

#### **1.1.8.1. Índex pronòstics**

L'índex ADO (de l'anglès age (edat), dyspnoea i obstruction, mesurada per FEV1), és el més acurat per a predir la mortalitat de la AMPOC als 3 anys (millor que els BODE i BODEx) (108). Dels pocs factors de risc modificables hi ha l'abstenció tabàquica, podent disminuir la simptomatologia i augment de QoL, i l'ús de vacunació, principalment en front el virus influença (109,110). Com a dada econòmica, un estudi realitzat al 2006 als EEUU mostrava una despesa derivada d'aguditzacions que precisaven ingrés hospitalari superior a 11.9 bilions de dòlars (111). Un dels problemes, no resolts actualment és el poder diferenciar clarament la simptomatologia basal respecte la presentada o empitjorada en el context de la AMPOC, ja que pacients amb clínica freqüent de bronquitis crònica (fenotip B de la GOLD), habitualment presenten tos amb expectoració i dispnea (mMRC>2 i CAT >10).

#### **1.1.8.2. Biomarcadors a la MPOC**

S'ha estudiat diferents biomarcadors plasmàtics per veure si s'alteraven o es modificaven en funció de l'estat clínic del pacient. Es defineix un biomarcador com una característica objectivament mesurada i avaluada i indicativa de processos biològic normals, patològics o resposta farmacològica a un tractament usat. En el cas de la MPOC (especialment en les aguditzacions), els biomarcadors poden aportar informació abans, durant i després, per tal de millorar el maneig terapèutic.

Tal com es descriu en l'estudi de *Montes de Oca et al* (112) els principals biomarcadors són els reactants de fase aguda (proteïna C reactiva (PCR), fibrinogen i ratio d'eritròcits segmentats), citoquines (IL-6, IL-8, TNFa), molècules d'origen cardíac (pro-BNP), mo-

lècules involucrades en la formació de col·lagen (matriu metaloproteïnasa 9 (MMP-9)) i finalment, molècules involucrades en la procés d'àcids grassos (adiponectina). També s'han descrit la proteïna surfactant D, fetuina A i l'adiponectina (113). De tots ells, el més usat és la PCR, ja que fins en un 84% dels casos, nivells alts de la PCR s'han relacionat en el context d'una agudització amb la presència de símptomes compatibles (114,115). També s'ha relacionat, a major nivell de PCR en sèrum, major severitat de l'agudització (115). A l'estudi ECLIPSE (116), dels biomarcadors plasmàtics estudiats, la PCR, el recompte de cèl·lules blanques i el fibrinogen donaven una relació positiva sobre risc de futures aguditzacions. D'ells, el fibrinogen a part de ser mesurat com a indicador de l'agudització, també és un indicador de risc d'exacerbacions i mortalitat (117)

A més, també hi ha biomarcadors indicatius de la naturalesa de les aguditzacions. En aguditzacions de causa bacteriana, s'objectiva un augment de nivells de pentraxina-3 (PTX-3), ja que reconeix patrons moleculars associats a microorganismes patògens. La procalcitonina (PCT) és un pèptid associat a infeccions bacterianes i a sèpsies, s'ha vist també elevat en aguditzacions de la MPOC de causa bacteriana, igual que la IL-1b. Per altra banda, en les aguditzacions de causa vírica, biomarcadors com IL-6, receptor  $\alpha$  soluble a la IL-5 i interferó  $\gamma$  induït per la proteïna 10 (IP-10), mostren nivells plasmàtics elevats (112,118,119). En cas d'aguditzacions amb marcada elevació d'eosinofília perifèrica, són un bon indicador per l'ús de tractament amb corticoteràpia.

Els biomarcadors també ajuden en el diagnòstic diferencial de l'AMPOC. En la descompensació cardíaca, l'elevació de valors plasmàtics dels pro-BNP (sigles de N-Terminal-pro-brain natriuretic peptide) o troponina T, generats a partir de disfunció ventricular, indicaran l'origen cardíac de l'empitjorament clínic. L'altre entitat a diferenciar en fase aguda, és la pneumònia adquirida a la comunitat, actualment considerada comorbilitat, pel que biomarcadors com la PCR o PCT, IL-1, IL-6 i la IL-8, hi estaran més elevats respecte a la AMPOC (120,121).

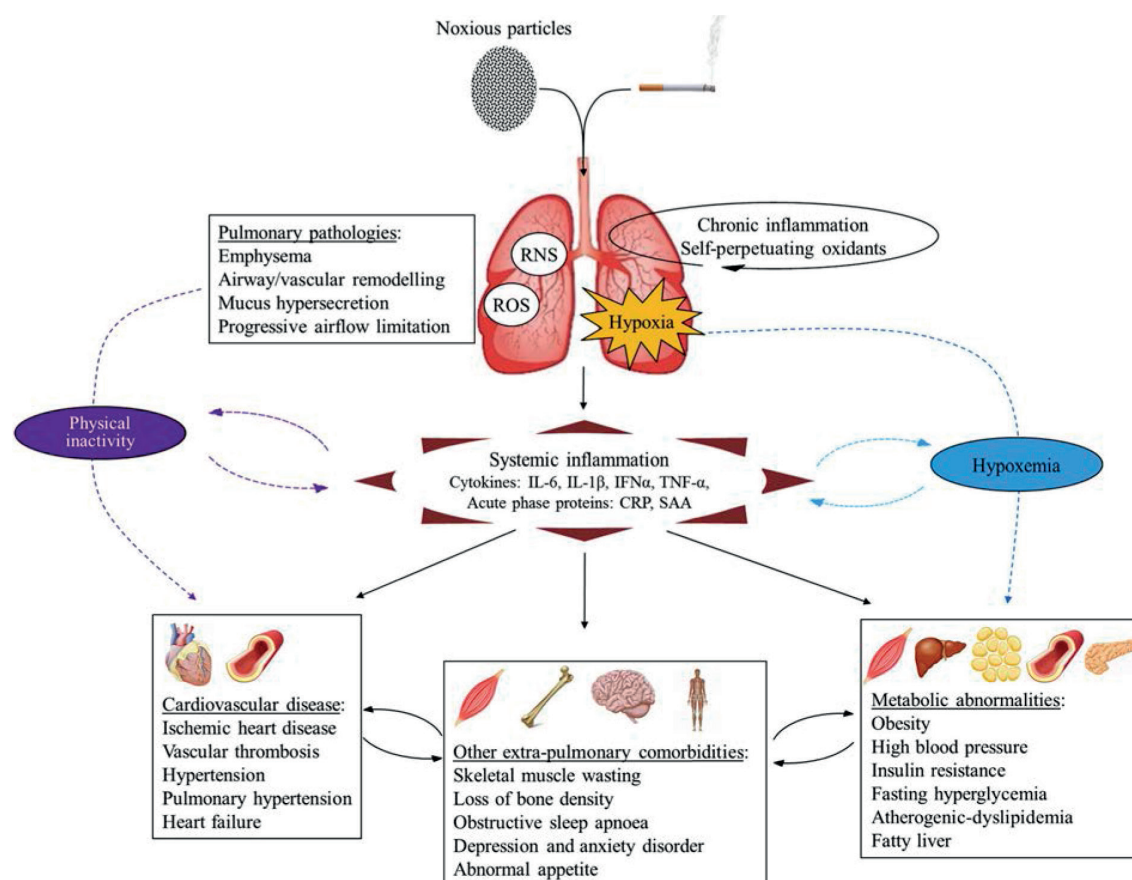
Un baix nivell d'hemoglobina durant l'AMPOC s'ha associat amb un augment de la mortalitat a l'alta hospitalària (122). Una elevada ratio entre neutròfils i limfòcits (NLR), alta relació entre plaquetes i limfòcits (PLR) i baixa ratio entre eosinòfils/basòfils (EBR) s'han relacionat amb la severitat de la AMPOC i la seva mortalitat posterior (123,124) La interpretació o ús de alfa 1 antitripsina, va lligat al fenotip de la MPOC sense dèficit previ establert, presentant nivell més baix en en el fenotip mixt ACO i l'exacerbador amb emfisema (123,125). Malgrat els biomarcadors descrits i la seva utilitat, l'estudi SPIROMICS (126) va analitzar si els diferents biomarcadors esmentats podien preveure les AMPOC donada la seva naturalesa variada (bacteriana, vírica, pol·lució, causes atmosfèriques, alteracions cardíques...), no trobant cap d'ells significatius un cop aplicat l'estudi multivariant dels pacients MPOC estudiats.



### 1.1.9. Comorbiditats

Els pacients amb MPOC moren més freqüentment de les comorbiditats relacionades amb la malaltia que de la pròpia MPOC (127), tot i que les dificultats en el diagnòstic i el coneixement de la malaltia, infraestimen la mortalitat real directe de la malaltia (1). El síndrome metabòlic (MetS en abreviatura en anglès) és un conjunt de factors de risc que inclouen obesitat abdominal amb IMC elevat (>30 kg/m<sup>2</sup>), hipertensió arterial, hiperglucèmia, alteració del perfil lipídic i resistència a la insulina (128,129). Els pacients MPOC presenten major prevalença de síndrome metabòlic (fins al 62%), pel que tenen més risc de desenvolupar diabetis mellitus tipus 2, malalties cardiovasculars com infart de miocardi o ictus isquèmic. També s'evidencia el propi empitjorament de la MPOC vist en l'augment de la clínica, tot i que no sempre reflexat en la caiguda de la FEV1 (130). Compartint molècules i mecanismes de la patogènia de la MPOC, l'estrès oxidatiu i l'elevació de molècules pro-inflamatòries circulants, com IL-6, TNF- $\alpha$  o IL-1 $\beta$ , mantenen el grau d'inflamació sistèmica, formació de plaques d'ateroma sent la base de la formació del MetS i les principals complicacions. A la figura 10 es mostra el desenvolupament del MetS.

**Figura 10:** Desenvolupament del síndrome metabòlic a la MPOC (131)



La taula 12 i 13 mostra les principals comorbiditats de la MPOC en l'estudi de *Patel i Hurst et al* i a la GesEPOC, respectivament (127)

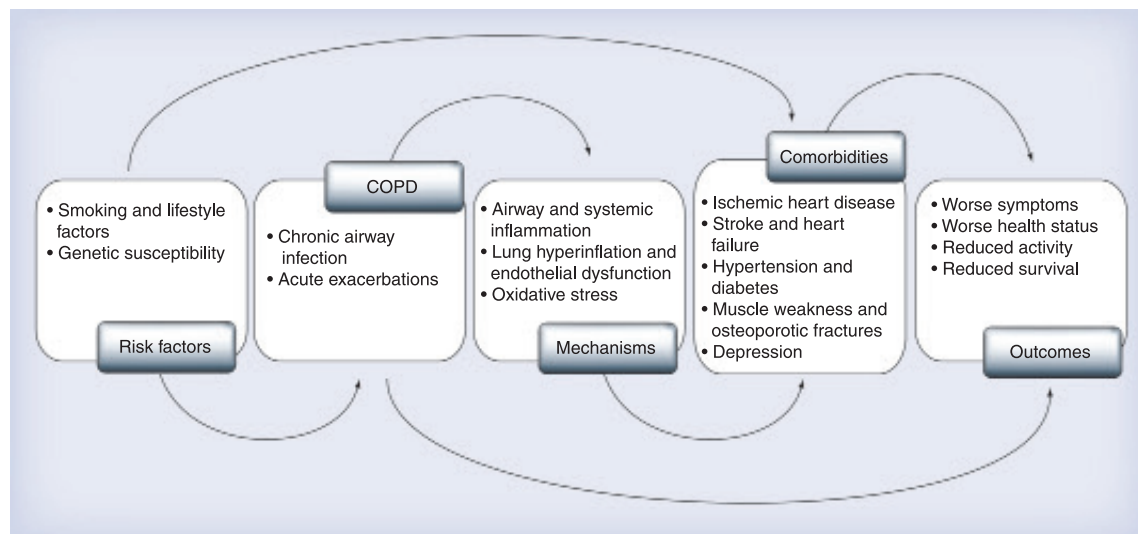
**Taula 12 i 13:** Comorbiditats de la MPOC (segons *Patel i Hurts et al* i a la GesPOC respectivament) (2,127)

	<b>Comorbidity</b>	<b>Prevalence in COPD (%)</b>
Cardiopatía isquémica	Osteoporosis/osteopenia	50–70
Insuficiencia cardíaca	Hypertension	40–60
Arritmias	Gastro-esophageal reflux disease	30–60
Hipertensión pulmonar	Skeletal muscle dysfunction	32
Cáncer de pulmón	Depression	25
Osteoporosis	Ischemic heart disease	10–23
Miopatía	Previous myocardial infarction	4–23
Caquexia	Anemia	17
Glaucoma/Cataratas	Diabetes	12–13
Trastornos psicológicos (ansiedad y depresión)	Previous stroke	10–14
Deterioro cognitivo	Arrhythmia	6–14
Hipertensión arterial	Chronic renal failure	6–11
Diabetes mellitus	Congestive heart failure	5–7
Síndrome metabólico	Obstructive sleep apnea	1–4
Anemia		
Síndrome de apnea del sueño		
Enfermedad tromboembólica		

*COPD: Chronic obstructive pulmonary disease*

A la figura 11 es mostra la relació entre la MPOC i els comorbiditats a nivell fisiopatològic

**Figura 11:** Relació de MPOC i comorbiditats a nivell fisiopatològic (127)



- Les malalties cardiovasculars, són la 1a causa de mort en MPOC. La patogènia principal prové de les plaques ateroscleròtiques formades a la vasculatura, que poden ser trencades donada la inflamació sistèmica provocada pel tabaquisme, generant un estat pro-trombòtic. A més, la hipòxia, la pèrdua de funció pulmonar i la possible oclusió per els plaques ateroscleròtiques, alteren la circulació vascular pulmonar, generant hipertròfica ventricular dreta cardíaca, disfunció diastòlica esquerra finalment alteració de la funció cardíaca global. (132,133)

Les principals comorbiditats cardiovasculars són la cardiopatia isquèmica, malaltia cerebrovascular (amb un augment de 1.3 cops risc d'ictus als 7 dies posteriors a la AMPOC) (134,135), insuficiència cardíaca i aparició de *cor pulmonale*, sent l'afectació del ventricle dret en pacient AMPOC i afecta de hipertensió pulmonar. La utilitat de marcadors analítics com el NT-proBNP pot ajudar a diferenciar, davant un augment de la dispnea, entre AMPOC o descompensació cardíaca (113). Les arítmies tenen una prevalença d'entre 12-14% en pacient MPOC. Altres comorbiditats cardiovasculars com la hipertensió arterial (HTA) amb una prevalença de 40-60% en els pacients MPOC, dislipèmia i diabetis mellitus tipus 2, presentant afectació de marcadors inflamatoris comuns com són la Interleucina 6 i factor necròtic tumoral  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ) (136).

- La prevalença de la obesitat en la MPOC s'estima entre 29% i el 41%. La obesitat genera pèrdua de qualitat de vida i pitjor tolerància a l'exercici. El teixit adipós és un òrgan endocrí involucrat en processos d'inflamació, sensibilitat a la insulina, regulació de la pressió arterial, entre altres. A part d'adipòcits, està format per macròfags i cèl·lules endotelials, secretores de citoquines inflamatòries i hormones metabòliques. Tots aquests mediadors, en processos d'hipòxia, produiran factors inflamatoris (IL-6, TNF $\alpha$ , leptina...) que perpetuaran estats inflamatoris sistèmics (137). En la agudització de la MPOC, s'ha detectat nivells circulants elevats de leptina (i normalitzats amb la resolució de l'exacerbació), emfatitzant el paper inflamatori del teixit adipós en el pacient MPOC i obesitat. La leptina és un immunoregulació involucrat en la sobre-expressió de citoquines proinflamatòries, i relacionant-se amb la pèrdua de funció pulmonar (131, 138).

- Fins el 37% dels pacients MPOC pateixen diabetis mellitus tipus 2, degut a l'estrès oxidatiu i inflamació sistèmica que provoca el tabaquisme, generant major resistència a la insulina (139,140). La disregulació insulínica causada per alteracions hepàtiques lligades, inflamació de les vies aèries i augment dels adipòsits als teixits, provoca una alteració al mecanisme de la glucosa. La inflamació de les vies aèries repercuteix amb hipòxia crònica, pitjor oxigenació de la musculatura i afectació de la microvasculatura, generant canvis a la sensibilitat de la insulina (141). Aquesta inflamació de les vies

respiratòries, també provoca una caiguda de la FEV1 (142) possiblement lligat a major sedentarisme i pitjor qualitat de vida.

- Dislipèmia, present en el 48.3% dels MPOC (143). El tabac genera un augment dels valors circulants de la lipoproteïna de baixa i molt baixa densitat (LDL i VLDL respectivament), que produeix estats pro-ateroscleròtics. El tractament dirigit a la inflamació causada per la malaltia de base, MPOC, genera milloria i normalització dels valors de les lipoproteïnes elevades (144).

- Alteracions hematològiques, com l'elevació del fibrinogen en la AMPOC, activació plaquetar en la MPOC estable i poliglobúlia en la MPOC amb insuficiència respiratòria crònica (prevalença del 6%) (145), o bé anèmia ferropènica, amb prevalença d'entre 7.5% i 34% produint augment de la dispnea i causa d'aguditzacions i ingressos hospitalaris (146).

- L'afectació múscul-esquelètica, no només representa una afectació orgànica, sinó que la seva presència implica un alt impacte en l'exercici físic, augment de la fatiga i reportant-se negativament en la QoL. A més presenta una alta prevalença, fins al 32% dels pacient MPOC. Íntimament relacionat, la osteoporosi, amb pèrdua de mineralització òssia i dèficit de vitamina D, afectant entre el 40-70% dels pacients, amb dependència de la severitat de la malaltia, presència d'emfisema al TAC de tòrax, IMC o alteració de marcadors sistèmics (147,148). La fractures òssies són més freqüents com major és la severitat de la malaltia respiratòria, i en cas de fractures vertebrals, condicionen una pèrdua de funció pulmonar (FVC) que pot arribar al 9% (149).

- El reflux gastro-esofàgic, present en 30-60% dels casos, sent per afectació de l'esfínter esofàgic inferior i aplanament del diafragma per hiperinsuflació pulmonar (150), presenta un increment de els aguditzacions de la MPOC (139)

- Hipogonadisme, definit com a disminució del nivell de testosterona, es relaciona amb l'edat i malalties cròniques. La prevalença en la MPOC oscil·la entre 22 i el 69%, es relaciona amb la pèrdua de massa muscular, l'osteoporosi i la depressió. L'hipoxèmia sistèmica i el tractament amb corticoides sistèmics s'han descrit com a possibles causes (151).

-A destacar l'ansietat i la depressió com a importants comorbiditats, ja que fins un 25% dels pacients ho pateixen tot i que freqüentment passa desapercibuda amb la pròpia clínica de fatiga, dispnea i limitacions de les activitats de la vida diària (116, 152). Aquesta mateixa situació genera també insomni i alteració de la son, reportat fins a un 70%

de pacients amb MPOC (139) sent un cercle autoalimentat, pitjor qualitat del son, més ansietat i depressió i pitjor qualitat de vida.

-I finalment, el càncer de pulmó, ja que la seva prevalença en la MPOC és 50-64%. La causa principal comuna de les dues entitats és el tabaquisme, a més de l'emfisema i la limitació al flux aeri com a altres factors de risc (139, 153).

### 1.1.10. Tractament

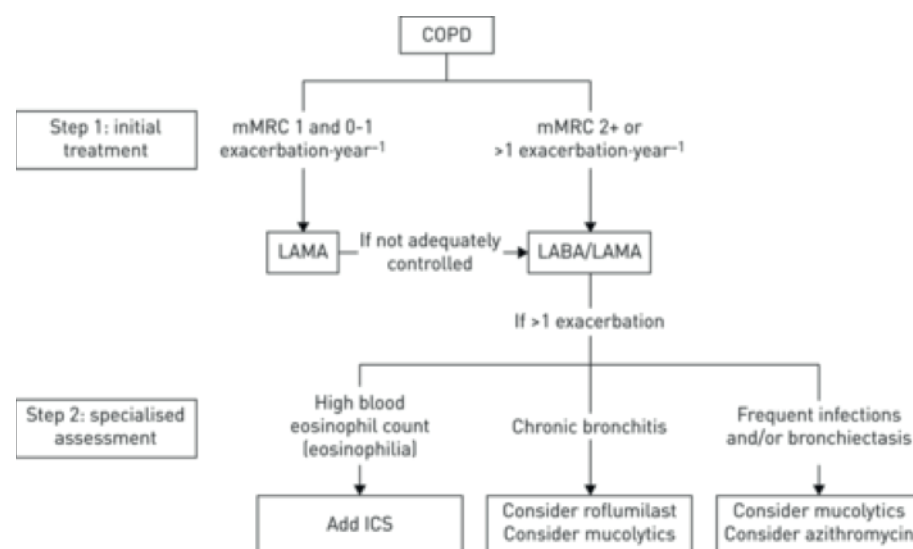
Els objectius generals del tractament de la MPOC són: reduir els símptomes de la malaltia, disminuir la freqüència i gravetat de les aguditzacions i millorar el pronòstic (153). El tractament de la MPOC s'ha de diferenciar quan es tracta de la malaltia en fase estable i s'ajusta en funció de la gravetat i/o dels fenotips, o bé quan es tracta del tractament de l'agudització de la MPOC. Així doncs, a continuació s'expliquen les 2 situacions.

#### 1.1.10.1. Tractament en fase estable

Les mesures generals a considerar a tot pacient MPOC són l'abandonament de l'hàbit tabàquic, nutrició adequada, activitat física regular segons edat i condició física, vacunació i avaluació i tractament de les comorbiditats.

Segons la classificació de la gravetat de la GesEPOC, s'adequa el tractament farmacològic, que es mostra a la figura 12 *Miravittles et al* (154) aporten una modificació simplificada d'aquest algoritme, on està present la valoració de la eosinofília perifèrica en el MPOC aguditzador.

Figura 12: Algoritme de tractament segons la gravetat de la MPOC (154)



En el pacient de baix risc està indicat el tractament amb broncodilatadors de llarga durada. Poden ser beta-2 agonistes, anomenats LABA (d'anglès long acting beta agonists) administrant-se cada 12h o 24h, segons quin sigui, o bé anticolinèrgics o LAMA (d'anglès long acting muscarinic agonists) també administrant-se cada 12h o 24h. Quan el pacient és poc simptomàtic, està indicat començar amb un únic fàrmac, d'elecció un LAMA, ja que milloren la QoL, funció pulmonar i reducció d'aguditzacions (155). Si el pacient es manté simptomàtic o amb limitació a activitat física, s'indicarà la necessitat de doble broncodilatació, associant al LAMA un LABA (juntament en mateix inhalador o per separat)(156). A aquesta pauta basal fix, pot afegir-s'hi un broncodilatadors de curta durada de rescat per tal de tractar la simptomatologia ocasional (157).

En pacients amb alt risc no aguditzadors (dispnea elevada mMRC >2 i  $\geq$  aguditzacions moderades o 1 de severa), la indicació es d'inici amb doble broncodilatació (LAMA i LABA), millor que en monoteràpia (156,158).

Pacient alt risc i fenotip mixt, donada la presència d'inflamació eosinofílica bronquial donats els trets propis de la malaltia asmàtica, està indicat iniciar amb corticosteroides inhalats (CI) junt amb LABA com a primera opció. L'ús de corticoides inhalats millora les aguditzacions amb clar perfil asmàtica (rinitis, sibilàncies i tos) (76,78).

El tractament del pacient amb alt risc i fenotip aguditzador amb emfisema, s'inicia doble broncodilatació. L'estudi SPARK (159), va demostrar la milloria de la doble broncodilatació versus monoteràpia en reducció d'aguditzacions. En casos que el pacient manté la simptomatologia, s'utilitzarà la triple teràpia (LAMA + LABA + CI), amb augment de la funció pulmonar i reducció aguditzacions greus (160).

El darrer tipus, pacient amb alt risc i fenotip aguditzador amb bronquitis crònica, la primera indicació també serà la doble broncodilatació, però també s'intentarà "personalitzar" el tractament afegint altres fàrmacs com inhibidors de la fosfodiesterasa 4 pel seu millor maneig (tot i la mala tolerància i efectes adversos que presenta) (161) o mucolítics (162).

Tot i la correcte adaptació del tractament a cada estat o fenotip, la guia ERS/ATS de prevenció de les aguditzacions de la MPOC (163) recomanen les següents accions preventives:

1. Tractament amb mucolítics orals.
2. Tractament amb macròlids orals en forma cíclica, preferentment azitromicina 250mg al dia o 500mg a dies alterns.
3. Ús de anticolinèrgics de llarga durada (LAMA), com a primera opció enlloc de LABA de manera preventiva.
4. No es recomana l'ús de quinolones preventivament.

Altres fàrmacs indicats en la fase estable són la oxigenoteràpia continua domiciliària, indicacions les quals es mostren a la taula 14, tractament que augmenta la supervivència i la insuficiència respiratòria (164), i el tractament substitutiu amb alfa -1-antitripsina (AAT) en pacients amb emfisema pulmonar amb dèficit d'AAT greu i fenotip homocigot ZZ (165).

**Taula 14:** Criteris d'indicació de oxigenoterpia continua domiciliària (2)

Paciente con EPOC estable en reposo y a nivel del mar, respirando aire ambiente

PaO<sub>2</sub> < 55 mmHg

PaO<sub>2</sub> de 55-60 mmHg con repercusión por hipoxemia

Hipertensión arterial pulmonar/cor pulmonale

Insuficiencia cardíaca congestiva/arritmias

Hematocrito > 55%

Com a punt important, la necessitat d'una adequada adherència al tractament farmacològic, en el cas de la MPOC, adherència al tractament inhalat, no només en la freqüència i posologia sinó amb la tècnica inhalatòria, ja que un baix compliment (documentat fins al 50% en pacients MPOC), implica mal control clínic amb augment de la simptomatologia i de les aguditzacions (166,167).

### **1.1.10.2. Tractament de l'agudització de la MPOC**

El tractament farmacològic es basa en l'administració de fàrmacs broncodilatadors, sent d'elecció els fàrmacs anomenats de curta durada (beta-2 agonistes i anticolinèrgics), en front dels de llarga durada, de més de 12h de duració i no indicats en la AMPOC.

L'ús d'antibioticoteràpia dependrà de la sospita clínica d'agudització de causa bacteriana (criteris Antonhisen) (168) o consolidació a la radiografia de tòrax (67,169). Els principals antibiòtics a utilitzar en la AMPOC, van en funció del microorganisme aïllat, resistències a gèrmens locals i a la gravetat del procés, però principalment són l'amoxicilina-clavulànic, cefalosporines com el cefditoreno i les fluorquinolones (170,171). Els corticosteroides sistèmics han demostrat eficàcia en la recuperació i evolució d'una AMPOC (sent efectius amb una pauta de 5 dies) (172). A més, considerar el tractament propi de la comorbiditat.

A part del tractament farmacològic, s'ha de valorar l'ús del tractament no farmacològic, detallat seguidament.

- Oxigenoteràpia (2): en insuficiència respiratòria, tenint en compte antecedents d'hipercàpnia per depressió del centre respiratori.
- Rehabilitació respiratòria: recomanada iniciar-la a les 3 setmanes d'haver finalitzat la AMPOC (en fase estable), ja que la guia realitzada per la European respiratory Society i American Thoracic Society (ERS/ATS) sobre el maneig de les aguditzacions (98) no la recomanen quan el procés està actiu.
- Ventilació mecànica (invasiva i no invasiva), s'usarà segons hi hagi fracàs respiratori, acidosi respiratòria hipercàpnica, augment de la dispnea o alteració del nivell de consciència (no es detallen els criteris propis de cada tipus i indicacions individuals) (1,2,173).
- Cessament tabàquic: valorar inici del tractament/teràpia aprofitant el procés agut (2).

## 1.2. Síndrome overlap MPOC-Bronquièctasis

Fins ara s'ha definit la MPOC, des de la patogènia fins al tractament, però una altre entitat patològica pròpia, anomenada síndrome overlap MPOC-Bronquièctasis (BCOS *bronchiectasis-COPD*) (174), precisa de ser explicada en detall, donada la íntima relació que presenta amb les Ig.

La MPOC i les bronquièctasis (BQ) comparteixen simptomatologia comuna com tos amb expectoració de mucositat i susceptibilitat a exacerbacions recurrents que poden derivar a infecció de novo o persistent.

Clàssicament s'ha definit les bronquièctasis com a presència de dilatacions anormals i permanents de les parets de les vies respiratòries, visualitzades a la tomografia computeritzada (175-177), sent dilatacions bronquials junt amb aprimament de la paret bronquial (178,179). La seva prevalença descrita al 2013 era de 2.000.000 d'adults a nivell mundial.

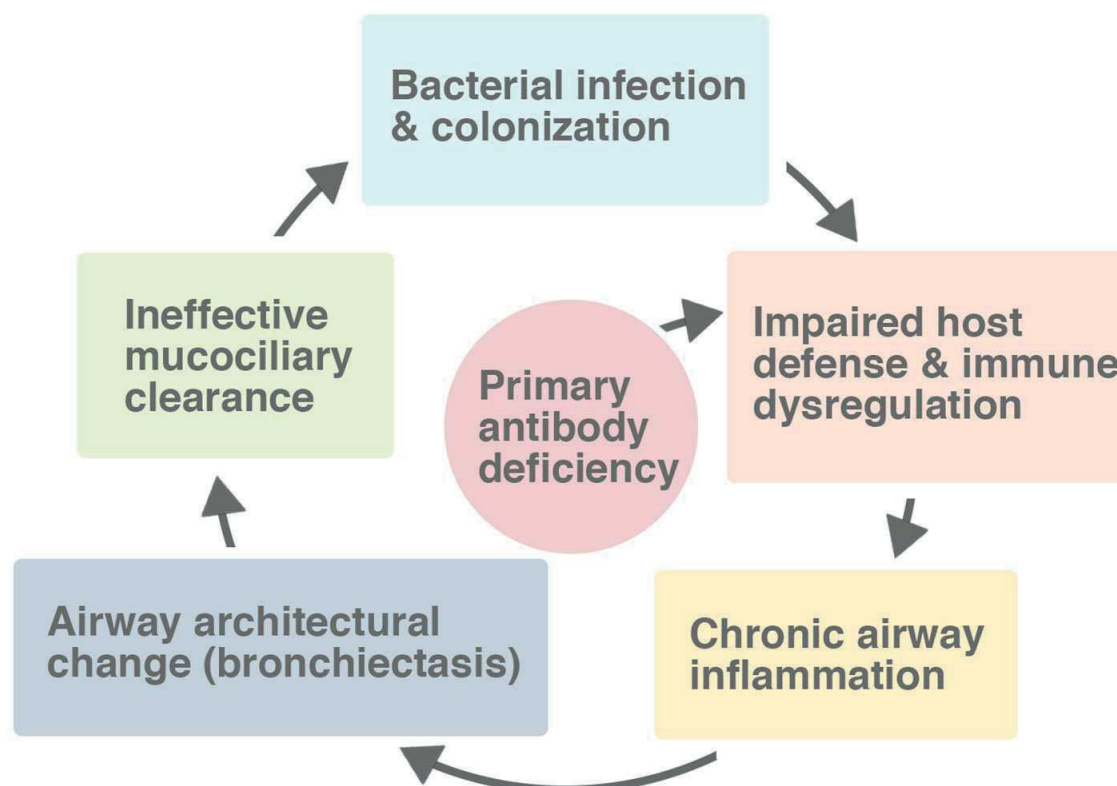
Donades les alteracions radiològiques que poden presentar els pacients amb MPOC, també s'ha observat canvis a estructures bronquials, amb presència de BQ, localitzades o difuses. Patir la MPOC en grau moderat-sever, sexe masculí i antecedents de tuberculosi, s'han correlacionat com a factors de risc per a la coexistència de BQ (180), que alguns estudis han estimat fins en un 50% (175, 181).

La fisiopatologia de les bronquièctasis es mostra com un cercle viciós (figura 13) on a partir d'una lesió bronquial, en forma d'infecció principalment a nivell de vies respiratòries inferiors, es produeix alteració de l'aclariment mucociliar, acúmul de secrecions mucoses que generen alteració de les defenses de l'hoste pel que s'afavoreix noves



infeccions o esdevenint infecció crònica. La persistència del germen patògen genera respostes inflamatòries a nivell local on hi provoquen lesió i remodelat anormal de les vies respiratòries afectades en forma de bronquièctasi (175,176).

**Figura 13:** Fisiopatologia de les bronquièctasi (176)



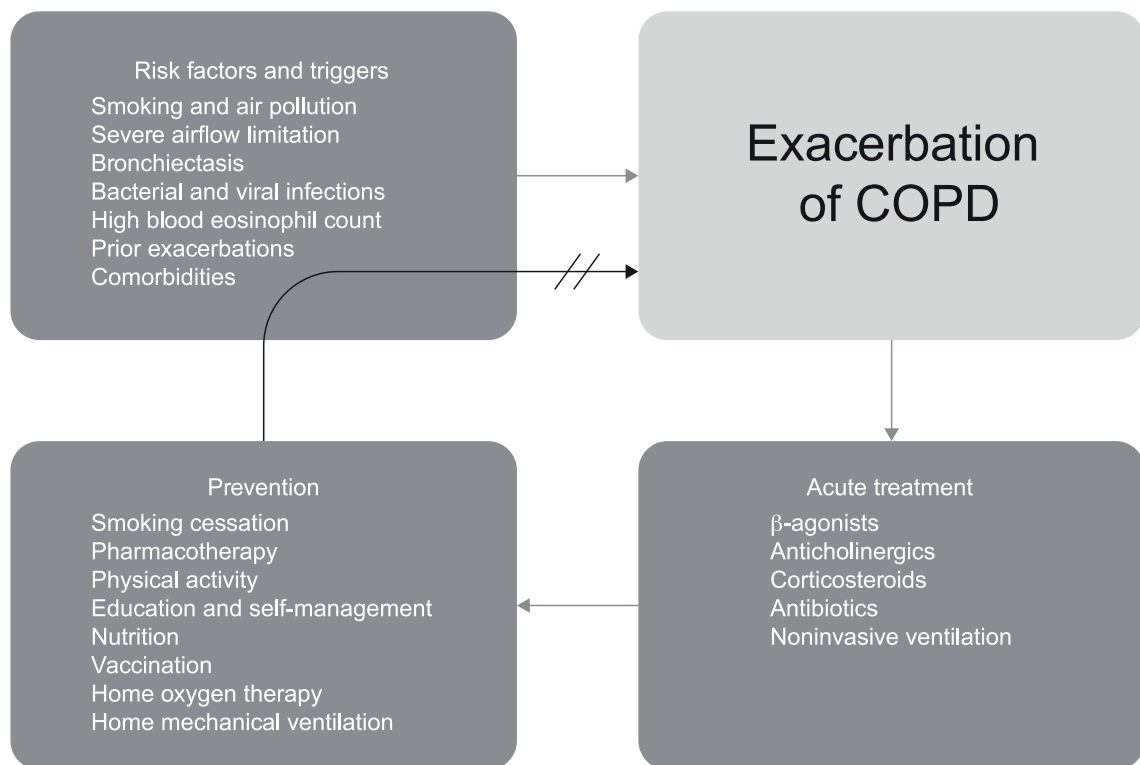
A part de la infecció bacteriana produïda en el dèficit de la resposta immunitària, són moltes les causes de l'origen de les bronquièctasi.

Post-infecció, habitualment a la infància, sent la tuberculosi una de les infeccions més habituals (25% BQ post-infeccioses en edat pediàtrica), generant obstrucció bronquial localitzada amb afectació ganglionar i conseqüent lesió pulmonar (182). Virus com immunodeficiència humana (VIH) o l'adenovirus també en són responsables (183, 184). Malalties inflamatòries sistèmiques, com l'artritis reumatoide, presenten bronquièctasi fins un 30% dels casos, donat que els processos inflamatoris descrits presenten característiques comunes a nivell bronquial i articular (175, 185). Reflux gastroesofàgic amb microaspiracions dels gèrmens patògens procedents de vies respiratòries altes junt amb substàncies digestives, produiran la lesió i remodelat bronquial (186).

A la figura 14, *Viniol i Vogelmeier* (187), mostren les bronquièctasis com a factors de risc o gatell (triggers en anglès) de les aguditzacions en la MPOC, augmentant per 3 i per 7 el risc de AMPOC segons la presència de MPP o *Pseudomonas aeruginosa*, respectivament (188-190)

Donat tots aquests factors comuns entre les dues entitats, *Martinez-Garcia MA et al* (180), proposen el concepte de síndrome bronquiectàsic, per a definir les bronquièctasis com a malaltia heterogènia unint les alteracions radiològiques amb la simptomatologia clínica descrita (principalment tos crònica productiva).

**Figura 14:** Factors de risc per l'agudització, prevenció i tractament agut (187)



### **1.2.1. Immunodeficiències com etiologia de bronquièctasis**

Tot aquest procés descrit, és molt més evident en casos de immunodeficiències, on la infecció crònica persistent a nivell bronquial i el remodelat posterior té la base en anomalies immunològiques. Des de dèficit de funcions dels neutròfils o dèficit de nivells de immunoglobulines i les subclasses de la IgG condueixen a una menor producció d'anticossos (176,177).

Quan es parla de infecció bacteriana crònica, generada per microorganismes potencialment patògens (MPP), és de rellevant importància la presència de *Pseudomonas*

*aeruginosa*, ja que la infecció crònica per aquest germen està associada a major grau de severitat de la malaltia mortalitat (tant en MPOC com bronquièctasis). S'ha postulat que els MPP generen productes proteolítics constants donada la infecció crònica que poden generar les BQ (189). La presència de neutròfils i limfòcits T com a cèl·lules inflamatòries predominants, i l'alliberament de proteases per part dels neutròfils generen dany a l'estructura pulmonar i obstrucció crònica de la via aèria. (190)

La principal manifestació clínica de les immunodeficiències primàries són les infeccions respiratòries recurrents, i en casos com en la immunodeficiència comú variable (IDCV), el desenvolupament de malaltia respiratòria crònica pot ser fins el 60% dels casos, sent la bronquièctàsica la més freqüent. En aquesta entitat el risc de patir afectació respiratòria és més elevat, podent ser secundari al fet d'haver-hi un diagnòstic més tardà, o bé, potser a causa dels defectes de cèl·lules T més profunds (191,192).

La immunodeficiència més rellevant clínicament és la immunodeficiència comú variable (IDCV), definida per baix nivell de IgG junt amb dèficit de IgA o IgM, amb escassa resposta a les vacunes. Fins al 94% de pacients amb IDCV presenten alteracions radiològiques pulmonars (176). La inflamació persistent donada la infecció crònica, tant a nivell local com sistèmic, genera alteració de l'aclariment mucociliar, on els fagòcits, a través de l'estimulació de les cèl·lules epitelials produeixen citoquines pro-inflamatòries, i els neutròfils i eosinòfils, mitjançant lesió directa de les vies aèries, producció de les bronquièctasis. La funció dels macròfags i dels neutròfils és la de reconèixer bacteris mitjançant les estructures moleculars associades al patògen (PAMPs) que presenten els bacteris via el toll like receptor (TLR, receptor d'infecció bacteriana), neutralitzant i destruint el microorganisme patògen. Quan aquests TLR són deficitaris la resposta anti-microorganisme resulta insuficient. L'increment de les proteases, implicades en la patogènia també de la MPOC, produïdes per elastasa neutrofílica (NE), proteasa sèrica inflamatòria genera alentiment del moviment dels cilis i augment de la mucositat, generen lesió i dilatació de les parets bronquiolars (176, 192).

Donat que no tots els pacients amb infeccions de vies respiratòries baixes desenvoluparan bronquièctasis, el receptor Fc (anticòs receptor involucrat en el reconeixement d'antígens situat a la membrana de certes cèl·lules immunològiques), manté les IgG en circulació desenvolupant la seva funció normal, però en casos com la IDCV, el dèficit de mRNA de receptor Fc junt amb menor presència de IgG, afavoreix la presència i mal control de les infeccions i l'aparició de les BQ. Per respondre a perquè certs microorganismes poden ser comensals a la nasofaringe o patògens a vies altes, s'ha de veure com actua la resposta immunitària (193,194).

Malgrat la teràpia de substitutiva d'immunoglobulines G i/o la profilaxi antibiòtica, alguns pacients amb immunodeficiència primàries, encara desenvolupen bronquièctasis

o presenten un empitjorament del curs clínic. Imatges precursors de BQ al TAC tòrax en pacients amb IDCV, la presència d'un baix recompte de cèl·lules T CD4 +, història de pneumònies de repetició o nivells baixos d'IgM en sèrum, estaria indicat el seu estricte seguiment clínic. La presència de dèficit específics d'anticossos i/o de les subclasses d'IgG pot suposar un augment del risc de desenvolupar bronquièctasis en alguns pacients, amb i sense IgAD. (195)

### **1.2.2. Les Immunoglobulines**

Les immunoglobulines, o anticossos, són proteïnes sèriques circulants formades en resposta a l'exposició d'antígens, sent els principals mediadors de la immunitat humoral. Són sintetitzades pels limfòcits B i poden estar unides a la membrana de la superfície dels limfòcits B, actuant com a receptors d'antígens, o circulant lliures pel torrent sanguini dipositant-se a teixits i mucoses. Quan estan als teixits actuen front les toxines i neutralitzant i eliminant els patògens.

Les diferents presentacions dels anticossos, depèn de la cadena pesada expressada. Així doncs tenim: IgA, IgD, IgE, IgG i IgM. A més, es poden dividir en subclasses segons la formació de la regió constant de les cadenes pesades i per la disposició dels ponts disulfur. La IgG presenta 4 subclasses (IgG1, IgG2, IgG3 i IgG4) i la IgA i la IgM en dues (IgA1, IgA2 i IgM1, IgM2). La part flexible o regió frontissa serà la zona modificada quan hi hagi unió amb l'antigen (196).

### **1.2.3. Funcions generals de les Igs**

Els Acs, solen actuar lliurement al torrent sanguini on realitzen la defensa front microbis i toxines. En els principals òrgans mucosos, com intestí o vies respiratòries, es produeixen a la làmina pròpia d'on passen a la llum dels òrgans per neutralitzar els microorganismes ingerits o inhalats. També passen a la circulació fetal procedents de la placenta. Les tres funcions efectores principals de les Ig són; neutralització, impedir que els patògens entrin a les cèl·lules o les danyin en unir-se a elles, opsonització i fagocitosis, cobertura del patogen amb proteïnes del complement i IgG per a la seva eliminació pels macròfags i altres cèl·lules, i lisis, desencadenar la destrucció directa del patogen, principalment per part limfòcits natural Killers, macròfags, estimulant altres respostes immunes com la via del complement, sent les principals funcions augmentar la resposta dels anticossos i la memòria immunitària, lisar cèl·lules estranyes i eliminar complexos immunitaris i cèl·lules apoptòtiques (197). Dins de les funcions específiques de les Ig, es ressalta la IgA i la IgG per la seva relació amb els processos rela-

cionats amb la MPOC. En el cas de la IgA, present a les superfícies mucoses i en les secrecions, incloent la saliva i la llet materna. Genera la seva funció neutralitzant a la llum dels òrgans mucosos, principalment digestiu i respiratori. La IgA genera protecció de les superfícies mucoses mitjançant la neutralització directa o per la prevenció de la unió del germen a la superfície de la mucosa (198). I respecte la IgG, és la Ig més predominant, sent el 80% de les Igs sèriques totals. La IgG presenta quatre subclasses nomenant-se en funció de la seva proporció (199). El mecanisme d'acció de les IgG front els patògens és tant l'activació del complement com la seva opsonització, amb la unió a macròfags i Natural killers, pel que esdevindrà la fagocitosis del patogen i la lisis posterior. La IgG travessa les membranes biològiques, conferint protecció immunitària fetal, al travessar la placenta (200).

