

**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

# QUALITAT DEL SON EN EL PACIENT AMB MALALTIA PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÒNICA

---

Doctoranda:

**Júlia Sampol Sirvent**

Directors:

**Dr. Jaume J. Ferrer Sancho**  
**Dr. Marc Miravittles Fernández**

Tutor:

**Dr. Jaume J. Ferrer Sancho**

**UAB**

**Universitat Autònoma de Barcelona**

**UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA**

Programa de Doctorat en Medicina

Departament de Medicina

Barcelona, 2024



***A Gabriel,  
Elisenda,  
Aina,  
Lluís  
i a la nostra Mar.***



Aquesta tesi doctoral va sorgir d'un clar interès per la recerca clínica i la medicina centrada en el pacient. En un camí no exempt d'entrebancs, no hauria estat possible sense la inestimable col·laboració i ajuda de moltes persones, tant a nivell personal com acadèmic. A totes elles, el meu sincer agraïment.

Al Jaume, director i tutor d'aquest projecte, pel seu coneixement, la seva calidesa i la seva motivació, que m'han empès a continuar endavant.

Al Marc, també director, per la seva experiència investigadora i la seva disposició a ajudar, que m'han acompanyat en la realització d'aquest treball.

Al personal tècnic i d'infermeria de la Unitat del Son, especialment a l'Anahita, la Maribel, la Pili, la Pilar, la Tere i la Leonor, que han estat les meves mans a l'hora de fer els estudis als pacients. Gràcies per engrescar-vos en aquesta aventura amb mi. A la Bea, per no perdre la paciència a l'hora de passar qüestionaris.

Als amics que m'ha regalat la Pneumologia, gràcies. Berta, per arribar i quedar-te a prop. Eva, pels riures compartits i per compartir. Mikel, per les aventures "coerrils". David, per seguir descobrint semblances. Javi i Christian, per obrir-nos uns quants camins com a "R" grans.

A l'equip mèdic de la Unitat del Son, Odile, María José, Roser, Àlex i María, per fer-me sempre costat i ensenyar-me una visió molt més transversal de la medicina. Gràcies per fer que la feina sigui més que això, per fer-me sentir a casa.

A tot el servei de Pneumologia, per la seva confiança en mi i l'oportunitat de seguir formant-me i creixent professionalment. A la Rosa i la Montse, per la seva predisposició i suport logístic.

## ▮ AGRAÏMENTS

Als meus pares, per contagiar-me els valors que crec que em fan ser qui soc, com a metge i com a persona. A l'Elisenda, la meva mare, per la seva fortalesa i la seva dolçor. Gràcies per compartir el teu cor immens i la teva visió humana del món. Al meu pare, Gabriel, per la seva humilitat i la seva tendresa. Gràcies per ensenyar-me el valor dels petits detalls i les coses ben fetes. De vosaltres continuo aprenent cada dia.

A la meva germana, l'Aina, per la seva generositat i la seva mirada sempre divertida. No hi ha ningú millor amb qui seguir avançant, èpsilon a èpsilon.

Al Lluís per ser-hi sempre, inclús quan no ha estat gens fàcil. Gràcies per la teva calma encomanadissa i per creure sempre en mi. Continuarem pedalant i col·leccionant aventures.

I a la nostra petita Mar que ens omple els dies de rialles.

- #** **6MWT:** Prova de caminar de 6 minuts  
**95%IC:** Interval de confiança del 95%
- A** **AOS:** Apnea obstructiva del son  
**ATP:** Adenosina trifosfat
- B** **BODEx:** Body mass index, airflow Obstruction, Dyspnea and Exacerbations index
- C** **CASIS:** COPD and Asthma Sleep Impact Scale  
**CAT:** COPD Assessment test  
**COPD:** Chronic Obstructive Pulmonary Disease
- D** **DE:** Desviació estàndard
- F** **FEV<sub>1</sub>:** Volum expirat forçat en el primer segon  
**FEV<sub>1</sub>%:** Percentatge del volum expirat forçat en el primer segon del predit  
**FVC:** Capacitat vital forçada
- G** **GOLD:** Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
- H** **HAD(S):** Hospital Anxiety and Depression Scale
- L** **LABA:** Long acting beta agonist / Beta agonista d'acció perllongada
- M** **MPOC:** Malaltia pulmonar obstructiva crònica  
**mMRC:** Escala modificada de dispnea del Medical Research Council
- N** **NREM:** Son no REM
- P** **PaO<sub>2</sub>:** Pressió parcial d'oxigen en sang arterial  
**PSQI:** Pittspurgh Sleep Quality Index  
**PVT:** Psychomotor Vigilance Test
- R** **REM:** Son de moviments oculars ràpids
- V** **V/Q:** Relació ventilació/perfusió