Donat que la IgG1 és la subclasse més abundant, el seu dèficit pot resultar en una disminució dels nivells totals de IgG, podent afavorir les infeccions recurrents (201). La IgG2 presenta una resposta a infeccions bacterianes polisacàrides, i el seu dèficit, malgrat es pugui compensar amb altres Ig (sobretot IgG1 i IgG3), comporta un increment de les infeccions pels patògens esmentats (202).

Els anticossos IgG3 són efectius en la inducció de funcions efectores donada la seva principal funció proinflamatòria, la seva vida mitjana més curta limita les possibles respostes inflamatòries excessives. S'ha vist, com a les infeccions víriques les Ig amb major resposta són la IgG1 i IgG3, sent aquesta darrera la primera en aparèixer. Igualment, en presència de dèficit de IgG3, va acompanyat de dèficit d'altres subclasses (203, 204). La presència de IgG4 sol anar lligat a la presència d'antigen no infecciosos, com en casos d'al·lèrgia. La IgG4 és la subclasse dominant en el procés de tractament proteics. Altres processos com infeccions per paràsits, també mostren el seu increment. No és habitual un dèficit únic de IgG4 (205, 206).

La IgG es sintetitza de forma tardana posterior al primer contacte amb l'Ag, però si es presenta un segon contacte la majoria d'Igs formades són d'aquesta classe, sent el que coneixem com a resposta secundària. A la resposta secundària, predominen les subclasses d'IgG en funció de l'agent inductor (200).

## **1.3. La Resposta Immunitària a la MPOC**

### **1.3.1. Patogènia de la resposta immunitària a la MPOC**

El sistema immunitari és el conjunt de cèl·lules i molècules que s'activen davant un agent estrany, desencadenant una reacció conjunta i coordinada definida com a resposta immunitària (207).

Tal com s'ha comentat, el tabaquisme és la principal causa per al desenvolupament de la MPOC, generant una inflamació no sempre reversible i una limitació progressiva del flux aeri. Aquesta inflamació observada conduirà a una destrucció de teixits pulmonars i a la progressió de la malaltia.

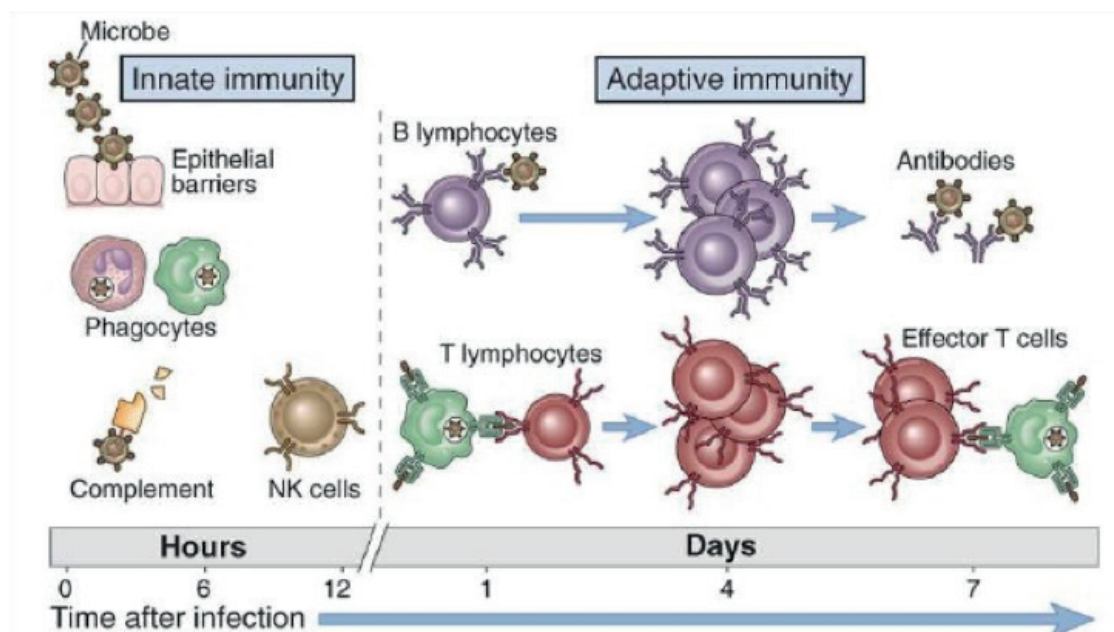
Tot individu fumador presenta un cert grau d'inflamació pulmonar, però per entendre perquè aproximadament un 20-30% dels fumadors desenvoluparan la MPOC, ve condicionat per diferents factors, entre els quals s'expliquen, la regulació immunitària, la susceptibilitat genètica, canvis propis de l'edat i factors ambientals (208, 209).

Les barreres epitelials amb components químics a la seva superfície, l'aclariment muco-ciliar i els factors de coagulació i inflamatoris conformen els elements del sistema defensiu innat, primera línia de defensa en front als microorganismes, generant reparació tissular localitzada, però sota una agressió constant i mantinguda, s'inicia la inflamació descontrolada i patològica generant lesió (210).

La lesió pulmonar produïda pel tabac i la patogènia de la MPOC on predominarà una pèrdua de la funció a expenses d'inflamació i engruiximent de les parets bronquials, ve guiada per les alteracions de la resposta immunitària on es lesionen els mecanismes de defensa esmentats (alteració aclariment muco-ciliar, disrupció de la barrera epitelial) juntament amb activació de diferents mecanismes cel·lulars de la immunitat innata i adaptativa, incloent cèl·lules fagocítiques (neutròfils i macròfags), limfòcits citolítics naturals (Natural Killers, NK), cèl·lules dendrítiques naturals (DC) i cèl·lules limfocítiques innates productores de citoquines (211). Per tal de poder activar la immunitat innata, el patògen genera els anomenats patrons moleculars associats a patògens (PAMP, *pathogen associated molecular patterns*), activant així la resposta inicial.

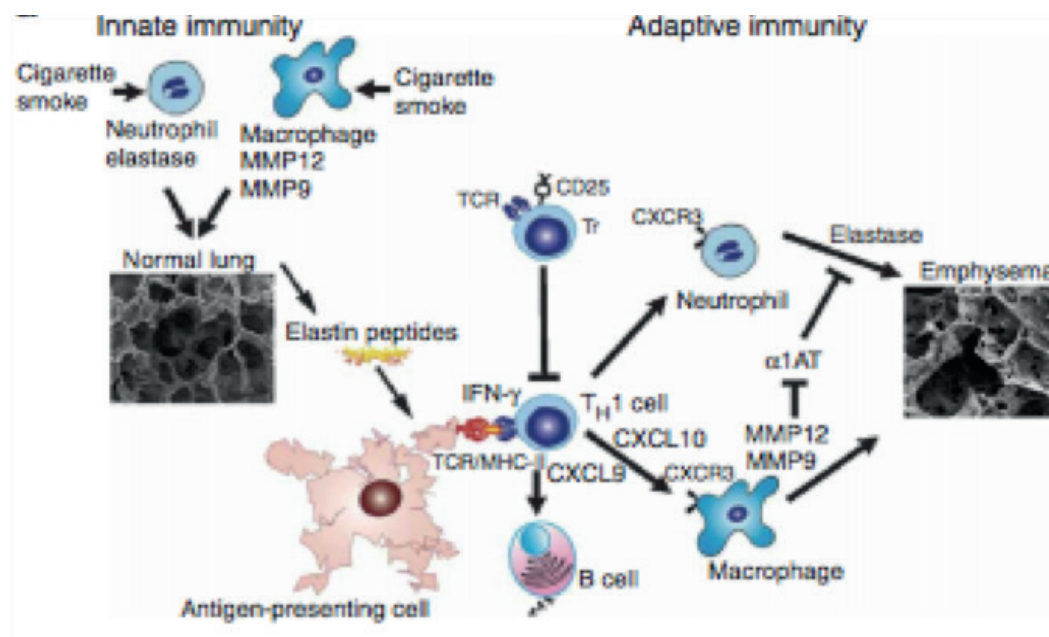
A nivell general, la immunitat adaptativa **humoral**, principal mecanisme de defensa contra microorganismes extracel·lulars, els quals activaran els limfòcits B i aquests amb l'ajuda dels limfòcits T CD4+, la producció d'anticossos. El reconeixement de l'antigen i l'Ac és mitjançant la unió al receptor de membrana del limfòcit B, sent IgM o IgD (212). A més, part dels limfòcits B que han proliferat per la resposta a l'Ag, es diferencien a cèl·lules plasmàtiques que alliberaran citoquines (IL2, IL4 i IL6), i la producció posterior de les diferents immunoglobulines. A banda, la immunitat **cel·lular**, mediada pels limfòcits T citotòxics CD8+, que actuen destruint els microorganismes que viuen dins els fagòcits o eliminant les cèl·lules infectades. A més, existeixen subgrups de limfòcits T, destacant els Th1, que produeix Interferó- $\gamma$ , principal activador de macròfags, i el subgrup Th17, que produeix IL-17, IL-21 i IL-22, estimulants el reclutament de neutròfils i monòcits, generant resposta inflamatòria i producció de substàncies antimicrobianes, per mantenir la integritat de les barreres epitelials (207, 213). (figura 15).

**Figura 15:** immunitat innata i adquirida (207)



Aquestes mecanismes cel·lulars de la immunitat, tant innata com adaptativa, presents en la via aèria del pacient MPOC, són considerats mediadors de la patogènia de la malaltia. L'exposició permanent al fum del tabac manté un estat d'estrés oxidatiu que genera l'alliberació d'enzims proteolítics, principalment via neutròfils, anomenats ROS (reactive oxygen species), pels macròfags, amb la producció de metal·lo-proteinases de la matriu (MMP, especialment MMP9 i MMP12) i finalment amb fragments d'elastina a nivell pulmonar (214). Les cèl·lules dendrítiques són les CPA (cèl·lules presentadores d'antígens), encarregades d'atrapar antígens, en aquest cas l'elastina pulmonar com a producte de degradació, i presentar-los a limfòcits T verges (naive) per desenvolupar la resposta immunitària. Aquest cercle mantingut condiona una resposta immunitària que generarà en la producció de més components inflamatoris com les citokines, jugant un paper destacat en la apoptosi cel·lular i endotelial afavorint a la lesió i destrucció de teixits pulmonars en forma d'enfisema. (figura 16).

Figura 16: Immunitat innata i adaptativa a la MPOC (214).



Tots aquests mecanismes que acabaran en la presència de la malaltia pulmonar, puguin presentar-se o no, en funció de cada individu, esdevé a la hipòtesi que la MPOC es pugui considerar com una malaltia autoimmunitària (215). Així doncs, accions com agressions per agents infecciosos o ambientals, fenòmens d'estrés oxidatiu o la pròpia mort cel·lular, poden alliberar autoantígens, afavorint l'activitat apoptòtica. Si el sistema adaptatiu ho reconeix com a autoantígens, es magnificarà la resposta immune i major presència de lesió.

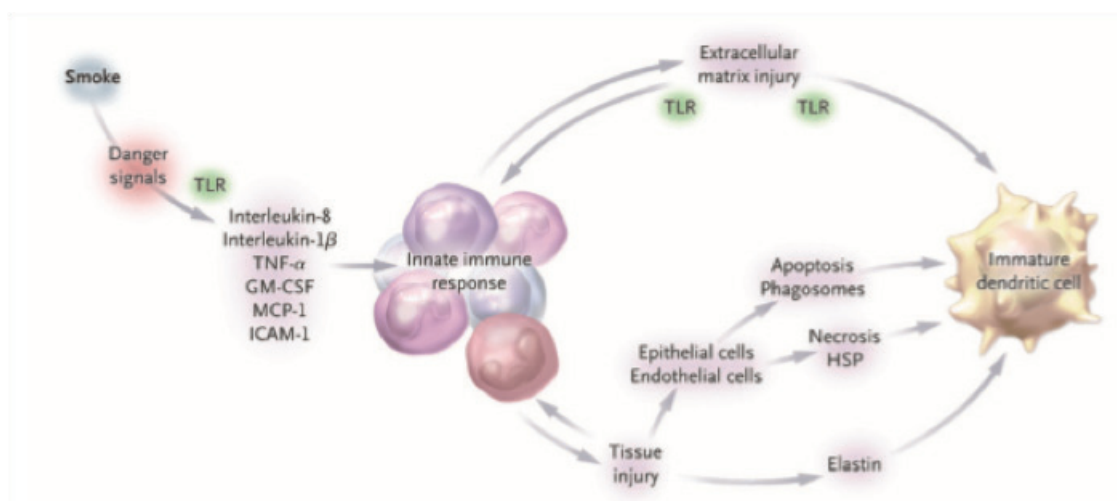
A la MPOC, la inflamació ve guiada per la presència de cèl·lules T actives, principalment cèl·lules T CD8+, junt amb cèl·lules B i cèl·lules T Th1, que persisteixen en els teixits tot i l'abandonament de l'hàbit tabàquic, el que mantindrà la resposta inflamatòria i la auto-perpetuació i progressió de la malaltia (216, 217).

Per tal d'arribar a l'acció de les cèl·lules T, prèviament s'ha de presentar la inflamació innata, guiada per les quimiocines produïdes a la lesió epitelial. Els productes de les cèl·lules inflamatòries poden danyar la matriu extracel·lular, activant els TLR, sensors a les cèl·lules de la immunitat innata que reconeixen patrons o senyals moleculars disposats a la superfície dels antígens. Aquests TLR generaran amplificació de la resposta inflamatòria, fent que els productes de degradació generats, serviran com a antígens per a conduir la resposta inflamatòria (218). Així doncs, els TLR activats promouran més inflamació, més dany tissular i major producció d'autoantígens. El circuit cel·lular originat a l'agressió inicial

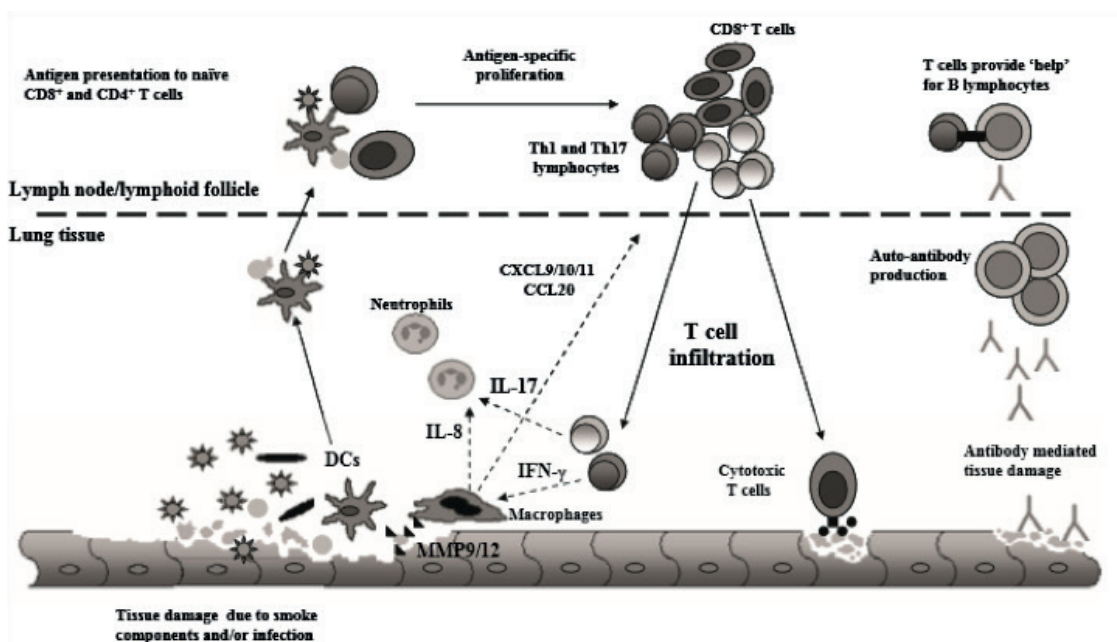


pel tabaquisme i que genera en la resposta de sistema immunitari innat amb els components de degradació, es detalla a la figura de *Cosio i Agustí et al* al NEJM (figura 17).

**Figura 17:** resposta inicial al fum del cigarret (213)



**Figura 18:** lesió tissular mitjançant mecanisme autoimmunitari en fumadors (208)

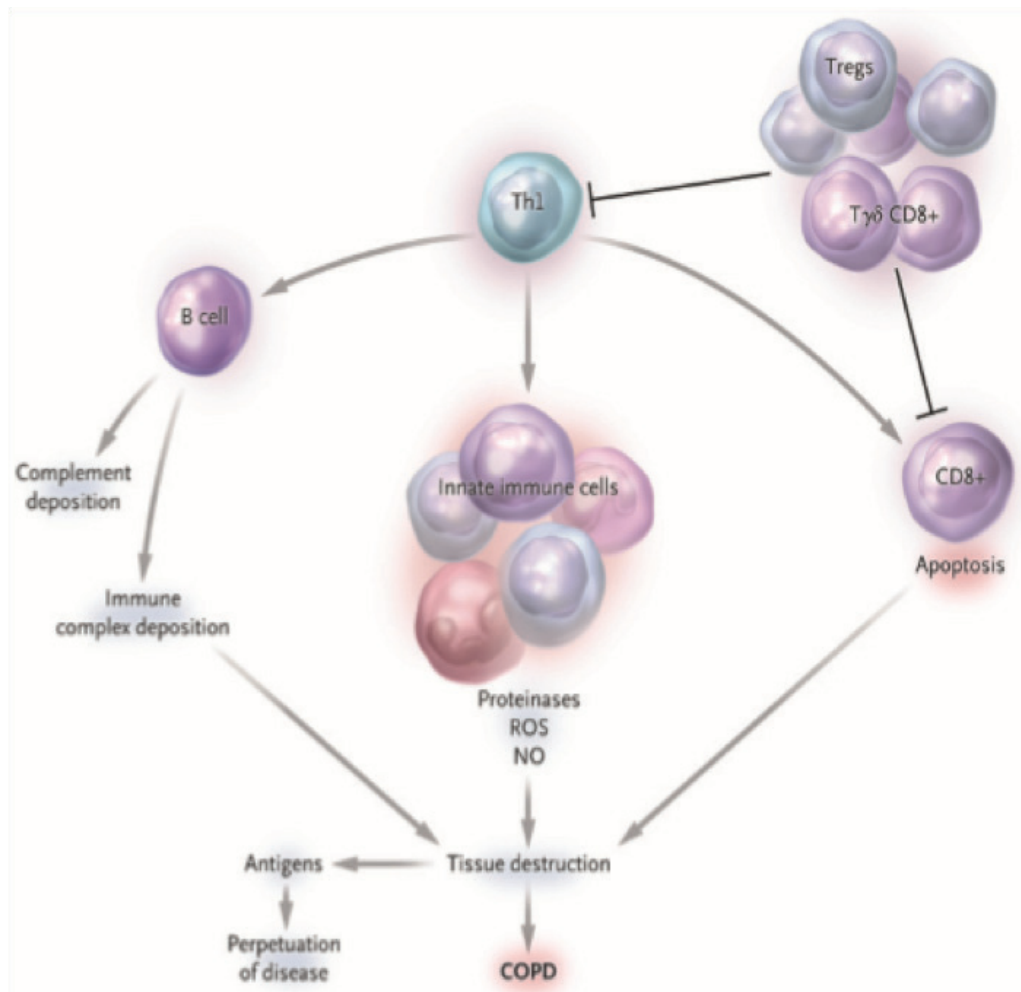


La maduració de les cèl·lules dendrítiques ve determinada quan el TLR uneixen a l'antigen o microorganisme per activar a la immunitat adaptativa. Aquesta activació dels TLR expressarà CD80-CD86 i citocines, afavorint la presentació i proliferació de l'antigen a

limfòcits T helpers (Th1) i limfòcits T citolífics CD8+. (219). Aquest procés de proliferació cel·lular genera a més, interferó G (214), que s'ha correlacionat la seva major presència amb progressió de la MPOC. Tal com indiquen *Cosio et al*, els mecanismes immunològics de tolerància determinaran el grau de proliferació de limfòcits T efectors i la severitat de la malaltia, a menor tolerància major grau de malaltia respiratòria (209).

Amb la progressió de la malaltia per fracàs en la resposta immunològica, es desenvolupa una inflamació immunitària adaptativa, que consisteix en limfòcits T (Th1) CD4 +, limfòcits T citolífics CD8+ i cèl·lules B productores d'IgG6. El rol principal en aquest estat és per part dels limfòcits T citolífics CD8+ on predomina la necrosi cel·lular i apoptosi, lesió de teixit i remodelació de via aèria amb posterior destrucció de teixit pulmonar (figura 18). Les cèl·lules T CD8+ també alliberaran nous enzims protelífics (220), que junt amb l'acció fagocítica dels macròfags alveolars, deficient en la immunitat de la MPOC, genera novament auto-antigens per mantenir l'activació immunitària i per part, la producció de més malaltia.

**Figura 19:** Reacció immunitària adaptativa (211)



En situació de no-malaltia, els limfòcits B circulants, migren a nivell pulmonar amb la formació de nòduls limfàtics (221), però a la MPOC, que la inflamació pulmonar passa a ser crònica donada la persistència de l'antigen, es produeix la formació fol·licles limfoides (FL) per infiltració de cèl·lules immunitàries inflamatòries innates i adaptatives a mesura que la malaltia progressa (212) (figura 19). Tot així, un estudi recent de *Sullivan et al* (222), mostren com la presència i maduració dels limfòcits B passa abans de la pèrdua de funció pulmonar i abans de la presència de l'emfisema, sent un indicador precoç de futura malaltia. Donat que l'acúmulo de limfòcits B en forma de fol·licles limfoides passa a nivell pulmonar, està lligat a la producció de la IgA, aquesta producció de IgA a nivell del lumen de la via aèria està escassament expressada, contribuint a una mala resposta immunitària a la mucosa, afavorint la progressió de la MPOC (223)

Aquests conglomerats peri-bronquials de teixit limfoide s'anomenen BALT (bronchus-associated lymphoid tissue) (224), augmenten la seva presència segons l'estadi avançat de la MPOC. Aquests BALT estan formats agregats de cèl·lules B, junt amb cèl·lules dendrítiques fol·liculars envoltades de cèl·lules CD4+ i CD8+, ajudats tant a l'inici com al final de la malaltia per diferents quimiocines, especialment al CXCL12 i CXCL13. (225, 226).

A més, dins dels fol·licles limfoides, el factor activador de cèl·lules B (BAFF) condiciona la supervivència, maduració i diferenciació de les cèl·lules B, estant sobreexpressat en malalties autoimmunitàries, de la mateixa manera, que també ho està a la MPOC, afavorint al seva progressió, ja que no s'ha reportat la presència de BAFF en subjectes sans. Els FL es formen, en part gràcies a la IL-17A, que generant alteracions a la microbiota pulmonar, afavoreix a la producció d'auto-anticossos (221, 226, 227). Segons la progressió de la malaltia, es diferencien dos tipus de fol·licles limfoides, sent el tipus A en estadis GOLD I-II on predomina el material apoptòtic però escassa presència de BAFF, i el tipus B, als estadis GOLD III-IV, on sí hi predomina el factor BAFF. (221, 228). Per tal d'explicar la seva major presència en GOLD III-IV, es relaciona en el bloqueig de l'activació de l'apoptosi i l'acció de les cèl·lules NK, pel que l'acció defensiva cel·lular queda reduïda o minimitzada, permetent la progressió de la lesió.

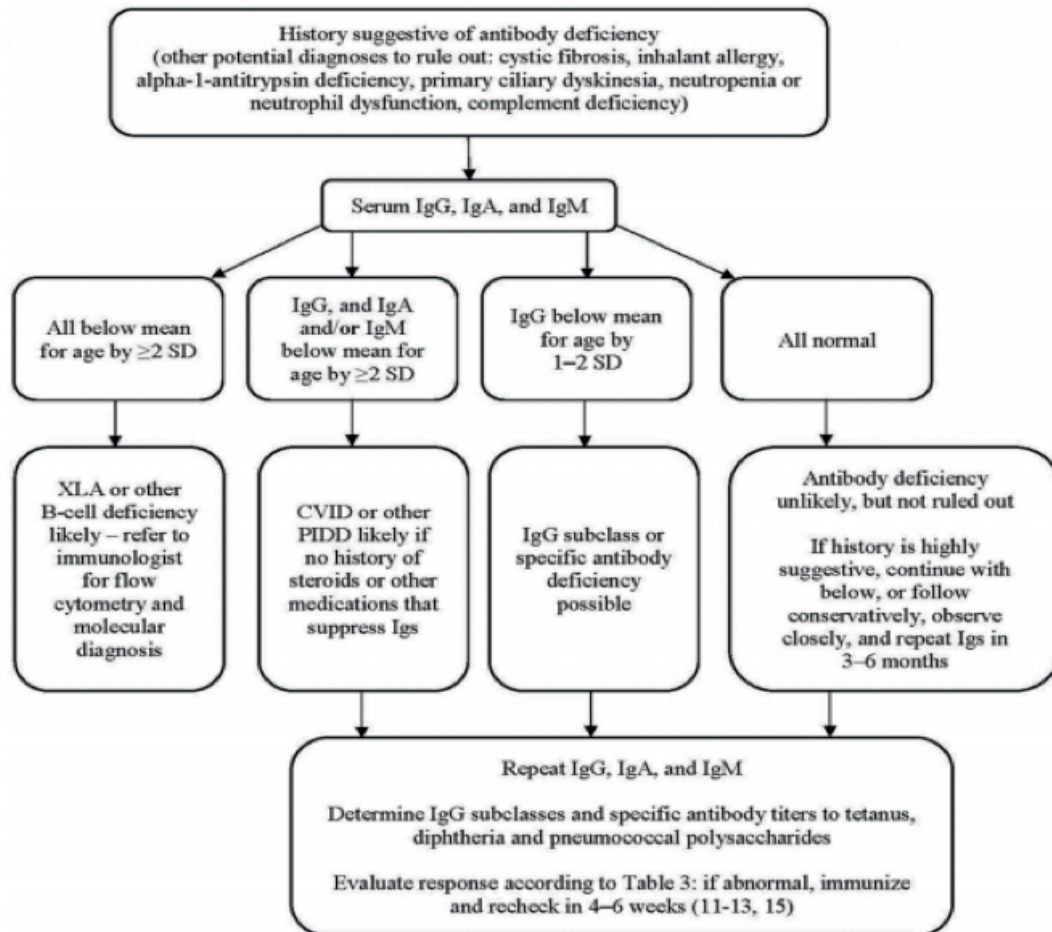
### **1.3.2. Dèficit de Immunoglobulines i MPOC**

Tal com s'ha vist, les immunodeficiències primàries (IDP) són causa de rino-sinusitis i bronquièctasi, però recentment s'ha vist que pacients amb asma i MPOC podent tenir IDP infradiagnosticades.

Pacients amb història clínica d'infeccions respiratòries de repetició, incloent sinusopatia crònica, clínica de tos amb expectoració purulenta habitual, precisen de determinació

sèrica de immunoglobulines (IgG, IgA, IgM). Si tot i així els nivells estan dins paràmetres de normalitat, amb sospita clínica elevada, es precisa conèixer subclasses IgG i títols de resposta a anticossos de vacunació (229) (figura 20).

**Figura 20:** Algoritme diagnòstic per les IDP (229)



Pacients amb MPOC tenen nivells més baixos de IgG que pacients amb altres malalties pulmonars, donada una predisposició biològica subjacent, independentment del tractament corticoide sistèmic i l'edat (230,231), tot i que *O'Keeffe et al* (232) al 1991 van confirmar la relació entre dèficit de subclasses de IgG i tractament amb corticoïds sistèmics. Pacients amb nivells baixos de IgG o gamma globulines presenten major severitat de la MPOC segons guia GOLD, major reducció del FEV1 i major índex d'AMPOC. Tot i això, les AMPOC esdevenen amb nivells de IgG normals (233). El propi fenotip aguditzador i el seu tractament generen nivells baixos de IgG que al seu temps, generen més aguditzacions. *Cowan et al* van comprovar que el tractament amb Ig ev en MPOC amb dèficit

de IgG reduïa significativament el nombre d'AMPOC (de  $4.7 \pm 3.1$  a  $0.6 \pm 1.0$ ) (230). Definim les immunodeficiències com a primàries, quan la immunodepressió és congènita, o bé les adquirides o secundàries. Si el dèficit immunitari és una alteració de les Ig o de les cèl·lules que els produeixen, els limfòcits B, serà humoral, i cel·lular si és degut a les cèl·lules o components del sistema immunitari.

De les diferents immunodeficiències primàries ja nombrades, el dèficit de subclasses de la IgG (IgGSCD), mostra major associació amb infeccions sino-pulmonars i obstrucció bronquial en pacients amb bronquitis crònica o MPOC. Fins a un terç dels pacients amb malaltia de la via aèria i IgGSCD presenten infeccions respiratòries de repetició, generant major nombre d'aguditzacions, hospitalitzacions i pèrdua de funció pulmonar. El dèficit selectiu de IgG3 és el més trobat dins la població amb IgGSCD i infeccions respiratòries (234).

El dèficit de subclasses de IgG en MPOC es presenta fins un 20% dels casos, reportant-se que nivells més baixos de IgG1 i IgG2 s'han relacionat amb augment del risc d'aguditzacions i hospitalitzacions (235). Altre immunodeficiència primària, el dèficit selectiu de IgA, està fortament associada a augment d'infeccions respiratòries a la població general, i també en la població MPOC (236). Donada l'afectació de la morfologia epitelial secretora de IgA, un dèficit en el seu alliberament generen alteracions de l'expressió del receptor d'immunoglobulines polimèriques que augmenten el risc d'invasió bacteriana, inflamació crònic i remodelat fibròtic (230).

Per contra, tal com detalla *Jurlow E. et al* (237), les principals immunodeficiències adquirides, excloent el virus de la immunodeficiència humana (VIH), es basen principalment amb patologia sistèmica que inclou malalties metabòliques (diabetis mellitus, enteropaties...), infeccions o neoplàsiques, secundàries a acció farmacològica (principalment immunosupressors i corticoides) i situacions de combinació entre patologia i acció terapèutica (depressió i estrés psíquic...). En aquests processos, s'haurà de tractar la causa principal per tal de resoldre la pròpia immunodeficiència.

### **1.3.3. Tractament substitutiu de IG ev en la MPOC**

La immunodeficiència adquirida en el pacient MPOC, ja sigui per l'acció corticoidea principalment usada en les aguditzacions o bé per la naturalesa de la malaltia en si, genera i predisposa a infeccions de repetició. Per tant, es precisa realitzar un diagnòstic precoç conèixer del pacient amb dèficit de IgG total o les seves subclasses ja que afectarà al curs de la malaltia, la funció pulmonar i valorar accions preventives futures (238).

En el cas de les immunodeficiències primàries, ja s'usa el tractament amb Ig ev com a teràpia substitutiva, amb milloria de la resposta front a infeccions recurrents. En altres afeccions respiratòries com les bronquièctasis, principalment si són causades per immunodeficiències, l'ús de les IGIV reduïa la taxa d'infeccions bacterianes, els dies d'ús d'antibiòtics, els ingressos hospitalaris i augmentava significativament la qualitat de vida dels pacients.

En el cas de la MPOC, hi ha literatura (239) en quant el tractament adjuvant amb IGIV durant l'agudització, millorant, la supervivència i l'estada hospitalària. *Cowan et al* (230), van administrat tractament IGIV en pacients MPOC aguditzadors en fase estable per tal de poder millorar el pronòstic de la malaltia, enfocant-se a la reducció i severitat de les aguditzacions.

S'estima que aproximadament el 50% de les aguditzacions de la MPOC són de causa vírica, que poden associar-se amb sobreinfecció bacteriana, desencadenant un procés inflamatori. Per tant, s'hipotitza en que l'efecte de les IGIV proporcionarà una major resposta immunitària a les mucoses, amb inactivació de la cascada inflamatòria i evitant o preventint la infecció o acció patògena dels gèmens. (240).

Per tant, en aquest context clínic, igual que l'ús de les IGIV en altres patologies respiratòries ha contribuït a millorar el curs de la malaltia, es pot hipotetitzar que l'ús de la IGIV en la prevenció de les AMPOC podria jugar un paper important.

#### **1.3.4. Paper dels glucocorticoides sistèmics com a causa de hipogammaglobulinèmia secundària**

Els corticosteroides (Cs) han assumit un paper important en el tractament d'una àmplia gamma de malalties, incloses les que tenen components inflamatoris o immune-mediats. Moltes d'aquestes malalties estan mediatades, en part, per mecanismes humorals com la producció d'autoanticossos i / o la deposició de complexos immunes (241). Malgrat els efectes terapèutics, el seu ús pot estar limitat pels importants efectes secundaris, principalment per la susceptibilitat a infeccions donada la immunodeficiència secundària (242).

A la MPOC els corticosteroides sistèmics s'usen principalment pel tractament de l'agudització, en pautes variables tant de dosi com de durada del tractament. Els corticosteroides inhalats, estant implicats en el tractament del MPOC fenotip mixt, ja que la base és la inflamació i en el MPOC aguditzador, donat l'elevat nombre de eosinòfils perifèrics i el seu maneig farmacològic (70).

*Lee et al* (243) mostren que un mínim ús de 4 setmanes de propionat de fluticasona (Cs inhalat) ja genera modificació del DNA amb 523 gens alterats, principalment amb disminució

de gens implicats a la producció de cèl·lules B. Combinacions de tractament salmeterol/fluticasona inhalada, mostren disminució de nombre de CD45+, CD4+, CD8+ i neutròfils. L'ús dels corticoides en altres malalties respiratòries prevalents com l'asma és freqüent, on s'hi ha vist hipogammaglobulènimies severes després d'un tractament corticoideo perllongat. Això pot ser especialment rellevant en població pediàtrica donada la immaduresa del seu sistema immunitari i com el tractament afecta a diferents immunoglobulines (IgM, IgA, IgG i les subclasses) (244). Un estudi (245) mostrava com únicament els corticoides sistèmics, no els inhalats, tenien efecte sobre el sistema immunitari. En quant a la població adulta, pacient asmàtica corticoides-depenents, s'hi ha identificat un nivell de IgG disminuït fins a x2.5 vegades per sota la mitjana. Aquests nivells són inferiors als nivells de IgG descrits en pacients que reben tractament amb Cs en teràpia de curt termini (pel tractament d'una crisi o agudització) (244).

Malgrat la importància clínica de la Cs, els mecanismes precisos de la immunoregulació induïda per Cs de la producció d'immunoglobulines (Ig) no s'han definit clarament. Això s'ha degut, en part, al fet que la funció de les cèl·lules B es mesura normalment com a producció d'Ig, que és l'expressió terminal final de la via d'activació de cèl·lules B. Tot i així, s'han postulat diferents possibilitats, com a responsables de la supressió de la resposta proliferativa de les cèl·lules B, com serien 1) disminució de la viabilitat de les cèl·lules generades, 2) modulació de la resposta per les cèl·lules accessòries com els monòcits o 3) supressió directa de la funció de les cèl·lules B. També s'ha observat que els Cs suprimeixen la immunitat cel·lular mediada per cèl·lules T i tenen efectes supressors potents sobre les funcions dels fagòcits (246).

S'han observat nivells baixos de gammaglobulina sèrica associats a tractament Cs. Diversos investigadors han conclòs que el baix nivell sèric de gammaglobulina és simplement per la disminució de la seva síntesi. No obstant això, l'administració de Cs provoca l'hipercatabolisme de moltes proteïnes, incloent albúmina. Així també hi ha la opció, que el baix nivell de gammaglobulina sigui degut a un augment del seu catabolisme (247). Ja a la dècada de 1970 (248) van demostrar que una curta teràpia de tractament de Cs, 3-5 dies de tractament amb 96 mg/dia de metilprednisolona, van provocar una disminució mantinguda de la IgG, IgA i IgM sèriques en voluntaris sans tractats. La disminució de la concentració sèrica d'IgG va començar uns quants dies després iniciar metilprednisolona, relacionant el grau de disminució amb la dosi de tractament administrada. Un cop finalitzat el tractament, la velocitat de disminució es va alentir durant la setmana després del cessament del tractament, suggerint que la recuperació va començar poc després. Aquestes troballes suggereixen que el període durant el tractament és actiu

es produeix un augment del catabolisme de les IgG i una pèrdua de la seva producció. Així doncs, la teràpia amb Cs no és innòcua en relació al efecte sobre el llinatge de cèl·lules B i a la producció de Ig, generant una hipogammaglobulinèmia secundària transitòria, amb el corresponent dèficit de la seva producció i augment del seu catabolisme, amb el consegüent risc de l'augment de la susceptibilitat a les infeccions.

### **1.3.5. Aplicacions mèdiques de les Ig**

L'evolució de la teràpia de substitució d'immunoglobulines sèriques des dels seus inicis al 1940, engloba una millora en l'extracció, preparació i administració d'immunoglobulines intravenoses (IGIV) (249). El seu ús en el tractament de la immunodeficiència primària (IDP), s'ha expandit pel tractament de malalties, reumàtiques, gastrointestinals i autoimmunitàries. Les IGIV és un tractament àmpliament usat, mentre que l'administració subcutània està cada cop més popularitzat (250). El procediment comú és que s'han generat a partir de pools sanguinis preparats de 3.000-10.000 donants de sang sans. Per a la seva preparació es necessita la purificació estratègia, estabilització i inactivació viral, posteriorment comparant el perfil de risc de cada pacient amb les característiques del producte, per augmentar l'eficàcia clínica (251).

Tot i que els efectes adversos de les diferents IGIV solen ser específics de cada pacient, la seva tolerabilitat es veu afectada tant per la marca, la concentració o la velocitat d'infusió. Simplement, reduint la potència d'infusió es podent disminuir els efectes adversos més freqüents (cefalea, febre, nàusees, artràlgies, dolor toràcic...). Realitzar pre-tractament amb antiinflamatoris no esteroïdals o corticosteroides, entre altres fàrmacs, poden evitar els efectes adversos descrits. Si tot i així apareixen, es precisa un canvi de producte o via d'administració (252).

Els règims de dosificació habituals per a la substitució d'IgG varien segons l'administració endovenosa o subcutània (immunoglobulina subcutània, IGSC). Pel tractament de les immunodeficiències primàries, la dosi de IGIV és 0,3-0,8 g/kg cada 2-4 setmanes amb una concentració d'IgG de 5-12%. Comparativament, la dosi per IGSC és 0,05-0,2 g / kg cada 0,5-2 setmanes amb concentració d'IgG d'un 10-16,5% (253).

L'ús actual aprovat per la US FDA (agència americana d'aliments i medicaments, en anglès, *Food and Drug Administration*), pel tractament amb IGIV són les descrites en la **taula 15** (254). Els règims de dosificació difereixen per a cadascuna d'aquestes indicacions (**taula 16**). A part de les indicacions esmentades, el seu ús en la sèpsia o pneumònies greus, amb dèficit de Ig, ja sigui com a causa o conseqüència del procés agut, també podrien ser situacions a ser incloses (255).



**Taula 15:** IGIV com a teràpia de reemplaçament (254)

Category of condition	Strategy	Conditions that “definitely benefit” from IVIG therapy
I. Immunodeficiencies a. Primary humoral immunodeficiencies	Low-dose replacement therapy	X-linked agammaglobulinemia (XLA) Common Variable ImmunoDeficiency (CVID) Severe Combined ImmunoDeficiencies (SCID) Transient hypogammaglobulinemia Selective IgA deficiency IgG subclass deficiency Specific antibody deficiency (SAD) Hyper IgM syndrome (HIGM) Wiskott-Aldrich syndrome (WAS) DiGeorge syndrome Hyper IgE syndromes (HIES) Genetically defined PI conditions with defective Ig production
b. Secondary humoral immunodeficiencies	Low-dose replacement therapy	Chronic B-cell Lymphocytic Leukemia (CLL) Multiple Myeloma (MM) B-cell depleting therapies Aging Syndromic immunodeficiencies with low Ig Solid organ transplant recipients
II. Autoimmune conditions and inflammatory conditions	High-dose immunomodulatory therapy	Immune thrombocytopenic purpura (ITP) Graves ophthalmopathy Multifocal motor neuropathy (MMN) Guillain-Barré syndrome Chronic inflammatory demyelinating Polyradiculoneuropathy (CIDP) Kawasaki disease Paediatric HIV infections Cytomegalovirus pneumonitis
III. Specific conditions	Postexposure prophylaxis/ hyperimmune therapy	Hepatitis A & B Tetanus Rabies Diphtheria Botulism Varicella-zoster Respiratory syncytial virus Cytomegalovirus infections Influenza A & B

**Taula 16:** Posologia del tractament amb IGIV (255)

Indication	Dose	Frequency of injections
<i>A) Replacement therapy for</i>		
Primary immunodeficiency	Starting dose: 0.4–0.8 g/kg	Every 3–4 weeks to obtain IgG trough level of at least 5–6 mg/dl
	Thereafter: 0.2–0.8 g/kg	Every 3–4 weeks to obtain IgG trough level of at least 5–6 mg/dl
Secondary immunodeficiency	0.2–0.4 g/kg	Every 3–4 weeks
Pediatric HIV/AIDS	0.2–0.4 g/kg	Every 3–4 weeks to obtain IgG trough level above 5 mg/dl
Hypogammaglobulinaemia (<4 mg/dl) in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation	0.2–0.4 g/kg	
<i>B) Immunomodulatory therapy for</i>		
Primary immune thrombocytopenia	0.8–1 g/kg or 0.4 g/kg/day	On day 1, possibly repeated once within 3 days for 2–5 days
Guillain–Barré syndrome	0.4 g/kg/day	for 5 days
Kawasaki disease	1.6–2 g/kg	In divided doses for 2–5 days in association with acetylsalicylic acid
	or 2 g/kg	In one dose in association with acetylsalicylic acid

A continuació es detallen les immunoglobulines actualment disponibles al mercat (taula 17), nomenant la casa comercial, principals components i efectes adversos propis de cada tipus.

**Taula 17:** immunoglobulines disponibles al mercat (256, 257)

Fàrmac	Albúmina (µg/ml)	IgG	IgA (µg/mg)	IgM (µg/ml)	Efecte advers
Gammagard S/D (5% i 10%)	<300	<90%	<1 i <2 (respectivament)		Cefalea, nàusees, sudoració
Gamunex-C 10%	<20	>98%	46		Cefalea, nàusees, faringitis i urticària
Carimune NF	0	>96%	720		Cefalea, mareig, calfreds
Flebogama 5% i 10%	2	>99%	<3.1		Cefalea, diarrea, urticària
Octagam 5% i 10%		>96%	<200 i 106 respectivament	<100	Cefalea, dolor toràctic, lumbàlgia
Gammagard Liquid 10%	0	>98%	37		Cefalea, febre, nàusees, urticària
Privigen 10%		98%	<25		Cefalea, nàusees, tos, diarrea
Gammaplex 5% i 10%		>95% IgG1 64% IgG2 30% IgG3 5% IgG4 1%	<1 i <2 respectivament		Cefalea, sinusitis, fatiga
Gammaked 10%	<2	>98% IgG1 62.8% IgG2 29.7% IgG3 4.8% IgG4 2.7%	46		Cefalea, nàusees, faringitis
Bivigam 10%		>96%	≤200 µg/ml		Cefalea, sinusitis, fatiga, infeccions respiratòries vies altes

Adaptat de Saeedian (256) i Ness (257).

## 1.4. Microbioma i MPOC

El coneixement de la malaltia respiratòria, especialment la MPOC, està en continua evolució, no només amb els tractament convencionals, sinó altres punts etiopatogènics de la malaltia. L'ús de tècniques moleculars per a l'estudi dels gèrmens, ha demostrat que un gran nombre d'organismes microbiològics, inclosos bacteris, fongs i virus, coneguts col·lectivament com microbioma, coexisteixen en els pulmons de subjectes sans i de pacients amb malalties respiratòries mostrant noves cares de la microbiologia en la medicina respiratòria. Conèixer i tractar la relacions entre la microbiota pulmonar i les

superfícies epitelials respiratòries és un dels camps on més s'hi està investigant i avançant. Però abans d'entrar en matèria, es consideren les següents definicions (258,259).

- Microbiota: Tots els microorganismes (bacteris, fongs, virus, protozous...) d'una regió o hàbitat determinat de l'hoste.
- Microbioma: La col·lecció de microorganismes, els seus gens i les seves interaccions ambientals.
- Metagenoma: Informació genètica de la microbiota, obtinguda a partir de la seqüenciació genètica que s'analitza, s'organitza i s'identifica mitjançant eines computacionals, utilitzant bases de dades de seqüències conegudes anteriorment.
- 16S rRNA: Component de la subunitat procariòtica 30S. Codifica els gens ADN 16S, utilitzats per obtenir dades filogenètiques (260). *Carl Woese et al* (261) durant la dècada de 1970 van ser pioners en la seqüenciació del gen petit subunitat ribosomal (16S rRNA) (*rrnA*) per abordar la filogenia bacteriana. Aquest gen va ser adequat perquè els ribosomes són un component conservat del aparell transcripcional de totes les formes de vida basades en l'ADN. El gen comprèn nou regions constants (C) i nou regions hipervariables (V1 – V9). Les regions variables permeten discriminació específica de seqüències entre diferents bacteris.
- Unitat taxonòmica operativa (OTA en anglès *Operational taxonomic unit*): Grup de microorganismes, agrupats per la similitud de la seqüència d'ADN d'un gen marcador taxonòmic específic, per exemple 16S rRNA. Les OTU s'utilitzen com a lligam per a les "espècies" microbianes a diferents nivells taxonòmics: fil, classe, ordre, família, gènere i espècie.
- Disbiosi: Un desequilibri en la composició de la microbiota d'un nínxol donat, relacionat amb els canvis en les condicions locals.

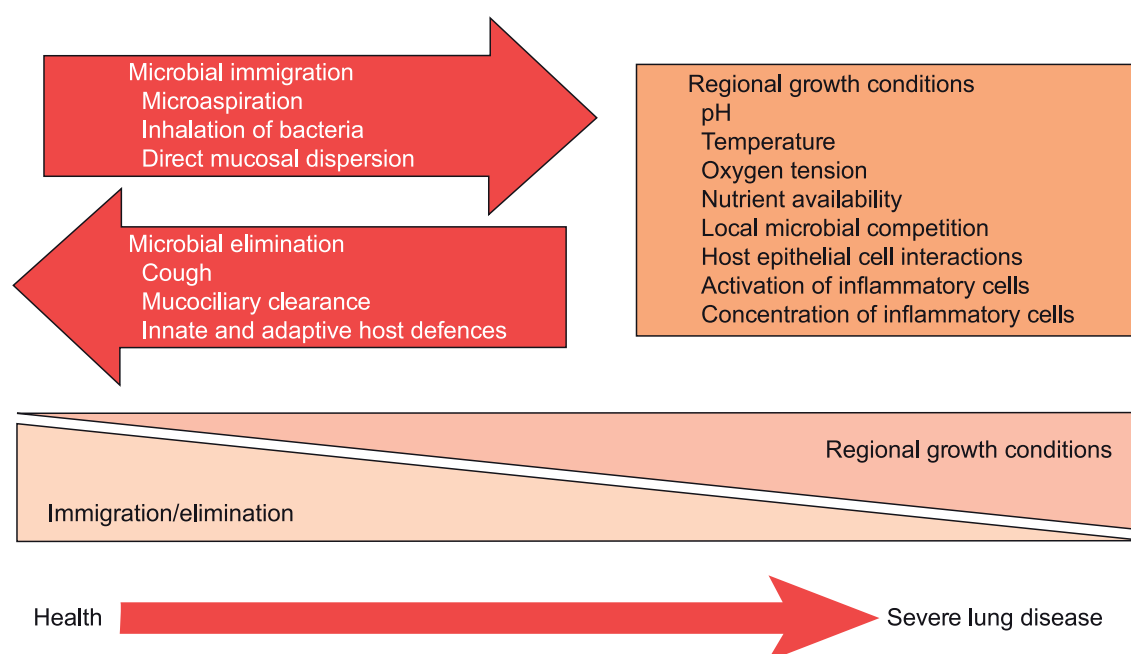
En el subjecte normal, la flora microbiana de l'arbre respiratori és filogenèticament diversa amb Firmicutes, Bacteroidetes i Proteobacteries com els més freqüent, i una baixa freqüència de microorganismes potencialment patògens (MPP) com els del gènere *Haemophilus* (262).

Els principals factors de risc per a la colonització / infecció bacteriana de les vies respiratòries inclouen el tabaquisme, grau de severitat d'obstrucció de les vies respiratòries obstrucció i / o inflamació de les pròpies vies respiratòries. A més, la colonització / infec-

ció bacteriana del tracte respiratori inferior pot tenir un paper important en la progressió de la MPOC, ja que s'ha demostrat una associació entre la presència de bacteris i un major nivell d'inflamació de la via aèria, la freqüència d'exacerbacions i pèrdua de la funció pulmonar (263). Més del 70% de les espècies bacterianes que es troben a les superfícies corporals no poden aïllades per medis de cultius convencionals. El desenvolupament de tècniques d'anàlisi microbiològiques (per exemple, la seqüenciació del gen 16S rRNA) ha demostrat que l'arbre bronquial no és estèril fins i tot en individus sans. Aquest fet pot donar una major visió global de la naturalesa de la "xarxa" bacteriana a les vies respiratòries inferiors (264).

La composició del microbioma pulmonar (figura 21) és determinat per tres factors: la immigració i l'eliminació microbiana i les condicions regionals de creixement (265).

**Figura 21:** Composició del microbioma pulmonar (265)



El primer factor és immigració microbiana, incloent la microaspiració, inhalació de bacteris i dispersió directa de la mucosa. El segon és la eliminació microbiana, com la tos, l'aclariment mucociliar, i les defenses innates i adaptatives de l'hoste. El tercer són les condicions de creixement regionals tals com la disponibilitat de nutrients, tensió d'oxigen, temperatura, pH, concentració de cèl·lules inflammatòries, activació de cèl·lules inflammatòries, competència local microbiana, i les interaccions de les cèl·lules epitelials de l'hoste (265).

Dos dels principals components que poden generar modificació del microbioma (disbi-

osi) són les aspiracions de secrecions orofaríngees durant el son i l'exposició al fum del tabac. Aquests canvis de la flora orofaríngea induïts pel tabaquisme no són extensius a l'arbre bronquial en absència de malalties respiratòries, ja que les anàlisis de la flora respiratòria no han trobat diferències entre els fumadors i els subjectes que mai no han fumats, quan tenen una funció pulmonar normal (262). Aquests descobriments suggereixen que la resposta als components del fum es magnifica a l'orofaringe i es trobarà a l'arbre bronquial només quan apareixen símptomes crònics i / o una funció pulmonar anormal. L'aparició de la MPOC està associada a la colonització de l'arbre bronquial per MPP des de les seves primeres etapes, sent fins en un 29% en MPOC en fase estable i un 54% en agudització de la malaltia (264). En aquesta situació clínica, *García-Nuñez et al* (266) mostren les modificacions del microbioma a una flora restringida amb especial augment i presència de bacteris considerats MPP, mentre es presenta una disminució de l'abundància relativa de Firmicutes .

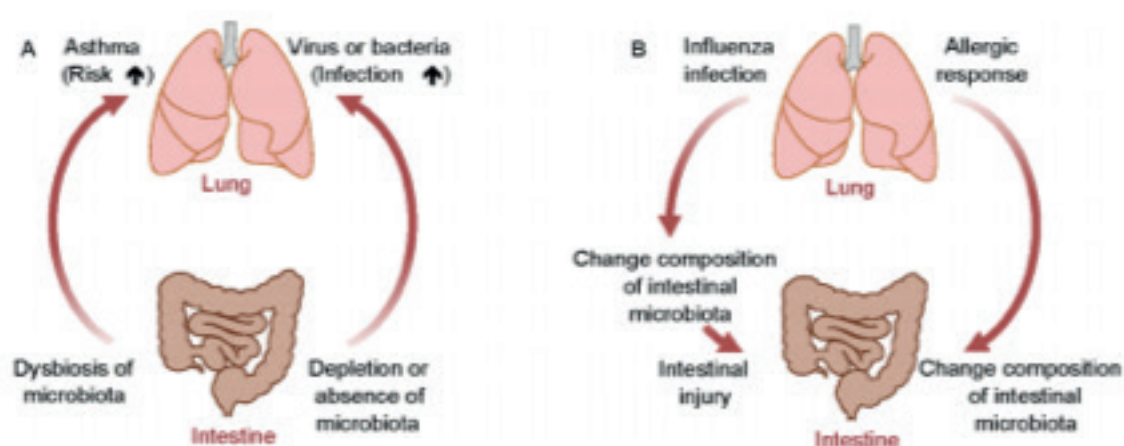
Aquest canvi genera una clara modificació del patró de microbioma observat des de l'orofaringe a l'arbre bronquial, paral·lelament a la gravetat de la malaltia. S'ha demostrat que el patró de diversitat microbiana és diferent segons si s'analitza en esput o mostres distals de l'arbre respiratori, valorant-se diferències entre la flora bronquial proximal i els microorganismes establerts en els bronquis més distals. El microbioma es mostra diferent durant les exacerbacions (microbioma dinàmic), havent a més, diferències entre els dos fenotips d'exacerbació, bacterianes o eosinòfiliques, mostrant-se un augment de proteobacteries en les bacterianes i un increment de les Firmicutes en les segones (264).

#### **1.4.1. Microbioma i sistema immunitari**

El microbioma juga un paper essencial en la configuració i la regulació de la resposta immunitària i el manteniment de la homeostasi del sistema immunitari. Part d'aquesta resposta immunitària, també ve influenciada pels metabòlits que el microbioma produeix, principalment àcids grassos, sucres i aminoàcids (267). La disminució de la diversitat microbiana també s'ha associat amb la formació de l'emfisema pulmonar, la remodelació del teixit bronquiolar i alveolar i, infiltració del teixit pulmonar per cèl·lules T CD41 (264). A més, alteracions a la cadena d'acció del mecanisme del col·lagen, empitjoren el grau de reparació tissular, especialment en pacients MPOC. Per tant, el deteriorament de la immunitat innata causada per la disbiosi microbiana a nivell pulmonar pot facilitar l'exacerbació de la MPOC. Aquestes modificacions de la composició del microbioma pulmonar, generen una resposta inflamatòria errònia, amb deteriorament de les defenses pulmonars i una major disbiosi del propi microbioma, establint una cercle viciós i que condueix a la progressió de la MPOC (268).

En els darrers anys es parla de l'eix pulmó-intestí (*gut-lung axis*), per a definir la influència de canvis en la microbiota local en la immunitat d'altres òrgans, especialment en el tracte respiratori com intestinal. Alteracions a la microbiota intestinal podrien influir en la patogènia i desenvolupament de malalties respiratòries, i pitjor resposta en el cas d'infeccions respiratòries (269). Un estudi del 2011 mostrava com la mucosa intestinal participava en la producció de cèl·lules CD4+ i CD8+ posteriors a infecció vírica respiratòria (270). Aquest eix també pot esdevenir amb diferent origen, on a partir d'una alteració a la microbiota respiratòria esdevindrà una alteració intestinal. (figura 22).

**Figura 22:** Relació entre microbiota respiratòria i intestinal (269)



A més, modificacions de la fermentació de la fibra de la dieta per part del microbioma intestinal i oral, generant una cascada d'alteracions, principalment regulació estrés oxidatiu i producció de nitrits vasoactius i antiinflamatoris, amb la finalitat de generar protecció contra les malalties respiratòries, agudes i cròniques (271).

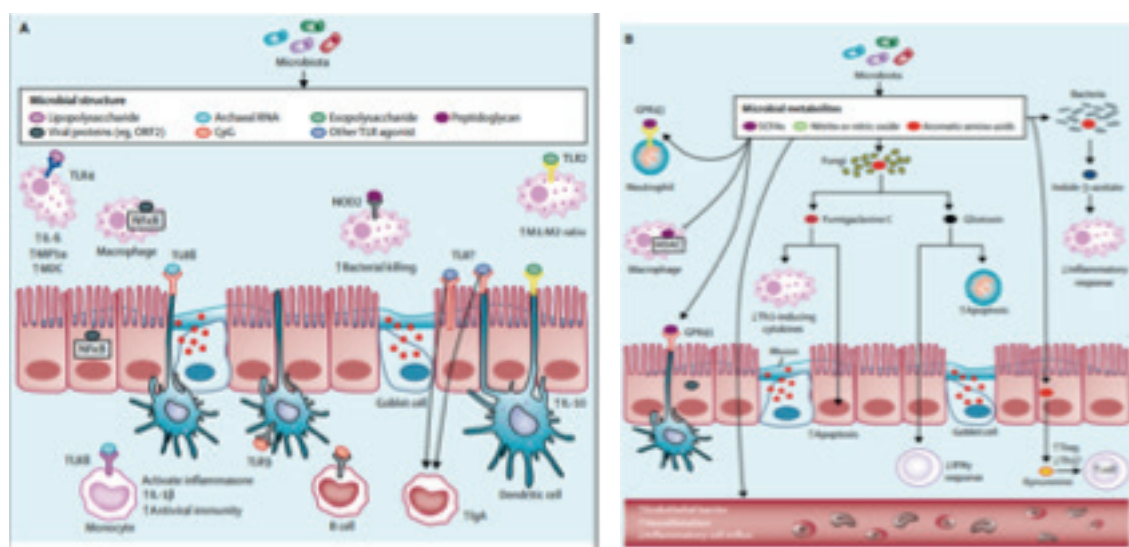
Un element a considerar sobre alteracions en el microbioma, són els agents terapèutics, sent a nivell respiratori, principalment els corticosteroides orals i els antibiòtics. En els pacients amb MPOC, el tractament basat en antibiòtics, es mostra reducció del volum bacterià, principalment de Proteobacteria, o en canvi, si el tractament es basa en esteroïdes orals, no influeix en la riquesa bacteriana, però afavoreix una sobrerrepresentació de taxons específics de les proteobacteris, sent a nivell del gènere, una disminució de *Streptococcus* i un augment de *Haemophilus* i *Moraxella* (272). Els efectes dels diferents tractaments sobre la microbiota es van mantenir tot i haver finalitzat el tractament, el que indica la gran afectació del microbioma als tractament externs (262).

Principals efectes funcionals de la microbiota a la MPOC (272-274):

- Confereix protecció respiratòria amb activació de macròfags alveolars per l'eliminació de patògens ( principalment *Streptococ pneumoniae* i *Klebsiella pneumoniae*).
- La senyal per l'estimulació de formació de colònies de macròfags granulocítics, serà el que desencadenarà l'acció protectora a nivell de la mucosa respiratòria.
- L'enriquiment del microbioma respiratori inferior amb taxons orals és associats amb l'augment de la inflamació pulmonar, pitjor resposta dels TLR4 en macròfags alveolars afavorint major presència d'infeccions.
- Seguint l'eix pulmó-intestí, agressions intestinals pel fum del tabac, hi poden generar patologia.
- El tractament amb antibiòtics o corticosteroides generarà una modificació de la flora de la microbiota, que pot condicionar futures aguditzacions.

El sistema immunitari és un dels principals mediadors entre el microbioma i l'hoste (figura 23).

**Figura 23:** Relació del sistema immunitari entre el microbioma i l'hoste (273)



El microbioma respiratori produeix lligands estructurals i metabòlits que afecten l'activitat immunitària de l'hoste, tant en malaltia com en subjecte sa.

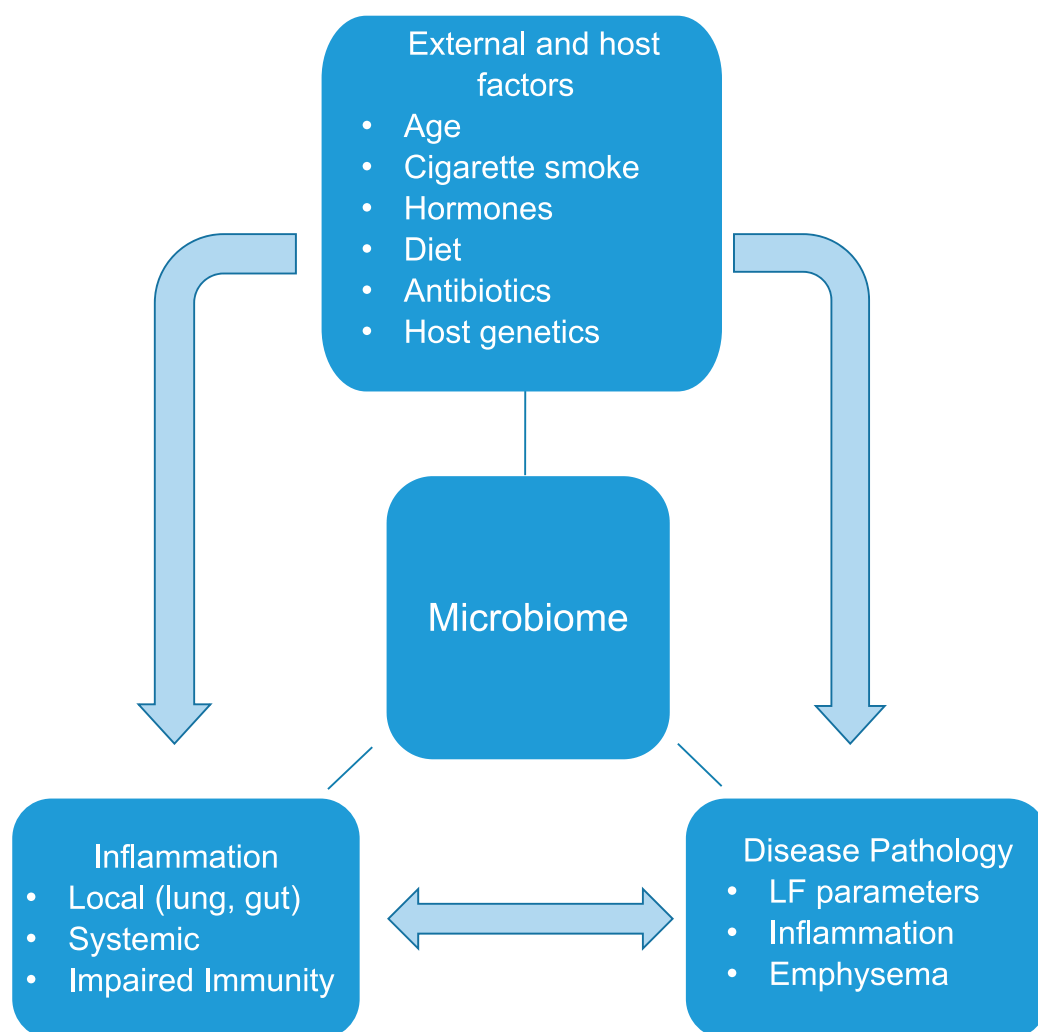
Aquests lligands microbians estructurals són reconeguts pels receptors de reconeixement de patrons de l'hoste, incloent els Toll-like receptors (TLR) (273). Al tracte respi-



ratori l'estimulació específica front microorganismes determinats, conferirà una millor acció defensiva, on la producció de IgA a nivell de mucoses per part dels TLR, generen citoquines inflamatòries, a destacar citoquina Th17, IL1, IL6 i IL17, per a potenciar la resposta dels macròfags (275). Tal com detallen *Budden et al*, l'estimulació del TLR2 i TLR4 front agents al·lèrgics que poden generar malaltia respiratòries, també sorgeix com a resultat de l'acció per part de la microbiota pulmonar (273).

Per tant, els principals factors de risc com el tabaquisme, l'edat, hàbits dietètics, i ús de fàrmacs, entre altres, podrien provocar disfunció del sistema immunitari, alteracions del mecanisme regulador i disbiosi. L'alteració del microbioma podria llavors agreujar la immunitat de l'hoste i empitjorar la pròpia malaltia. Així doncs, una resposta immunitària aberrant o desproporcionada podria distorsionar encara més el microbioma afavorint la presència i funcions de patògens específics en malalties respiratòries, sent d'especial rellevància en la MPOC (258) (figura 24).

**Figura 24:** Factors que alteren el microbioma afavorint malalties com la MPOC (258)







## **2. JUSTIFICACIÓ**



Tal com s'ha descrit a la introducció, la MPOC té una prevalença del 11,8% en població d'entre 40-80 anys d'edat malgrat l'infradiagnòstic supera el 74%. És una de les principals causes de morbi-mortalitat i actualment ja resulta en la 3a causa de mort a nivell mundial.

La MPOC presenta freqüents aguditzacions, descrites com episodis d'empitjorament respiratori d'inici agut.

Hi ha evident relació entre les aguditzacions i una resposta inflamatòria i immunitària a la MPOC. També es evident que els pacients amb dèficit d'Ig presenta principalment clínica respiratòria i bronquièctasis.

Amb aquests antecedents, aquesta tesi intenta esbrinar el paper de les immunoglobulines com a factor de risc de les aguditzacions, ja sigui mitjançant un dèficit transitori en la agudització o predisposant amb un dèficit basal en pacients concrets.



# 3. HIPÒTESI





La MPOC és una malaltia que presenta una elevada taxa d'aguditzacions que condicionen un pitjor pronòstic de la malaltia i major mortalitat. La identificació de factors que modifiquin o evitin les aguditzacions és una fita de molts grups investigadors per millorar el pronòstic i qualitat de vida del pacient MPOC amb fenotip aguditzador.

Creiem que baixos immunoglobulines poden ser un factor condicionant per presentar aguditzacions, i que un correcte control dels nivells d'Ig, i fins i tot, la utilització d'Ig iv com tractament de suport podria millorar i evitar les exacerbacions a l'MPOC.



# 4. OBJECTIU



Amb la hipòtesi plantejada prèviament, es defineixen els següents objectius:

**Objectiu Principal:**

Conèixer si hi ha un menor nivell d'Igs del MPOC fenotip exacerbador comparant els nivells amb l'MPOC fenotip no exacerbador durant la fase aguda de la descompensació de la malaltia.

**Objectius secundaris:**

**1r:** Estudiar si hi ha relació entre els nivells d'Igs i la gravetat de l'agudització segons si es precisa ingrés hospitalari o control ambulatori.

**2n:** Estudiar si hi ha recuperació de nivell de Ig un cop superada la agudització, en cas de ser menors en el moment agut, comparant els nivells de Ig en el fenotip exacerbador i el no exacerbador.



# **5. MATERIAL I MÈTODES**





## 5.1. Disseny de l'estudi

El treball que aquí es presenta forma part de l'estudi INAMPOC (INCIDÈNCIA I FACTORS DE RISC DEL FENOTIPUS EXACERBADOR EN LES AGUDITZACIONES DE LA MPOC A LA COMUNITAT), el qual està format per dos subestudis, sent la fase 1 estudi d'incidència de les aguditzacions de la MPOC i, la fase 2 (tesis doctoral presentant) estudi de factors de risc de l'agudització de la MPOC.

El primer subestudi o fase 1 és un estudi observacional de base poblacional amb identificació prospectiva durant 1 any de totes les aguditzacions de la MPOC que han tingut lloc a un determinat territori, determinada pels pacients MPOC residents a la ciutat de Mataró i adscrita a l'ABS Mataró centre o a l'ABS Cirera-Molins i població MPOC resident a Vilassar de Dalt.

La inclusió ha constatat de pacients ja diagnosticats de MPOC amb confirmació per proves funcionals respiratòries segons l'índex FEV1 / FVC <0.7 o bé pacients  $\geq 35$  anys sense diagnòstic previ de MPOC, però amb alta sospita de tenir MPOC per ser fumadors i presentar clínica respiratòria compatible. En aquests pacients amb sospita, se'ls va administrar el qüestionari COPD-PS que valora 5 ítems (dispnea, expectoració, limitació de les activitats, hàbit tabàquic i edat) i els que han obtingut una puntuació superior a 4 punts (en una escala de 0 a 10) se'ls realitza (en un termini no superior als dos mesos) espirometria forçada amb prova broncodilatadora per confirmar o descartar la malaltia. El reclutament dels casos esmentats ha estat a les consultes d'atenció primària de les ABS referides, urgències hospitalàries (Hospital de Mataró -hospital de referència de la zona-), consultes externes de pneumologia (tant intrahospitalàries com les ambulatòries), hospital de dia de pneumologia de l'hospital de Mataró o en centres sanitaris privats d'ambdós municipis.

Donat que el motiu de reclutament és l'agudització de la MPOC, es necessari detallar diferents escenaris:

- Es defineix agudització de la MPOC a l'augment de tos, dispnea i / o expectoració basal quan és superior a les variacions clíniques diàries, d'aparició aguda i que poden comportar un canvi en el tractament habitual.
- Es considera agudització infecciosa a la presència de tos aguda (de menys de tres setmanes d'evolució) com a símptoma principal amb, com a mínim, un altra símptoma respiratori de vies baixes (expectoració purulenta, malestar o dolor toràcic, dispnea o respiració sorollosa, amb o sense febre) i per a la qual hi ha necessitat de prescripció de tractament antibiòtic.

- Es considera pneumònia si hi ha condensació a la radiografia de tòrax (a tots els pacients amb sospita de pneumònia se'ls farà una radiografia de tòrax segons pràctica clínica habitual).
- La recaiguda de l'agudització si la aparició de simptomatologia es produeix en menys de 4 setmanes de la finalització del tractament antibiòtic per un episodi previ.

Donat l'organigrama mèdic i sanitari establert (hospital de referència i àrees bàsiques implicades), per a la recerca activa de pacients amb agudització (infecciosa o no) del seu MPOC es considera que la pràctica totalitat dels subjectes amb aquestes aguditzacions de la MPOC es posa en contacte a curt termini amb el seu metge de família referent o bé el metge d'urgències de l'ABS o de l'hospital de Mataró.

Tal com s'ha comentat, el Subestudi 2, estudi dels factors de risc de l'agudització de la MPOC, tesi doctoral presentant, és el que s'explica a continuació.

El disseny de l'estudi de factors de risc de l'agudització de la MPOC, és un estudi prospectiu observacional de casos i controls amb base poblacional realitzat en població de la comarca del Maresme (Barcelona, Espanya).

L'àmbit de l'estudi és el mateix que el de la fase 1, és a dir, l'hospital de Mataró, hospital comarcal del Maresme, amb una població de referència de 273000 habitants (Institut d'Estadística de Catalunya, 2019), englobant baix i centre Maresme. També la població de referència dels ambulatoris de Mataró centre i Vilassar de Dalt.

#### Definició del fenotip exacerbador:

Els casos amb MPOC es van classificar en exacerbadors (casos) i no exacerbadors (controls) segons s'estableix a la GesEPOC. Es defineix com fenotip exacerbador a tot pacient amb MPOC que presenti 2 o més aguditzacions moderades o greus a l'any, definides com aquelles que precisen tractament amb corticosteroides sistèmics i / o antibiòtics.

#### Identificació i reclutament dels casos:

Els pacients MPOC amb fenotip exacerbador són aquells pacients que, en el moment del primer episodi d'agudització ocorregut durant el període de treball de camp, compleixen criteris de fenotip exacerbador, és a dir, que en els 12 mesos anteriors hagin presentat com a mínim una altra agudització considerada moderada o greu. Cal esmentar, que cap pacient reclutat prèviament com a control va ser reclutat posteriorment com a cas. Donat que es tracta d'un estudi prospectiu observacional i no d'incidències, el recluta-

ment es va realitzar als CAPs de Vilassar de Dalt, Mataró Centre i pacients hospitalitzats a l'Hospital de Mataró.

Per a cada cas es va reclutar un pacient MPOC control no exacerbador, és a dir, que en els últims 12 mesos no hagi presentat més d'una agudització considerada moderada o greu.

La identificació i reclutament dels controls es va efectuar seguint el següent esquema.

- a) a partir dels pacients MPOC amb fenotip no exacerbador identificats durant les tres setmanes prèvies al cas reclutat.
- b) a partir de la base de dades de pacients dels centres d'atenció primària de salut participants en l'estudi en cas de no identificar cap control en les tres setmanes prèvies al cas en aquell centre.
- c) pacients que presenten una primera agudització, reportada tant a nivell ambulatori com hospitalari, sent aquesta la primera en els darrers 12 mesos.

Aparellament: Els controls seran aparellats amb els casos per ABS i calendari (els controls seran seleccionats en un període màxim de  $\pm 3$  setmanes de la inclusió del cas), edat i sexe.

Quan l'agudització era reportada en l'àmbit hospitalari i el pacient precisava ingrés per la gravetat o complexitat de l'episodi, la recollida de dades incloent l'estudi analític es realitzava en el mateix ingrés hospitalari. Si en canvi, es reclutava a nivell ambulatori, es citava posteriorment en el marge màxim d'una setmana del mateix amb l'equip sanitari investigador tant per l'entrevista mèdica com els estudis complementaris preestablerts.

#### Seguiment en fase estable

Des de la inclusió, es va realitzar un seguiment del pacient per avaluar el reingrés i la mortalitat als 30 dies inicialment.

Als 6 mesos de l'ingrés o visita ambulatoria a l'ABS on s'ha identificat el cas per agudització de la MPOC, es van citar als pacients (tant els casos com els controls) per a realitzar una nova visita. Per aquesta visita de seguiment, el pacient havia d'estar en fase clínica d'estabilitat, això vol dir no estar en una agudització activa (o altre procés respiratori agut) ni haver rebut antibiòtic i/o corticoides en el darrer mes.

Per tal de facilitar el compliment i l'adhesió a la visita, es van citar al mateix centre d'on van ser seleccionats.

En aquesta visita es reporta quantes aguditzacions ha presentat des de la primera on va ser inclòs, per si el pacient havia virat el seu fenotip de no exacerbador a exacerbador,

ja que, tal com explica l'estudi ECLIPSE (estudi prospectiu observacional de pacients amb MPOC seguits durant 3 anys) els pacients amb major grau d'obstrucció eren els que patien un major nombre d'aguditzacions i, sobretot, el major marcador de presentar futures aguditzacions era el nombre d'aguditzacions en l'any previ. Igualment, a la visita es realitza novament analítica sanguínia completa. Donat que el seguiment es basa en el conjunt de pacients inclosos inicialment, es reportava la mortalitat (per totes les causes) juntament amb els pacients que no volien realitzar la visita de control o bé que la seva nova situació clínica, no els permetia acudir la visita.

En aquesta visita en fase estable no es realitza qüestionaris ni altres procediments/ estudis complementaris. No es realitza cap procediment sense haver firmat novament el consentiment informat.

#### Població de l'estudi

Es van seleccionar a tots els pacients MPOC > 35 anys que acudien a les 3 Àrees Bàsiques de Salut (CAP Mataró-Centre, CAP Mataró Cirera-Molins i CAP Vilassar de Dalt), i de l'Hospital de Mataró per una agudització.

Si el pacient tenia una alta sospita diagnòstica de MPOC però no es disposava d'espirometria prèvia, era igualment inclòs inicialment i l'espirometria es realitzava al moment de l'alta o en fase estable posterior a la agudització per si podia ser inclòs. Segons el resultat funcional és valorava la seva inclusió. Per al correcte diagnòstic de MPOC es precisava d'una espirometria amb prova broncodilatadora compatible ( $FEV_1/FVC < 0.7$ ) i un tabaquisme acumulat de >10 paquet/any.

Amb la població definida, els criteris d'inclusió van ser:

- Pacient major de 18 anys
- Pacient amb diagnòstic de MPOC amb espirometria compatible o amb alta sospita de MPOC sense espirometria al moment de l'agudització.
- Tabaquisme acumulat de més de 10 paquets a l'any
- Clínica d'agudització de la MPOC definida com a l'augment de tos, dispnea i / o expectoració basal i criteris infecciosos amb necessitat d'antibiòtic i/o corticoides orals.
- Consentiment informat escrit

Per altra banda, els criteris d'exclusió van ser:

- Pacient amb un dèficit de immunoglobulines ja prèviament conegut.
- Pacient amb impossibilitat de realització correcte d'una espirometria forçada (criteris SEPAR).
- Descompensació de la MPOC de causa no infecciosa, ja sigui per altre patologia o comorbiditat pulmonar (pneumotòrax, embassa-ment pulmonar, càncer de pulmó, etc...), comorbiditat extrapulmonar (fractura costal, descompensació cardíaca...).
- El diagnòstic de pneumònia, reportat com a condensació a la radiografia de tòrax convencional realitzada al procés agut.
- Deteriorament cognitiu establert que impossibiliti l'anamnesi i la realització del qüestionari.
- Pacient inclòs prèviament com a control
- No voler participar a l'estudi

\*En situacions concretes que impossibilitessin la firma del consentiment de manera transitòria (quadre confusional agut, encefalopatia hipercàpnica...) es sol·licitava a un familiar proper, l'autorització del consentiment. Si inicialment no estava establert el diagnòstic de MPOC per manca d'espirometria, però amb alta sospita clínica, s'inclouïen prèvia valoració de l'equip mèdic. En fase estable posterior es realitzava l'espirometria forçada amb prova broncodilatadora i en funció del resultat, s'inclouïa el pacient com a situació basal prèvia.

L'estudi va ser aprovat pel Comitè d'ètica del Consorci Sanitari del Maresme.

Tots els pacients inclosos van signar el consentiment informat abans de la seva participació.

#### Procediment de l'estudi

Els equips assistencials identificaran i notificaran tots els casos d'agudització d'MPOC durant el període d'estudi. Aquests episodis seran notificats al coordinador del centre que, al seu torn, ho notificarà al coordinador de l'estudi. A cada centre una infermera degudament formada i entrenada serà l'encarregada de realitzar la recollida de dades i d'administrar el qüestionari de factors de risc tant dels casos com dels controls. Aquesta entrevista s'administrarà a la setmana del diagnòstic de l'episodi d'agudització. La selecció dels controls es realitzarà en cada ABS a partir de la base de dades de pacients.

## 5.2. Variables de l'estudi

### 5.2.1. Dades demogràfiques

Al moment de l'agudització, tant els pacients casos sent fenotip exacerbador com els controls, fenotip no exacerbador, se'ls hi realitzava una història clínica completa, tant de l'episodi actual com de la història clínica del pacient.

Les principals variables es van recollir mitjançant un qüestionari (QRD annex), on es reportava, l'edat, el sexe, l'estat civil, el nivell d'estudis i la presència de suport familiar. Condicions de vida, referint presència d'animals domèstics, contacte o exposició a pols o productes químics, o antecedent laboral en entorn sanitari. Estat de vacunació, tant antigripal, pneumococ (pneumocòccica polisacàrida 23 valent o 13 valent) o *Haemophilus*.

A nivell d'hàbits tòxics, l'hàbit tabàquic actual, ja sigui no fumador o fumador actiu, ex-fumador (abandonament del mateix de més d'un any d'evolució), quantitat i tipus de cigarreta, i també l'hàbit enòlic, especificant bevedor o no i quantitat detallada en grams d'alcohol per dia.

Es va recollir les comorbiditats i malalties cròniques, inicialment detallades pel propi pacient i completades de la història clínica electrònica si se'n disposava: (diabetis, cardiopatia isquèmica, insuficiència cardíaca, arítmia cardíaca, vasculopatia perifèrica, asma bronquial, tuberculosi pulmonar no activa, síndrome d'apnea-hipoapnea del son (SAHS), malaltia de Parkinson, demència, Alzheimer, accident vascular cerebral, malaltia per reflux gastro-esofàgic, insuficiència renal crònica, depressió, malaltia psiquiàtrica, càncer actiu detallant els tractaments, VIH amb càrrega viral i nivell de CD4, artrosi o reumatisme, úlcera gastro-duodenal, síndrome prostàtica, obesitat, HTA, hiperuricèmia, dislipèmia, etc.).

Es va reportar el tractament crònic que el pacient prenia, A nivell del tractament per a la patologia respiratòria, es va recollir el tractament previ en els darrers 3 mesos, referint l'ús de fàrmacs inhalats (beta-agonistes, anticolinèrgics, corticoides), metilxantines orals, corticoides sistèmics crònics, mucolítics, roflumilast i l'ús d'antibiòtic cíclic.

En referència al tractament inhalat per a la patologia respiratòria, es va realitzar el qüestionari TAI (Test de Adherencia a los Inhaladores), per tal de comprovar el compliment farmacològic i la tècnica inhalatòria. El qüestionari identifica 3 tipus d'incompliment en la presa del tractament inhalat: incompliment erràtic sent el cas que el pacient s'oblida de fer el tractament, incompliment deliberat, el qual el pacient no realitza el tractament voluntàriament per raons que ell considera i l'incompliment inconscient, el qual pren el medicament de manera errònia per desconeixement de la pauta terapèutica i de l'ús del dispositiu inhalador.

A nivell funcional, determinar el grau de dependència mitjançant l'escala de Barthel, valoració de la presència de disfàgia mitjançant el test de eat-10, qualitat de vida mitjançant l'euro qol-5d. L'estat nutricional també es va valorar, amb dades antropomètriques, possible pèrdua de pes, IMC (índex de massa corporal) i Mini Nutritional Assessment short form (MNA-SF). Els hàbits dietètics i nutricionals del pacient es valoren mitjançant el qüestionari Predimed.

### **5.2.2. Dades clíniques**

Les característiques clíniques de l'episodi actual (en els casos o bé en l'agudització de novo hospitalària dels controls) constaven de data de l'episodi, símptomes d'infecció respiratòria de vies altes, infecció respiratòria de vies baixes (tos, dispnea, expectoració, purulència de la mucositat i febre) i si havia rebut antibiòtic i/o corticoides. També la presència de pneumònies prèvies i la necessitat d'ingrés hospitalari per infeccions respiratòries prèvies en darrer any.

Es va reportar la història de la MPOC: anys des del diagnòstic, nombre d'episodis previs en l'últim any, nombre d'ingressos hospitalaris per agudització de la MPOC en l'últim any, espirometria més recent a l'episodi actual, detallant FVC, FEV1, FEV1/FVC (tots els valors tant en valor absolut i en percentatge i referint els valors de la prova broncodilatadora. En funció dels valors espiromètrics, classificar la gravetat basal de la MPOC, (MPOC lleu [FEV1>80%], MPOC moderada [FEV1 50-79%], MPOC severa [FEV1 35-50%], i MPOC molt severa [FEV1<35%]). També es registrava l'ús d'oxigenoteràpia domiciliària o sistemes de ventilació mecànica no invasiva domiciliària (CPAP o BIPAP). Es va determinar el tipus de fenotip de la MPOC i finalment el grau de dispnea basal del pacient segons escala de dispnea modificada mMRC.

A nivell d'exploració complementària no analítica, es va realitzar una radiografia de tòrax on es registrava, en cas de ser patològica, la presència d'infiltrat intersticial, hiperinsuflació, canvis crònics o condensació.

### **5.2.3. Dades de laboratori**

Les analítiques realitzades en els centres ambulatoris i s'enviaran per missatgeria al Laboratori de l'Hospital de Mataró on es congelaran a -80°C pel posterior anàlisi. Aquesta determinació analítica, incloïa, hemograma, [Hemoglobina, hematòcrit, volum corpuscular mitjà, leucòcits totals, percentatge dels limfòcits i neutròfils, plaquetes] bioquímica bàsica: AST (UI/l), ALT (UI/l), creatinina (mmg/dl), urea (mmg/dl), glucosa (mmol/l) i ionograma). Marcadors inflamatoris proteïna C reactiva (mmg/dl), 25 OH vitamina D nmol/dl,



proteïnograma (albúmina mg/dl, proteïnes totals amb mg/dl i gammaglobulines tant mg/dl com %) i nivell d'immunoglobulines (IgA, IgM, IgG) amb les subclasses (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4). També una gasometria arterial segons pràctica clínica habitual, indicant la Fio2 (fracció d'oxigen amb la que estava realitzada) [pH, pO2 (mmHg), PCO2 (mmHg), HCO3 (mEq/L) i Sat O2 (%)].

#### **5.2.4. Dades microbiològiques**

Esput convencional: Al moment de l'agudització, tant a nivell hospitalari com ambulatori, es va realitzar la recollida de l'esput de manera convencional en aquells pacients amb expectoració espontània, previ a l'inici de tractament antibiòtic. De tots els esputs recollits, únicament és van registrar els que complien criteris de qualitat amb el gram de l'esput amb (<10 cèl·lules epitelials i > 25 leucòcits polimorfonuclears). Els esputs es cultivaven i analitzaven segons pràctica clínica habitual en el Laboratori de Microbiologia de l'Hospital de Mataró. En el cas dels pacients del CAP de Vilassar de Dalt, l'esput s'analitzava al laboratori de microbiologia de l'Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona.

La realització d'hemocultius perifèrics era en funció de la pràctica clínica habitual, i registrant posteriorment el microorganisme aïllat.