<b>RESUM</b> .....	10
<b>ABSTRACT</b> .....	12
<b>1. INTRODUCCIÓ</b> .....	15
1.1. El son a la Malaltia Pulmonar Obstructiva Crònica (MPOC) .....	18
1.2. Prevalença de la mala qualitat de son als pacients amb MPOC .....	23
1.3. Característiques associades a la mala qualitat de son als pacients amb MPOC .....	24
1.4. Avaluació del son a la MPOC: qüestionaris genèrics i específics. ....	27
1.5. Dèficits cognitius a la MPOC. ....	31
1.6. Resum: Son, MPOC i dèficit d'atenció .....	37
<b>2. JUSTIFICACIÓ</b> .....	45
<b>3. HIPÒTESIS</b> .....	49
<b>4. OBJECTIUS</b> .....	53
<b>5. COMPENDI DE PUBLICACIONS</b> .....	57
5.1. Poor sleep quality, COPD severity and survival according to CASIS and Pittsburgh questionnaires. ....	59
5.2. Poor sleep is associated with deficits of attention in COPD patients .....	76
<b>6. RESUM GLOBAL DE RESULTATS</b> .....	101
<b>7. RESUM GLOBAL DE LA DISCUSSIÓ</b> .....	107
<b>8. CONCLUSIONS</b> .....	115
<b>9. LÍNIES FUTURES DE RECERCA</b> .....	119
<b>10. BIBLIOGRAFIA</b> .....	125
<b>11. ANNEXES</b> .....	141
11.1. Annex 1: Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) .....	143
11.2. Annex 2: COPD and Asthma Sleep Impact Scale (CASIS) .....	144

### **RESUM:**

Els pacients amb malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC) sovint tenen símptomes nocturns i refereixen un son poc reparador. Aquest deteriorament de la qualitat del son, tot i no ser avaluat de forma sistemàtica a la pràctica habitual, s'ha associat a una pitjor qualitat de vida i un pitjor pronòstic.

Aquesta tesi està conformada per dos estudis observacionals prospectius portats a terme en pacients amb MPOC estable. Els seu objectiu principal és valorar la concordança dels qüestionaris més utilitzats a la literatura - el Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) i el COPD and Asthma Sleep Impact Scale (CASIS) - en la detecció de la presència de son de mala qualitat i alhora avaluar la relació entre la presència mala qualitat del son al qüestionari PSQI i els dèficits d'atenció utilitzant tècniques objectives.

En el primer estudi, s'avalua la qualitat del son de 200 pacients amb MPOC estable mitjançant el qüestionari genèric PSQI i l'específic CASIS. Els resultats mostren una elevada prevalença de mala qualitat del son i una discordança entre els resultats dels qüestionaris en la detecció de son de mala qualitat que afecta fins a un terç dels pacients. Els resultats del PSQI es veuen influïts per la presència de comorbiditats amb impacte reconegut sobre la qualitat del son i els del CASIS s'associen a característiques relacionades amb la MPOC. El son de mala qualitat, tant amb el PSQI com el CASIS, no s'associa a un increment de mortalitat als 3.7 anys de seguiment.

En el segon treball s'analitzen 60 pacients amb MPOC estable estudiats a la Unitat del Son amb el qüestionari PSQI i mitjançant proves objectives com l'actigrafia, la polisomnografia, el test d'OSLER i el Psychomotor Vigilance Test (PVT). La mala qualitat del son percebuda segons el PSQI no es relaciona amb les variables de l'actigrafia ni la polisomnografia. En canvi, el son de mala qualitat s'associa amb una menor capacitat de mantenir la vigília i un percentatge de temps amb errors superior en el test d'OSLER. En el PVT, els mals dormidors presenten una major dispersió en els temps de reacció i

un valor superior del temps de reacció en el 10% de respostes més lentes. La latència de son en el test d'OSLER i la velocitat de reacció del PVT no s'associen a paràmetres objectius de la polisomnografia.