Igualment, segons pràctica clínica habitual, es realitzava frotis naso-faringi per a la realització de la PCR de virus de la grip (A, B) i antigenúria per a pneumococ i legionel·la. Les variables de l'estudi, recollides en el moment de l'agudització, van incloure la realització d'un qüestionari clínic (els principals factors/ítems a recollir es detallen a continuació), determinació analítica, i si l'episodi ho requeria, radiografia de tòrax antero-posterior i perfil, cultiu d'esput, hemocultius, antigenúria, gasometria arterial i frotis per PCR de grip.

#### **5.2.5. Dades immunològiques**

Les mostres de sang es van obtenir de tots els pacients en el moment de la visita per l'agudització. A cada pacient seleccionat se li va realitzar una nova determinació analítica als 6 mesos (mínim) posteriors a l'agudització, sempre hi quan estiguessin en fase estable, i sense haver rebut tractament amb antibiòtic i/o corticoides orals durant el mes previ.

Als controls també se'ls va realitzar analítica sanguínia al moment de l'entrevista clínica i posteriorment als 6 mesos, també en fase d'estabilitat clínica.

Les mostres sanguínies recollides en els centres ambulatoris i s'enviaran per missat-

geria al laboratori de l'Hospital de Mataró on es congelaran a  $-80^{\circ}\text{C}$  pel posterior anàlisi. Es van mesurar els nivells de les immunoglobulines amb l'analitzador Optilite (Binding Site) mitjançant la tècnica de turbidimetria i les subclasses de la IgG amb l'analitzador Cobas 701, per immunoturbidimetria.

Es van determinar els següents punts de tall:

IgM 40 mmg/dl, IgA 70 mmg/dl, IgG 700 mmg/dl, IgG1 405 mmg/dl, IgG2 169 mmg/dl, IgG3 11 mmg/dl, IgG4 3 mmg/dl.

Segons nivells de referència, la hipogammaglobulinèmia (HGG) es va determinar com a valors de IgG  $< 700$  mmg/dl. La definició de hipogammaglobulinèmia ve determinada per una quantificació de IgG total en fase estable, però en el nostre treball, no podem parlar de pacients amb HGG ja que el reclutament i la valoració dels nivells de IgG es realitza en fase d'agudització clínica, tot i que utilitzarem el mateix punt de tall.

### **5.3. Anàlisi estadística**

Per a l'estudi dels factors de risc del fenotip exacerbador es compararan els pacients considerats exacerbadors (casos: dos o més aguditzacions en l'últim any) amb els pacients considerats no exacerbadors (controls: com a màxim una agudització en l'últim any). En els pacients amb més d'un episodi s'utilitzaran les dades del primer episodi. S'estimarà l'efecte (OR) cru i ajustat de cada un dels factors de risc del fenotip exacerbador mitjançant regressió logística bivariada i multivariada.

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

L'anàlisi estadística va consistir en una anàlisi descriptiva inicial dels paràmetres basals i els de fase de seguiment. Les variables quantitatives es van expressar amb la mitjana, i desviació estàndard (DE). Les variables categòriques van ser expressades com a freqüència i percentatge.

Les comparacions entre grups (casos i controls) es van realitzar mitjançant el Test de Chi-quadrat per les variables categòriques, comparant proporcions i el Test de t-student o U de Mann-Whitney per la comparació de variables contínues, comparant mitjanes o medianes, segons si segueixen o no una distribució Normal, respectivament.



# **6. RESULTATS**



## 6.1. Descriptiu reclutament

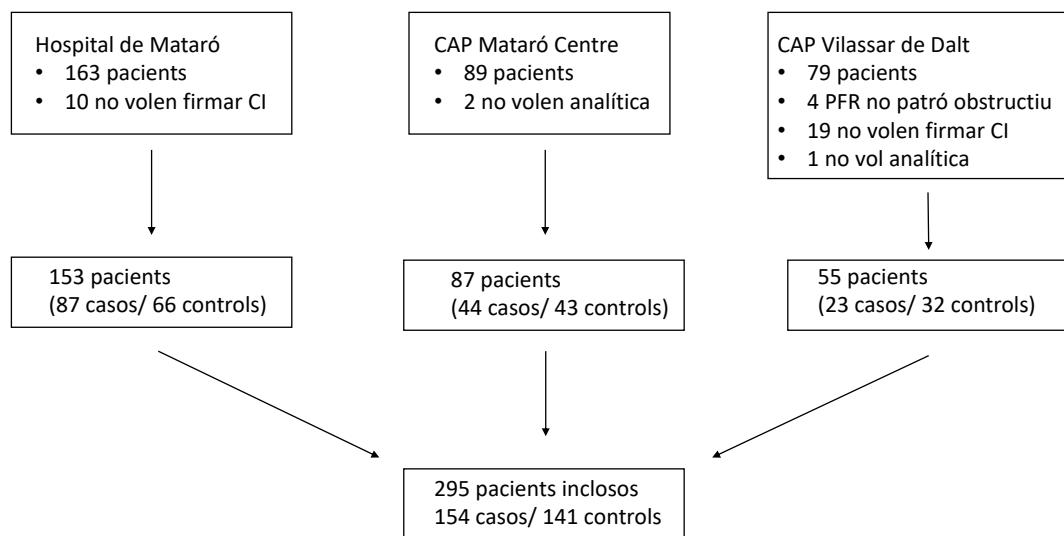
Des de l'octubre de 2016 fins al març de 2019 es van seleccionar 340 pacients identificats com a MPOC seguint els criteris esmentats, amb espirometria realitzada prèviament amb patró obstructiu a la prova broncodilatadora i clínica d'agudització, o bé amb agudització i alta sospita de MPOC però sense espirometria realitzada.

De l'Hospital de Mataró se'n van seleccionar 163 casos dels quals 10 no es van incloure per no signar consentiment informat, sent finalment 153 pacients. Del CAP de Vilassar de Dalt es van reclutar 79, 19 dels quals no van signar consentiment informat, 1 pacient no es va voler realitzar analítica, i a 4 pacients sense espirometria inicial però amb sospita clínica per criteris de bronquitis crònica i tabaquisme acumulat, al realitzar la espirometria posterior en fase estable, aquesta no era compatible amb patró obstructiu a la broncodilatació (per tant sense diagnòstic funcional de MPOC), pel que també van ser exclosos. Es van incloure 55 pacients en total. Finalment, del CAP de Mataró Centre se'n seleccionaren 89, sent 2 els que es van excloure per no firmar consentiment informat, 87 reclutats als final. Tot i la informació detallada al reclutament per part de l'equip investigador als pacients, el principal motiu comú per a no voler participar, va ser no signar consentiment informat, al no voler fer-se analítica o la percepció d'incloure's a un assaig clínic. A la figura 25 s'il·lustra la mostra inicial segons centre sanitari reclutador i el nombre final de pacients inclosos.

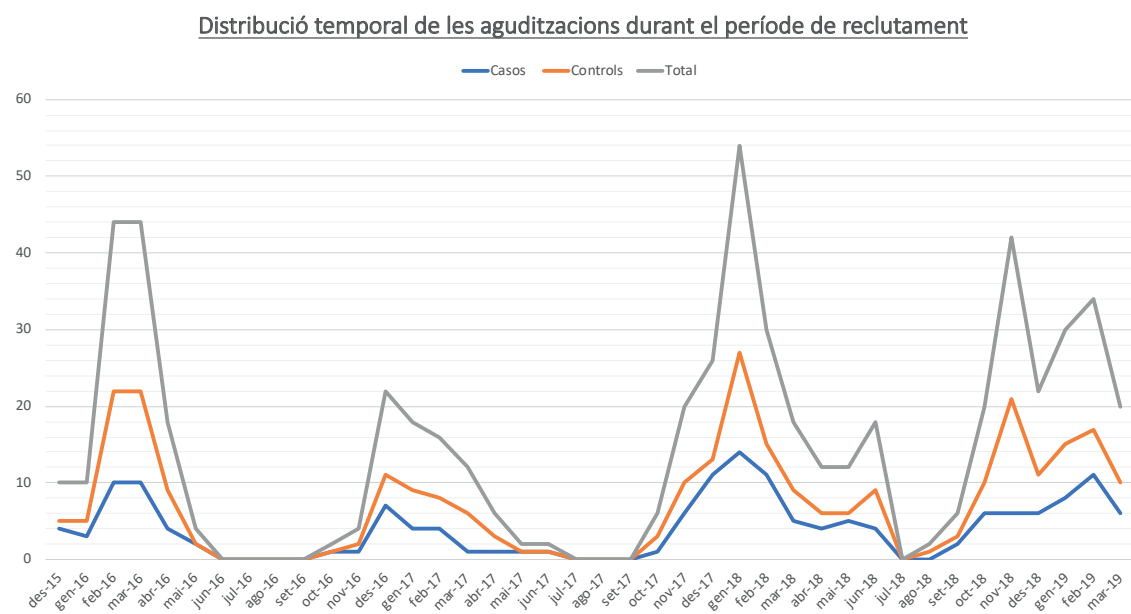
No es va excloure cap pacient per comorbiditat pulmonar o extra-pulmonar, ja que la simptomatologia de l'agudització va ser ben identificada per cada membre de l'equip investigador als centres sanitaris corresponents.

Finalment, es van poder incloure a l'estudi 295 pacients, sent 154 casos i 141 controls. Donat que l'agudització de la MPOC sol presentar un predomini estacionari amb major freqüència en mesos freds, es va notar un augment de les aguditzacions en tots els àmbits, incloent els ingressos hospitalaris, en els mesos de desembre a març de cadascun dels anys inclosos en el període d'estudi (figura 26).

**Figura 25:** mostra inicial de pacients per centre i procés de selecció



**Figura 26:** registre l'estacionalitat del reclutament



### **6.1.1. Característiques dels pacients**

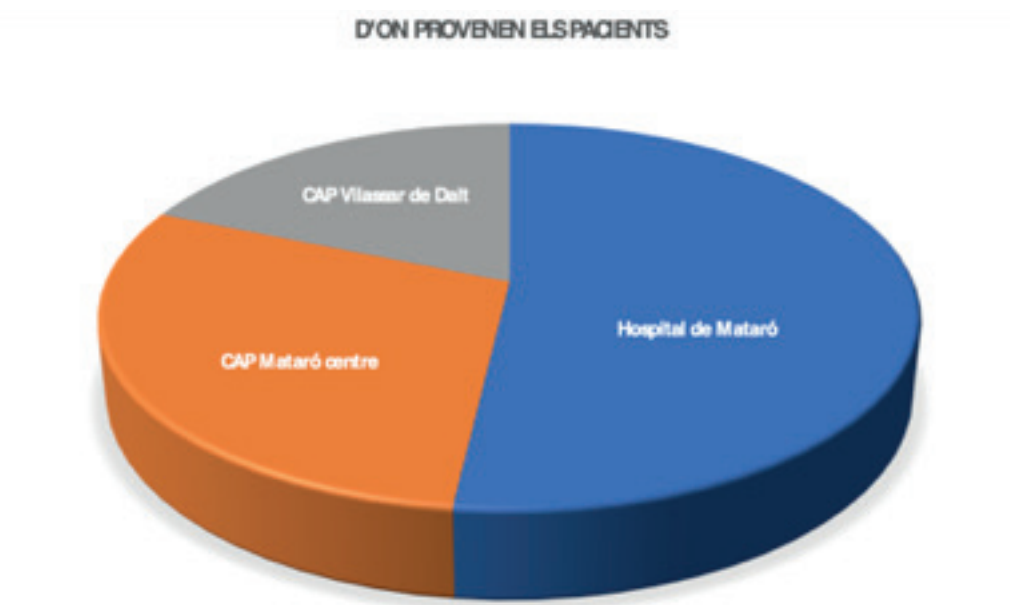
Dels 295 pacients inclosos finalment, 154 van ser catalogats com a casos (MPOC fenotip exacerbador) i 141 com a controls (MPOC fenotip no exacerbador). Del total, 153 pacients van ser inclosos procedents de l'hospital de Mataró (amb un clar predomini a

urgències hospitalàries i posterior ingrés a planta (serveis de pneumologia, medicina interna i geriatria). Aquest va ser el centre amb major inclusió de pacients (51.9%). El CAP de Mataró Centre va reclutar 87 pacients (29,5%) i, l'Àrea Bàsica de Vilassar de Dalt 55 pacients, sent 18,7%. A la taula 18 es mostra el reclutament per centre i per casos i controls, mentre la figura 27, el total de pacients per cada centre reclutador.

**Taula 18:** reclutament per centre i per casos i controls

n 295	Casos (n 154)	Controls (n 141)
Hospital de Mataró	87	66
CAP Mataró Centre	44	43
ABS Vilassar de Dalt	23	32

**Figura 27:** distribució de pacients segons el centre on es reclutaven



L'edat mitja dels pacients era de 70,85 anys en els casos i 69,6 anys en els controls amb un rang de 43-94 anys. Del total de pacients, 235 eren del sexe masculí (80%), no havent diferències entre casos (78% homes) i controls (81%). A nivell de característiques basals, destacar que el 63.9% dels pacients eren ex fumadors i el 32% fumadors actius. Fins un 35.5% dels pacients referien un consum enòlic moderat de manera habitual.



A la taula 19 es mostra les característiques demogràfiques dels pacients, separades en casos i controls, i les principals comorbiditats. (n total 295)

**Taula 19:** característiques basals dels pacients

	Casos (n 154)	Controls (n 141)	p
<b>Edat (de)</b>	70,85 (9.3)	69,6 (9.2)	0,247
<b>Homes</b>	120 (78)	114 (81)	0,53
<b>Tabac actiu</b>	38 (24.7)	48 (34)	0,07
<i>Comorbiditats</i>			
<b>Hta</b>	84 (54.4)	83 (58.9)	0,455
<b>Dislipèmia</b>	79 (51.3)	66 (46.8)	0,441
<b>Diabetis mellitus</b>	36 (23.4)	30 (21.3)	0,66
<b>Cardiopatia isquèmica</b>	29 (18.8)	16 (11.3)	0,074
<b>Insuficiència cardíaca</b>	17 (11)	12 (8.5)	0,466
<b>Fibril·lació auricular</b>	21 (13.6)	19 (13.5)	0,968
<b>Sahs</b>	23 (14.9)	15 (10.6)	0,271
<b>Neoplàsia (passada o activa)</b>	37 (24)	31 (21.9)	0,677
<b>Depressió</b>	25 (16.2)	21 (14.9)	0,751

Les dades s'expressen segons el numero i %, excepte a l'edat, que s'indica la DE (desviació estàndard).

Tots els antecedents i dades epidemiològiques nombrades a la taula prèvia, no hi va haver significació estadística en quant a diferència entre casos i controls, el que reflexa la homogeneïtat del pacients seleccionats en ambdós grups.

Tant en els casos com en els controls seleccionats, presentaven com a principals comorbiditats la HTA superior al 50% en ambdós grups, sent la més freqüent, seguida de dislipèmia, cardiopatia isquèmica, depressió i SAHS. Cal nombrar la neoplàsia, reportada tant activa com passada, amb una freqüència del 24% en els casos.

En referència a la funcionalitat i condicions de vida basals, el 95% dels pacients totals tenien una puntuació al test de Barthel de 100 (independents per a totes les activitats bàsiques de la vida diària). El 86% dels casos i el 84% dels controls presentaven un test de disfàgia negatiu (Test EAT 10 amb puntuació < 3 punts). A nivell de dades antropomètriques, més del 65% dels pacients tenien sobrepès o obesitat entès com a IMC entre 25-30 en definició de sobrepès i IMC >30 en obesitat. En quant al funcionalisme i les condicions de vida basals descrites, tampoc havia diferències estadísticament significatives entre els grups. (taula 20)

**Taula 20:** condicions de vida basals

	Total	Casos	Controls	
<b>Index de Massa Corporal (IMC)</b>				
≤25	97 (34%)	50 ( 33,6%)	47 ( 35,01%)	0,7883
25-30	95 (33,1%)	52( 35%)	43 ( 32,1%)	
≥30	86 ( 30,4%)	43 (29%)	43 ( 32%)	0,5552
≥40	7 ( 2,5%)	4 ( 2,7%)	3 (2,23%)	
<b>Puntuacio Test Barthel</b>				
<20	2 (0,44%)	2 (1,32%)	0	0,177
20-35	1 (0,35%)	1 ( 0,73%)	0	0,293
>60-99	12(5,3%)	5 (3,3%)	7 (5,11%)	0,446
100	273 (95%)	144 (95,4%)	129 (94,2%)	0,646
<b>Puntuació Test Eat (Disfàgia)</b>				
	N=283	N=149	N=143	
				0,5866
<3 (NORMAL)	240 (85%)	128 (86%)	112 (84%)	

A part del funcionalisme previ descrit, es va tenir en compte la qualitat de vida dels pacients, definit pel test Euro QoL-5D on valora la mobilitat, l'auto-cura personal, el desenvolupament de les activitats quotidianes, presència de dolor o malestar i finalment patir ansietat i/o depressió. Totes les dades obtingudes dels dos grups es detallen a la taula 21, però no hi va haver diferències entre els grups. Tot i els resultats, destacar que quasi un 30% dels pacients refereixen ansietat i/o depressió en grau moderat.

A més, la situació social dels pacients va ser reportada, destacant que únicament un 1,4% dels pacients totals estava institucionalitzat (en residència) i un 21% vivien sols al moment de l'entrevista.

**Taula 21:** factors de qualitat de vida, mobilitat, autocura i depressió basals

Qualitat de vida	Total	Casos N=150	Controles N=138	P	OR (IC95%)
Termòmetre euroqol (mitjana (de))	23,7	27,3 (31,0)	20,0 (28,0)	0,372	1,01 (0,99-1,02)
• Mobilitat					
Sense problemes	204 (70,8%)	102 (68,0%)	102 (73,9%)	0,281	1
Algun problema	83 (28,8%)	48 (32%)	35 (25,4%)		1,37 (0,82-2,30)
Allitat	1 (0,3%)	0 (0%)	1 (0,7%)		-
• Cura personal					
Sense problemes	251 (87,2%)	126 (84%)	125 (90,6%)	0,191	1
Algun problema	32 (11,1%)	20 (13,3%)	12 (8,7%)		1,65 (0,78-3,53)
Incapaç	5 (1,7%)	4 (2,7%)	1 (0,7%)		3,97 (0,44-36,0)
• Activitats quotidianes					
Sense problemes	230 (79,9%)	112 (74,7%)	118 (85,5%)	0,070	1
Algun problema	53 (18,4%)	35 (23,3%)	18 (13,0%)		2,05 (1,10-3,83)
Incapaç	5 (12,7%)	3 (2,0%)	2 (1,4%)		1,58 (0,26-9,64)
• Dolor/malestar					
Sense dolor	186 (64,8%)	99 (66,4%)	87 (63%)	0,628	1
Moderat	84 (29,3%)	43 (28,9%)	41 (29,7%)		0,92 (0,55-1,54)
Sever	17 (5,9%)	7 (4,7%)	10 (7,2%)		0,62 (0,23-1,69)
• Ansietat depressió					
No	185 (64,9%)	90 (60,8%)	95 (69,3%)	0,206	1
Moderadament	84 (29,5%)	47 (31,8%)	37 (27,0%)		1,34 (0,80-2,25)
Molt	16 (5,6%)	11 (7,4%)	5 (3,6%)		2,32 (0,78-6,95)

### **6.1.2. Ingressos previs i aguditzacions de la MPOC (AMPOC)**

Pel que fa als antecedents d'ingressos i aguditzacions presentades a l'any previ, fins un 46% dels casos havien precisat un ingrés hospitalari per agudització de la MPOC en el darrer any, mentre que únicament el 3.6% dels controls. També havia un augment dels ingressos per a qualsevol causa ens els casos (51,9%) respecte els controls amb un 9,2%, amb una diferència significativa ( $p < 0,001$ ). Un 20.4% dels casos van referir antecedents de pneumònia, i un 15.7% dels controls, sent resultats sense significació estadística. Les dades es mostren a la taula 22.

Taula 22: ingressos i aguditzacions a l'any previ

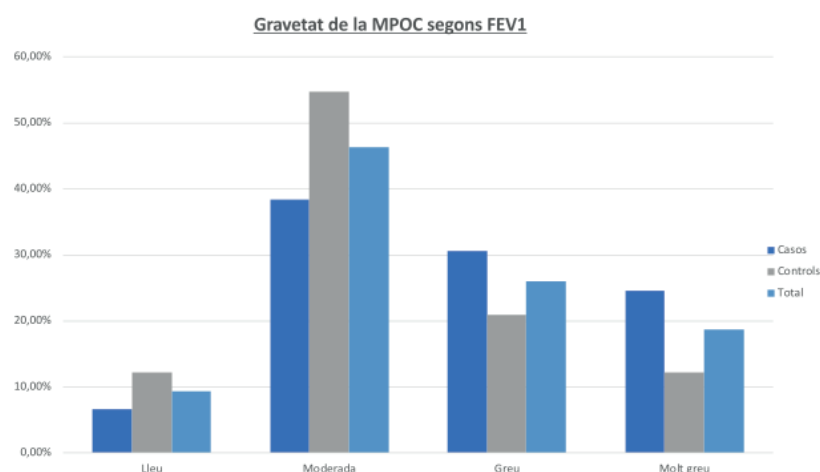
Variable	Total N=295	Exacerbador N=154	No exacerbador N=141	P	OR (IC95%)
Ingres hospital últim any mitjana (DE)	93 (31,5%)	80 (51,9%)	13 (9,2%)	<0,001	10,6 (5,54-20,4)
Ingrés agudització MPOC última any mitjana (DE)	76 (25,9%)	71(46,1%)	5 (3,6%)	<0,001	23,1 (8,96-59,5)
>1 infecció últim any Mitjana (DE)	146 (50%)	139 (91,4%)	7 (5%)	<0,001	203,1 (78,6-524,8)
Antecedents pneumònia Nº pneumònia Mitjana (DE)	53 (18,2%)	31 (20,4%)	22 (15,7%)	0,300	1,37 (0,75-2,51)

DE: desviación estándar

### 6.1.3. Gravetat de la MPOC per espirometria

Pel que fa a criteris espiromètrics per a classificar la gravetat de la MPOC, segons la guia GOLD, el 9.3% eren gravetat lleu (FEV1>80%) (6.6% casos i 12.2% controls), 46.2% moderats (FEV1 50-80%) (38.4% casos i 54.7% controls), 25.95% severos (30-50%) (30.5% casos i 20.9% controls) i 18.6% molt severos (<30%) (24.5% casos i 12.2% controls) (figura 28). Per tant, quasi el 45% dels pacients tenen un FEV1 basal menor del 50% previ a l'agudització, el que indica la gravetat de la malaltia en situació habitual estable.

Figura 28: gravetat de la MPOC segons FEV1

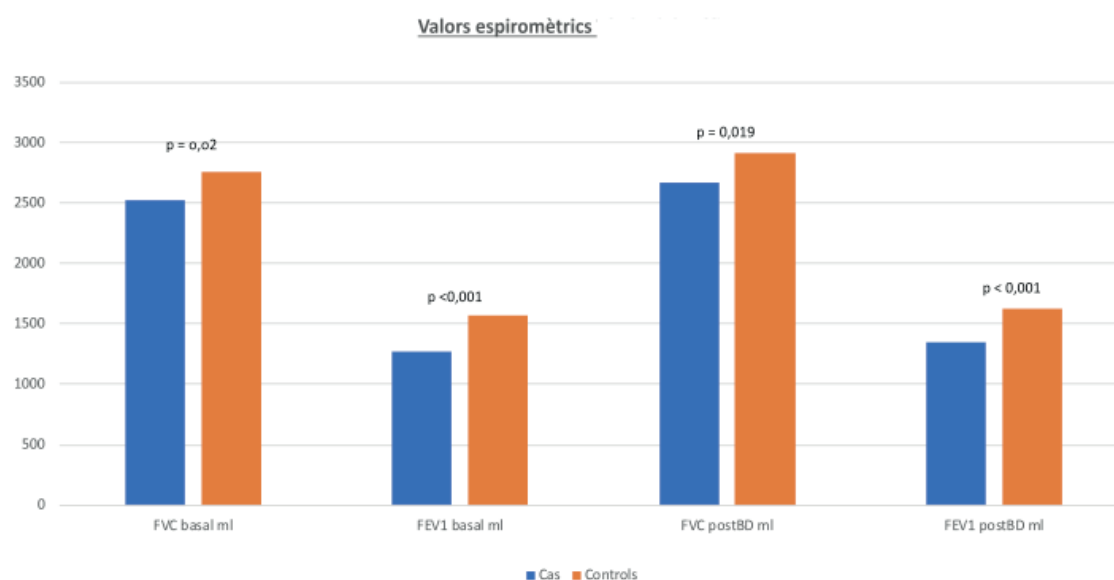


Quan es detallen els valors mitjos tant en casos com en controls (taula 23, figura 29), veiem que els casos presenten un FVC basal de 2520 ml (68,6% del valor teòric) que incrementa a 2660ml en la post broncodilatació (72,5%), el FEV1 basal és de 1270ml (47,6%), passant a 1350ml (50%) en la prova PBD. La relació FEV1/FVC és de 50,99 basal i 50,54 post broncodilatació. En referència als controls, la FVC basal és de 2770ml (73,6% del teòric) sent de 2920ml (75,9%) posterior, el FEV1 és de 1570ml (55%) basal i 1630ml (57,7%) en la broncodilatació amb una relació basal FEV1/FVC 54,54 i 55,47 posterior. Es mostra una diferència estadísticament significativa entre els grups, tant en FVC com FEV1, en valor absolut i en percentatge.

**Taula 23:** valors espiromètrics entre casos i controls

	Casos	Controls	p
<b>FVC BASAL ml (148)</b>	2,520 (0,865)	2,770 (0,846)	0,02
<b>FVC BASAL % (148)</b>	68,6% (18,82)	73,6% (17,83)	0,028
<b>FVC POST-BD ml (141)</b>	2,660 (0,892)	2,920 (0,854)	0,019
<b>FVC POST-BD % (133)</b>	72,5% (20,44)	75,9% (18,25)	0,18
<b>FEV1 BASAL ml (148)</b>	1270 (0,564)	1570 (0,662)	<0,001
<b>FEV1 BASAL % (148)</b>	47,6% (17,11)	55% (17,25)	<0,001
<b>FEV1 POST-BD ml (141)</b>	1350 (0,604)	1630 (0,607)	<0,001
<b>FEV1 POST-BD % (133)</b>	50% (18,53)	57,7% (18,05)	0,001

**Figura 29:** valors espiromètrics per casos i controls



Un dels ítems més importants per la clínica i la valoració integral del pacient MPOC, és la determinació del grau de dispnea basal que presenten (taula 24). Dels pacients seleccionats, >50% dels casos i >30% dels controls presenten dispnea basal grau II de la mMRC (47,1% vs 25,9%; p <0,001), considerat aquest valor com a inici de dispnea patològica. Únicament un 2% del total dels pacients presenten dispnea de petits esforços o grau IV de la mMRC.

**Taula 24:** valoració de la dispnea

Variable	Total N=295	Casos N=154	Controls N=139	p	OR (IC95%)
<b>DISPNEA BASAL</b>					
<b>Gran esforç</b>	57 (19,5%)	19 (12,4%)	38 (27,3%)	0,001	0,25 (0,04-1,49)
<b>Pujades</b>	97 (33,2%)	41 (26,8%)	56 (40,3%)	0,013	0,37 (0,06-2,09)
<b>Als 100 m</b>	108 (37%)	72 (47,1%)	36 (25,9%)	<0,001	1,00 (0,18-5,72)
<b>Al caminar</b>	24 (8,2%)	17 (11,1%)	7 (5%)	0,06	1,21 (0,18-8,22)
<b>Higiene</b>	6 (2,1%)	4 (2,6%)	2 (1,4%)	0,48	1
<b>GRAVETAT</b>					
<b>Lleu</b>	27 (9,3%)	10 (6,6%)	17 (12,2%)	0,09	1
<b>Moderada</b>	134 (46,2%)	58 (38,4%)	76 (54,7%)	0,0035	1,30 (0,55-3,04)
<b>Greu</b>	75 (25,9%)	46 (30,5%)	29 (20,9%)	0,077	2,70 (1,09-9,76)
<b>Molt greu</b>	24 (18,6%)	37 (24,5%)	17 (12,2%)	0,0093	3,70 (1,40-3,76)

Pel que fa al fenotip de la MPOC reportat, un 76% dels casos es definien com aguditzadors, sent un 8% fenotip emfisematós. Dels controls, destaca el fenotip bronquitis crònica no aguditzador en un 55.3%.

Malgrat no estaven definits com a fenotip pròpiament, 59 casos (38.3%) tenien presència d'emfisema a TAC tòrax (reportat a la història clínica) i 38 (24.7%) mostrava la presència de bronquièctasis. En els controls, l'emfisema es trobava en 45 pacients (32.8%) i bronquièctasis en 33 (24.4%).

El diagnòstic de MPOC en els casos era reportat 7.64 anys previ a l'agudització a diferència que en els controls, que era de 5.74 anys (p 0,008) (taula 25).

**Taula 25:** fenotip de l'MPOC i anys des del diagnòstic.

Fenotip	Casos 154	Controls 141	Total 295		
<b>Agudizador</b>	117 (76%)	3 (2,1%)	120 (40,7%)	<0,001	1
<b>Bronquitis cronica</b>	13 (8,4%)	78 (55,3%)	91 (30,8%)	<0,001	0,004 (0,001-0,015)
<b>Enfisema</b>	12 (7,8%)	43 (12,1%)	29 (9,8%)	<0,001	0,007 (0,002-0,027)
<b>Mixto asma/EPOC</b>	12 (7,8%)	17 (12,1%)	29 (9,8%)	0,219	0,018 (0,005-0,071)
<b>Anys diagnòstic MPOC</b>	7,64 (6,3)	5,74 (4,13)		0,008	1,08 (1,03-1,14)

#### **6.1.4. Tractament de la MPOC basalment**

Pel que fa al tractament broncodilatador que el pacients rebien prèviament en fase estable, els beta adrenèrgics inhalats els realitzava el 72.2% dels pacients (78.7% casos i 64.3% controls), els anticolinèrgics inhalats un 72.2% (83.7% casos i 58.2% controls), els corticoides inhalats un 60% (69.7% casos i 47.8% controls). Tots els tractament inhalats descrits eren més utilitzats en els casos amb diferències estadísticament significatives, en comparació amb els controls.

Respecte al tractament corticoides sistèmics previ a l'agudització, un 4.3% dels casos i 4.5% dels controls en realitzava. Feien tractament amb antibioticoteràpia cíclica o crònica, un 14.3% dels casos (un 3.6% controls), sent una diferència significativa (p 0,004). Tots les dades detallades del tractament basal, es mostren a la taula 26.

Taula 26: tractament basal

	Casos N=140	Controls N=112	Total N=252	p	OR (IC95%)
<b>Antibiotics crònics o cíclics</b>	20 (14,3%)	4 (3,6%)	24 (9,5%)	0,004	4,50 (1,49-13,6)
<b>Beta agonistes inhalats</b>	107 (78,7%)	71 (64,3%)	179 (72,2%)	0,012	2,05 (1,17-3,60)
<b>Anticolínèrgics inhalats</b>	113 (83,7%)	64 (58,2%)	177 (72,2%)	<0,001	3,69 (2,04-6,68)
<b>Corticoides inhalats</b>	99 (69,7%)	54 (47,8%)	153 (60%)	<0,001	2,52 (1,50-4,21)
<b>Corticoides sistèmics</b>	6 (4,3%)	5 (4,5%)	11 (4,4%)	0,955	0,97 (0,29-3,25)
<b>Mucolítics</b>	13 (9,2%)	4 (3,6%)	17 (6,7%)	0,075	2,74 (0,87-8,66)

Respecte a la oxigenoteràpia crònica domiciliària (OCD), un 27.9% dels casos la precisaven al moment de l'agudització i un 12.2% dels controls, sent una diferència estadísticament significativa (p 0,001). En quant a la ventilació mecànica no invasiva domiciliària, ja sigui BIPAP o CPAP, indicada en 16.2% dels casos i 10.1% dels controls. (taula 27)

Taula 27: registre de OCD i VMNI domiciliària

	Total N 293	Casos N 154	Controls N 139	p	OR (IC95%)
<b>Oxigenoteràpia</b>	60/293 (20,5%)	43 (27,9%)	17 (12,2%)	0,001	2,78 (1,50-5,16)
<b>CPAP/BIPAP</b>	39/293 (13,3%)	25 (16,2%)	14 (10,1%)	0,121	1,73 (0,86-3,48)

Respecte a la profilaxis vacunal, del total de pacients, un 61% dels pacients havien estat vacunats en el període vacunal per la grip (61.2% casos i 60.8% controls); un 58.3% (59.1% casos i 57.4% controls) referien la vacunació pneumocòccica amb la vacuna polisacàrida 23 valent en els 5 anys previs a la seva selecció per l'estudi. Únicament 7 pacients (2.4%) van referir vacunació amb la pneumocòccica 13 valent.



### 6.1.5. Clínica i tractament de la AMPOC

Al moment de l'agudització, tant en els casos com en els controls que referien una agudització, es recollia les característiques clíniques que presentaven. La clínica d'infecció de vies altes (IRVA), definida com a esternuts, llagimeig, congestió nasal, es reportava en un 16% dels pacients. En quan a la infecció respiratòria de vies baixes (IRVB), aquesta es va reportar en el 98,7% dels casos respecte el 75% dels controls. Els signes descrits d'infecció respiratòria com la presència d'augment de la tos es presentava en un 98,7% dels casos (81,7% controls), augment de l'expectoració un 96,7% dels casos (79% controls), augment de la purulència de l'esput un 84,2% casos (64,6% controls) i febre en un 28% casos i 32,9% controls. A excepció de la presència de febre, en tots els altres signes clínics, hi havia diferències significatives entre casos i controls, essent en els casos més rellevants. La prescripció d'antibiòtic i/o corticoides per aquest episodi també es varen reportar, sent els antibiòtics significativament més utilitzats en els casos (93,3% vs 70% en els controls;  $p < 0.001$ ), no sent així amb els corticoides (taula 28). Cal destacar que els antibiòtics més utilitzats per al tractament de les aguditzacions, recollides al qüestionari, eren en primer lloc la levofloxací, tant oral com endovenosa en 92 pacients i posteriorment l'amoxicilina-clavulànic en 43 pacients. Altres quinolones, macròlids o cefalosporines estaven descrites en molt menor presència.

**Taula 28:** clínica inicial i tractament prescrit

	<b>Total N=232</b>	<b>Casos N=150</b>	<b>Controls N=82</b>	<b>p</b>	<b>OR (IC95%)</b>
<b>Infecció respiratòria alta</b>	38 (16%)	31 (21%)	7 (8%)	0.012	2,94 (1,23-7,01)
<b>Infecció respiratòria baixa</b>	215 (92%)	151 (98,7%)	64 (75,3%)	<0.001	24,8 (5,64-108,8)
<b>Tos</b>	212 (90,5%)	150 (98,7%)	67 (81,7%)	<0.001	16,8 (3,73-75,5)
<b>Expectoració</b>	212 (77,4%)	147 (96,7%)	65 (79,3%)	<0.001	7,69 (2,72-21,7)
<b>Purulència expectoració</b>	181 (77,4%)	128 (84,2%)	53 (64,6%)	0.001	2,92 (1,56-5,47)
<b>Febre</b>	69 (29,7%)	42 (28%)	27 (32,9%)	0.43	0,79 (0,44-1,42)
<b>Antibiòtics</b>	195 (85,2%)	139 (93,3%)	56 (70%)	<0.001	5,95 (2,68-13,3)
<b>Corticoides</b>	177 (77,3%)	115 (77,7%)	62 (76,5%)	0.84	1,07 (0,56-2,03)

Donat que la majoria dels tractament indicats per la patologia respiratòria son tractament inhalats, es va realitzar el qüestionari TAI a 251 dels 295 pacients reclutats (85%). Tal com s'ha comentat, el qüestionari TAI identifica 3 tipus d'incompliment en la presa del tractament inhalat: incompliment erràtic, incompliment deliberat i l'incompliment inconscient. Dels 251 pacients, 118 (47%) presentaven incompliment erràtic, 48 (19,1%) incompliment deliberat i finalment, 46 (18,3%) incompliment inconscient, incloent en aquest darrer grup els pacient amb mal ús del dispositiu, anomenats "errors crítics" sent 33 dels 46 pacients.

## 6.2. Exploracions complementàries a l'AMPOC

Del total de pacients inclosos a l'estudi, a 193 (65,4%) se'ls va realitzar radiografia de tòrax al moment de l'agudització, segons pràctica mèdica habitual, ja sigui a nivell hospitalari o ambulatori. De tots ells, a 177 (91,7%) es va considerar radiografia patològica, sent la troballa més freqüent el considerat "canvis crònics", amb augment de la trama broncovascular i signes radiològics de MPOC en 120 dels pacients (68%). La hiperinsuflació va ser l'altre troballa més descrita, definida per la presència patològica d'aire retroesternal i retrocardíac, aplanament diafragmàtic i augment de la distància entre costelles en la visió antero-posterior. Aquesta es va descriure en 73 pacients (41% del total de pacients amb radiografia patològica).

A nivell analític, es va realitzar gasometria arterial a 124 pacients (76 casos i 48 controls), tots ells seleccions a l'hospital de Mataró. De forma significativa, els pacients MPOC no exacerbadors, presenten major hipoxèmia i menor saturació d'oxigen en fase aguda, ambdós valors amb diferències estadísticament significatives en comparació amb el grup MPOC exacerbadors. Tots els valors referits a la taula 29.

**Taula 29:** valors gasomètrics

	Casos (N 76)	Controls (N 48)	p
<b>pH</b>	7,35 (0,31)	7,44 (0,25)	0,14
<b>paCO2</b>	45,02 (13)	43,3 (15,1)	0,5
<b>PAO2</b>	67,6 (23,7)	57,18 (12,62)	0,001
<b>hco3-</b>	28,6 (11,4)	27,1 (6,4)	0,7
<b>SAT O2</b>	90,7 (8,2)	87,67 (10)	0,004

A més, a la visita d'inclusió de l'agudització es realitzava analítica sanguínia completa amb hemograma, bioquímica, determinació de paràmetres inflamatoris com la proteïna C reactiva. Totes les dades aparellades per casos i controls es mostren a la següent taula 30, i no es va observar diferències entre cadascun dels grups. També es va determinar els valors dels proteïnograma, valors de proteïnes totals, albúmina i gammaglobulines, tant en percentatge com valor absolut. Destaca la presència d'un menor nivell de proteïnes totals en els casos, amb una p 0,011. La resta de valors, mostrats a la taula 31, no van obtenir significació estadística.

**Taula 30:** valors de l'analítica al moment de la inclusió (casos i controls)

	<b>Casos (N 143)</b>	<b>Controls (N 132)</b>	<b>p</b>
<b>Hematòcrit</b>	40,7 (5,21)	40,7 (5,21)	0,353
<b>Hemoglobina</b>	13,07 (2,21)	13,07 (2,21)	0,419
<b>Leucòcits</b>	10,686 (4,146)	10,686 (4,146)	0,174
<b>Polimorfonuclears</b>	6,847 (3,965)	6,847 (3,965)	0,332
<b>Limfòcits</b>	2,201 (4,851)	2,201 (4,851)	0,132
<b>Eosinòfils</b>	0,1236 (0,2185)	0,1236 (0,2185)	0,566
<b>Glucosa</b>	125,63 (55,187)	125,63 (55,187)	0,226
<b>Creatinina</b>	0,92 (0,29)	0,92 (0,29)	0,219
<b>Urea</b>	51,29 (25,39)	51,29 (25,39)	0,848
<b>Creatinin kinasa</b>	51,85 (46,95)	51,85 (46,95)	0,728
<b>Proteïna C reactiva</b>	2,91 (46,95)	2,91 (46,95)	0,994
<b>ALT</b>	37,20 (2,72)	37,20 (2,72)	0,083
<b>Sodi</b>	139,45 (6,28)	139,45 (6,28)	0,717
<b>Potassi</b>	4,53 (0,67)	4,53 (0,67)	0,558
<b>Vitamina D</b>	18,28 (15,67)	18,28 (15,67)	0,557

**Taula 31:** valors del proteïnograma

	<b>Cas (141)</b>	<b>Control (N 132)</b>	<b>p</b>
<b>Proteïnes totals</b>	6,78 (4,97)	7,07 (5,79)	0,010
<b>Albumina</b>	3,65 (0,625)	3,70 (0,48)	0,443
<b>Gammaglobulines mg/dl</b>	1,036 (1,52)	1,053 (1,03)	0,352
<b>Gammaglobulines %</b>	14,35 (10,86)	16,48 (18,42)	0,126

### 6.2.1. Estudi de les Ig al moment de l'AMPOC

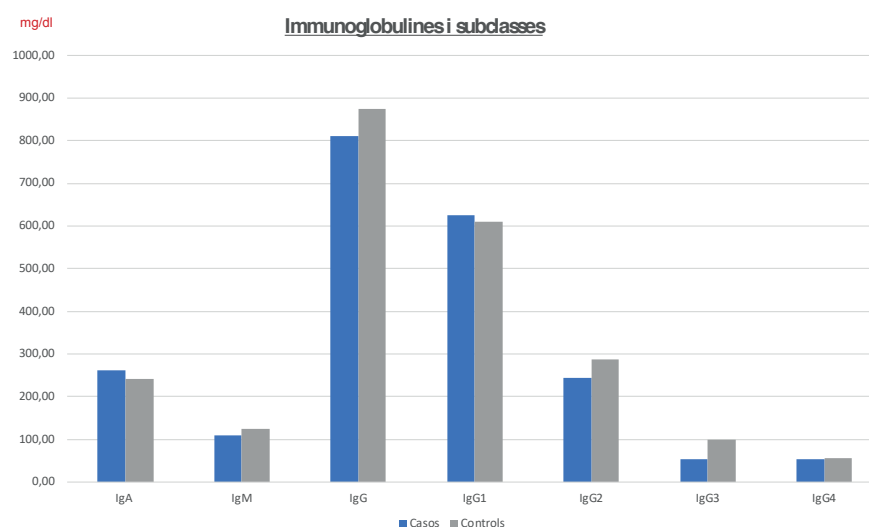
A la visita de l'agudització també es va determinar valors, en l'anàlisi sanguínia, de les immunoglobulines i les subclasses de la IgG tant en els casos com en controls, descrivint-se a continuació les mitjanes amb la DE (*Desviació Estàndard*). S'observa una diferència en la IgG total al límit de la significació estadística (811,5 vs 875,1; p 0,051) i en IgG2, sent aquí si significatiu (244,3 vs 287,4; p 0,041). En les 2 determinacions de les Ig hi ha menor nivell en els casos respecte els controls (taula 32, figura 30).

També es va analitzar els nivells de les immunoglobulines i les seves subclasses, quan hi havia dèficit respecte els valors de referència del laboratori d'on s'anализaven (taula 33). En aquesta anàlisi, també s'evidencia com els valors de IgG totals mostren un major dèficit en els casos, sent estadísticament significatiu (38,8% vs 22,5%; p 0,004). En les subclasses IgG1 i IgG2 també hi ha un major dèficit en els casos tot i que no resulta significatiu (figura 31).