El son de mala qualitat, per tant, és freqüent en pacients amb MPOC estable, té un impacte sobre la qualitat de vida i s'associa a dèficits d'atenció. El CASIS demostra ser el qüestionari que més es relaciona amb els aspectes més propis de la MPOC i per això sembla ser el més adient per avaluar la mala qualitat del son en aquests pacients.

**ABSTRACT:**

Patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) frequently present with nocturnal symptoms and report poor sleep. Although not systematically assessed in routine practice, this deterioration in sleep quality has been associated with poorer quality of life and worse prognosis.

This thesis consists of two prospective observational studies of patients with stable COPD. The main objective is to assess the concordance of the most widely used questionnaires in the literature - the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) and the COPD and Asthma Sleep Impact Scale (CASIS) - in detecting the presence of poor sleep quality and to evaluate the relationship between the presence of poor sleep quality in the PSQI questionnaire and attention deficits using objective techniques.

The first study evaluates the sleep quality of 200 patients with stable COPD using the generic PSQI questionnaire and the specific CASIS questionnaire. The results show a high prevalence of poor sleep quality and a discordance between the results of both questionnaires in the detection of poor sleep quality affecting one third of the patients. The PSQI results are influenced by the presence of comorbidities with known impact on sleep quality and the CASIS results are associated with characteristics related to the underlying disease. Poor sleep quality, both with PSQI and CASIS, is not associated with increased mortality at 3.7 years of follow-up.

The second study analyzes 60 patients with stable COPD studied in the Sleep Unit with the PSQI questionnaire and objective tests such as actigraphy, polysomnography, the OSLER test and the Psychomotor Vigilance Test (PVT). Perceived poor sleep quality according to the PSQI was not related to the actigraphy or polysomnography variables. On the contrary, poor sleep quality is associated with a lower ability to maintain wakefulness and a higher percentage of time with errors in the OSLER test. In the PVT, poor sleepers have greater dispersion in reaction times and a higher value of reaction time in

the slowest 10% of responses. Sleep latency in the OSLER test and reaction speed in the PVT are not associated with objective parameters of polysomnography.

In summary, poor sleep quality is frequent in patients with stable COPD, has an impact on quality of life and is associated with attention deficits. The CASIS questionnaire proves to be more closely related to specific aspects of COPD and therefore seems to be the most suitable tool to evaluate the poor quality of sleep in these patients.





# INTRODUCCIÓ







La malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC) té una prevalença elevada, atès que afecta a més de 300 milions de persones al món. La MPOC és la novena causa de mort al món i es considera responsable de la mort de 2.9 milions de persones cada any; es calcula que aquesta mortalitat s'incrementi a 4.4 milions l'any 2040<sup>1</sup>, data en la qual es preveu que ocupi la quarta causa de mortalitat, superada únicament per la cardiopatia isquèmica, l'íctus i la pneumònia. Aquest augment respon a l'increment previst de l'esperança de vida, la disminució de la mortalitat per motiu d'altres malalties, l'increment de la pol·lució ambiental i el tabaquisme. Conseqüentment, aprofundir en el coneixement de la MPOC i especialment en el seu tractament és una prioritat sanitària.