Taula 32: determinació de Ig segons casos i controls

(mg/dl)	Casos	Controls	p
IgA	262.7 (165.9)	240.8 (121.9)	0,647
IgM	109.7 (133.6)	126.1 (259.5)	0,382
IgG	811.5 (267.9)	875.1 (262.3)	0,051
IgG1	626.6 (518.8)	611 (193.3)	0,250
IgG2	244.3 (112)	287.4 (151.2)	0,041
IgG3	52.9 (32.9)	56,76 (48,48)	0,463
IgG4	54.3 (61.5)	57.2 (69.5)	0,674

Figura 30: immunoglobulines i subclasses



**Taula 33:** nivells de Ig amb dèficit segons nivells de laboratori

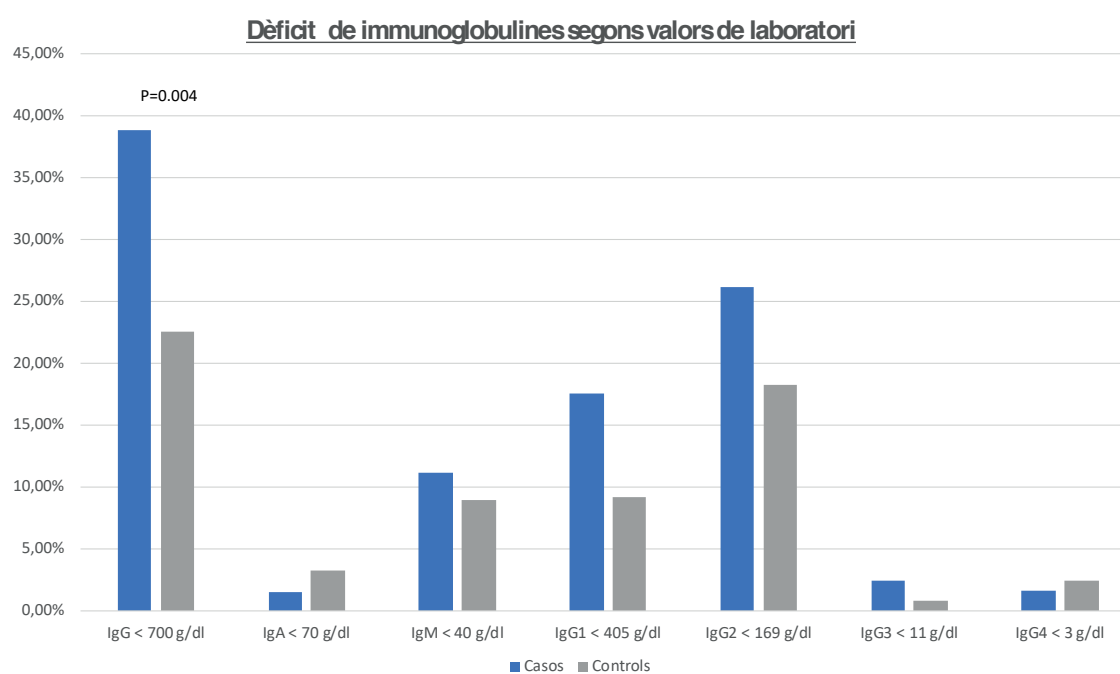
	Total (n 281)	Casos (n 139)	Controls (n 142)	p
<b>IgG &lt; 700 mg/dl</b>	83 (28,5%)	54/139 (38,8%)	29/129 (22,5%)	<b>0.004</b>
<b>IgA &lt; 70 mg/dl</b>	6 (2,13%)	2/135 (1,5%)	4/123 (3,3%)	0,346
<b>IgM &lt; 40 mg/dl</b>	26 (9,25%)	15/134 (11,2%)	11/122 (9,0%)	0,565

	Total 246	Casos 126	Controls 120	p
<b>IgG1 &lt; 405 mg/dl</b>	33 (13,4%)	22 (17,5%)	11 (9,2%)	<b>0,060</b>
<b>IgG2 &lt; 169 mg/dl</b>	55 (22,35%)	33 (26,2%)	22 (18,3%)	<b>0,139</b>
<b>IgG3 &lt; 11 mg/dl</b>	4 (1,6%)	3 (2,4%)	1 (0,8%)	0,337
<b>IgG4 &lt; 3 mg/dl</b>	5 (2%)	2 (1,6%)	3 (2,5%)	0,618

El valor de cada immunoglobulina total, és el nombre de pacients amb dèficit respecte el total de pacients (281) i el percentatge corresponent. Els valors indicats a cada immunoglobulina o subclasse de IgG en la graella de casos o controls, indica el valor de pacients amb dèficit, i el % és en relació al total de casos o controls, respectivament.

**Figura 31:** dèficit de Ig's i subclasses segons valors de referència



## **6.2.2. Presència d'hipogammaglobulinèmia basal en relació ICS/Cs respecte casos/controls**

Amb l'objectiu d'analitzar si el tractament amb corticoides condiciona la hipogammaglobulinèmia, es va analitzar, dins el tractament farmacològic dels pacients, aquells que reben tractament actiu amb corticoides inhalats i els que reben corticoides sistèmics, els quals presenten un dèficit d'immunoglobulines, si hi ha diferències en quant a casos i controls.

### **6.2.2.1. Segons ICS**

Del total de pacients, 153 reben corticoides inhalats (ICS), sent el 51,86%, dels quals el 64,7% són casos i el 35,3% controls. Del total, es disposa de determinació d'immunoglobulines en 140 pacients. En cada determinació d'Ig, s'analitza si dels pacients amb dèficits hi ha diferències entre els casos i els controls que puguin venir determinades per la presa de ICS. Per tant, a nivell de IgG total, 51 presenten dèficit (36,4%), sent 15 controls i 36 casos (70,6%) sense haver significació estadística. 2 pacients que rebessin ICS presentaven dèficit de IgA, un cas i un control, tampoc sense diferència estadística. Igualment passava amb la IgM, 15 pacients reportats amb dèficits, sent 4 controls i 11 casos, amb una p de 0,410. Totes les subclasses de la IgG analitzades, es mostren a la taula 34, però tampoc cap d'elles aportava significació estadística respecte casos i controls en quant al dèficit i la presa de ICS.

**Taula 34:** dèficit de nivells de Ig segons casos i controls en pacients amb ICS

	<b>Cas</b>	<b>Control</b>	<b>p</b>
<b>IgG</b>	36	15	0.203
<b>IgA</b>	1	1	1
<b>IgM</b>	11	4	0.410
<b>IgG1</b>	12	6	0.614
<b>IgG2</b>	21	12	0.684
<b>IgG3</b>	2	0	0.517
<b>IgG4</b>	1	2	0.564

### **6.2.2.2. Segons Cs**

Igualment també, es mira si els pacients que rebessin prèviament corticoides sistèmics (no en l'agudització) presentaven dèficits de Ig que condicionés ser cas/control i per tant, major presència d'aguditzacions. En aquest cas, únicament 11 pacients reportaven re-

bre Cs prèviament, el 3,72% del total, sent 6 casos i 5 controls. Quan analitzem en cada Ig, els pacients amb dèficits i estratifiquem en cas o control, es mostra que 5 presenten dèficit de IgG total ( 3 casos i 2 controls), sense significació estadística. 2 pacients amb dèficit de IgM, els 2 sent casos, amb una p de 0.455, i a nivell de subclasses, únicament es mostra dèficit en la IgG1 i IgG2, tampoc sense diferències estadísticament significatives. La resta de subclasses de IgG i la IgA, no mostraven pacients amb dèficit. Els valors complets es mostren a la taula 35.

**Taula 35:** dèficit de nivells de Ig segons casos i controls en pacients amb Cs

	Exacerbador	No exacerbador	p
<b>IgG</b>	3	2	1
<b>IgA</b>	0	0	-
<b>IgM</b>	2	0	0,455
<b>IgG1</b>	1	0	1
<b>IgG2</b>	2	2	1
<b>IgG3</b>	0	0	-
<b>IgG4</b>	0	0	-

Per tant, en la nostre cohort de pacients, el tractament previ amb corticoides, tant inhalats com sistèmics, no mostra diferències a l'hora de generar major dèficit de Ig que pugui condicionar major presència d'aguditzacions vist en major presència de casos respecte controls

### **6.2.2.3. Comparativa de pacients amb i sense hipogammaglobulièmia o dèficit de IgG.**

Segons si presentaven o no valors de IgG menors de 700 mg/dl al moment de l'agudització, s'han comparat les característiques basals entre els dos grups i per veure si aquest menor valor descrit condicionava major presència d'ingressos hospitalaris en l'agudització o alguna diferència significativa o predictiva.

S'ha determinat un total de 83 pacients amb nivell IgG <700 mg/dl. Aquests pacients presenten una edat mitjana de 72,68 anys (DE 8,31), amb clar predomini d'homes amb 71,08%. Respecte al funcionalisme pulmonar valorat amb el FEV1 en la maniobra post-broncodilatadora, presenten un valor de 1362ml (DE 705) que resulta un 49,57% (20,54).

Destaca la major presència de casos en pacients amb nivell baixos de IgG amb una diferència estadísticament significativa (63,9% casos vs 45,9% controls p 0.0067)

Respecte als pacients amb nivells d'IgG superiors a 700 mg/dl, no hi ha diferència respecte a l'edat mitja, però sí major prevalença de dones en el grup amb  $\leq 700$  mg/dl.

Respecte a les dades espiromètriques, tant en valor absolut del FEV1 en la post broncodilatadora com en percentatge, els valors en el grup sense dèficit són superiors, sent ambdós estadísticament significatius. En aquesta mateixa línia comparativa, s'ha mirat el nivell de dispnea basal reportat segons l'escala mMRC i també el grau de severitat de la MPOC amb diagnòstic previ segons el FEV1 i classificat segons la GOLD en gravetat lleu, moderada, sever o molt sever. Les dades completes s'expressen a la taula 36.

**Taula 36:** Característiques dels pacients segons el nivell de IgG

	$\leq 700$ mg/dl	> 700 mg/dl	p
<b>Ingressats (140)</b>	53 (63,9%)	96 (51,9%)	0.068
<b>Sexe (dones)</b>	24 (28,9)	30 (16,2)	0.017
<b>Casos</b>	53 (63,9%)	85 (45,9%)	0.0067
<b>Edat (83/185)</b>	72,68 (8,31)	71,8 (9,36)	0.46
<b>OCD</b>	29 (34,9)	29 (15,7)	<0.001
<b>FEV1 postBD ml (78/176)</b>	1362 (705)	1553 (576)	0.024
<b>FEV1 postBD % (73/171)</b>	49,57 (20,54)	55,64 (17,93)	0.021
<b>Dispnea mMRC</b>			
<b>O</b>	12 (14,5%)	36 (19,6%)	0.114
<b>I</b>	22 (26,5%)	65 (35,3%)	
<b>II</b>	34 (41,0%)	68 (37,0%)	
<b>III</b>	12 (14,5%)	12 (6,5%)	
<b>IV</b>	3 (3,6%)	3 (1,6%)	
<b>Gravetat MPOC</b>			
<b>GOLD I</b>	7 (8,6)	18 (9,89)	0.101
<b>GOLD II</b>	33 (40,7)	88 (48,4)	
<b>GOLD III</b>	19 (23,5)	50 (27,5)	
<b>GOLD IV</b>	22 (27,2)	26 (14,3)	

D: dones; h: homes En IgG, edat i FEV1 (ml i %), s'expressa la mitjana i DE (entre parèntesi).

En resta d'ítems, el nombre absolut i el percentatge (entre parèntesi).



### **6.2.3. Nivells basals de Ig segons la gravetat de la MPOC**

S'ha analitzat el nivell basal de les immunoglobulines, tant de la IgG total i les seves subclases, com IgA i IgM, aparellades segons la gravetat de la MPOC segons la guia GOLD, comparant casos i controls. A nivell de IgG total (taula 37), no es mostren diferències segons la gravetat de la MPOC (lleu, moderat, sever o molt sever), a excepció del darrer estadi, MPOC molt sever, on el valor en casos és de 665,3 mg/dl vs 883,9 mg/dl en els controls, amb una  $p$  0.016. Igual passa en quant s'analitza els nivells de IgG1 (taula 38) també estratificat per la gravetat de la MPOC entre casos i controls, l'únic que mostra diferències significatives és MPOC molt sever (casos 506,5 mg/dl vs controls 666,3 mg/dl) amb  $p$  0.023. En quant a la IgG2 (taula 39), no es mostren diferències significatives en cap estadiatge de la gravetat de la MPOC, tot i que una tendència de presentar major valors de Ig en els controls. Totes les dades comentades i la resta de l'anàlisi de subclases estudiades, IgG3 i IgG4 (taules 40 i 41 respectivament) com en les determinacions de IgA i IgM (taules 42 i 43 respectivament), es mostren a les següents taules.

**Taula 37:** IgG total segons nivell de gravetat de la MPOC entre casos i controls.

	<b>Cas</b>	<b>Control</b>	<b>p</b>
Lleu (10/15)	878,4 (263,3)	903,4 (227,0)	0.698
Moderat (51/70)	887,6 (302,3)	875,0 (262,9)	0.807
Sever (43/26)	816,5 (235,6)	858,1 (261,0)	0.454
Molt sever (31/17)	665,3 (195,3)	883,9 (315,9)	0.016

**Taula 38:** IgG1 total segons nivell de gravetat de la MPOC entre casos i controls.

	<b>Cas</b>	<b>Control</b>	<b>p</b>
Lleu (9/14)	585,2 (131,1)	581,6 (142,5)	0.801
Moderat (52/64)	620,5 (223,9)	604,3 (181,5)	0.671
Sever (36/24)	593,9 (191,4)	637,2 (182,7)	0.361
Molt sever (28/15)	506,5 (178,3)	666,3 (256,5)	0.023

**Taula 39:** IgG2 total segons nivell de gravetat de la MPOC entre casos i controls.

	<b>Cas</b>	<b>Control</b>	<b>p</b>
Lleu (7/13)	266,3 (151,7)	345,4 (222,1)	0.250
Moderat (52/64)	265,2 (114,9)	290,9 (141,1)	0.299
Sever (37/24)	234,9 (112,0)	271,5 (131,7)	0.301
Molt sever (27/17)	218,3 (92,6)	254,2 (150,6)	0.627

**Taula 40:** IgG3 total segons nivell de gravetat de la MPOC entre casos i controls.

	<b>Cas</b>	<b>Control</b>	<b>p</b>
Lleu (9/14)	46,0 (16,0)	79,6 (113,9)	0.753
Moderat (50/64)	59,1 (42,2)	59,1 (31,1)	0.312
Sever (37/25)	52,9 (29,4)	57,8 (31,4)	0.413
Molt sever (27/15)	45,2 (20,1)	54,9 (37,0)	0.723

**Taula 41:** IgG4 total segons nivell de gravetat de la MPOC entre casos i controls.

	<b>Cas</b>	<b>Control</b>	<b>p</b>
Lleu (9/14)	66,3 (97,1)	72,7 (94,1)	0.529
Moderat (50/64)	56,2 (63,8)	54,2 (60,7)	0.706
Sever (37/25)	56,0 (60,34)	51,9 (63,3)	0.791
Molt sever (26/15)	43,7 (47,4)	62,23 (93,4)	0.665

**Taula 42:** IgA total segons nivell de gravetat de la MPOC entre casos i controls.

	<b>Cas</b>	<b>Control</b>	<b>p</b>
Lleu (8/14)	215,2 (125,6)	209,1 (84,6)	0.785
Moderat (51/65)	275,3 (148,6)	235,6 (99,9)	0.088
Sever (41/26)	249,2 (151,7)	245,1 (181,4)	0.528
Molt sever (31/17)	229,7 (111,8)	290,8 (113,6)	0.032

**Taula 43:** IgM total segons nivell de gravetat de la MPOC entre casos i controls.

	Cas	Control	p
Lleu (8/14)	112,8 (60,4)	106,7 (66,5)	0.759
Moderat (51/64)	84,3 (46,4)	85,9 (50,3)	0.865
Sever (40/26)	127,3 (142,8)	120,45 (94,7)	0.783
Molt sever (31/17)	100,9 (102,9)	155,0 (194,1)	0.069

### 6.3. Anàlisi immunològic comparant pacients ingressats vs no ingressats

A part de les característiques basals dels pacients inclosos i totes les diferències reportades entre casos i controls al moment de l'agudització, es va voler analitzar les característiques demogràfiques, epidemiològiques i sobretot, analítiques, entre pacients reclutats durant (o per) l'ingrés a l'hospital i els reclutats ambulatoriament.

Van ser seleccionats durant l'ingrés 153 pacients dels 295 (51,9%) sent 87 casos i 66 controls. No hi havia diferències amb els seleccionats ambulatoriament (definitos com a no ingressats) ni en l'edat (71,53 vs 72,77; p 0,251), ni en el sexe amb un clar predomini d'homes ambdós grups (80,3% vs 78,9%; 0,768) ni a la distribució de casos i controls, tot i que en aquest darrer valor, s'observen diferències, encara que no estadísticament significatives havent-hi major nombre percentatge de casos en els ingressats (57,5% vs 46,5%; p 0,058).

Destaca que a nivell de funcionalisme respiratori, estudiat pels valors espiromètrics, hi ha valors més baixos, el que indicaria major gravetat de la MPOC dels pacients ingressats respecte dels no ingressats. Basant-nos en la FEV1 en la prova post-broncodilatadora, els FEV1 post-broncodilatació dels ingressats és de 1252ml (47,09%) reportat com a gravetat severa, mentre que en els no ingressats és de 1773ml (62,2%) sent de gravetat moderada (diferència del FEV1 post-BD ingressats/no ingressats p <0,001).

No hi ha diferències pel que fa a la ventilació mecànica a domicili, novament descrita tant en mode BIPAP com CPAP (15,7% vs 10,7%; p 0,212), però sí en la prescripció o necessitat d'oxigenoteràpia continua domiciliària, observant un clar predomini en els ingressats (35,9% vs 3,6%; p <0,001).

A nivell immunològic, el valor basal de la IgG total del pacients ingressats era de 808,92 mg/dl, mentre que ens no ingressats de 883,76 mg/dl, amb una significació estadística de p 0,022, pel que un menor nivell de IgG en l'agudització està relacionat amb major requeriment d'ingrés hospitalari.

Totes les dades descrites, es detallen a la taula 44.

**Taula 44:** característiques basals entre ingressats i no ingressats

	<b>Ingressats N=153</b>	<b>No ingressats N=142</b>	<b>p</b>
<b>Edat</b>	71,53 (8,76)	72,77 (9,7)	0,251
<b>Cas</b>	88 (57,5%)	66 (46,5%)	0,058
<b>Homes</b>	122 (80,3%)	112 (78,9%)	0,768
<b>FEV1 pre ml</b>	1190 (0,45)	1660 (0,69)	<0,001
<b>FEV1 pre %</b>	45,20 (16,0)	57,40 (16,9)	<0,001
<b>FEV1 post ml</b>	1252 (0,45)	1773 (0,67)	<0,001
<b>FEV1 post %</b>	47,09 (16,6)	62,19 (17,6)	<0,001
<b>PCR</b>	4.20 (8,1)	0,93 (3.7)	<0.001
<b>VMNI</b>	24 (15,7%)	15 (10,7%)	0.212
<b>OCD</b>	55 (35,9%)	5 (3,6%)	<0.001
<b>IgG</b>	<b>808,9 (274,1)</b>	<b>883,8 (251,9)</b>	<b>0,022</b>

Entre ( ) la n del pre/post, Mitjana (DE)

En les següents taules es pot veure la comparació del percentatge de dèficit tant de les IgG com de cadascuna de les subclasses entre el grup de pacients ingressats i no ingressats. En quant al valor de IgG total categoritzat segons els punts de tall del laboratori de referència, hi ha un major nombre de pacients ingressats amb valors de IgG  $\leq 700$  mg/dl, que de no ingressats, però sense arribar a la significació estadística (63,9% vs 51,9%; p 0,068) (taula 45).

**Taula 45:** Comparativa de IgG en ingressats vs no ingressats segons  $\leq 700$

<b>IgG</b>	<b>Ingressat (N=149)</b>	<b>No ingressat (N=119)</b>	<b>p</b>
<b><math>\leq 700</math></b>	53 (63,9%)	30 (36,1%)	
<b><math>&gt; 700</math></b>	96 (51,9%)	89 (48,1%)	0,068

Quan s'analitza la diferència entre valors de IgA i IgM amb dèficit segons els valors de referència del laboratori (taules 46 i 47 respectivament), s'observa que no hi ha diferències estadísticament significatives en cap de les dues Ig.

**Taula 46:** Comparativa ingressats vs no ingressats en IgA

IgA	Ingressat (N=142)	No ingressat (N=116)	p
≤70	4 (66,7%)	2 (33,3%)	0,562
>70	138 (54,8%)	114 (45,2%)	

**Taula 47:** Comparativa ingressats vs no ingressats en IgM

IgM	Ingressat (N=141)	No ingressat (N=115)	p
≤40	16 (61,5%)	10 (38,5%)	0,485
>40	125 (54,3%)	105 (45,7%)	

Seguint amb la comparativa de l'estudi immunològic entre ingressats i no ingressats en l'anàlisi de subclasses de IgG (taula 48), hi ha un major nombre de pacients amb dèficits ingressar que no ingressats tant en l'anàlisi d'IgG1 com d'IgG2, però només en la IgG1 i IgG2 resulta estadísticament significatiu (69,7% vs 50,9%; p 0,045 i 69,1% vs 49,2%; p 0,009 respectivament). En la resta de subclasses no hi ha diferències estadísticament significatives.

**Taula 48:** Comparativa subclasses en I vs NI (GENERAL)

IgG1	Ingressat (N=131)	No ingressat (N=114)	p
≤405	23 (69,7%)	10 (30,3%)	0.045
>405	108 (50,9%)	104 (49,1%)	
IgG2	Ingressat (N=132)	No ingressat (N=114)	p
≤169	38 (69,1%)	17 (30,9%)	0,009
>169	94 (49,2%)	97 (50,8%)	

IgG3	Ingressat (N=132)	No ingressat (N=114)	p
≤11	2 (50,0%)	3 (50,0%)	0,882
>11	130 (53,7%)	112 (46,7%)	

IgG4	Ingressat (N=131)	No ingressat (N=114)	p
≤3	2 (40,0%)	3 (60,0%)	0,542
>3	129 (53,8%)	111 (46,3%)	

En les següents taules (taules 49-52) es mostren les anàlisi dels dèficits d'IgG sub-classes i IgA i IgM, entre ingressats u no ingressats, estratificats per casos i controls. En aquest cas, tot i no observar diferències estadísticament significatives, si que es veu com els casos tant en IgG1 com en IgG2 hi ha un major nombre d'ingressats amb dèficit que d'ingressats, i en els controls hi ha una major proporció de dèficit d'IgG2 en ingressats que en no ingressats. No s'ha observat diferències estadísticament significatives entre ingressats i no ingressats, en la resta d'immunoglobulines, ni en casos ni en controls.

**Taula 49:** Comparativa en Ingressats Vs no ingressats en CASOS

IgG1	Ingressat (N=75)	No ingressat (N=51)	p
≤405	17 (77,3%)	5 (22,7%)	0,062
>405	58 (55,8%)	46 (44,2%)	

IgG2	Ingressat (N=75)	No ingressat (N=51)	p
≤169	24 (72,7%)	9 (27,3%)	0,072
>169	51 (54,8%)	42 (45,2%)	

<b>IgG3</b>	<b>Ingressat (N=75)</b>	<b>No ingressat (N=51)</b>	<b>p</b>
<b>≤11</b>	2 (66,7%)	1 (33,3%)	0,799
<b>&gt;11</b>	73 (59,3%)	50 (40,7%)	

<b>IgG4</b>	<b>Ingressat (N=74)</b>	<b>No ingressat (N=51)</b>	<b>p</b>
<b>≤3</b>	2 (100%)	0 (0%)	0,237
<b>&gt;3</b>	72 (58,5%)	51 (41,5%)	

**Taula 50:** Comparativa ingressats vs no ingressats en CONTROLS

<b>IgG1</b>	<b>Ingressat (N=57)</b>	<b>No ingressat (N=63)</b>	<b>p</b>
<b>≤405</b>	6 (54,5%)	5 (45,5%)	0,602
<b>&gt;405</b>	50 (46,3%)	58 (53,7%)	

<b>IgG2</b>	<b>Ingressat (N=57)</b>	<b>No ingressat (N=63)</b>	<b>p</b>
<b>≤169</b>	14 (63,6%)	8 (36,4%)	0,094
<b>&gt;169</b>	43 (43,9%)	55 (56,1%)	

<b>IgG3</b>	<b>Ingressat (N=57)</b>	<b>No ingressat (N=63)</b>	<b>p</b>
<b>≤11</b>	0 (0,0%)	1 (100,0%)	0,399
<b>&gt;11</b>	57 (47,9%)	62 (52,1%)	

<b>IgG4</b>	<b>Ingressat (N=57)</b>	<b>No ingressat (N=63)</b>	<b>p</b>
<b>&lt;3</b>	0 (0,0%)	3 (100,0%)	0,095
<b>&gt;3</b>	57 (48,7%)	60 (51,3%)	

**Taula 51:** Comparativa IgA i IgM en ingressats vs No ingressats CASOS

IgA	Ingressat (N=83)	No ingressat (N=52)	p
≤70	1 (50,0%)	1 (50,0%)	0,737
>70	82 (61,7%)	51 (38,3%)	

IgM	Ingressat (N=83)	No ingressat (N=51)	p
≤40	8 (53,3%)	7 (46,7%)	0,466
>40	75 (63,0%)	44 (37,0%)	

**Taula 52:** Comparativa IgA i IgM en ingressats vs no ingressats en CONTROLS

IgA	Ingressat (N=59)	No ingressat (N=64)	p
≤70	3 (75,0%)	1 (25,0%)	0,271
>70	56 (47,1%)	63 (52,9%)	

IgM	Ingressat (N=58)	No ingressat (N=64)	p
≤40	8 (72,7%)	3 (27,3%)	0,079
>40	50 (45,0%)	61 (55,0%)	

## 6.4. Seguiment en fase estable

Als 6 mesos mínim de la data d'inclusió per una agudització, es va contactar novament amb els pacient per a poder fer analítica de control i valorar la situació basal del pacient, incloent si havia presentat més aguditzacions des de la d'inclusió.

Cada pacient es contactava des de la base de dades de cada un dels centres d'on s'havia, reclutat. Es contactava mitjançant trucada telefònica prèvia revisió de la història clínica informatitzada per a confirmar que no constés qualsevol incidència de major importància que impedisés el seguiment físic.

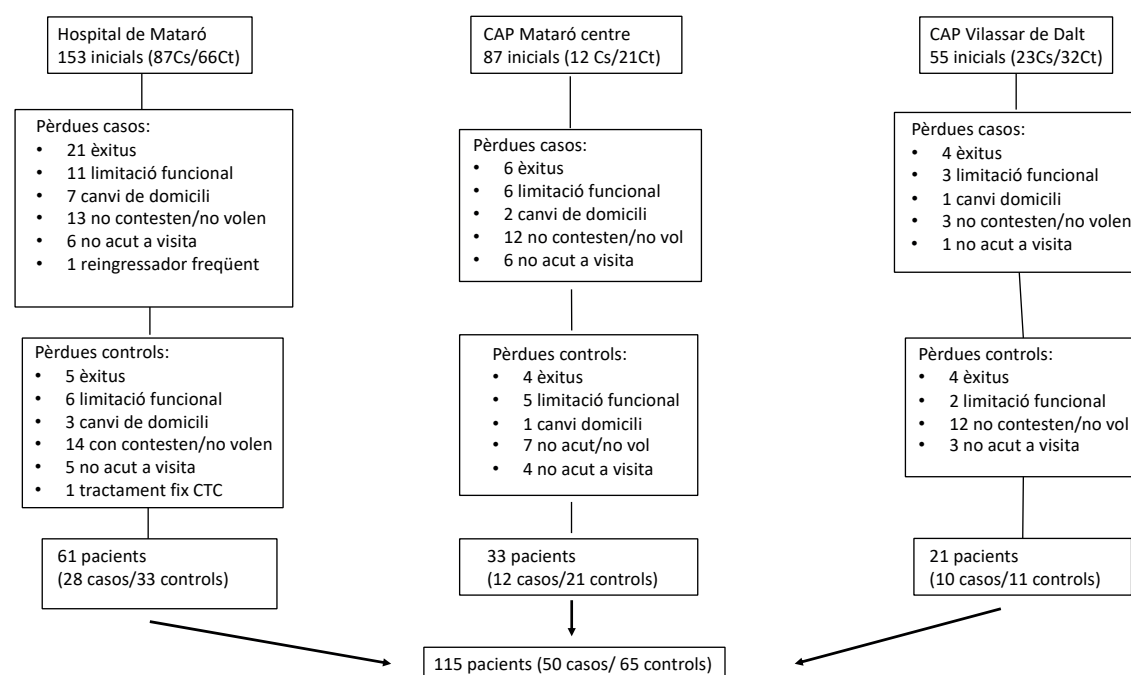


Els pacients es van citar al mateix centre mèdic (els 2 ambulatoris i hospital de Mataró) des d'on havien estat seleccionats per tal de facilitar l'adherència i el compliment en la visita. Donat que aquesta visita de seguiment incloïa una analítica sanguínia, cada pacient havia de signar un nou consentiment informat i es va presentar una esmena al Comitè d'ètica de l'hospital ja que no estava prevista al disseny inicial de l'estudi.

### 6.4.1. Descriptiu reclutament

Dels 295 pacients inclosos inicialment, es va poder fer seguiment a 115 pacients (50 casos i 65 controls) sent un 39%. A continuació es detalla com es va fer el seguiment de cada centre i les pèrdues reportades.

Figura 32: seguiment de casos i controls



Per tant, de l'hospital de Mataró, des d'on s'havien reclutat 153 pacients, es van seleccionar pel seguiment, 61 pacients, sent 28 casos i 33 pacients. L'edat mitja dels casos va ser de 71,1 anys (DE 13) i dels controls 72,8 (DE 14).

Del total de casos inclosos en la fase inicial, els motius pel que no van venir al seguiment va ser en primer lloc, èxitus de 21 pacients (17 homes), 11 amb molt important limitació funcional o empitjorament de la qualitat de vida que els impossibilitava mobilització, 13

pacients es van negar al seguiment o no es va poder contactar amb ells, 7 van presentar un canvi de domicili pel que deixaven de pertànyer a l'àrea d'influència de l'hospital, 6 no van acudir a la visita de seguiment (en més de 2 ocasions) i finalment 1 pacient per no poder estar lliure de tractament antibiòtic i/o corticoides orals. En el cas dels controls, dels 66 pacients inclosos inicials, 5 van ser èxits (tot homes), 6 presentaven limitació funcional descrita o empitjorament mèdic, 3 canvi de domicili, 1 multi-reaguditzador i destaca que 14 pacients es van negar o no es va poder-hi contactar.

En el grup dels pacients reclutats del CAP de Mataró Centre, es van seleccionar pel seguiment 12 casos i 21 controls. Els motius per a no acudir van ser, pels casos, 6 èxits, 2 per canvi de domicili, 6 amb limitacions funcionals per malaltia greu, 12 pacients per no contestar o no voler acudir a la cita i finalment 6 que no es van presentar. Dels controls, 4 èxits, 1 per canvi de residència, 5 limitats, 7 per negar-s'hi o no contestar i 4 que no es van presentar.

Finalment, de l'ABS de Vilassar de Dalt, es van seleccionar 10 casos i 11 controls. Dels casos, 4 havien estat èxits, 1 per canvi de domicili, 3 amb limitació funcional greu, 3 no van voler participar o no s'hi va poder contactar i 1 pacient no van acudir a la visita. En el cas dels controls, 4 pacients van ser èxits, 2 amb limitació funcional, 12 no van voler o no s'hi va poder contactar i 3 no van acudir a les cites.

De les dades comentades destaca la mortalitat total a la nostra mostra, sent de 44 pacients (14,91%) per a totes les causes, però amb especial rellevància la major presència d'èxits en els casos (20,1%) respecte als controls (9,2%) amb una diferència estadísticament significativa ( $p,008$ ). En quant a la limitació funcional descrita, també en el conjunt dels 3 centres, és de 33 pacients (11,19%). En aquest grup s'engloba a pacient amb evolució de la malaltia respiratòria, estant actualment amb una dispnea mMRC estadi IV, pacients que fan seguiment per PADES a domicili, malaltia oncològica evolucionada o bé deteriorament cognitiu evolucionat. Es va confirmar la situació basal del pacient en el moment del seguiment mitjançant la història clínica informatitzada en tots els casos, i en altres, també, comentant-ho amb el metge responsable del pacient (oncòleg, geriatra, metge de família, pneumòleg...).

#### **6.4.2. Anàlisi comparativa en la AMPOC vs fase estabilitat**

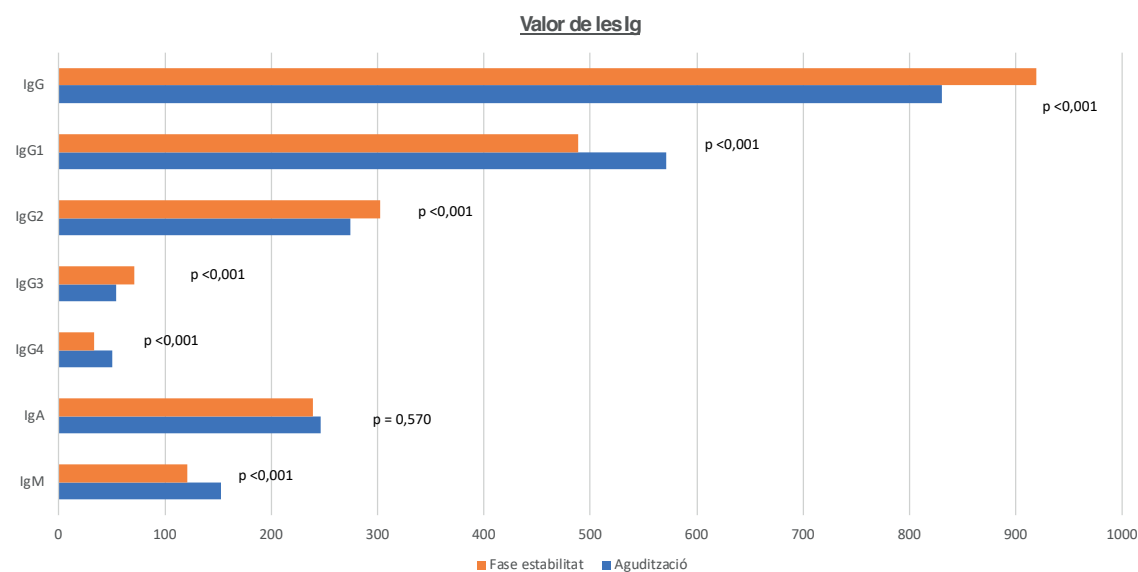
En quant a l'anàlisi global dels resultats de les analítiques, es va realitzar proteïnograma amb PCR i valors de les immunoglobulines i les subclasses de la IgG. A la taula 53 es mostren els resultats totals de la mostra de 115 pacients, comparant-se amb si mateixos en la fase inicial (agudització) en quant als valors descrits. A destacar que la IgG total, IgG2 i IgG3 mostren valors més baixos en la fase d'agudització, augmentant-se en la

fase de seguiment estable, i tots ells són estadísticament significatiu. Per contra, tant en la IgG1 com en la IgG4 hi ha un menor nivell en la fase d'estabilitat clínica posterior, també amb significació estadística. Dades mostrades a la figura 33.

**Taula 53:** valors analítics en fase d'agudització i fase estable

	Agudització (N=106)	Fase estable (N=106)	p
<b>Gamma % (103/103)</b>	13,8 (3,4)	13,4 (2,7)	0,028
<b>Gamma mg/dl</b>	0,9 (0,3)	0,9 (0,3)	0,180
<b>IgG</b>	830,2 (239,2)	919,0 (268,3)	<b>&lt;0,001</b>
<b>IgG1</b>	571,7 (176,9)	488,4 (163,0)	<b>&lt;0,001</b>
<b>IgG2</b>	274,6 (143,3)	302,4 (147,8)	<b>&lt;0,001</b>
<b>IgG3</b>	54,4 (50,1)	71,3 (44,8)	<b>&lt;0,001</b>
<b>IgG4</b>	50,5 (62,2)	33,6 (39,6)	<b>&lt;0,001</b>
<b>IgA</b>	246,4 (142,0)	238,8 (111,8)	0,570
<b>IgM</b>	152,4 (316,8)	121,33 (263,7)	<b>&lt;0,001</b>

**Figura 33:** valor de les Ig en agudització i fase estable



També es va realitzar el mateix anàlisi comparatiu entre els valors de les immunoglobulines en fase d'agudització (inicial) i posteriorment en la fase de seguiment amb estabilitat clínica separat per grup de casos (taula 54) i grup de controls (taula 55). En els

2 grups estudiats, es mostra una diferència significativa en totes les Ig estudiades (a excepció de la IgA en els casos), havent un nivell més baix en fase inicial i el posterior augment o recuperació en IgG total, IgG2 i IgG3. En les Ig1 i Ig4 també hi ha significació, però es mostra un menor nivell dels mateixos en la fase de seguiment.

En quant a l'anàlisi de la IgA i IgM, també s'ha registrat un més baix nivell en la fase de seguiment, en el grup de controls, i de la IgM en els casos.

**Taula 54:** comparativa de valors analítics en els casos entre fase aguda i estable

Casos	Agudització (N=46)	Fase estable (N=46)	p
Gamma %	13,2 (3,5)	13,2 (2,9)	1,00
Gamma mg/dl	0,8 (0,3)	0,9 (0,3)	0,195
IgG	788,0 (251,2)	889,1 (286,0)	<b>0,001</b>
IgG1	560,4 (193,2)	477,37 (190,9)	<b>0,001</b>
IgG2	234,6 (97,5)	267,1 (132,5)	<b>0,022</b>
IgG3	45,7 (23,4)	68,62 (43,0)	<b>&lt;0,001</b>
IgG4	43,9 (53,8)	35,0 (45,6)	<b>0,016</b>
IgA	241,5 (142,3)	243,2 (109,0)	0,243
IgM	143,3 (215,8)	112,6 (126,3)	0,002

**Taula 55:** comparativa de valors analítics en els controls entre fase aguda i estable

Controls	Agudització (N=57)	Fase estable (N=57)	p
Gamma %	14,3 (3,1)	13,5 (2,6)	0,007
Gamma mg/dl	0,9 (0,2)	0,9 (0,2)	0,505
IgG	861,2 (227,1)	941,0 (254,7)	<b>0,001</b>
IgG1	579,8 (165,4)	496,4 (140,7)	<b>&lt;0,001</b>
IgG2	302,9 (163,4)	327,48 (154,0)	<b>0,002</b>
IgG3	60,6 (62,0)	73,2 (46,3)	<b>&lt;0,001</b>
IgG4	55,2 (67,56)	32,7 (35,1)	<b>&lt;0,001</b>
IgA	259,2 (142,9)	235,5 (114,8)	<b>0,029</b>
IgM	158,5 (379,3)	128,2 (335,3)	<b>0,001</b>

També s'ha analitzat els valors de les proteïnes totals en fase d'agudització i de posterior estabilitat clínica (taula 56). Tant en casos com en controls, a la fase d'estabilitat hi ha un increment en quant a nivell de proteïnes totals (significació estadística en els 2 grups amb p 0,029 en casos i p <0,001 en controls). Pel que fa a l'anàlisi de la PCR, hi ha un descens en la fase de seguiment però únicament amb significació als controls (p 0,08 casos i 0,05 controls).

**Taula 56:** comparativa de valors de PCR i proteïnes totals en fase aguda i estable

<b>Casos</b>	<b>Agudització</b>	<b>Fase estable</b>	<b>p</b>
<b>Prot totals</b>	6,59 (0,535)	6,84 (0,73)	0,029
<b>PCR</b>	2,42 (4,94)	0,77 (1,23)	0,080

<b>Controls</b>	<b>Agudització</b>	<b>Fase estable</b>	<b>p</b>
<b>Prot totals</b>	6,40 (0,576)	6,79 (0,71)	<0,001
<b>PCR</b>	1,89 (2,78)	0,826 (2,25)	0,005

Per tal de poder valorar la recuperació dels valors e Ig en la fase d'estabilitat, s'ha comparat els nivells tant en casos com en controls per a valorar si, tot i la seva recuperació, persisteix un menor nivell, resultant, que tot i que els controls presenten major nivell d'immunoglobulines en fase estable respecte els casos, cap d'elles ha resultat estadísticament significatiu, (IgG2 mostra una p 0.0502). els resultats es mostren a la taula 57.

**Taula 57:** valors comparativa en fase estable entre els dos grups

<b>Casos</b>	<b>Agudització (N=45)</b>	<b>Fase estable (N=61)</b>	<b>p</b>
<b>IgG 45/61</b>	889,1 (286,0)	941,0 (254,7)	<b>0,328</b>
<b>IgG1 (39/54)</b>	477,4 (190,9)	496,4 (140,7)	<b>0.58</b>
<b>IgG2 (39/55)</b>	267,1 (132,5)	327,5 (154,0)	<b>0.050</b>
<b>IgG3 (39/55)</b>	68,6 (43,0)	73,2 (46,3)	<b>0.626</b>
<b>IgG4 (39/55)</b>	35,0 (45,6)	32,7 (35,1)	<b>0.783</b>
<b>IgA (44/56)</b>	243,2 (109,0)	235,5 (114,8)	<b>0.734</b>
<b>IgM (43/55)</b>	112,6 (126,3)	128,2 (335,3)	<b>0.773</b>

### **6.4.3. Comparativa de pacients controls que es tornen exacerbadors**

Del total de pacients controls dels quals s'ha pogut fer el seguiment, s'ha analitzat quins han presentat >1 agudització en el següent any (a part de la pròpia corresponent a la de l'inclusió), pel que serien considerats exacerbadors de novo, ja que en conjunt complirien amb els criteris de pacient MPOC exacerbador  $\geq 2$  aguditzacions a l'any.

Dels 142 pacients controls inicials reclutats 15 pacients (10,56%) , 8 procedents de l'hospital de Mataró i 7 procedents dels 2 ambulatoris, van presentar mínim una nova agudització posteriorment a la inclusió com a controls.

Es compara aquest subgrup de controls "exacerbadors" respecte la resta de controls que se'ls ha fet seguiment, i se'ls mira la gravetat de la MPOC mesurada per valors espiromètrics (FVC basal i post-broncodilatació, i FEV1 basal i post-broncodilatació, ambdós valors tant n valor absolut com en %), la prescripció basal de oxigenoteràpia continua domiciliària, i a nivell analítica, s'ha determinat valors de proteïnes totals, PCR, gammaglobulines tant en valor absolut com en % i determinació de immunoglobulines i les subclasses de IgG. Els 15 pacients seleccionats eren 13 homes i 2 dones, amb edat mitja global de 68,13 anys (DE 10,20).

Tots els valors obtinguts es mostren a les següents taules (58 i 59), però destaca que no hi ha diferències significatives en cap valor comparat entre els controls que presenten aguditzacions i els que no, a excepció dels valors de la IgA, sent aquests majors en el cas de pacients que es tornen exacerbadors ( 226 mg/dl vs 374,23 mg/dl,  $p 0.04$ ).

**Taula 58:** comparativa de valors espiromètrics en controls que NO aguditzen Vs controls exacerbadors

	No	Sí	p
FVC (ml)	2720 (0,84)	3130 (0,87)	0.101
FVC %	72 (17,59)	79,61 (19,44)	0.166
FEV1 (ml)	1570 (0,67)	1560 (0,063)	0.972
FEV1 %	55,05 (17,40)	52,26 (16,22)	0,722
FVC post (ml)	2870 (0,85)	3290 (0,88)	0,069
FVC post %	74,95 (18)	82,27 (19,84)	0.169
FEV1 post (ml)	1620 (0,60)	1740 (0,68)	0.445
FEV1 post %	57,33 (18,13)	57,29 (18,06)	0.881

**Taula 59:** comparativa de valors analítics i epidemiològics en controls que **NO** aguditzen Vs controls exacerbadors

	No	Sí	p
<b>OCD</b>	14	1	0.693
<b>PCR</b>	2,48 (7,19)	2,08 (2,87)	0.197
<b>Proteïnes totals</b>	7,11 (6,06)	6,51 (0,75)	0.911
<b>Gammaglobulines (%)</b>	16,63 (19,37)	14,89 (3,66)	0.484
<b>Gammaglobulines (mg/dl)</b>	1,06 (1,08)	0,97 (0,29)	0.935
<b>IgG</b>	865,32 (262,70)	937,77 (266)	0.265
<b>IgA</b>	226 (100,31)	374,23 (204,78)	0.04
<b>IgM</b>	127,33 (270,62)	111,63 (92,23)	0.831
<b>IgG1</b>	609,21 (193,93)	628,73 (195,39)	0.686
<b>IgG2</b>	284,26 (158,07)	270,57 (83,33)	0.662
<b>IgG3</b>	103,90 (507,56)	70,17 (39,29)	0.163
<b>IgG4</b>	57,66 (70,47)	52,67 (63,06)	0.937

## **6.5. Anàlisi multivariant**

Per l'anàlisi multivariada de factors de risc que condicionaven ser MPOC exacerbador, s'ha realitzat un model de Regressió Lineal Múltiple (per preveure el comportament d'una variable depenent en funció d'altres variables independents), excloent aquelles que podien colinear amb l'outcome d'estudi o que clínicament no tinguessin sentit, mitjançant dues metodologies. Els factors de risc associats a ser exacerbador inclosos són la gravetat de la MPOC segons GOLD, la prescripció prèvia d'oxigenoteràpia domiciliària, anys de diagnòstic previ de la MPOC al moment de la inclusió, la fragilitat estudiada amb escales de valor com Barthel i el dèficit de IgG sent classificat com a <700 mg/dl.

Primerament amb el model de Regressió Logística múltiple, mètode Enter, analitzant tots els factors associats comentats, es mostra una associació significativa entre el dèficit de IgG i ser MPOC aguditzador amb un Odds Ratio (OD) 2,027 (IC 95%, 1,077-3,814; p 0,029) (taula 60).

I per altra banda, amb el mètode Stepwise (taula 61), on es valoren els factors que són significatius, es selecciona la gravetat de la MPOC segons GOLD, anys de diagnòstic previ de MPOC i presència de dèficit de IgG, ja que la resta de factors que prèviament no resultaven significatius, s'exclouen del model. El dèficit de IgG resulta ser un factor independent per a ser MPOC exacerbador significatiu mostrant (OD 2,085; IC 95%,

1,130-3,845; p 0,019). Els dos models estadístics de regressió logística múltiple, tant el que selecciona tots els factors de risc implicats en ser exacerbador, o el que només selecciona els que presenten significació estadística prèvia, resulta que el dèficit de IgG resulta un factor de risc independent per a ser MPOC exacerbador.

En quan a l'anàlisi multivariada per a valorar si el dèficit de IgG2 o IgG3 eren factors de risc independents associats a MPOC exacerbador, cap model de regressió logística emprat mostrava resultats estadísticament significatius (OD 1,688; IC 0,777-3,667; p 0,186 per a IgG2 i OD 2,249; IC 0,186-27,253; p 0,524 per a dèficit de IgG3). Però quan analitzem la IgG2 com a variable continua (no com a dèficit amb nivell inferiors als marcats per laboratori de referència), es mostra com a factor independent associat a MPOC exacerbador. Analitzat igualment pels models prèviament esmentats, amb el model ENTER, OD 0,998; p 0,037, i amb el model Stepwise, OD 0,997 i p 0,010.

Dins de l'anàlisi de les subclasses, el dèficit de IgG2 resulta com a variable continua amb un valor estadísticament significatiu (OD 0,995, IC 0,995 – 1,00 p 0,037), pel que cada valor que disminueix augmenta el risc de ser MPOC exacerbador.

**Taula 60:** Model de Regressió Logística múltiple, mètode Enter

Factor de risc	OD	IC (95%)	p
<b>Gravetat MPOC</b>	1,356	4,297 – 0,428	0,605
<b>Fragilitat</b>	1,152	2,878 – 0,461	0,762
<b>OCD previ</b>	1,174	2,647 – 0,521	0,699
<b>Anys diagnòstic MPOC</b>	1,089	1,161 – 1,022	0,009
Dèficit IgG	<b>2,027</b>	<b>3,814 – 1,077</b>	<b>0,029</b>

**Taula 61:** Model de Regressió Logística múltiple, mètode Stepwise

Factor de risc	OD	IC (95%)	p
<b>Gravetat MPOC anys diagnòstic MPOC</b>	1,637	4,821 – 0,556	0,371
Dèficit IgG	<b>2,085</b>	<b>3,846 – 1,130</b>	<b>0,019</b>





# 7. DISCUSSIÓ



D'acord a la hipòtesi plantejada, aquest treball ha volgut conèixer si nivells baixos de Ig impliquen tenir més aguditzacions a la MPOC. A més s'ha estudiat el nivell de les immunoglobulines en funció de la gravetat de l'agudització segons si precisava ingrés hospitalari o maneig ambulatori i finalment, s'ha avaluat els nivells d'Ig en fase d'estabilitat clínica en el període posterior a l'agudització documentada.

## **7.1. Fenotips i característiques**

Les aguditzacions de la MPOC generen major pèrdua de funció pulmonar mesurat per FEV1, afavorint la progressió de la malaltia, pitjor qualitat de vida i major presència de simptomatologia, principalment augment de la dispnea respecte als pacients que no presenten exacerbacions (276-278)

En el present treball hem constatat que els pacients exacerbadors (casos) tenen valors funcionals respiratoris pitjors prèviament a l'agudització que els controls, tant en valors basals com en post-broncodilatació vist en el FEV1. En aquest sentit el fet d'haver presentat aguditzacions prèvies i ser considerats exacerbador freqüent, pot implicar també més necessitats de tractament en fase aguda, pel que el funcionalisme pulmonar vist per espirometria és menor que els pacients MPOC que exacerben menys. Igualment, a nivell global, quasi el 45% dels pacients totals, tenen un FEV1 basal menor del 50% previ a l'agudització, el que indica la gravetat de la malaltia en situació habitual estable de tota la cohort estudiada.

La dispnea, considerada clau per a control de la simptomatologia en el pacient MPOC i ítem destacat en escales de qualitat de vida com BODE o BODEx, és considerada patològica quan puntua més de 2 en l'escala mMRC (153) sent present en el 47,1% dels casos i en el 25,9% dels controls. Per tant, al moment de la inclusió, els pacients classificats com a casos estan més simptomàtics amb major grau de dispnea i pitjor funcionalisme pulmonar. Al nostre estudi, els casos reben més tractament farmacològic que els MPOC controls, vist en major prescripció d'anticolinèrgics, corticoides inhalats, b2 agonistes i sobretot, antibiòtics crònics cíclics, emprats principalment en pacients amb major grau de broncorrea o més símptomes. A banda del tractament farmacològic, la major indicació de OCD en els casos, en més del doble que els controls. Per tant, els pacients exacerbadors, tenen més gravetat i major simptomatologia del seu MPOC basal que els controls estudiats, com ja s'ha reportat a la literatura (93-95).

Al fenotip exacerbador de la MPOC, és on es produeix una major pèrdua de la funció pulmonar (238). La producció o presència de les bronquièctasis degudes a les Immuno-

deficiències humorals és una de les principals causes d'infeccions respiratòries de repetició. Tot i així, la realització d'un estudi radiològic mostra com la majoria de pacients MPOC presenten bronquièctasis lleus, orientant a la pròpia MPOC com a causa de les aguditzacions (279, 280).

En el nostre estudi, no s'ha realitzat TAC tòrax rutinari, tot i així, el 24.7% dels casos i 24.4% dels controls mostraven presència de bronquièctasis al TAC de tòrax realitzat prèviament o reportat a la història clínica, no considerant-se significatives o predominants com a causa de l'agudització de la MPOC.

Igualment, segons la radiografia simple de tòrax realitzada al moment agut segons pràctica mèdica habitual, el 91,7% es van considerar patològiques, descrivint la presència de "canvis crònics" o augment de la trama broncovascular en el 68% de les imatges, juntament amb la hiperinsuflació en el 41%.

### **7.1.1. Nivell d'Igs segons fenotips**

El primer objectiu d'aquesta tesi era conèixer si hi ha un menor nivell d'Igs en l'exacerbació del MPOC fenotip exacerbador comparat amb les del fenotip MPOC no exacerbador. Arrel dels resultats obtinguts, constatem que un menor nivell de IgG total en els casos respecte en els controls, sent de 811.5 mg/dl i 875.1 mg/dl respectivament, quedant-se al límit de la significació estadística ( $p$  0.051), pel que tot i així, aquest descens de les IgG en els pacients exacerbadors pot ser per major consum o menor nivell de producció durant l'exacerbació.

El treball de *Berger et al* (229), posa de manifest que les Ig com a factors de risc per a infeccions, s'ha de considerar també les subclasses de la IgG, especialment un menor nivell plasmàtic de IgG2 i IgG3 sent les més relacionades amb la presència d'infeccions respiratòries de repetició.

Un 30% de pacients amb IgGSCD (dèficit de subclasses de la IgG) mostren infeccions de repetició i major pèrdua de funció pulmonar tot i el tractament de la malaltia de base. La IgG3 té un paper important en el lligand pel receptor dels macròfags i en la fagocitosi dels antígens opsonitzats (281). Pacient amb infeccions respiratòries de repetició, tot i no presentar malaltia respiratòria coneguda o diagnosticada, precisarien d'una determinació d'IgG3, ja que un dèficit selectiu en aquesta subclasse, malgrat IgG total amb valors normals, podria justificar la clínica presentada.

En el nostre estudi, les Ig són més baixes en els pacients exacerbadors, sobretot les IgG2, on hi ha menor nivell que els pacients MPOC no exacerbadors (244,3 mg/dl i 287,4 mg/dl respectivament amb  $p$  0,041).

El nostre treball mostra que el dèficit de IgG (<700 mg/dl segons valors de laboratori de referència) és major en els pacients exacerbadors de forma significativa (38,8% vs 22,5%; p 0,004). Quan es compara el dèficit de les subclasses de la IgG també hi ha tendència a major presència de dèficit en IgG2 i IgG3 però, possiblement per ser un a n de menor tamany, no arriba a la significació estadística.

*Putchal et al*, analitzen com un baix nivell de IgA (<70 mg/dl) també està associat a un increment del risc d'aguditzacions de la MPOC (281). A la nostra cohort de pacients, no es veu diferència entre pacients exacerbadors i els controls amb dèficit de IgA, molt possiblement relacionat amb el baix nombre de pacients trobats, sent únicament de 6.

L'anàlisi multivariant realitzat mostra com els pacients amb valors d'IgG menors de 700 mmg/dl tenen dues vegades més risc de ser MPOC exacerbadors (OD 2,027; IC 95% 3,814-1,077 p 0,029), front altres factors analitzats com la gravetat de la MPOC segons GOLD, la fragilitat mesurada amb l'escala de Barthel o la prescripció d'oxigenoteràpia domiciliària. Sota el nostre coneixement, aquest és el primer estudi on es mostra el rol de la IgG com a factor de risc independent per a esdevenir MPOC exacerbador, mesurat en la fase de l'agudització. A més, també mostra un paper important la IgG2, ja que quan menor sigui, major risc de presentar aguditzacions.

La MPOC és defineix com a una malaltia heterogènia (282), on dins el seu curs clínic natural poden aparèixer aguditzacions o exacerbacions, ja explicades com a canvi agut de la situació clínic manifestat per increment de tos, de la dispnea, producció de mucositat, debilitat i empitjorament del flux aeri respiratori. Les aguditzacions es relacionen amb increment d'inflamació sistèmica, sent major quant pitjor grau de MPOC (230). A més, les exacerbacions són causades per una interacció entre l'hoste, i diferents agents patògens, el que incrementa la susceptibilitat a bacteries i virus generant disfunció de la immunitat innata i adaptativa (234).

En aquest sentit, s'ha destacat el paper de la Immunoglobulina G com a biomarcador en les aguditzacions de la MPOC (235), vist que els pacients amb MPOC presenten menors nivells de IgG, correlacionant aquests nivells més baixos en estat basal amb major presència d'aguditzacions. S'ha establert un cercle viciós on un baix nivell de IgG genera més aguditzacions que al mateix temps, per la infecció i el tractament emprat, habitualment ús de corticoides sistèmics en situacions de moderada o severa gravetat del procés, generen menys nivell de IgG (243,248). Igualment, la major presència d'exacerbacions en pacients amb dèficit de IgG, també condicionarà una major pèrdua de funció pulmonar.

Pacients amb IgGSCD (dèficit de subclasses però amb IgG total normal), veuen que independentment de la malaltia de base (asma, ACO, MPOC) presenten més infeccions i més hospitalitzacions (234).

Aquesta disfunció de la immunitat de l'organisme, pot predisposar a una hiper-reativitat i remodelat anormal de la via aèria, i ser causa d'obstrucció bronquial no reversible. Es pot sospitar en pacients amb infeccions respiratoris recurrents i amb malaltia pulmonar que no responen als tractament convencionals (283).

Al 2001, *Qvarfordt et al* (284) plantejaven com el tabaquisme ja afectava a les Ig i el consegüent risc de provocar infeccions de predomini respiratori. Comparat amb no fumadors, el tabaquisme genera menor nivell de IgG i IgA. A més, pacients fumadors amb bronquitis crònica, presenten menor nivell de IgG1 i IgG2. També ho relacionen amb el sexe, referint que hi ha major dèficit en dones fumadores que en homes en quant a nivells sèrics de IgG total i IgG2. Un estudi previ dels mateixos autors relacionen baix nivell de IgG3 i exacerbacions recurrents en gent fumadora amb i sense bronquitis crònica (285).

Malgrat aquesta relació entre tabaquisme i nivell sèrics de Ig, *Yip NH et al* (231), van avaluar nivells de IgG en pacients pre i post trasplantament pulmonar, demostrant que únicament els pacient MPOC presenten menor nivell, a diferència d'altres malalties o indicacions del trasplantament, resultant que els baixos nivells post-trasplantament venen determinats pels propis nivells previs, independentment de l'edat, tabaquisme i ús de corticoides, ja que altres estudis mostraven com el seu ús en asma o bronquitis crònica mostrava menor nivell de IgG (286). Tot i la relació del tabac amb nivells baixos de IgG referida a aquests estudis, nosaltres no hem pogut analitzar aquesta associació ja que no disposem d'un grup control amb una història lliure de tabaquisme.

A banda de l'estudi del rol de les Ig, s'ha avaluat els valors gasomètrics obtinguts (gasometries arterials realitzades totes elles en els pacients inclosos a l'Hospital, segons pràctica clínica habitual), i destaca com els controls mostren més insuficiència respiratòria i dessaturació que els casos. Aquesta gravetat de presentar major insuficiència respiratòria en els controls, no es correspon amb altres valors analítics ni clínics analitzats, ni descrit a la literatura, ja que la major presència d'aguditzacions condiciona major fracàs respiratori i claudicació muscular, el que es reflexa amb presència d'insuficiència respiratòria, i vist especialment en pacients amb major gravetat de la MPOC (estadi IV de la GOLD) i fenotips exacerbadors i simptomàtics (GOLD C-D) (287,288).

## 7.2. Característiques clíniques segons baix nivell d'Igs

La immunoglobulina G circulant, glicoproteïna produïda especialment pels limfòcits B, és la principal Ig arribant a representar fins el 75% de les Ig circulants, amb una actuació centrada front els patògens. La seva funció inclou activació del complement amb la lisi del patogen, fagocitosi mitjançant opsonització i finalment acció citotòxica (285,289). Dit això, els pacients amb hipogammaglobulinèmia realitzen una pitjor funcionalitat protectora front els patògens nombrats, pel que són pacients propicis a infeccions de repetició, sent la principal causa d'AMPOC (290,291).

Es defineix la hipogammaglobulinèmia (HGG), com a valors de IgG menors de 700 mg/dl analitzats en situació d'estabilitat clínica (235, 292). En aquest sentit, la nostra determinació de valors de IgG (tant total com subclasses) no ha estat en fase estable sinó en l'agudització reportada, pel que no podem parlar d'hipogammaglobulinèmia, tot i que usem el mateix punt de tall (700 mmg/dl), per tal d'analitzar les diferències entre els dos grups.

Atenent aquest valor analític, a la nostra cohort de pacients, el 28,1% dels pacients presenten nivells inferiors de 700 mmg/dl d'IgG total. També es mostra una pitjor funció pulmonar respecte els pacient amb valors en rang de normalitat de la IgG, amb FEV1 en post-broncodilatador. Presenten major edat, un 28,9% són dones, major indicació terapèutica d'OCD i un 27,2% dels pacients presenten una gravetat MPOC GOLD IV.

La presència de pacients exacerbadors en el grup de IgG inferior a 700 mg/dl és del 63,9% respecte al 45,9% en el grup amb nivells dins de la normalitat de IgG, sent aquesta una diferència estadísticament significativa ( $p < 0,0067$ ). Aquesta dada va en la mateixa línia de les dades comentades, on els pacients amb nivells de IgG total inferiors de 700 mg/dl són més exacerbadors o presenten major gravetat basal de la MPOC, principalment vist en les dades espiromètriques i la necessitat d'OCD, o podent condicionar aguditzacions més greus, podent implicar hospitalització.

Aquestes dades obtingudes són molt comparables amb les de *Leitao Filho et al* publicades al 2020 (293), on determinen una prevalença de hipogammaglobulinèmia (determinació IgG en fase estable) del 28,4% en pacients MPOC en fase d'estabilitat clínica. Quan analitzen el grup amb HGG, mostren que són de major edat (66,8 anys), major presència de dones (44,8%), pitjor funcionalisme pulmonar amb FEV1 post-BD 40.2%, i gravetat de la MPOC distribuït se la següent manera: GOLD I 1.4%, II 26,4%, III 39,6%, IV 32,6%. OCD 56,6%.

La relació entre el nivell de IgG i el risc d'exacerbacions pot presentar factors confusors principalment l'ús de Cs o aguditzacions prèvies podent suprimir el sistema immunitari amb una reducció dels nivells de IgG sèrica (245, 294, 295).



No s'ha trobat relació en la nostra cohort de pacients, entre el tractament previ amb corticoides, tant inhalats com sistèmics, i la presència de generar més dèficit de Ig que pugui condicionar major presència d'aguditzacions tant en casos com en controls. Possiblement degut al baix nombre de pacients, ja que malgrat haver 36 casos per 15 controls amb dèficit de IgG sota tractament amb ICS no resulta amb significació estadística. Igualment, en pacients que previ al reclutament rebessin tractament sistèmic amb corticoides per mal control de la malaltia respiratòria, el baix nombre dels mateixos (11 pacients totals), no permet resultats significatius. Malgrat això, a la nostra base de pacients l'ús de corticoides no resulta un factor determinant o modificador de les diferències entre casos i controls en quant a nivell de IgG i les seves subclasses.

L'anàlisi dels nivells basals de Ig segons la gravetat de la MPOC, resulta inversament proporcional, com major és la gravetat de la MPOC, menys nivell de Ig hi ha en els casos respecte els controls, podent indicar com a mesura que la MPOC avança en gravetat, més baix nivell de Ig sèriques es manté. Aquests valors són especialment marcats en el cas de GOLD IV de la IgG total (665,3 mg/dl vs 883,9 mg/dl; p 0,016), i en la IgG1 (506,5 mg/dl en casos vs 666,3 mg/dl en controls; p 0,023). També es presenta un menor nivell de Ig en els casos respecte controls en GOLD III en la IgG total, IgG1, IgG2 i IgG3 tot i que sense diferències estadísticament significatives, i en GOLD IV entre casos i controls IgG2, IgG3 i IgG4, també sense diferències estadísticament significatives. Igualment, en l'anàlisi de IgA i IgM, també hi ha menys nivell en els casos respecte els controls en GOLD IV, tot i que només estadísticament significatiu en IgA (229,7 mg/dl vs 290,8 mg/dl; p 0,032).

*Holm et al* (296) van analitzar com pacients MPOC amb hipogammaglobulinèmia (MPOC-HGG) presentaven major gravetat de la MPOC respecte els pacients MPOC amb IgG amb valors de normalitat, sent el 76,7% GOLD IV en MPOC-HGG vs 43,1% GOLD IV en MPOC no HGG; p <0,001. Tot i l'anàlisi conjunt dels estadiatsges de la MPOC, en la nostra cohort, també hi ha més presència de pacients MPOC GOLD IV amb nivells baixos de IgG, respecte pacients amb la mateixa gravetat però sense dèficit de IgG (27,2% vs 14,3%).

Les proteïnes plasmàtiques es poden separar mitjançant el procés de electroforesis en albúmines i globulines, formant part d'aquest segon grup les immunoglobulines o anticossos (207), pel que, en cas d'haver-hi un menor nivell de proteïnes sèriques, pot haver-hi consegüentment, un menor nivell de immunoglobulines. En el nostre estudi, els pacients MPOC fenotip exacerbador presenten menys nivell de proteïnes sèriques determinades en l'agudització en comparació als nivell del fenotip no exacerbador, amb

una diferència estadísticament significativa (6,78 mg/dl vs 7,07 mg/dl p 0,010) , però aquesta diferència no es mostra al comparar nivell de gammaglobulines entre els casos i els controls (1,036 mg/dl vs 1,053 mg/dl p 0,352).

Aquesta diferència en els resultats respecte els nivells de proteïnes però no sent així al comparar les globulines, indica, que en els pacients estudiats, el dèficit de Ig ve condicionat pel propi fenotip descrit o bé un major consum o pèrdua al moment de la fase aguda de l'exacerbació, i no per una hipoproteinèmia global basal com a únic factor que pugui condicionar el dèficit de Ig.

### **7.3. Nivells d'Igs segons la gravetat de l'agudització**

S'ha estudiat si hi ha relació entre els nivells d'Igs i la gravetat de l'agudització segons si es necessari ingrés hospitalari o control ambulatori de l'agudització.

Les condicions basals dels dos grups, no mostren diferències significatives en quant a edat i clar predomini d'homes, tot i que sí havia més presència de pacients exacerbadors en ingressats respecte els no ingressats (58.3% vs 46.5%), el que pot indicar que el fet de ser més re-aguditzador presentin aguditzacions més severes.

Els ingressats mostraven una gravetat severa amb un FEV1 post-broncodilatació inferior al 50% (47,1%), mentre els no ingressats de 62,2% (p <0,001), sent de gravetat moderada. A més, la major presència de prescripció de oxigenoteràpia continua domiciliària en els ingressats (35,9% vs 3,6%; p <0,001), el que també explica indirectament la major gravetat de la MPOC en aquest grup de pacients.

Respecte a l'anàlisi de les Ig en aquesta comparativa de pacients, veiem com el nivell mig basal de les IgG totals és de 808,9 mg/dl en els ingressats respecte 883,7 mg/dl en els no ingressats que presenten una agudització (p 0,022), mostrant com en aquest cas els pacients amb aguditzacions més severes que precisen ingrés mostren menor nivell també de les IgG, acompanyant a la pitjor funció pulmonar ja comentada.

La presència d'hospitalitzacions per AMPOC impliquen ràpida pèrdua de funció pulmonar, pitjor qualitat de vida, major risc de re-hospitalització i pitjor supervivència. Un estudi de 2020 (296) relaciona un baix nivell de IgG amb risc d'hospitalització, pel que consideren que determinar els nivells de IgG basals en fase estable estant lliures de tractament amb Cs, antibiòtic o increment de la seva medicació de base, pot ajudar a valorar possibles complicacions o empitjoraments de la malaltia.

En el nostre estudi no es determinen els nivells de Ig en situació basal abans de la agudització, sinó al moment agut inicial, valorant així com hi ha un menor nivell en els pacients amb agudització més severa que són els que precisen ingrés hospitalari.

A la comparativa tant de la IgG total com de les seves subclasses entre ingressats o no ingressats estratificats per si presenten dèficit de cadascuna de les Ig segons valors de referències, s'observa com hi ha major nombre de pacients ingressats amb dèficit de IgG total (<700 mg/dl) que de no ingressats, tot i que no presenten diferències estadísticament significatives (63,9% vs 51,9%; p 0,068), malgrat indicar una clara tendència clínica, ressaltant que la hipogammaglobulinèmia transitòria, vista en l'agudització, afavoreix l'ingrés clínic, indicant major gravetat de l'agudització o empitjorament clínic del pacient. *Holm et al* (296) mostren que els pacients amb dèficits de subclasses presenten més ingressos per aguditzacions respecte pacients amb valors dins la normalitat. En el nostre estudi, els pacients amb dèficit de IgG1 i IgG2 ingressen més que els pacients amb valor normal (69,7% vs 50,9%; p 0,045 i 69,1% vs 49,2%; p 0,009, respectivament). Quan s'analitzen aquestes mateixes Ig amb dèficit o no, entre ingressats o no ingressats segons si són casos o controls, persisteix la tendència de major predomini de dèficit en ingressats, a ambdós grups clínics (casos i controls), tot i que no presenten diferències estadísticament significatives (77% vs 55,8% p 0,062 en casos amb dèficit IgG1 i 54,5% vs 46,3% p 0,602 en els controls; 72,7% vs 54,8% p 0,072 en casos amb dèficit de IgG2 i 63,6% vs 43,9% p 0,094 en els controls).

*Leitao filho et al* (235) van estudiar si els nivells de subclasses de IgG en pacients MPOC es relacionaven amb risc d'exacerbacions i hospitalitzacions, mostrant com fins un 18,8% de pacients MPOC en fase estable presenten dèficit dels nivells de subclasses de la IgG, especialment d'IgG1 i IgG2, sent aquests més exacerbadors i amb major nombre d'hospitalitzacions, respecte a pacients amb mateixes característiques basals però sense aquest dèficit de les Ig.

Aquests nivells disminuïts de IgG total i específicament de les subclasses mencionades (IgG1 i IgG2), afavoreixen un estat immunològic on la presència d'infeccions respiratòries seran els causants de les aguditzacions i de les possibles hospitalitzacions (297).

## **7.4. Fase d'estabilitat clínica i nivells d'Igs**

La majoria d'estudis (293,295) analitzen els nivells de IgG i les seves subclasses en fase d'estabilitat clínica i ho relacionen amb el futur risc d'agudització o la severitat de la mateixa implicant hospitalització. Malgrat els resultats, no comparen els seus propis nivells obtinguts en fase estable amb la fase d'agudització o empitjorament clínic, pel que es desconeix el comportament de les Ig en els diferents moments o estats clínics mencionats en una mateixa persona afectada de MPOC. Per això, s'ha estudiat si hi ha recuperació de nivell de Ig un cop superada la agudització, en cas de ser menors en el moment agut, comparant els nivells de Ig en el fenotip exacerbador i el no exacerbador.

En la nostra cohort de pacients se'ls va realitzar una nova determinació en fase estable en aquells pacients que ho permetessin, considerada aquesta en un període de temps superior a 6 mesos des de l'agudització (o la darrera agudització reportada) i estant lliures de tractament antibiòtic o corticoides sistèmics per un període superior a un mes. S'ha comptabilitzat les pèrdues a ambdós grups, amb especial atenció a les defuncions. En el seguiment de la nostre cohort, hi ha un major nombre de pacients èxits casos respecte els controls (20,1% vs 9,2%; p 0,008), malgrat no es pot definir les causes, en funció de la informació detallada a la història clínica electrònica. La mortalitat reportada en diferents estudis (295, 298) està basada en la comparativa entre pacients MPOC amb hipogammaglobulinèmia i MPOC amb valors IgG normals, o bé amb nivells de gammaglobulines (231). Les dades són variades sense una clara conclusió, tot i que la tendència tant per fenotip com aguditzacions dels pacients esmentats, indica que els pacients amb HGG o amb baix nivell de gammaglobulines, presenten major mortalitat, en un seguiment de 12 mesos després de la inclusió. En el nostre estudi, aquestes dades no poden ser extrapolades malgrat hi ha major predomini en els casos respecte els controls, donat que els valors analítics obtinguts són en fase aguda i el no poden reportar les causes dels èxits, fan que l'anàlisi sigui incert.

Es va analitzar, tant en casos com en controls, els valors de les IgG totals i les subclases un cop es consideressin en fase estable.

Així doncs, s'ha estudiat únicament en aquells pacients que es disposa dels dos valors mencionats (en l'agudització i fase d'estabilitat), pel que després de considerar totes les pèrdues en el seguiment, es disposen dades de 115 pacients (50 casos i 65 controls). En quant a l'anàlisi total, es mostra com en valors de IgG total (830,2 mg/dl vs 919,0 mg/dl; p <0,001), IgG2 (274,6 mg/dl vs 302,4 mg/dl; p <0,001) i IgG3 (54,4 mg/dl vs 71,3 mg/dl; p <0,001) hi ha un increment dels valors de manera significativa, però més precisament quan analitzem aquesta variació entre casos i controls, també es mostra major nivell en IgG total, IgG2 i IgG3 en la fase d'estabilitat clínica, amb diferències estadísticament significatives. Per contra, tant en la IgG1 com IgG4 hi ha una disminució de nivells en el control posterior. Aquestes darreres dades poden ser degudes al baix nombre de pacients que es va poder realitzar en el seguiment, pel que futurs estudis on hi hagi un major nombre de pacients podran confirmar i explicar aquesta evolució en les IgG1 i IgG4 en fase d'estabilitat clínica posterior a l'agudització.

Aquestes dades d'increment en les IgG mencionades, tant en casos i controls, orienten que tot i que els nivells basals o en aquest cas en fase d'estabilitat dels controls són lleugerament superiors als casos, (únicament en el cas de la IgG2 hi ha un major nivell en controls (327,5 mg/dl) que els casos (267,1 mg/dl) amb diferències estadísticament

significatives ( $p < 0,05$ )), mostren una recuperació o increment del valors de certes Ig, sobretot, les més vinculades amb afectació respiratòria, pel que, el procés de l'exacerbació implica un major consum o dèficit de les Ig.

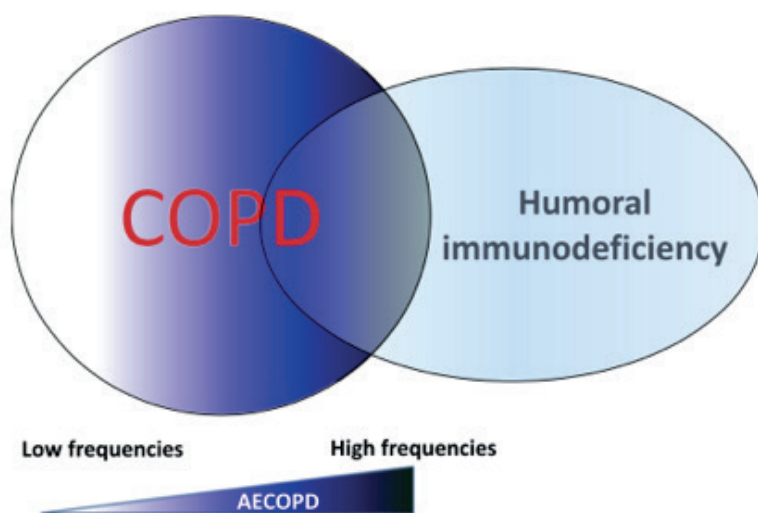
Estudis com els de *Leitao filho et al* de 2017 i 2020 (292,293), únicament analitzen les Ig en fase estable i hi relacionen tant amb les AMPOC com les hospitalitzacions, pel que tal com els propis autors expressen, la variabilitat dels nivells de IgG en un mateix individu al llarg del temps i durant l'agudització és incert.

## 7.5. Tractament substitutiu amb Ig en MPOC aguditzador

Al nostre estudi hem pogut demostrar que el fenotip MPOC exacerbador presenta un menor nivell de IgG total respecte el pacient MPOC no exacerbador, i com posteriorment en fase d'estabilitat clínica, els dos fenotips descrits mostren increment dels nivells de IgG total principalment. Donada aquesta recuperació o increment un cop superada l'agudització de la malaltia, el tractament substitutiu amb Ig podria valorar ser emprat en la fase aguda i especialment en el fenotip exacerbador per intentar revertir aquesta situació analítica i posteriorment clínica.

El fet que la hipogammaglobulinèmia pugui ser un factor de risc modificable en pacients amb infeccions recurrents, diferents publicacions (230, 238, 296, 298) orienten que el tractament substitutiu amb immunoglobulines iv (IGIV) en pacients amb dèficit no implica reducció de les AEPOC, sinó conferir major immunitat a nivell de mucoses conferint major protecció front a les infeccions virals i/o bacterianes, inhibint la cascada inflamatòria que segueix a la infecció i a l'acció dels autoanticossos.

**Figura 34:** risc d'agudització de la MPOC segons la Id humoral (299)



El tractament amb Ig ha demostrat una reducció en el nombre de les infeccions respiratòries i les seves complicacions en infeccions recurrents, en pacients amb Id primària i secundària sent més evident en situacions de pacients MPOC, exacerbacions i presència d'immunodeficiència humoral (figura 34). A més les Ig presenten propietats anti-inflamatòries i immunomoduladores front inflamació sistèmica i processos autoimmunitaris (299).

## **7.6. Fortaleses i limitacions de l'estudi**

La MPOC presenta una alta prevalença però un alt nivell d'infradiagnòstic, arribant a ser del 75% (EPISCAN II), per tant, la principal fortalesa d'aquest treball, és el correcte diagnòstic de la MPOC mitjançant una espirometria amb patró obstructiu a la prova broncodilatadora feta prèviament segons antecedents i criteris clínics, o bé a aquells pacients amb alta sospita clínica de MPOC i que presentaven una agudització, a qui se'ls realitzava l'espirometria posteriorment i complint, de la mateixa manera, el criteri diagnòstic esmentat.

Igualment, donat que la realització de la espirometria implica una col·laboració activa i una tècnica i resultat acceptable, resultats no concloents, pacients erròniament diagnosticats o espirometries amb patró no obstructiu, no eren inclosos a l'estudi.

La segona fortalesa és, donats els criteris de selecció, únicament s'ha considerat la agudització de MPOC de causa infecciosa. No s'ha inclòs a tot aquell pacient que la causa de la descompensació de la MPOC fos alguna comorbiditat pulmonar (embòlia pulmonar, pneumotòrax), igualment la presència de pneumònia, en els casos que s'ha realitzat rx tòrax segons pràctica clínica habitual, i altres comorbiditats o desencadenants de causa extra pulmonar, principalment insuficiència cardíaca descompensada o arítmia cardíaca).

La tercera fortalesa en el procés de selecció, s'ha exclòs als pacients amb immunodeficiència prèvia i reportada als antecedents. En la resta de pacients inclosos, tant casos com controls, es desconeix si ja presentaven de base alguna immunodeficiència, ja que no estava reportada a la seva història clínica.

I finalment, aquest és el primer estudi que analitza els nivells de la IgG total i les seves subclasses en la mateixa cohort de pacients tant en la fase aguda com en fase estable i veure el seu comportament, a més diferenciat segons el fenotip exacerbador o no exacerbador.

Respecte a les limitacions del treball, la primera va ser la pèrdua de potencials pacients per dificultats de reclutament des de centres mèdics privats i de les consultes externes de diferents serveis, condicionant un biaix de reclutament, pel que finalment els pacients inclosos des de l'hospital van ser els pacients ingressats a les diferents unitats d'hospitalització.

Respecte el biaix comentat, la segona limitació és donat que el major nombre de pacients prové de l'ingrés hospitalari, pot considerar un biaix de selecció amb un possible augment de gravetat.

La tercera limitació van ser les pèrdues en el seguiment clínic fins a l'avaluació en fase d'estabilitat clínic. Les pèrdues i els motius estan descrits, podent condicionar el resultat clínic i analític posterior i la seva comparativa.







# 8. CONCLUSIONS



Segons els objectius establerts prèviament, es podent donar les següents respostes:

1. S'ha determinat que els pacients MPOC fenotip exacerbador mostren nivells més baixos de IgG total durant l'agudització respecte els pacients MPOC no exacerbador, també en la fase aguda. Hi ha una tendència analítica que els exacerbadors tenen nivells més baixos de IgG total, d'IgG2 i d'IgG3 en comparació amb els pacients MPOC no exacerbadors.
2. Els pacients que precisen ingrés per l'agudització, presenten menor nivell de IgG total i subclasses IgG2 i IgG3 al moment agut, junt amb pitjor funcionalisme pulmonar i major necessitat de oxigenoteràpia domicil·lària basal, respecte als que poden ser tractats ambulatoriament.
3. Els pacients MPOC amb dèficit de IgG total, IgG1 i IgG2 ingressen més que els pacient amb nivells de les mateixes Ig amb valors dins de la normalitat.
4. A la fase d'estabilitat clínica, tant els casos com els controls presenten un increment en nivells de IgG total, IgG2 i IgG3 respecte la fase aguda. El nivell d'IgG total dels controls és major que els casos. La capacitat de recuperació del nivell de IgG en fase estable és major en els MPOC no exacerbadors.
5. Els pacients MPOC amb un valor de IgG total < 700 mg/dl tenen 2 vegades més risc de ser exacerbadors. Per cada valor que disminueix a la IgG2, augmenta el risc de ser MPOC fenotip exacerbador.



# **9. LÍNIES FUTURES**



D'acord amb els resultats i conclusions obtingudes del treball d'aquesta tesis doctoral, on es mostra el rol de les IgG en el pacient MPOC exacerbador, mostrant-se un menor nivell a l'agudització respecte el no aguditzador, veient, que els pacients que necessiten ingressar per la gravetat de l'agudització també tenen nivells menors que els tractats ambulatoriament, i com presentar dèficit de IgG s'ha relacionat amb un augment del risc de ser MPOC exacerbador, es plantegen dues línies futures d'acció:

1. Considerar l'ús de Immunoglobulines iv com a tractament substitutiu en el grup de pacients MPOC exacerbadors freqüents, valorant que una correcció dels nivells basals de les Ig podria reduir i fins i tot evitar les exacerbacions, donada la seva importància i carència. Ja es considera un tractament substitutiu en pacients MPOC amb hipogammaglobulinèmia vist en nivells d'estabilitat clínica, però s'hauria de plantejar l'ús d'immunoglobulines ev en pacients reaguditzadors amb nivells baixos. eN Aquesta línia, caldria fer assaigs clínics per valorar si la infusió ev d'Ig durant l'agudització (en pacient amb nivells baixos) millora el pronòstic del pacient i evita aguditzacions futures.

2. Valorar l'ús de les immunoglobulines com a biomarcadors en l'estudi de qualsevol pacient MPOC, sent considerades com a marcador d'screening, en els casos de menor nivell o dèficit, per a esdevenir un MPOC exacerbador. Existeixen diferents biomarcadors, explicats a la introducció d'aquest treball, per a valorar el risc d'exacerbacions, la gravetat i diferenciar l'event respecte altres entitats i diagnòstic diferencial. Tenir nivells d'Ig basals en tot pacient MPOC, permetria un maneig i seguiment més acurat per a considerar els futuribles pacients exacerbadors i evitar l'aparició d'aguditzacions i controlar la progressió de la malaltia.





# **10. BIBLIOGRAFIA**



1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: GOLD. 2021 Report.
2. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) - Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Grupo de trabajo de GesEPOC. Arch Bronconeumol. 2012;48(Supl 1):2-58.
3. Soriano JB, Alfageme I, Miravittles M, de Lucas P, Soler-Cataluña JJ, García-Río F, Casanova C, Rodríguez González-Moro JM, Cosío BG, Sánchez G, Ancochea J. Prevalence and Determinants of COPD in Spain: EPISCAN II. Arch Bronconeumol (Engl Ed). 2021 Jan;57(1):61-69.
4. BOLD. Burden of Obstructive Lung Disease Initiative Webpage, published by Imperial college London, available here: <http://www.boldstudy.org>
5. Organization WH. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) 2021 [Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd))]
6. Peña VS, Miravittles M, Gabriel R, Jiménez-Ruiz CA, Villasante C, Masa JF, Viejo JL, Fernández-Fau L. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. Chest. 2000 Oct;118(4):981-9.
7. Oswald NC, Medvei VC. Chronic bronchitis; the effect of cigarette-smoking. Lancet. 1955; 269:843-44.
8. Anderson D, Ferris BG Jr. Role of tobacco smoking in the causation of chronic respiratory disease. N Engl J Med. 1962; 267: 787-94.
9. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. Br Med J. 1977; 1:1645-48.
10. Lokke A, Developing COPD. Lokke A, Lange P, Scharling H, Fabricius P, Vestbo J. Developing COPD: a 25 year follows up study of the general population. Thorax. 2006;61:935-9.
11. Lundbäck B, Lindberg A, Lindström M, Rönmark E, Jonsson AC, Jönsson E, et al; Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. Not 15 but 50% of smokers

develop COPD?—Report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. *Respir Med.* 2003;97:115-22.

12. Miravittles M, Soriano JB, García-Río F, Muñoz L, Duran-Taulería E, Sánchez G, et al. Prevalence of COPD in Spain: Impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax.* 2009;64:863-8.

13. Rowell TR, Tarran R. Will chronic e-cigarette use cause lung disease? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2015 Dec 15;309(12):L1398-409.

14. Raad D, Gaddam S, Schunemann HJ, et al. Effects of water-pipe smoking on lung function: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2011; 139(4): 764-74.

15. Tan WC, Lo C, Jong A, et al. Marijuana and chronic obstructive lung disease: a population-based study. *CMAJ* 2009; 180(8): 814-20.