La MPOC es defineix per la presència d'una limitació crònica al flux aeri i clàssicament s'associa a la presència de símptomes respiratoris com la tos crònica, l'expectoració i la dispnea. En l'actualitat, sabem que la MPOC és una malaltia complexa i heterogènia amb manifestacions extrapulmonars i habitualment associada a la presència de comorbiditats que condicionen la seva presentació fenotípica i el seu pronòstic. Per aquest motiu, el maneig clínic correcte d'aquests pacients ha d'incloure, a més d'una adequada pauta de tractament inhalat, una correcta valoració i tractament dels aspectes no estrictament respiratoris però que s'ha demostrat que estan connectats amb la MPOC. Aquesta aproximació personalitzada al tractament de la MPOC ha estat recollida a les guies clíniques més recents del maneig de la malaltia<sup>2,3</sup>. Una part fonamental per poder adequar el tractament del pacient amb MPOC de forma personalitzada és la identificació de característiques tractables, tant pel que fa a les manifestacions respiratòries i no respiratòries com a les que es relacionen amb les comorbiditats. Així, han estat reconegudes com a rellevants les valoracions diagnòstiques i de tractament sobre aspectes tan diversos com el cardiovascular, gastrointestinal, psicològic o de la nutrició<sup>4,5</sup>. Més enllà de ser tractables, condició que cal demostrar de forma òptima amb treballs controlats aleatoritzats, aquestes característiques han de reunir dos requisits. El primer és que han de ser identificables i mesurables per tal que s'hi pugi adreçar una estratègia terapèutica. La segona és que s'han de tenir una rellevància clínica demostrada.

# 1 INTRODUCCIÓ

Aquesta tesi es focalitza en la importància de la qualitat del son en el pacient amb MPOC i s'articula en 2 treballs. En el primer s'intenta contribuir a la millor definició i mesura de la qualitat del son en aquests pacients tot comparant els resultats d'un qüestionari genèric sobre qualitat del son amb un d'específic, centrat en l'impacte de la simptomatologia respiratòria sobre la qualitat del son. Addicionalment, s'ha explorat la seva repercussió sobre la supervivència de la malaltia. El segon treball es centra en les conseqüències associades a la qualitat del son sobre una faceta clau de l'esfera cognitiva com és l'atenció.

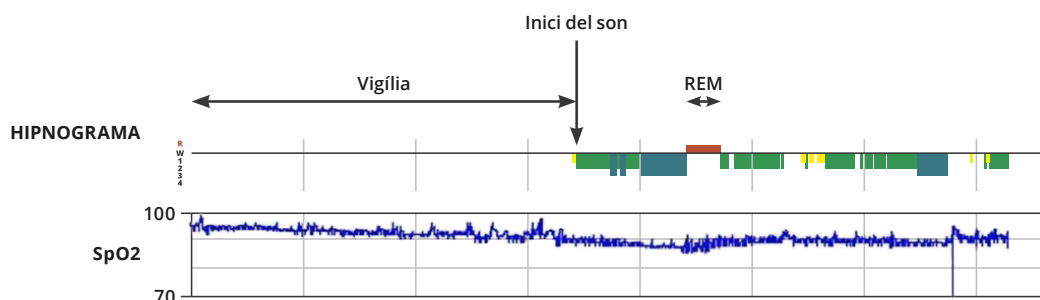
## **1.1. EL SON A LA MALALTIA PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÒNICA (MPOC)**

Durant els darrers anys s'han acumulat evidències que les alteracions del son constitueixen una manifestació freqüent en els pacients amb MPOC. En aquests pacients, en comparació amb els individus sans, el son es veu més afectat pels canvis fisiològics respecte a la vigília experimentats pel sistema respiratori i per una pitjor qualitat del son. D'altra banda, el son del pacient MPOC també es veu compromès per la presència freqüent de símptomes nocturns.

Durant el son s'experimenten canvis marcats en el sistema de control de la ventilació, així com de l'activitat dels músculs respiratoris i de la mecànica pulmonar. El control de la ventilació mostra una disminució dels impulsos corticals als centres respiratoris i a les motoneurons respiratòries, així com una disminució de la sensibilitat enfront de la hipòxia i la hipercàpnia<sup>6,7</sup>. L'activitat muscular mostra una disminució global que, en el sistema respiratori, comporta una disminució de l'activitat dels músculs de la via aèria superior, amb un increment secundari de la seva resistència i una disminució de l'activitat dels músculs accessoris de la respiració, especialment durant el son REM<sup>7,8</sup>. Els canvis a la mecànica pulmonar es caracteritzen, principalment, per una disminució de la capacitat residual funcional i també es descriuen alteracions de les relacions de ventilació/perfusió<sup>9,10</sup>.