16. Yin P, Jiang CQ, Cheng KK, et al. Passive smoking exposure and risk of COPD among adults in China: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Lancet* 2007; 370(9589): 751.

17. Hu G, Zhou Y, Tian J, Yao W, Li J, Li B, et al. Risk of COPD from exposure to biomass smoke: a metaanalysis. *Chest.* 2010;138:20-31.

18. Kurmi OP, Semple S, Simkhada P, Smith WC, Ayres JG. COPD and chronic bronchitis risk of indoor air pollution from solid fuel: a systematic review and meta-analysis. *Thorax.* 2010;65:221-8.

19. Po JY, FitzGerald JM, Carlsten C. Respiratory disease associated with solid biomass fuel exposure in rural women and children: systematic review and meta-analysis. *Thorax.* 2011;66:232-9.

20. Orozco-Levi M, García-Aymerich J, Villar J, Ramírez-Sarmiento A, Antó JM, Gea J. Wood smoke exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2006;27:542-6.

21. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in nonsmokers. *Lancet.* 2009;374:733-43.

22. Paulin LM, Diette GB, Blanc PD, et al. Occupational exposures are associated with worse morbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191(5): 557-65.
23. Vidal R, Blanco I, Casas F, Jardí R, Miravittles M; Comité del Registro Nacional de Pacientes con Déficit de Alfa-1-antitripsina. Normativa SEPAR: Diagnóstico y tratamiento del déficit de alfa-1-antitripsina. *Arch Bronconeumol*. 2006;42:645-59.
24. Hunninghake GM, Cho MH, Tesfaigzi Y, et al. MMP12, lung function, and COPD in high-risk populations. *N Engl J Med* 2009; 361: 2599-608.
25. Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet*. 2007;370:765-73
26. Beran D, Zar HJ, Perrin C, Menezes AM, Burney P, Forum of International Respiratory Societies working group c. Burden of asthma and chronic obstructive pulmonary disease and access to essential medicines in low-income and middle-income countries. *The Lancet Respiratory medicine* 2015; 3(2): 159-70.
27. Kim V, Han MK, Vance GB, et al. The chronic bronchitic phenotype of COPD: an analysis of the COPD Gene Study. *Chest* 2011; 140(3): 626-33.
28. Agustí A, Hogg JC. Update on the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2019 Sep 26;381(13):1248-1256.
29. Qureshi H, Sharafkhaneh A, Hanania NA. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Chronic Dis*. 2014 Sep;5(5):212-27.
30. Chan SMH, Selemidis S, Bozinovski S, Vlahos R. Pathobiological mechanisms underlying metabolic syndrome (MetS) in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): clinical significance and therapeutic strategies. *Pharmacol Ther*. 2019 Jun;198:160-188.
31. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J*. 2009 May;33(5):1165-85.

32. Szucs B, Szucs C, Petrekanits M, Varga JT. Molecular Characteristics and Treatment of Endothelial Dysfunction in Patients with COPD: A Review Article. *Int J Mol Sci*. 2019 Sep 4;20(18):4329.
33. Caramori G, Casolari P, Barczyk A, Durham AL, Di Stefano A, Adcock I. COPD immunopathology. *Semin Immunopathol*. 2016 Jul;38(4):497-515.
34. Agustí A, Faner R. Lung function trajectories in health and disease. *Lancet Respir Med*. 2019 Apr;7(4):358-364.
35. Agustí A, Noell G, Brugada J, Faner R. Lung function in early adulthood and health in later life: a transgenerational cohort analysis. *Lancet Respir Med*. 2017 Dec;5(12):935-945.
36. Martínez-Aguilar et al. Inmunopatología de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Rev Alerg Mex*. 2017 Jul; 64 (3): 327-346.
37. Maltais F, Decramer M, Casaburi R, Barreiro E, Burelle Y, Debigaré R, Dekhuijzen PN, Franssen F, Gayan-Ramirez G, Gea J, Gosker HR, Gosselink R, Hayot M, Hussain SN, Janssens W, Polkey MI, Roca J, Saey D, Schols AM, Spruit MA, Steiner M, Taivasalo T, Troosters T, Vogiatzis I, Wagner PD; ATS/ERS Ad Hoc Committee on Limb Muscle Dysfunction in COPD. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 May 1;189(9):e15-62.
38. Hogg JC, McDonough JE, Gosselink JV, Hayashi S. What drives the peripheral lung-remodeling process in chronic obstructive pulmonary disease? *Proc Am Thorac Soc*. 2009 Dec;6(8):668-72.
39. McDonough JE, Yuan R, Suzuki M, Seyednejad N, Elliott WM, Sanchez PG, Wright AC, Geffer WB, Litzky L, Coxson HO, Paré PD, Sin DD, Pierce RA, Woods JC, McWilliams AM, Mayo JR, Lam SC, Cooper JD, Hogg JC. Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2011 Oct 27;365(17):1567-75.
40. Stockley RA. Neutrophils and protease/antiprotease imbalance. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Nov;160(5 Pt 2):S49-52.

41. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Jul;138(1):16-27.
42. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, Cherniack RM, Rogers RM, Sciurba FC, Coxson HO, Paré PD. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004 Jun 24;350(26):2645-53.
43. Falk JA, Kadiev S, Criner GJ, Scharf SM, Minai OA, Diaz P. Cardiac disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2008 May 1;5(4):543-8.
44. Zakyntinos E, Daniil Z, Papanikolaou J, Makris DPulmonary hypertension in COPD: pathophysiology and therapeutic targets.. *Curr Drug Targets*. 2011 Apr;12(4):501-13.
45. Peinado VI, Barberá JA, Abate P, Ramírez J, Roca J, Santos S, Rodriguez-Roisin R. Inflammatory reaction in pulmonary muscular arteries of patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 May;159(5 Pt 1):1605-11.
46. Ball MK, Waypa GB, Mungai PT, Nielsen JM, Czech L, Dudley VJ, Beussink L, Dettman RW, Berkelhamer SK, Steinhorn RH, Shah SJ, Schumacker PT. Regulation of hypoxia-induced pulmonary hypertension by vascular smooth muscle hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ . *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Feb 1;189(3):314-24.
47. Lahousse L, Seys LJM, Joos GF, Franco OH, Stricker BH, Brusselle GG. Epidemiology and impact of chronic bronchitis in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2017 Aug 10;50(2):1602470.
48. Caramori G, Ruggeri P, Di Stefano A, Mumby S, Girbino G, Adcock IM, Kirkham P. Autoimmunity and COPD: Clinical Implications.*Chest*. 2018 Jun;153(6):1424-1431.
49. Fahy JV, Dickey BF. Airway mucus function and dysfunction. *N Engl J Med*. 2010 Dec 2;363(23):2233-47.
50. Rabe KF, Watz H. Chronic obstructive pulmonary disease.*Lancet*. 2017 May 13; 389(10082):1931-1940.
51. Di Stefano Di Stefano A, Caramori G, Gnemmi I, Contoli M, Vicari C, Capelli A, Magno F, D'Anna SE, Zanini A, Brun P, Casolari P, Chung KF, Barnes PJ, Papi A, Adcock



I, Balbi B. T helper type 17-related cytokine expression is increased in the bronchial mucosa of stable chronic obstructive pulmonary disease patients. *Clin Exp Immunol*. 2009 Aug;157(2):316-24.

52. Cosio MG, Saetta M, Agusti A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2009 Jun 4;360(23):2445-54.

53. Su YC, Jalalvand F, Thegerström J, Riesbeck K. The Interplay Between Immune Response and Bacterial Infection in COPD: Focus Upon Non-typeable *Haemophilus influenzae*. *Front Immunol*. 2018 Nov 5;9:2530.

54. Miller RD, Gleich GJ, Offord KP, Dunnette SL. Immunoglobulin concentrations in serum and nasal secretions in chronic obstructive pulmonary disease. A matched-pair study. *Am Rev Respir Dis*. 1979 Feb;119(2):229-38.

55. Van der Hilst JC, Smits BW, van der Meer JW. Hypogammaglobulinaemia: cumulative experience in 49 patients in a tertiary care institution. *Neth J Med*. 2002 Apr;60(3):140-7.

56. Gallo MC, Kirkham C, Eng S, Bebawee RS, Kong Y, Pettigrew MM, Tettelin H, Murphy TF. Changes in IgA Protease Expression Are Conferred by Changes in Genomes during Persistent Infection by Nontypeable *Haemophilus influenzae* in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Infect Immun*. 2018 Jul 23;86(8):e00313-18.

57. Ito K, Barnes PJ. COPD as a disease of accelerated lung aging. *Chest*. 2009 Jan;135(1):173-180.

58. Celli BR, MacNee W, Agustí A; Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J*. 2004 Jun;23(6):932-46.

59. Celli BR, Decramer M, Wedzicha JA, Wilson KC, Agustí A, et al; ATS/ERS Task Force for COPD Research. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: research questions in COPD. *Eur Respir J*. 2015 Apr;45(4):879-905.

60. Fletcher CM (Chairman). Standardised questionnaire on respiratory symptoms: a statement prepared and approved by the MRC Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis (MRC breathlessness score). *BMJ* 1960;2: 1665.

61. Miravittles M, Ribera A. Understanding the impact of symptoms on the burden of COPD. *Respir Res*. 2017 Apr 21;18(1):67.
62. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J*. 2009;34:648–54.
63. McKerrow CB. Assessment of the mechanical function in ventilation. *Proc R Soc Med*. 1953 Jul;46(7):532-5.
64. Puente L. Manual SEPAR de procedimientos. Procedimientos de la evaluación de la función pulmonar. 2002; 4-15. [www.separ.es](http://www.separ.es)
65. Trisán Alonso A. *Rev Asma*. 2016;1(2):60-67
66. García-Río F, Calle M, Burgos F, Casan P, Del Campo F, Galdiz JB, Giner J, González-Mangado N, Ortega F, Puente Maestu L; Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR). Spirometry. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR). *Arch Bronconeumol*. 2013 Sep;49(9):388-401.
67. Coxson HO, Mayo J, Lam S, Santyr G, Parraga G, Sin DD. New and current clinical imaging techniques to study chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Oct 1;180(7):588-97.
68. Barr RG, Berkowitz EA, Bigazzi F, et al. COPDGene CT Workshop Group, A combined pulmonary-radiology workshop for visual evaluation of COPD: study design, chest CT findings and concordance with quantitative evaluation. *COPD*. 2012 Apr;9(2):151-9.
69. Soriano JB, Lamprecht B, Ramírez AS, Martínez-Cambor P, Kaiser B, Alfageme I, et al. Mortality prediction in chronic obstructive pulmonary disease comparing the GOLD 2007 and 2011 staging systems: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Respir Med*. 2015 Jun;3(6):443-50.
70. Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Versión 2017 / *Arch Bronconeumol*. 2017;53(Supl 1):2-64.

71. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Méndez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J med.* 2004; 350: 1005-12.
72. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Sánchez L, Perpiña M, Román P. Severe exacerbations and BODE index: two independent risk factors for death in male COPD patients. *Respir Med.* 2009;103:692-9.
73. Miravittles M1, Calle M, Soler-Cataluña JJ. Clinical phenotypes of COPD: identification, definition and implications for guidelines. *Arch Bronconeumol.* 2012 Mar;48(3):86-98.
74. Han MK, Agustí A, Calverley PM, Celli BR, Criner G, Curtis JL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes. The future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182:598-604.
75. Grupo de trabajo GESEPOC. Hacia un nuevo enfoque en el tratamiento de la EPOC. La Guía Española de la EPOC (GESEPOC). *Arch Bronconeumol.* 2011;47:379-81.
76. 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.* 2017 Aug 9;12:2373-2383.
77. Postma DS, Rabe KF. The Asthma-COPD Overlap Syndrome. *N Engl J Med.* 2015 Sep 24;373(13):1241-9.
78. Christenson SA, Steiling K, van den Berge M, Hijazi K, Hiemstra PS, Postma DS, Lenburg ME, Spira A, Woodruff PG. Asthma-COPD overlap. Clinical relevance of genomic signatures of type 2 inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015 Apr 1;191(7):758-66.
79. Barrecheguren M, Esquinas C, Miravittles M. The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS): opportunities and challenges. *Curr Opin Pulm Med.* 2015 Jan;21(1):74-9.
80. Plaza Moral V; Comité Ejecutivo de GEMA. [GEMA(4.0). Guidelines for Asthma Management]. *Arch Bronconeumol.* 2015 Jan;51 Suppl 1:2-54.

81. Plaza V, Álvarez F, Calle M, et al. Consensus on the Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS) Between the Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) and the Spanish Guidelines on the Management of Asthma (GEMA). *Arch Bronconeumol*. 2017 Aug;53(8):443-449.
82. Marsh SE, Travers J, Weatherall M, Williams MV, Aldington S, Shirtcliffe PM, Hansell AL, Nowitz MR, McNaughton AA, Soriano JB, Beasley RW. Proportional classifications of COPD phenotypes. *Thorax*. 2008 Sep; 63(9):761-7.
83. Megan Hardin, Edwin K Silverman, R Graham Barr, Nadia N Hansel, Joyce D Schroeder, Barry J Make, James D Crapo, Craig P Hersh, COPDGene Investigators. The clinical features of the overlap between COPD and asthma. *Respir Res* 2011 Sep 27;12(1):127.
84. Alshabanat A, Zafari Z, Albanyan O, Dairi M, FitzGerald JM. Asthma and COPD Overlap Syndrome (ACOS): A Systematic Review and Meta Analysis. *PLoS One*. 2015 Sep 3;10(9):e0136065.
85. Nielsen M, Bärnes CB, Ulrik CS. Clinical characteristics of the asthma-COPD overlap syndrome--a systematic review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015 Jul 27;10:1443-54.
86. Rossi A, Aisanov Z, Avdeev S, Di Maria G, Donner CF, Izquierdo JL, Roche N, Similowski T, Watz H, Worth H, Miravittles M. Mechanisms, assessment and therapeutic implications of lung hyperinflation in COPD. *Respir Med*. 2015 Jul;109(7):785-802
87. American Thoracic Society; Chronic bronchitis, asthma, and pulmonary emphysema, a statement by the Committee on Diagnostic Standards for Nontuberculous Respiratory Diseases. *Am Rev Respir Dis*. 1962; 85: 762-8
88. Hurst JR, Wilkinson TM, Donaldson GC, Wedzicha JA. Upper airway symptoms and quality of life in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med*. 2004 Aug;98(8):767-70.
89. Sethi S, Murphy TF. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease in 2000: a state-of-the-art review. *Clin Microbiol Rev*. 2001 Apr;14(2):336-63.

90. Rosell A, Monsó E, Soler N, Torres F, Angrill J, Riise G, Zalacaín R, Morera J, Torres A. Microbiologic determinants of exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med*. 2005 Apr 25;165(8):891-7.
91. Perera WR, Hurst JR, Wilkinson TM, Sapsford RJ, Müllerova H, Donaldson GC, Wedzicha JA. Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation. *Eur Respir J*. 2007 Mar;29(3):527-34.
92. Mackay AJ, Hurst JR. COPD exacerbations: causes, prevention, and treatment. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2013 Feb;33(1):95-115.
93. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2002 Oct;57(10):847-52.
94. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 May;157(5 Pt 1):1418-22.
95. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005 Nov;60(11):925-31.
96. Donaldson GC, Müllerova H, Locantore N, Hurst JR, Calverley PM, Vestbo J, Anzueto A, Wedzicha JA. Factors associated with change in exacerbation frequency in COPD. *Respir Res*. 2013 Jul 30;14:79.
97. Hurst JR, Wedzicha JA. Management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a state of the art review. *BMC Med*. 2009 Aug 7;7:40.
98. Aaron SD, Donaldson GC, Whitmore GA, Hurst JR, Ramsay T, Wedzicha JA. Time course and pattern of COPD exacerbation onset. *Thorax*. 2012 Mar;67(3):238-43.
99. Wedzicha JA Ers Co-Chair, Miravittles M, Hurst JR, Calverley PM, Albert RK, Anzueto A, Criner GJ, Papi A, Rabe KF, Rigau D, Sliwinski P, Tonia T, Vestbo J, Wilson KC, Krishnan JA Ats Co-Chair. Management of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J*. 2017 Mar 15;49(3).

100. Miravittles M. What We Talk about When We Talk about Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Jan 1;199(1):2-4.
101. Steer J, Gibson J, Bourke SC. The DECAF Score: predicting hospital mortality in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2012 Nov;67(11):970-6.
102. Wilkinson TM, Hurst JR, Perera WR, Wilks M, Donaldson GC, Wedzicha JA. Effect of interactions between lower airway bacterial and rhinoviral infection in exacerbations of COPD. *Chest*. 2006 Feb;129(2):317-24.
103. Halpin DM, Miravittles M, Metzdorf N, Celli B. Impact and prevention of severe exacerbations of COPD: a review of the evidence. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017 Oct 5;12:2891-2908.
104. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax*. 2012 Nov;67(11):957-63.
105. Müllerova H, Maselli DJ, Locantore N, Vestbo J, Hurst JR, Wedzicha JA, Bakke P, Agusti A, Anzueto A. Hospitalized exacerbations of COPD: risk factors and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Chest*. 2015 Apr;147(4):999-1007.
106. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, Miller B, Lomas DA, Agusti A, Macnee W, Calverley P, Rennard S, Wouters EF, Wedzicha JA; Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2010 Sep 16;363(12):1128-38.
107. Chenna PR, Mannino DM. Outcomes of severe COPD exacerbations requiring hospitalization. *Semin Respir Crit Care Med*. 2010 Jun;31(3):286-94.
108. Puhan MA, Garcia-Aymerich J, Frey M, ter Riet G, Antó JM, Agustí AG, Gómez FP, Rodríguez-Roisín R, Moons KG, Kessels AG, Held U. Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the updated BODE index and the ADO index. *Lancet*. 2009 Aug 29;374(9691):704-11

109. Au DH, Bryson CL, Chien JW, Sun H, Udris EM, Evans LE, Bradley KA. The effects of smoking cessation on the risk of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *J Gen Intern Med.* 2009 Apr;24(4):457-63.

110. Montserrat-Capdevila J, Godoy P, Marsal JR, Cruz I, Solanes M. [Effectiveness of influenza vaccination in preventing hospital admission due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014 Feb;32(2):70-5.

111. Perera PN, Armstrong EP, Sherrill DL, Skrepnek GH. Acute exacerbations of COPD in the United States: inpatient burden and predictors of costs and mortality. *COPD.* 2012 Apr;9(2):131-41.

112. Montes de Oca M, Laucho-Contreras ME. Is It Time to Change the Definition of Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease? What Do We Need to Add? *Med Sci (Basel).* 2018 Jun 14;6(2):50.

113. Chen, Y.W.; Leung, J.M.; Sin, D.D. A Systematic Review of diagnostic biomarkers of COPD exacerbation. *PLoS ONE* 2016, 11, e0158843.

114. Dev D, Wallace E, Sankaran R, Cunniffe J, Govan JR, Wathen CG, Emmanuel FX. Value of C-reactive protein measurements in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 1998 Apr;92(4):664-7.

115. Hurst JR, Donaldson GC, Perera WR, Wilkinson TM, Bilello JA, Hagan GW, Vessey RS, Wedzicha JA. Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 Oct 15;174(8):867-74.

116. Hanania NA, Müllerova H, Locantore NW, Vestbo J, Watkins ML, Wouters EF, Rennard SI, Sharafkhaneh A; Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) study investigators. Determinants of depression in the ECLIPSE chronic obstructive pulmonary disease cohort. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 Mar 1;183(5):604-11.

117. Miller, B.E.; Tal-Singer, R.; Rennard, S.I.; Furtwaengler, A.; Leidy, N.; Lowings, M.; Martin, U.J.; Martin, T.R.; Merrill, D.D.; Snyder, J.; et al. Plasma fibrinogen qualification as a drug development tool in chronic obstructive pulmonary disease. Perspective of the Chronic Obstructive Pulmonary Disease Biomarker Qualification Consortium. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016, 193, 607–613.
118. Quint, J.K.; Donaldson, G.C.; Goldring, J.J.; Baghai-Ravary, R.; Hurst, J.R.; Wedzicha, J.A. Serum IP-10 as a biomarker of human rhinovirus infection at exacerbation of COPD. *Chest* 137, 812-822. 2010.
119. Rohde, G.; Gevaert, P.; Holtappels, G.; Franssen, L.; Borg, I.; Wiethage, A.; Arinir, U.; Tavernier, J.; Schultze-Werninghaus, G.; Bachert, C. Soluble interleukin-5 receptor  $\alpha$  is increased in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2004, 135, 54–61.
120. Chang, C.L.; Robinson, S.C.; Mills, G.D.; Sullivan, G.D.; Karalus, N.C.; McLachlan, J.D.; Hancox, R.J. Biochemical markers of cardiac dysfunction predict mortality in acute exacerbations of COPD. *Thorax* 2011, 66, 764–768.
121. Huerta, A.; Crisafulli, E.; Menendez, R.; Martinez, R.; Soler, N.; Guerrero, M.; Montull, B.; Torres, A. Pneumonic and nonpneumonic exacerbations of COPD: Inflammatory response and clinical characteristics. *Chest* 2013, 144, 1134–1142.
122. Toft-Petersen AP, Torp-Pedersen C, Weinreich UM, Rasmussen BS. Association between hemoglobin and prognosis in patients admitted to hospital for COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11:2813–2820.
123. Nuñez A, Marras V, Harlander M, Mekov E, Esquinas C, Turel M, Lestan D, Petkov R, Yanev N, Pirina P, Negri S, Miravittles M, Barrecheguren M. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. Association Between Routine Blood Biomarkers and Clinical Phenotypes and Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2020 Mar 31;15:681-690.
124. Yao C, Liu X, Tang Z. Prognostic role of neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio for hospital mortality in patients with AECOPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:2285–2290.



125. Ellis P, Turner A. What do alpha-1 antitrypsin levels tell us about chronic inflammation in COPD? *Arch Bronconeumol*. 2020;56(2):72–73.

126. Keene JD, Jacobson S, Kechris K, Kinney GL, Foreman MG, Doerschuk CM, Make BJ, Curtis JL, Rennard SI, Barr RG, Bleecker ER, Kanner RE, Kleerup EC, Hansel NN, Woodruff PG, Han MK, Paine R 3rd, Martinez FJ, Bowler RP, O'Neal WK; COPDGene and SPIROMICS Biomarkers Predictive of Exacerbations in the SPIROMICS and COPDGene Cohorts. Investigators ‡. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Feb 15;195(4):473-481.

127. Patel AR, Hurst JR. Extrapulmonary comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease: state of the art. *Expert Rev Respir Med*. 2011 Oct;5(5):647-62.

128. Stanley M H Chan, Stavros Selemidis, Steven Bozinovski, Ross Vlahos. Pathobiological mechanisms underlying metabolic syndrome (MetS) in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): clinical significance and therapeutic strategies *Pharmacol Ther*. 2019 Jun;198:160-188.

129. Saltiel AR, Olefsky JM. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *J Clin Invest*. 2017 Jan 3;127(1):1-4.

130. Breyer MK, Spruit MA, Hanson CK, Franssen FM, Vanfleteren LE, Groenen MT, Bruijnzeel PL, Wouters EF, Rutten EP. Prevalence of metabolic syndrome in COPD patients and its consequences. *PLoS One*. 2014 Jun 20;9(6).

131. Chan SMH, Selemidis S, Bozinovski S, Vlahos R. Pathobiological mechanisms underlying metabolic syndrome (MetS) in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): clinical significance and therapeutic strategies. *Pharmacol Ther*. 2019 Jun;198:160-188. e98013.

132. Weitzenblum E, Chaouat A. Cor pulmonale. *Chron Respir Dis*. 2009;6(3):177-85.

133. de Miguel Díez J, Chancafe Morgan J, Jiménez García R. The association between COPD and heart failure risk: a review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2013;8:305-12.

134. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J*. 2008 Oct;32(4):962-9

135. Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ, Hubbard RB, Wedzicha JA. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. *Chest*. 2010 May;137(5):1091-7
136. de Luca, C., & Olefsky, J. M. (2008). Inflammation and insulin resistance. *FEBS Letters* 582, 97–105.
137. Hosogai N, Fukuhara A, Oshima K, Miyata Y, Tanaka S, Segawa K, Furukawa S, Tochino Y, Komuro R, Matsuda M, Shimomura I. Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation. *Diabetes*. 2007 Apr;56(4):901-11.
138. Sin DD, Man SF. Impaired lung function and serum leptin in men and women with normal body weight: a population based study. *Thorax*. 2003 Aug;58(8):695-8.
139. Recio J, Díez-Menglano J, López García F, Díaz Peromingo JA, Almagro P, Varela Aguilar JM. Management of the COPD Patient with Comorbidities: An Experts Recommendation Document *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020 May 7;15:1015-1037.
140. Bolton CE, Evans M, Ionescu AA, Edwards SM, Morris RH, Dunseath G, Luzio SD, Owens DR, Shale DJ. Insulin resistance and inflammation - A further systemic complication of COPD. *COPD*. 2007 Jun;4(2):121-6.
141. Cyphert TJ, Morris RT, House LM, Barnes TM, Otero YF, Barham WJ, Hunt RP, Zaynagetdinov R, Yull FE, Blackwell TS, McGuinness OP. NF- $\kappa$ B-dependent airway inflammation triggers systemic insulin resistance. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2015 Nov 1;309(9):R1144-52.
142. Kinney GL, Black-Shinn JL, Wan ES, Make B, Regan E, Lutz S, Soler X, Silverman EK, Crapo J, Hokanson JE; COPDGene Investigators. Pulmonary function reduction in diabetes with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Diabetes Care*. 2014 Feb;37(2):389-95.
143. de Lucas-Ramos P, Izquierdo-Alonso JL, Rodriguez-Gonzalez Moro JM, Fernandez Frances J, Vaquero Lozano P, Bellón-Cano JM, CONSISTE study group. Chronic obstructive pulmonary disease as a cardiovascular risk factor. Results of a case-control study (CONSISTE study). *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012;7:679-86.

144. Dessì M, Noce A, Bertucci P, Manca di Villahermosa S, Zenobi R, Castagnola V, Addressi E, Di Daniele N. Atherosclerosis, dyslipidemia, and inflammation: the significant role of polyunsaturated Fatty acids. *ISRN Inflamm.* 2013 May 12;2013:191823.
145. Cote C, Zilberberg MD, Mody SH, Dordelly LJ, Celli B. Haemoglobin level and its clinical impact in a cohort of patients with COPD. *Eur Respir J.* 2007 May;29(5):923-9.
146. Yohannes AM, Ershler WB. Anemia in COPD: a systematic review of the prevalence, quality of life, and mortality. *Respir Care.* 2011;56(5):644–652.
147. Seymour JM, Spruit MA, Hopkinson NS, Natanek SA, Man WD, Jackson A, Gosker HR, Schols AM, Moxham J, Polkey MI, Wouters EF. The prevalence of quadriceps weakness in COPD and the relationship with disease severity. *Eur Respir J.* 2010 Jul;36(1):81-8.
148. Sabit R, Bolton CE, Edwards PH, Pettit RJ, Evans WD, McEniery CM, Wilkinson IB, Cockcroft JR, Shale DJ. Arterial stiffness and osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 Jun 15;175(12):1259-65.
149. Graat-Verboom L, Wouters EF, Smeenk FW, van den Borne BE, Lunde R, Spruit MA. Current status of research on osteoporosis in COPD: a systematic review. *Eur Respir J.* 2009;34(1):209–218.
150. Mokhlesi B1, Morris AL, Huang CF, Curcio AJ, Barrett TA, Kamp DW. Increased prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in patients with COPD. *Chest.* 2001 Apr;119(4):1043-8.
151. Vijay Balasubramanian 1, Soe Naing Hypogonadism in chronic obstructive pulmonary disease: incidence and effects. *Curr Opin Pulm Med.* 2012 Mar;18(2):112-7.
152. Willgoss TG, Yohannes AM. Anxiety disorders in patients with COPD: a systematic review. *Respir Care.* 2013;58(5):858–866.
153. Wasswa-Kintu S, Gan WQ, Man SF, Pare PD, Sin DD. Relationship between reduced forced expiratory volume in one second and the risk of lung cancer: a systematic review and meta- analysis. *Thorax.* 2005;60(7):570–575.

154. Miravittles M, Anzueto A. A new two-step algorithm for the treatment of COPD. *Eur Respir J*. 2017 Feb 8;49(2).
155. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, Schmidt H, Rutten-van Mölken MP, Beeh KM, Rabe KF, Fabbri LM; POET-COPD Investigators. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2011 Mar 24;364(12):1093-1103.
156. Calzetta L, Rogliani P, Matera MG, Cazzola M. A Systematic Review With Meta-Analysis of Dual Bronchodilation With LAMA/LABA for the Treatment of Stable COPD. *Chest*. 2016 May;149(5):1181-96.
157. Sestini P, Renzoni E, Robinson S, Poole P, Ram FS. Short-acting beta 2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(4):CD001495. Review.
158. Oba Y, Sarva ST, Dias S. Efficacy and safety of long-acting  $\beta$ -agonist/long-acting muscarinic antagonist combinations in COPD: a network meta-analysis. *Thorax*. 2016 Jan;71(1):15-25.
159. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med*. 2013 May;1(3):199-209.
160. Singh D, Papi A, Corradi M, Pavlišová I, Montagna I, Francisco C, Cohuet G, Vezzoli S, Scuri M, Vestbo J. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting  $\beta$ 2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Sep 3;388(10048):963-73.
161. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, Kristiansen S, Fabbri LM, Martinez FJ; M2-124 and M2-125 study groups. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet*. 2009 Aug 29;374(9691):685-94

162. Santos S, Marin A, Serra-Batlles J, de la Rosa D, Solanes I, Pomares X, López-Sánchez M, Muñoz-Esquerre M, Miravittles M. Treatment of patients with COPD and recurrent exacerbations: the role of infection and inflammation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016 Mar 11;11:515-25.
163. Wedzicha JA, Calverley PMA, Albert RK, Anzueto A, Criner GJ, Hurst JR, Miravittles M, Papi A, Rabe KF, Rigau D, Sliwinski P, Tonia T, Vestbo J, Wilson KC, Krishnan JA. Prevention of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J*. 2017 Sep 9;50(3).
164. Cranston JM, Crockett AJ, Moss JR, Alpers JH. Domiciliary oxygen for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Oct 19;(4):CD001744.
165. Casas F, Blanco I, Martínez MT, Bustamante A, Miravittles M, Cadenas S, Hernández JM, Lázaro L, Rodríguez E, Rodríguez-Frías F, Torres M, Lara B. Indications for active case searches and intravenous alpha-1 antitrypsin treatment for patients with alpha-1 antitrypsin deficiency chronic pulmonary obstructive disease: an update. *Arch Bronconeumol*. 2015 Apr;51(4):185-92.
166. Vestbo J, Anderson JA, Calverley PM, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Knobil K, Willits LR, Yates JC, Jones PW. Adherence to inhaled therapy, mortality and hospital admission in COPD. *Thorax*. 2009 Nov;64(11):939-43.
167. Ingebrigtsen TS, Marott JL, Nordestgaard BG, Lange P, Hallas J, Dahl M, Vestbo J. Low use and adherence to maintenance medication in chronic obstructive pulmonary disease in the general population. *J Gen Intern Med*. 2015 Jan;30(1):51-9.
168. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*. 1987 Feb;106(2):196-204.
169. Saleh A., López-Campos J.L., Hartl S., Pozo-Rodríguez F., Roberts C.M., European COPD Audit team The Effect of Incidental Consolidation on Management and Outcomes in COPD Exacerbations: Data from the European COPD Audit. *PLoS ONE*. 2015;10:e0134004.

170. Vollenweider D.J, Frei A, Steurer-Stey CA, Garcia-Aymerich J, Puhan MA. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.*, 10 (2018), pp. CD010257.
171. Llor C, Moragas A, Hernandez S, Bayona C, Miravittles M. Efficacy of antibiotic therapy for acute exacerbations of mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.*, 186 (2012), pp. 716-723
172. Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, Bodmer M, Briel M, Drescher T, Duerring U, Henzen C, Leibbrandt Y, Maier S, Miedinger D, Müller B, Scherr A, Schindler C, Stoeckli R, Viatte S, von Garnier C, Tamm M, Rutishauser J. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial. *JAMA.* 2013 Jun 5;309(21):2223-31.
173. Ram FS, Picot J, Lightowler J, Wedzicha JA. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(3):CD004104. Review.
174. Poh TY, MacAogáin M, Chan AK, Yip AC, Yong VF, Tiew PY, Koh MS, Chotirmall SH. *Expert Rev Respir Med.* 2017 Apr;11(4):285-298. Understanding COPD-overlap syndromes.
175. King PT. The Role of the Immune Response in the Pathogenesis of Bronchiectasis. *Biomed Res Int.* 2018 Mar 18;2018:6802637.
176. Wall LA, Wisner EL, Gipson KS, Sorensen RU. Bronchiectasis in Primary Antibody Deficiencies: A Multidisciplinary Approach. *Front Immunol.* 2020 Mar 31;11:522.
177. Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, Costa-Carvalho BT, Cunningham-Rundles C, de la Morena MT, Espinosa-Rosales FJ, Hammarström L, Nonoyama S, Quinti I, Routes JM, Tang ML, Warnatz K. International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016 Jan-Feb;4(1):38-59.
178. Hurst JR, Elborn JS, De Soyza A; BRONCH-UK Consortium. COPD-bronchiectasis overlap syndrome. *Eur Respir J.* 2015 Feb;45(2):310-3.
179. Du Q, Jin J, Liu X, Sun Y. Bronchiectasis as a Comorbidity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016 Mar 15;11(3):e0150532.

180. Martínez-García MA, et al. Las bronquiectasias: una enfermedad compleja y heterogénea. Arch Bronconeumol.2019.
181. Jin J, Yu W, Li S, Lu L, Liu X, Sun Y. Factors associated with bronchiectasis in patients with moderate-severe chronic obstructive pulmonary disease. Medicine (Baltimore). 2016 Jul;95(29):e4219.
182. Whitwella F. Study of the pathology and pathogenesis of bronchiectasis. Thorax. 1952 Sep;7(3):213-39.
183. Calligaro GL, Gray DM. Respirology. 2015 Jan;20(1):24-32. Lung function abnormalities in HIV-infected adults and children.
184. Becroft DM. J Clin Pathol. 1971 Feb;24(1):72-82. Bronchiolitis obliterans, bronchiectasis, and other sequelae of adenovirus type 21 infection in young children.
185. Cortet B, Flipo RM, Rémy-Jardin M, Coquerelle P, Duquesnoy B, Rêmy J, Delcambre B. Use of high resolution computed tomography of the lungs in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 1995 Oct;54(10):815-9.
186. Hunt EB, Sullivan A, Galvin J, MacSharry J, Murphy DM. Gastric Aspiration and Its Role in Airway Inflammation. Open Respir Med J. 2018 Jan 23;12:1-10.
187. Viniol C, Vogelmeier CF. Exacerbations of COPD. Eur Respir Rev. 2018 Mar 14;27(147).
188. Martínez-García MÁ, Soler-Cataluña JJ, Donat Sanz Y, Catalán Serra P, Agramunt Lerma M, Ballestín Vicente J, Perpiñá-Tordera M. Factors associated with bronchiectasis in patients with COPD. Chest. 2011 Nov;140(5):1130-1137.
189. Minov J, Stoleski S, Mijakoski D, Vasilevska K, Atanasovska A. Exacerbations in COPD Patients with Bronchiectasis. Med Sci (Basel). 2017 Apr 11;5(2). pii: E7.
190. Ni Y, Shi G, Yu Y, Hao J, Chen T, Song H. Clinical characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease with comorbid bronchiectasis: a systemic review and meta-analysis. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2015 Jul 28;10:1465-75.

191. Flume PA, Chalmers JD, Olivier KN. Advances in bronchiectasis: endotyping, genetics, microbiome, and disease heterogeneity. *Lancet*. 2018 Sep 8;392(10150):880-890.
192. Chalmers JD, Moffitt KL, Suarez-Cuartin G, Sibila O, Finch S, Furrie E, et al. Neutrophil elastase activity is associated with exacerbations and lung function decline in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. (2017) 195:1384–93.
193. Pyzik M, Sand KMK, Hubbard JJ, Andersen JT, Sandlie I, Blumberg RS. The Neonatal Fc Receptor (FcRn): a misnomer? *Front Immunol*. (2019) 10:1540.
194. Freiburger T, Grodecka L, Ravcukova B, Kurecova B, Postranecka V, Vlcek J, et al. Association of FcRn expression with lung abnormalities and IVIG catabolism in patients with common variable immunodeficiency. *Clin Immunol*. (2010) 136:419–25
195. Edith Schussler, Mary B. Beasley, and Paul J. Maglione, Lung Disease in Primary Antibody Deficiencies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016 ; 4(6): 1039–1052.
196. Woof JM, Burton DR. Human antibody-Fc receptor interactions illuminated by crystal structures. *Nat Rev Immunol*. 2004 Feb;4(2):89-99.
197. Janda A, Bowen A, Greenspan NS, Casadevall A. Ig Constant Region Effects on Variable Region Structure and Function. *Front Microbiol*. 2016 Feb 4;7:22.
198. Monteiro RC. The role of IgA and IgA Fc receptors as anti-inflammatory agents. *J Clin Immunol*. 2010 May;30 Suppl 1:S61-4.
199. Papadea C, Check IJ. Human immunoglobulin G and immunoglobulin G subclasses: biochemical, genetic, and clinical aspects. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 1989;27(1):27-58
200. Vidarsson G, Dekkers G, Rispens T. IgG subclasses and allotypes: from structure to effector functions. *Front Immunol*. 2014 Oct 20;5:520.
201. Jefferis R, Kumararatne DS Selective IgG subclass deficiency: quantification and clinical relevance. *Clin Exp Immunol*. 1990 Sep; 81(3):357-67.



202. Kuijpers TW, Weening RS, Out TA IgG subclass deficiencies and recurrent pyogenic infections, unresponsiveness against bacterial polysaccharide antigens. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 1992 Jan-Feb; 20(1):28-34.

203. Ferrante A, Beard LJ, Feldman RG IgG subclass distribution of antibodies to bacterial and viral antigens. *Pediatr Infect Dis J*. 1990 Aug; 9(8 Suppl):S16-24.

204. Meyts I, Bossuyt X, Proesmans M, De B Isolated IgG3 deficiency in children: to treat or not to treat? Case presentation and review of the literature. *Pediatr Allergy Immunol*. 2006 Nov; 17(7):544-50.

205. Aalberse RC, Stapel SO, Schuurman J, Rispens T. Immunoglobulin G4: an odd antibody. *Clin Exp Allergy*. 2009 Apr; 39(4):469-77.

206. Adjobimey T, Hoerauf A. Induction of immunoglobulin G4 in human filariasis: an indicator of immunoregulation. *Ann Trop Med Parasitol*. 2010 Sep; 104(6):455-64.

207. Abul K Abbas, Andrew H. Lichtman, Shiv Pillai. *Inmunología celular y molecular*. Novena edición. Elsevier. 2018.

208. Stefanska AM, Walsh PT. Chronic obstructive pulmonary disease: evidence for an autoimmune component. *Cell Mol Immunol*. 2009 Apr;6(2):81-6.

209. Cosio MG, Saetta M, Agusti A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2009 Jun 4;360(23):2445-54.

210. Knowles MR, Boucher RC. Mucus clearance as a primary innate defense mechanism for mammalian airways. *J Clin Invest*. 2002 Mar;109(5):571-7.

211. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, Cherniack RM, Rogers RM, Sciurba FC, Coxson HO, Paré PD. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004 Jun 24;350(26):2645-53.

212. Caramori G, Ruggeri P, Di Stefano A, Mumby S, Girbino G, Adcock IM, Kirkham P. Autoimmunity and COPD: Clinical Implications. *Chest*. 2018 Jun;153(6):1424-1431.

213. Cosio MG. Autoimmunity, T-cells and STAT-4 in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2004 Jul;24(1):3-5.

214. Lee SH, Goswami S, Grudo A, Song LZ, Bandi V. Antielastin autoimmunity in tobacco smoking-induced emphysema. *Nat Med*. 2007 May;13(5):567-9.
215. Marrack P, Kappler J, Kotzin BL. Autoimmune disease: why and where it occurs. *Nat Med*. 2001 Aug;7(8):899-905.
216. Agustí A, MacNee W, Donaldson K, Cosio M. Hypothesis: does COPD have an autoimmune component? *Thorax*. 2003 Oct;58(10):832-4.
217. Motz GT, Eppert BL, Sun G, Wesselkamper SC, Linke MJ, Deka R, Borchers MT. Persistence of lung CD8 T cell oligoclonal expansions upon smoking cessation in a mouse model of cigarette smoke-induced emphysema. *J Immunol*. 2008 Dec 1;181(11):8036-43
218. Chandrashekar Pasare, Ruslan Medzhitov Toll-like receptors and acquired immunity. *Semin Immunol*. 2004 Feb;16(1):23-6.
219. Lambrecht BN, Prins JB, Hoogsteden HC. Lung dendritic cells and host immunity to infection. *Eur Respir J*. 2001 Oct;18(4):692-704.
220. Lieberman J. The ABCs of granule-mediated cytotoxicity: new weapons in the arsenal. *Nat Rev Immunol*. 2003 May;3(5):361-70.
221. Polverino F, Seys LJ, Bracke KR, Owen CA. B cells in chronic obstructive pulmonary disease: moving to center stage. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2016 Oct 1;311(4):L687-L695.
222. Sullivan JL, Bagevalu B, Glass C, Sholl L, Kraft M, Martinez F, Bastarrika G, de-Torres JP, San Jose Estepar R, Guerra S, Polverino F. B Cell-Adaptive Immune Profile in Emphysema-Predominant Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Dec 1;200(11):1434-1439.
223. Polosukhin VV, Cates JM, Lawson WE, Zaynagetdinov R, Milstone AP, Massion PP, Ocak S, Ware LB, Lee JW, Bowler RP, Kononov AV, Randell SH, Blackwell TS. Bronchial secretory immunoglobulin a deficiency correlates with airway inflammation and progression of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Aug 1;184(3):317-27.

224. Curtis J, Freeman C, Hogg J. The Immunopathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Insights From Recent Research Proc Am Thorac Soc 2007 Oct 1;4(7):512-21.

225. Bracke K, Verhamme F, Seys L, Bantsimba-Malanda C, Mootoosamy Cunoosamy D, Herbst R, Hammad H, Lambrecht B, Joos G, Brusselle G. Role of CXCL13 in cigarette smoke-induced lymphoid follicle formation and chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2013 Aug 1;188(3):343-55.

226. Roos A, Sandén C, Mori M, Bjermer L, Stampfli M, Erjefält J. IL-17A Is Elevated in End-Stage Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Contributes to Cigarette Smoke-induced Lymphoid Neogenesis. Am J Respir Crit Care Med. 2015 Jun 1;191(11):1232-41.

227. Steri M, Orrù V, Idda L, et al. Overexpression of the Cytokine BAFF and Autoimmunity Risk. N Engl J Med. 2017 Apr 27;376(17):1615-1626.

228. Seys L, Verhamme F, Schinwald A, Hammad H, Mootoosamy Cunoosamy D, Bantsimba-Malanda C, Sabirsh A, McCall E, Flavell L, Herbst R, Provoost S, Lambrecht B, Joos G, Brusselle G, Bracke K. Role of B Cell-Activating Factor in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Am J Respir Crit Care Med. 2015 Sep 15;192(6):706-18.

229. Berger M, Geng B, Cameron DW, Murphy LM, Schulman ES. Primary immune deficiency diseases as unrecognized causes of chronic respiratory disease. Respir Med. 2017 Nov;132:181-188.

230. Cowan J, Mulpuru S, Aaron S, Alvarez G, Giulivi A, Corrales-Medina V. Study protocol: a randomized, double-blind, parallel, two-arm, placebo control trial investigating the feasibility and safety of immunoglobulin treatment in COPD patients for prevention of frequent recurrent exacerbations. Pilot Feasibility Stud. 2018 Aug 11;4:135.

231. Yip NH, Lederer DJ, Kawut SM, Wilt JS. Immunoglobulin G levels before and after lung transplantation. Am J Respir Crit Care Med. 2006 Apr 15;173(8):917-21.

232. O'Keeffe S, Gzel A, Drury R, Cullina M, Greally J, Finnegan P. Immunoglobulin G subclasses and spirometry in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 1991, 4, 932-936.

233. Boixeda R, Capdevila JA, Vicente V, Palomera E, Juanola J, Albiach L, Rex A, Almirall J. Gamma globulin fraction of the proteinogram and chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Med Clin (Barc)*. 2017 Aug 10;149(3):107-113.
234. Kim JH, Park S, Hwang YI, Immunoglobulin G Subclass Deficiencies in Adult Patients with Chronic Airway Diseases. *J Korean Med Sci*. 2016 Oct;31(10):1560-5.
235. Leitao Filho FS, Ra SW, Mattman A, Schellenberg RS, Canadian Respiratory Research Network (CRRN). Serum IgG subclass levels and risk of exacerbations and hospitalizations in patients with COPD. *Respir Res*. 2018 Feb 14;19(1):30.
236. Putcha N, Paul GG, Azar A, Wise RA, SPIROMICS investigators. Lower serum IgA is associated with COPD exacerbation risk in SPIROMICS. *PLoS One*. 2018 Apr 12;13(4):e0194924.
237. Jurlow E. Causes of secondary non-AIDS adult immunodeficiency. *Medwave* 2001 Mar;1(03):e1893
238. McCullagh BN, Comellas AP, Ballas ZK, Newell JD, Jr, Zimmerman MB, Azar AE (2017) Antibody deficiency in patients with frequent exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *PLoS ONE* 12(2): e0172437.
239. Zhu JR, Wan XL. Role of immunoglobulin in treating chronic obstructive pulmonary disease with fungal infection. *Chin Infect Control*. 2014; 13(5): 281–283.
240. Bayry J, Thirion M, Misra N, Thorenoor N, Delignat S, Lacroix-Desmazes S, Bellon B, Kaveri S, Kazatchkine MD. Mechanisms of action of intravenous immunoglobulin in autoimmune and inflammatory diseases. *Neurol Sci*. 2003 Oct;24 Suppl 4:S217-21.
241. Cupps TR, Gerrard TL, Falkoff RJ, Whalen G, Fauci AS. Effects of in vitro corticosteroids on B cell activation, proliferation, and differentiation. *J Clin Invest*. 1985 Feb;75(2):754-61.
242. Clemens Wirsum Cornelia Glaser , Sylvia Gutenberger 1, Baerbel Keller. Secondary Antibody Deficiency in Glucocorticoid Therapy Clearly Differs From Primary Antibody Deficiency. *J Clin Immunol*. 2016 May;36(4):406-12.

243. Lee J, Machin M, Russell KE, Pavlidis S, Zhu J, Barnes PJ, Chung KF, Adcock IM, Durham AL. Corticosteroid modulation of immunoglobulin expression and B-cell function in COPD. *FASEB J*. 2016 May;30(5):2014-26.
244. Lack G, Ochs HD, Gelfand EW. Humoral immunity in steroid-dependent children with asthma and hypogammaglobulinemia. *J Pediatr*. 1996 Dec;129(6):898-903.
245. Kawano T, Matsuse H, Obase Y. Hypogammaglobulinemia in steroid-dependent asthmatics correlates with the daily dose of oral prednisolone. *Int Arch Allergy Immunol*. 2002 Jul;128(3):240-3.
246. Fernandez-Fernández F. Infections in Patients With Giant Cell Arteritis: Could Hypogammaglobulinemia Induced by Corticosteroids Be a Risk Factor? Comment on the Article by Durand and Thomas. *Arthritis Care Res (Hoboken)*2012 Jul;64(7):1100.
247. Levy AL, Waldmann TA. The effect of hydrocortisone on immunoglobulin metabolism. *J Clin Invest*. 1970 Sep;49(9):1679-84.
248. Butler WT, Rossen RD. Effects of corticosteroids on immunity in man. I. Decreased serum IgG concentration caused by 3 or 5 days of high doses of methylprednisolone. *J Clin Invest*. 1973 Oct;52(10):2629-40.
249. Oncley JL, Melin M, et al The separation of the antibodies, isoagglutinins, prothrombin, plasminogen and beta1-lipoprotein into subfractions of human plasma. *J Am Chem Soc*. 1949 Feb;71(2):541-50.
250. Moore ML, Quinn JM. Subcutaneous immunoglobulin replacement therapy for primary antibody deficiency: advancements into the 21st century. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008 Aug;101(2):114-21
251. Hooper J. Intravenous Immunoglobulins: Evolution of Commercial IVIG Preparations *Immunol Allergy Clin North Am*. 2008 Nov;28(4):765-78, viii.
252. Sorensen R. Expert opinion regarding clinical and other outcome considerations in the formulary review of immune globulin. *J Manag Care Pharm*. 2007 Apr;13(3):278-83.

253. Bonilla FA. Pharmacokinetics of immunoglobulin administered via intravenous or subcutaneous routes. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2008 Nov;28(4):803-19
254. Arumugham VB, Rayi A. Intravenous Immunoglobulin (IVIg) [Updated 2021 Jul 7]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-.
255. de la Torre MC, Bolívar I, Vendrell M, de Gracia J, Serum immunoglobulins in the infected and convalescent phases in community-acquired pneumonia. *J.Respir Med*. 2013 Dec;107(12):2038-45.
256. Saeedian M, Randhawa I. Immunoglobulin replacement therapy: a twenty-year review and current update. *Int Arch Allergy Immunol*. 2014;164(2):151-66.
257. Ness S. Differentiating characteristics and evaluating intravenous and subcutaneous immunoglobulin *Am J Manag Care*. 2019 Jun;25(6 Suppl):S98-S104.
258. Shukla SD, Budden KF, Neal R, Hansbro PM. Microbiome effects on immunity, health and disease in the lung. *Clin Transl Immunology*. 2017 Mar 10;6(3):e133.
259. Costa AN, Costa FMD, Campos SV, Salles RK, Athanazio RA. The pulmonary microbiome: challenges of a new paradigm. *J Bras Pneumol*. 2018 Sep-Oct;44(5):424-432.
260. Moffatt MF, Cookson WO. The lung microbiome in health and disease. *Clin Med (Lond)*. 2017 Dec;17(6):525-529.
261. Woese CR, Kandler O, Wheelis ML. Towards a natural system of organisms: proposal for the domains Archaea, Bacteria, and Eucarya. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990 Jun;87(12):4576-9.
262. Monsó E. Microbiome in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Transl Med*. 2017 Jun;5(12):251.
263. Einarsson GG, Comer DM, McIlreavey L, Parkhill J, Ennis M, Tunney MM, Elborn JS. Community dynamics and the lower airway microbiota in stable chronic obstructive pulmonary disease, smokers and healthy non-smokers. *Thorax*. 2016 Sep;71(9):795-803.

264. Wang L, Hao K, Yang T, Wang C. Role of the Lung Microbiome in the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Chin Med J (Engl)*. 2017 Sep 5;130(17):2107-2111.
265. Faner R, Sibila O, Agustí A, Bernasconi E, Chalmers JD, Huffnagle GB, Manichanh C, Molyneaux PL, Paredes R, Pérez Brocal V, Ponomarenko J, Sethi S, Dorca J, Monsó E. The microbiome in respiratory medicine: current challenges and future perspectives. *Eur Respir J*. 2017 Apr 12;49(4):1602086.
266. Garcia-Nuñez M, Millares L, Pomares X, Ferrari R, Pérez-Brocal V, Gallego M, Espasa M, Moya A, Monsó E. Severity-related changes of bronchial microbiome in chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Microbiol*. 2014 Dec;52(12):4217-23.
267. Chotirmall SH, Gellatly SL, Budden KF, Mac Aogain M, Shukla SD, Wood DL, Hugenholz P, Pethe K, Hansbro PM. Microbiomes in respiratory health and disease: An Asia-Pacific perspective. *Respirology*. 2017 Feb;22(2):240-250.
268. Mika M, Nita I, Morf L, Qi W, Beyeler S, Bernasconi E, Marsland BJ, Ott SR, von Garnier C, Hilty M. Microbial and host immune factors as drivers of COPD. *ERJ Open Res*. 2018 Jul 3;4(3):00015-2018.
269. Wang J, Li F, Tian Z. Role of microbiota on lung homeostasis and diseases *Sci China Life Sci*. 2017 Dec;60(12):1407-1415.
270. Ichinohe, T., Pang, I.K., Kumamoto, Y., Peaper, D.R., Ho, J.H., Murray, T.S., and Iwasaki, A. (2011). Microbiota regulates immune defense against respiratory tract influenza A virus infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 108, 5354–5359.
271. Koch CD, Gladwin MT, Freeman BA, Lundberg JO, Weitzberg E, Morris A. Enterosalivary nitrate metabolism and the microbiome: Intersection of microbial metabolism, nitric oxide and diet in cardiac and pulmonary vascular health. *Free Radic Biol Med*. 2017 Apr;105:48-67.
272. Wang Z, Bafadhel M, Haldar K, Spivak A, Mayhew D, Miller BE, Tal-Singer R, Johnston SL, Ramsheh MY, Barer MR, Brightling CE, Brown JR. Lung microbiome dynamics in COPD exacerbations. *Eur Respir J*. 2016 Apr;47(4):1082-92.

273. Budden KF, Shukla SD, Rehman SF, Bowerman KL. Functional effects of the microbiota in chronic respiratory disease. *Lancet Respir Med*. 2019 Oct;7(10):907-920.
274. Brown RL, Sequeira RP, Clarke TB. The microbiota protects against respiratory infection via GM-CSF signaling. *Nat Commun* 2017; 8: 1512.
275. Segal LN, Clemente JC, Tsay JC, Koralov SB, Keller BC, Wu BG, Li Y, Shen N, Ghedin E, Morris A, Diaz P, Huang L, Wikoff WR, Ubeda C, Artacho A, Rom WN, Serman DH, Collman RG, Blaser MJ, Weiden MD. Enrichment of the lung microbiome with oral taxa is associated with lung inflammation of a Th17 phenotype. *Nat Microbiol*. 2016 Apr 4;1:16031.
276. Halpin DMG, Decramer M, Celli BR, Mueller A, Metzdorf N, Tashkin DP. Effect of a single exacerbation on decline in lung function in COPD. *Respir Med*. 2017 Jul;128:85-91.
277. Guo J, Chen Y, Zhang W, Tong S, Dong J. Moderate and severe exacerbations have a significant impact on health-related quality of life, utility, and lung function in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis. *Int J Surg*. 2020 Jun;78:28-35.
278. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 May;157(5 Pt 1):1418-22.
279. Gharagozlou M, Ebrahimi FA, Farhoudi A, Aghamohammadi A, Bermanian MH, Chavoshzadeh Z, Heidarzadeh M, Mehdizadeh M, Moin M, Movahedi M, Nabavi M, Pourpak Z, Rezaei N. Pulmonary complications in primary hypogammaglobulinemia: a survey by high resolution CT scan. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2006 Jun;65(2):69-74.
280. Vendrell M, de Gracia J, Rodrigo MJ, Cruz MJ, Alvarez A, Garcia M, Miravittles M. Antibody production deficiency with normal IgG levels in bronchiectasis of unknown etiology. *Chest*. 2005 Jan;127(1):197-204.
281. Putcha N, Paul G, Azar A, Wise R, et al, SPIROMICS investigators. Lower serum IgA is associated with COPD exacerbation risk in SPIROMICS. *PLoS One*. 2018 Apr 12;13(4):e0194924.



282. Agusti A, Calverley PM, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas DA, MacNee W, Miller BE, Rennard S, Silverman EK, Tal-Singer R, Wouters E, Yates JC, Vestbo J; Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) investigators. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res.* 2010 Sep 10;11(1):122

283. van Kessel DA, Hoffman TW, van Velzen-Blad H, Zanen P, Grutters JC, Rijkers GT. Long-term Clinical Outcome of Antibody Replacement Therapy in Humoral Immunodeficient Adults With Respiratory Tract Infections. *EBioMedicine.* 2017 Apr;18:254-260.

284. Qvarfordt I, Riise GC, Andersson BA, Larsson S. IgG subclasses in smokers with chronic bronchitis and recurrent exacerbations. *Thorax.* 2001 Jun;56(6):445-9.

285. Qvarfordt I, Riise GC, Larsson S, Almqvist G, Roloff J, Bengtsson T, Andersson BA. Immunological findings in blood and bronchoalveolar lavage fluid in chronic bronchitis patients with recurrent infectious exacerbations. *Eur Respir J.* 1998 Jan;11(1):46-54.

286. Klaustermeier WB, Gianos ME, Kurohara ML, Dao HT, Heiner DC. IgG subclass deficiency associated with corticosteroids in obstructive lung disease. *Chest.* 1992 Oct;102(4):1137-42.

287. Brill SE, Wedzicha JA. Oxygen therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014 Nov 7;9: 1241-52.

288. Sundh J, Ekström M. Risk factors for developing hypoxic respiratory failure in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017 Jul 20;12:2095-2100.

289. Maguire GA, Kumararatne DS, Joyce HJ. Are there any clinical indications for measuring IgG subclasses? *Ann. Clin Biochem.* 2002;39(Pt 4):374-7.

290. Verma N, Grimbacher B, Hurst J. Lung disease in primary antibody deficiency. *Lancet Respir Med.* 2015 Aug;3(8):651-60.

291. Nonas S. Pulmonary Manifestations of Primary Immunodeficiency Disorders. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015 Nov;35(4):753-66.

292. Leitaio Filho FS, Won Ra S, Mattman A, Schellenberg RS, Fishbane N, Criner GJ, Woodruff PG, Lazarus SC, Albert R, Connett JE, Han MK, Martinez FJ, Leung JM, Man SFP, Aaron SD, Reed RM, Sin DD. Serum IgG and risk of exacerbations and hospitalizations in chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Oct;140(4):1164-1167.e6.
293. Leitaio Filho FS, Mattman A, Schellenberg R, Criner GJ, Woodruff P, et al. Serum IgG Levels and Risk of COPD Hospitalization: A Pooled Meta-analysis. *Chest*. 2020 Oct;158(4):1420-1430.
294. Settipane GA, Pudupakkam RK, McGowan JH. Corticosteroid effect on immunoglobulins. *J Allergy Clin Immunol*. 1978;62(3):162–166.
295. Cowan J, Mulpuru S, Alvarez G, Corrales-Medina V, Cameron DW. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation frequency and serum IgG levels. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Feb;141(2):830-831.
296. Holm AM, Andreassen SL, Christensen VL, Kongerud J, Almås Ø, Auråen H, Henriksen AH, Aaberge IS, Klingenberg O, Rustøen T. Hypogammaglobulinemia and Risk of Exacerbation and Mortality in Patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020 Apr 16;15:799-807.
297. Miravittles M, Anzueto A. Role of infection in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr. Opin. Pulm. Med*. 2015;21(3):278–83.
298. Cowan J, Gaudet L, Mulpuru S, Corrales-Medina V, Hawken S, Cameron C, Aaron SD, Cameron DW. A Retrospective Longitudinal Within-Subject Risk Interval Analysis of Immunoglobulin Treatment for Recurrent Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *PLoS One*. 2015 Nov 11;10(11):e0142205.
299. Unninayar D, Abdallah SJ, Cameron DW, Cowan J. Polyvalent Immunoglobulin as a Potential Treatment Option for Patients with Recurrent COPD Exacerbations. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021 Mar 2;16:545-552.



# 11. ANNEXES



## Annexes 1

Els resultats preliminars que s'han anat obtenint d'aquest tesis doctoral, s'han presentat en diferents congressos nacionals i internacionals, adjuntant a continuació el certificat corresponent de presentació, o bé, pel fet de ser en l'any 2021, encara no s'ha generat i s'adjunta imatge del pòster exposició exportat al congrés indicat.

- Certificat de pòster presentat a Congrés Societat Espanyola de Pneumologia (SEPAR), Santiago de Compostela 2019
- Certificat de pòster presentat a European Respiratory Society Congress, Madrid 2019
- Certificat de pòster presentat al CHEST Congress. Bologna 2020
- Presentació de pòster exposició al congrés Barcelona-Boston Lung Conference 2019. No es disposa de certificat.

Durant l'any 2021, s'ha enviat abstract amb dades preliminars a European Respiratory Society Congress (virtual), setembre 2021 i, al Congrés de la Societat Espanyola de Pneumologia (SEPAR), al novembre 2021. S'adjunten ambdós certificats.



# Certificado Póster

A favor de:

Jordi Juanola Pla, Ramon Boixeda Viu, Isabel Moreno Hernandez, Maria Bartolome Regue, Mireia Garcia Caballero, Mariona Perez Godia, Analia Duran Molina, Elisabet Palomera Fanegas, Mateu Serra- Prat, Jordi Almirall Pujol

por la presentación como POSTER del trabajo:

EVALUACIÓN DEL NIVEL DE LAS INMUNOGLOBULINAS G Y LA FRACCIÓN GAMMA DEL PROTEINOGRAMA EN EL EPOC AGUDIZADOR

presentado en el 52º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) celebrado en Santiago de Compostela del 13 al 16 de Junio de 2019.

Y para que conste donde convenga se expide el presente certificado.



Dr. Antonio Golpe Gómez  
Presidente del 52º Congreso SEPAR









## **Certificate of Thematic poster session presentation**

This confirms that

**Jordi Juanola Pla**

presented the abstract entitled:

**“EVALUATION OF THE IMMUNOGLOBULIN G  
LEVEL AND THE GAMMAGLOBULIN FRACTION OF  
THE PROTEINOGRAM IN THE COPD  
EXACERBATOR PHENOTYPE”**

in the Thematic poster session entitled:

**Clinical aspects of airway diseases**

On  
Monday, 30 September 2019

during the ERS Madrid International Congress 2019.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Carine Pannetier', written over a light blue circular stamp.

**Carine Pannetier**  
Director of Education, Events, Programmes and Accreditation



## Obstructive Lung Diseases

TYPE: Abstract Publication

TOPIC: Obstructive Lung Diseases

### EVALUATION OF THE IMMUNOGLOBULIN G AND SUBCLASSES IN COPD EXACERBATOR PHENOTYPE IN 2 TIMES: EXACERBATION AND CLINICAL STABILITY

J. JUANOLA PLA<sup>1</sup> R. BOIXEDA VIU<sup>2</sup> M.I. MORENO HERNANDEZ<sup>3</sup> M. BARTOLOME REGUE<sup>4</sup> M.D.C. DE LA TORRE TERRON<sup>5</sup> M. GARCIA CABALLERO<sup>6</sup> A. SERRANO FORES<sup>1</sup> M. POLA PEÑA<sup>1</sup> E. PALOMERA FANEGAS<sup>7</sup> M. SERRA PRAT<sup>7</sup> AND J. ALMIRALL PUJOL<sup>5</sup> <sup>1</sup>CONSORCI SANITARI DEL MARESME, PNEUMOLOGY DEPARTMENT, MATARÓ, SPAIN <sup>2</sup>CONSORCI SANITARI DEL MARESME, INTERNAL MEDICINE, MATARÓ, SPAIN <sup>3</sup>INSTITUT CATALÀ DE LA SALUT, CAP VILASSAR DE DALT, VILASSAR DE DALT, SPAIN <sup>4</sup>CAP MATARÓ CENTRE, FAMILY MEDICINE DEPARTMENT, MATARÓ, SPAIN <sup>5</sup>CONSORCI SANITARI DEL MARESME, INTENSIVE CARE MEDICINE, MATARÓ, SPAIN <sup>6</sup>CAP MATARÓ CIRERA MOLINS, FAMILY MEDICINE DEPARTMENT, MATARÓ, SPAIN <sup>7</sup>CONSORCI SANITARI DEL MARESME, STATISTICS DEPARTMENT, MATARÓ, SPAIN

**PURPOSE:** To determinate the Immunoglobulin G level and its subclasses in COPD exacerbator phenotype in exacerbation time and to evaluate those levels in clinical stability in same patients

**METHODS:** Prospective observational population-based study. COPD patients who consulted for an exacerbation in 3 health centers or referral hospital were included. During the visit they were classified into 2 groups (exacerbators (E) or non-exacerbators (NE)), defined as exacerbators if they had  $\geq 2$  exacerbations in the last year. A clinical questionnaire, blood test with determination of IgG and subclasses and thorax radiography was performed. In clinical stability, after 6 months of exacerbation amb minimal one free month of cortisone and antibiotics, new blood test with determination of IgG and subclasses, in both groups (E/NE), was performed.

**RESULTS:** From November 2016 to March 2019, 295 patients (E: 150, NE: 145) were included: male gender 79.5%, average age 72.2 years (43-94 years). The post-bronchodilator FEV1 55.7% (10-96), considered moderate COPD. Leukocytes 11,965 mm/103uL (2,800-27,760). IgG level in E was in exacerbation 772g/dl vs 877g/dl in stability (p 0.001). IgG level in NE was in exacerbation 862.8g/dl vs 949.4g/dl in stability (p<0.001). The other relevant results of Ig tests are in next tables:

**CONCLUSIONS:** Patients with an exacerbator phenotype have lower levels of IgG. Both groups have lower levels in exacerbation time and its recovered in clinical stability.

**CLINICAL IMPLICATIONS:** These results could open a new path/way by considering the administration of Ig as a possible treatment in these patients to prevent exacerbations.

**DISCLOSURE:** No significant relationships.

**KEYWORDS:** COPD, immunoglobulin, exacerbation

**DOI:** <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.05.342>

Copyright © 2020 American College of Chest Physicians. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.





ERS

INTERNATIONAL CONGRESS 2021

v i r t u a l

5-8 SEPTEMBER

## Certificate of abstract presentation

The European Respiratory Society confirms that

**Jordi Juanola Pla**

presented the abstract entitled:

**“Immunoglobulin G and subclasses in COPD exacerbator phenotype: levels in exacerbation time and clinical stability”**

in the E-poster entitled:

**Clinical features and new biomarkers of asthma, COPD and chronic cough**

On

5 - 8 September 2021

during the ERS Virtual International Congress 2021.

**Carine Pannetier**

Director of Education, Events, Programmes and Accreditation



## Certificado Póster

A favor de:

Jordi Juanola Pla, Ramon Boixeda Viu, Mari Carmen De La Torre Terron, Isabel Moreno Hernandez, Maria Bartolomé Regué, Anna Serrano Fores, Elisabet Palomera Fanegas, Mateu Serra Prat, Jordi Almirall Pujol

por la presentación como PÓSTER del trabajo:

DETERMINAR EL NIVEL DE INMUNOGLOBULINA G Y SUS SUBCLASES EN EL EPOC FENOTIPO AGUDIZADOR EN 2 TIEMPOS: EN LA EXACERBACIÓN Y EN LA ESTABILIDAD CLÍNICA EN LOS MISMOS PACIENTES.

presentado en el 54º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), celebrado en Sevilla del 4 al 6 de noviembre de 2021.



**Dra. Inmaculada Alfageme Michavila**

Presidenta del 54º Congreso Nacional  
SEPAR 2021 Sevilla.







## **Annex 2**

Format pel quadern clínic amb totes les variables clíniques, demogràfiques i altres, que es realitzava a cada pacient inclòs a l'estudi de la tesis doctoral. A més del quadern, s'inclou el consentiment informat i finalment, el full d'informació de l'estudi per al pacient.

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.

## 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?  
(quin?) \_\_\_\_\_  No  Sí
- Ha pres corticoides?  No  Sí

Ha ingressat el darrer any?

No  Sí N<sup>o</sup> ingressos: \_\_\_\_\_

En el darrer any, ha requerit un ingrés per una agudització / infecció respiratòria de vies altes o baixes?

No  Sí N<sup>o</sup> 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<sup>o</sup> infeccions: \_\_\_\_\_ Dies des del darrer episodi: \_\_\_\_\_

Ha patit alguna pneumònia al llarg de la seva vida?

No  Sí N<sup>o</sup> pneumònies / N<sup>o</sup> pneumònies en l'últim any: \_\_\_\_\_

## **DIAGNÒSTIC FENOTIPUS MPOC**

	SI	NO
<b>FENOTIPUS AGUDITZADOR</b>		
≥ 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"/>
ANTEC ASMA / PBD + (> 15% o 400ml / >12% o 200ml X2)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TOS I EXPECTORACIÓ CRÒNICA EN 3 MESOS DURANT 2 ANYS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TAC TORÀCIC AMB ENFISEMA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



**I.1/ EXPLORACIONS COMPLEMENTARIES**

(si s'ha practicat en cas d'ingrés o visita a urgències)

**b) GASOMETRIA BASAL** No  Si  (FiO2:.....)

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

**c) ANALÍTICA** No  Si  data \_\_\_\_\_

LEUCÒCITS (x10 <sup>3</sup> /ul)	!_!_!_!_!	PROTEÏNES TOTALS (g/dl)	!_!_!_!
PMNS totals "	!_!_!_!_!	Gammaglob. (%)	!_!_!_!
LINFOCITS totals "	!_!_!_!_!	Gammaglobulines (g/dl)	!_!_!_!_!
EOSINÒFILS 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 !\_!

LEGIONEL.LA \_\_\_\_\_ PNEUMOCOC \_\_\_\_\_

## 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                !\_!\_!\_!

## 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?

- La mateixa persona
- Marit/muller
- Fill/a – Pare/Mare

Malaltia/discapacitat física

Nivell d'estudis:

- sense estudis
- primaris (EGB/similar)
- secundaris (batxillerat, formació professional)
- universitaris

- Mort
- Altra
- Discapacitat mental
- 
- Altres



### III. ANTECEDENTS MÈDICS

#### COMORBIDITATS:

	<i>No</i>	<i>Sí</i>
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..... ! \_ !! \_ !**

## CHARLSON

Infarto de Miocardio (se excluyen cambios EKG sin antecedentes médicos)	1
Enfermedad coronaria	1
Insuficiencia Cardíaca Congestiva	1
Enfermedad Vascular 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
Hemiplejia	2
Enfermedad Renal moderada-severa	2
Diabetes con afectación de órganos dianas (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

## Fragilitat (FRAIL)

Fatiga: Està cansat?  No  Sí

Resistència: **No** pot caminar més d'un tram d'escaleres?  No  Sí

Aeròbic: **No** pot caminar més d'una illa de cases?  No  Sí

Malalties: Té més de 5 malalties?  No  Sí

Pèrdua 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	
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

## EAT-10

**1. Mi problema para tragar me ha llevado a perder peso.**

0 = ningún problema

1

2

3

4 = es un problema serio

**6. Tragar es doloroso.**

0 = ningún problema

1

2

3

4 = es un problema serio

**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

**7. El placer de comer se ve afectado por mi problema para tragar.**

0 = ningún problema

1

2

3

4 = es un problema serio

**3. Tragar líquidos me supone un esfuerzo extra.**

0 = ningún problema

1

2

3

4 = es un problema serio

**8. Cuando trago, la comida se pega en mi garganta.**

0 = ningún problema

1

2

3

4 = es un problema serio

**4. Tragar sólidos me supone un esfuerzo extra.**

0 = ningún problema

1

2

3

4 = es un problema serio

**9. Tos cuando como.**

0 = ningún problema

1

2

3

4 = es un problema serio

**5. Tragar pastillas me supone un esfuerzo extra.**

0 = ningún problema

1

2

3

4 = es un problema serio

**10. Tragar es estresante.**

0 = ningún problema

1

2

3

4 = es un problema serio

### 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.

## 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:

	No	Si	
Salbutamol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Nº pufs/dia:
Terbutalina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Nº pufs/dia:
Salmeterol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Nº pufs/dia:
Formoterol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Nº pufs/dia:
Indacaterol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Nº pufs/dia:
No sap el nom	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Nº pufs/dia:

Aerosols amb càmera:

	No	Si	
Salbutamol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Nº pufs/dia:
Salmeterol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Nº pufs/dia:
Formoterol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Nº pufs/dia:
No sap el nom	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Nº pufs/dia:
<b>Nebulitzats</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Nº pufs/dia:

**ANTICOLINÈRGICS INHALATS** 1.NO 2.SI \_\_\_\_\_ !\_\_!

Aerosols sense càmera:

	No	Si	
B. ipratropi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Nº pufs/dia:
B. aclinidi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Nº pufs/dia:
Glicopirroni	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Nº pufs/dia:
Tiotropi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Nº pufs/dia:
No sap el nom	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Nº pufs/dia:

Aerosols amb càmera:

	No	Si	
B. ipratropi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Nº pufs/dia:
No sap el nom	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Nº pufs/dia:
<b>Nebulitzats</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Nº pufs/dia:

**CORTICOIDES INHALATS** 1.NO 2.SI \_\_\_\_\_ !\_\_!

Aerosols sense càmera:

	No	Si	
Fluticasona	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Nº pufs/dia:
Budesonida	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Nº pufs/dia:
Beclometasona	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Nº pufs/dia:
Ciclesonida	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Nº pufs/dia:
Mometasona	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Nº pufs/dia:
No sap el nom	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Nº pufs/dia:

Aerosols amb càmera:

	No	Si	
Fluticasona	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Nº pufs/dia:
Budesonida	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Nº pufs/dia:
Beclometasona	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Nº pufs/dia:
No sap el nom	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Nº pufs/dia:
<b>Nebulitzats</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Nº 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<sup>o</sup> medicaments:

1. antidepressius
2. benzodiazepines
3. antipsicòtics
4. estatines
5. Antihipertensius: IECA's o ARA-II
6. Diurètics
7. Beta-bloquejants
8. antiagregants i anticoagulants
9. AINE's i altres analgèsics: metamizol
10. Antitèrmics: paracetamol
11. protectors gàstrics (ibp i ranitidina) i antiàcids (almagato, sucralfato)
12. Fibril·lació Auricular (antiarrítmics), digoxina, Ca antaagonistes,
13. antidiabètics orals i insulina
14. altres tractaments del cor: cardiopatia isquèmica (nitroglicerines, antianginosos),
15. Laxants
16. altres: hipo i hipertiroïdisme, demència/parkinson/alzheimer
17. tractament osteoporosi: suplementes de calci, bifosfonats, **vitamina D**

## **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

<b>1</b> ¿Cuántas veces ha tenido que comer menos o cambiar de comida por culpa de sus dientes o dentadura?	1	2	3	4	5
<b>2</b> ¿Cuántas veces ha tenido problemas al masticar comidas como la carne o las manzanas?	1	2	3	4	5
<b>3</b> ¿Cuántas veces ha tragado usted bien?	5	4	3	2	1
<b>4</b> ¿Cuántas veces no ha podido hablar bien por culpa de sus dientes o dentadura?	1	2	3	4	5
<b>5</b> ¿Cuántas veces no ha podido comer las cosas que usted quería sin tener ninguna molestia?	1	2	3	4	5
<b>6</b> ¿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
<b>7</b> ¿Cuándo usted se mira al espejo, cuántas veces ha estado contento de cómo se ven sus dientes o su dentadura?	5	4	3	2	1
<b>8</b> ¿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
<b>9</b> ¿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
<b>10</b> ¿Cuántas veces se ha puesto nervioso por los problemas de sus dientes o de su dentadura?	1	2	3	4	5
<b>11</b> ¿Cuántas veces no ha comido a gusto delante de otras personas					





## VI. HÀBITTS 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<sup>o</sup> Cigarretes/dia

Què fuma?    1. Cigarretes                      N<sup>o</sup> Cigarretes/dia:  
                  2. Cigars (puros)                N<sup>o</sup> Cigars/dia:  
                  3. Pipa                                    N<sup>o</sup> 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 →                       $\Phi, 8, \Gamma$  N<sup>o</sup> gr alcohol pur/dia

## **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

Identificador del participante: \_\_\_\_\_

- |  |  |                          |
|--|--|--------------------------|
| <b>1. ¿Usa usted el aceite de oliva como principal grasa para cocinar?</b>   | Sí = 1 punto   | <input type="checkbox"/> |
| <b>2. ¿Cuanto aceite de oliva consume en total al día (incluyendo el usado para freír, comidas fuera de casa, ensaladas, etc.)?</b>  | 4 o más cucharadas = 1 punto                                   | <input type="checkbox"/> |
| <b>3. ¿Cuántas raciones de verdura u hortalizas consume al día?</b><br><small>(las guarniciones o acompañamientos = 1/2 ración) 1 ración = 200g.</small>   | 2 o más (al menos una de ellas en ensalada o crudas) = 1 punto | <input type="checkbox"/> |
| <b>4. ¿Cuántas piezas de fruta (incluyendo zumo natural) consume al día?</b>   | 3 o más al día = 1 punto                                       | <input type="checkbox"/> |
| <b>5. ¿Cuántas raciones de carnes rojas, hamburguesas, salchichas o embutidos consume al día?</b> <small>(ración: 100 - 150 g)</small>   | menos de 1 al día = 1 punto                                    | <input type="checkbox"/> |
| <b>6. ¿Cuántas raciones de mantequilla, margarina o nata consume al día?</b><br><small>(porción individual: 12 g)</small>  | menos de 1 al día = 1 punto                                    | <input type="checkbox"/> |
| <b>7. ¿Cuántas bebidas carbonatadas y/o azucaradas (refrescos, colas, tónicas, bitter) consume al día?</b>   | menos de 1 al día = 1 punto                                    | <input type="checkbox"/> |
| <b>8. ¿Bebe usted vino? ¿Cuánto consume a la semana?</b>   | 7 o más vasos a la semana = 1 punto                            | <input type="checkbox"/> |
| <b>9. ¿Cuántas raciones de legumbres consume a la semana?</b><br><small>(1 plato o ración de 150 g)</small>  | 3 o más a la semana = 1 punto                                  | <input type="checkbox"/> |
| <b>10. ¿Cuántas raciones de pescado-mariscos consume a la semana?</b><br><small>(1 plato pieza o ración: 100 - 150 de pescado o 4-5 piezas o 200 g de marisco)</small>   | 3 o más a la semana = 1 punto                                  | <input type="checkbox"/> |
| <b>11. ¿Cuántas veces consume repostería comercial (no casera) como galletas, flanes, dulce o pasteles a la semana?</b>  | menos de 2 a la semana = 1 punto                               | <input type="checkbox"/> |
| <b>12. ¿Cuántas veces consume frutos secos a la semana?</b> <small>(ración 30 g)</small>   | 3 o más a la semana = 1 punto                                  | <input type="checkbox"/> |
| <b>13. ¿Consume usted preferentemente carne de pollo, pavo o conejo en vez de ternera, cerdo, hamburguesas o salchichas?</b> <small>(carne de pollo: 1 pieza o ración de 100 - 150 g)</small>                      | Sí = 1 punto   | <input type="checkbox"/> |
| <b>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)?</b> | 2 o más a la semana = 1 punto                                  | <input type="checkbox"/> |

Veces/semana

- |  |  |                          |
|--|--|--------------------------|
| <b>15. ¿Cuántas raciones de pescadoblancconsume a la semana?</b> |  | <input type="checkbox"/> |
| <b>16. ¿Cuántas raciones de pescad azulconsume a la semana?</b>  |  | <input type="checkbox"/> |
| <b>17. ¿Cuántas raciones de lácticosconsume a la semana?</b>     |  | <input type="checkbox"/> |
| <b>18. ¿Toma suplementos vitamínicos?</b>                        |  | <input type="checkbox"/> |

## **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

# 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

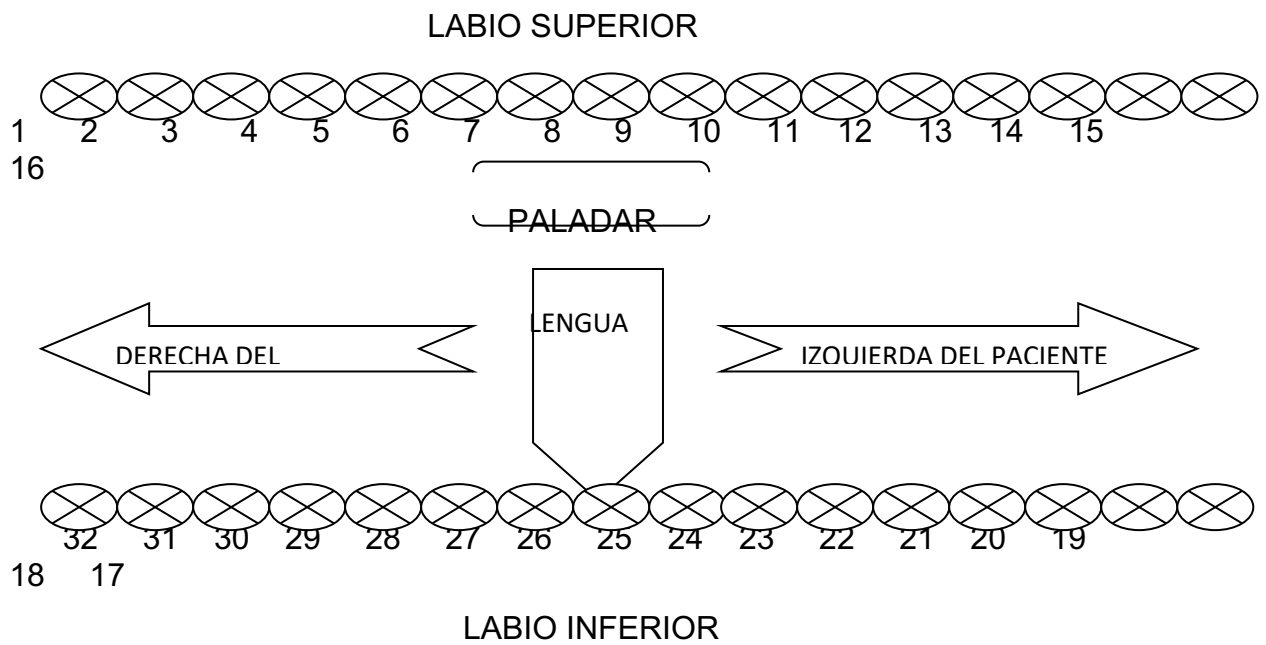
12. La técnica de inhalación del dispositivo\* del paciente, es\*\*:

1. Con errores críticos    2. Sin errores críticos o correcta

Dispositivo	Error crítico
Cartucho presurizado - inhalador de dosis medida (MDI)	No retira la tapa
	No sostiene el inhalador en posición vertical
	Efectúa la pulsación antes de la inhalación
	Interrupe la inhalación (efecto freón-frío)
	La inhalación es demasiado rápida o enérgica
	Inserta incorrectamente el MDI en la cámara
	Efectúa varias pulsaciones del MDI en una sola inhalación
	Ausencia de apnea
	Tos durante la inhalación
Inhalador de polvo seco (DPI)	No destapa el inhalador
	No carga adecuadamente la dosis de fármaco
	Coloca el dispositivo hacia abajo tras la preparación de la dosis (antes de la inhalación)
	Sopla en el dispositivo antes de la inhalación
	La inhalación no es enérgica
	Ausencia de apnea



## AD HOC TEST DE O'LEARY



Anotaciones:

1. Mojar la cavidad con agua. 2. Aplicar vaselina en los labios. 3. 3 gotas de revelador. 4. Repartir por la cavidad oral. 5. Valorar.

**CONSENTIMENT INFORMAT ..... versió 3 (Juny 2019)**

Jo, (nom i cognoms)

....., en qualitat de (pacient o indicar tipus de familiar)....., després d'haver llegit el full d'informació que se m'ha entregat en relació a **L'ESTUDI DE LA INCIDÈNCIA i FACTORS DE RISC DEL FENOTIPUS AGUDITZADOR EN ELS AGUDITZACIONS DE LA MPOC A LA COMUNITAT** i fer les preguntes aclaridores al respecte. Estic d'acord en participar i dono lliurement la meva conformitat per a participar en aquest estudi i que les meves dades puguin ser utilitzades per a la investigació clínica.

Comprenc que la meva participació és voluntària.

Comprenc que puc retirar-me de l'estudi:

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

Firma del pacient o familiar

DNI:

Firma de l'Investigador

Nº col·legiat

A....., el ..... de ..... de 201...

## I. Full d'informació per al pacient

### FULL D'INFORMACIÓ PER AL PACIENT

#### 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 necessitat de recursos sanitaris, essent una causa freqüent d'hospitalització. Malauradament, no es coneix el nombre d'aguditzacions de la MPOC a nivell poblacional, i tampoc els factors de risc dels 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 els pacients de la seva àrea bàsica (Cirera-Molins, Mataró- Centre, i Vilassar de Dalt), i estudiar els factors de risc de l'anomenat fenotipus aguditzador, que es defineix com el que presenta més de dues descompensacions en un any de la seva malaltia, com podrien ser-ho els nivells de vitamina D i altres mesures higiènic-dietètiques.

Aquest estudi anomenat "**ESTUDI DE LA INCIDÈNCIA DE LES AGUDITZACIONS DE LA MPOC. ESTUDI POBLACIONAL**", està finançat per la Filial Maresme de l'Acadèmia, i la Camfic, i aprovat pel comitè d'Ètica

d' Investigació Clínica del Consorci Sanitari del Maresme. L'estudi és bàsicament observacional i els estudis diagnòstics i el tractament que vostè rebrà serà el dictaminat pels seus metges i l'habitual en la pràctica clínica diària per al tractament de la seva malaltia.

Se li demana la seva participació **voluntària** i **anònima** per a la recollida d'una mostra de sang per estudis bioquímics, i la realització d'una enquesta mèdica i d'hàbits higiene-dietètics.

La seva 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, permetent poder conèixer mesures preventives per evitar la progressió de la malaltia.

Pot fer les preguntes que cregui necessàries ara a l'investigador al càrrec o durant el desenvolupament de l'estudi al telèfon .....

Investigadors principals:

Dr. Jordi Almirall. Servei de Medicina intensiva. Hospital de Mataró.

Dr. Josep Anton Capdevila. Servei de Medicina interna. Hospital de Mataró.