Globalment, aquests canvis condueixen a una disminució de la ventilació durant el son, la qual ha estat quantificada en un 15% durant el son no-REM i superior al 30% durant el son REM<sup>11</sup>. En subjectes sans, aquestes alteracions comporten una alteració lleu de l'intercanvi gasós durant el son que no té una importància clínica. Contràriament, en pacients amb MPOC, aquests canvis poden afavorir la presència d'hipòxia i hipercàpnia marcades, especialment durant el son REM<sup>12</sup>. En aquests pacients, la pèrdua d'activitat dels músculs respiratoris accessoris és especialment rellevant perquè la contracció diafragmàtica pot trobar-se compromesa per la presència d'hiperinsuflació, fet que fa la ventilació més dependent de l'activitat de la musculatura accessòria<sup>13</sup>. Durant la vigília, la relació ventilació/perfusió (V/Q) està alterada en el pacient amb MPOC de forma secundària a la obstrucció al flux aeri i a la destrucció del llit capil·lar pulmonar per l'emfisema. Aquesta relació encara es veu més compromesa durant el son per la disminució de la capacitat residual funcional causada per la relaxació muscular, l'increment de les resistències de les vies aèries, i el decúbit supí amb desplaçament cranial del diafragma<sup>14-16</sup>.

La repercussió sobre la pressió parcial d'oxigen a la sang arterial ( $\text{PaO}_2$ ) d'aquestes alteracions es veu potenciada en molts pacients amb MPOC per la presència d'uns valors en vigília inferiors als normals, més propers a la zona de major pendent de la corba de dissociació de l'oxihemoglobina, els quals condicionen una major tendència a les dessaturacions durant el son (**Figura 1**). La disminució de la capacitat residual funcional contribueix també a potenciar les alteracions gasomètriques en disminuir les reserves d'oxigen i determinar una inferior capacitat de compensació de l'increment del diòxid de carboni espirat. Addicionalment, la potencial presència d'apnees-hipopnees obstructives, afavorides per la disminució de l'activitat muscular de la via aèria superior, pot condicionar un major deteriorament de l'intercanvi gasós durant el son.



**Figura 1:** Hipnograma i corba d'oximetria d'un pacient amb MPOC.

S'observa un empitjorament de la saturació d'oxigen durant el son respecte a la vigília, especialment durant la fase REM.

A més dels mecanismes esmentats i la repercussió gasomètrica associada, hi ha d'altres factors que poden conduir també a una alteració del son en el pacient amb MPOC. Entre aquests destaquen la presència de símptomes propis de la MPOC com ara la tos, les sibilàncies, la dispnea o la producció d'espú. S'ha descrit una variació circadiana de la funció pulmonar en pacients amb MPOC, la qual inclou variacions en la capacitat inspiratòria, el volum expirat forçat en el primer segon ( $FEV_1$ ), la capacitat vital forçada (FVC) i el pic inspiratori de flux<sup>17-19</sup>. Addicionalment, el to colinèrgic presenta un increment durant les hores de son que pot conduir a una major obstrucció bronquial<sup>17</sup>. Aquests canvis circadians estan implicats en la coneguda variabilitat dels símptomes de la MPOC. Les primeres hores del matí son les més simptomàtiques per a la majoria de pacients, però un 25% dels pacients amb MPOC refereixen que és durant les hores nocturnes quan presenten més símptomes, i aquest percentatge s'incrementa fins el 34% en pacients amb MPOC greu<sup>20</sup>.

Múltiples factors, no específics de la MPOC, poden contribuir també a l'alteració del son en aquests pacients (**Figura 2**):

**A)** L'edat: la majoria de pacients amb MPOC tenen més de 50 anys i una metanàlisi recent va mostrar que l'increment d'edat en subjectes sans comporta una disminució del temps total de son, l'eficiència del son i el temps de vigília després de l'inici

del son, així com un increment de la latència de son, de l'índex de microdespertars i el percentatge de son en fase 1 <sup>21</sup>.

- B)** Comorbiditats no respiratòries: com hem comentat prèviament, els pacients amb MPOC presenten sovint una càrrega elevada de comorbiditats. Tot i que sol ser un aspecte oblidat a les revisions específiques, moltes d'aquestes comorbiditats es caracteritzen per una disminució de la qualitat del son i poden estar implicades en les queixes de mal descans referides per aquests pacients. Exemples clars i prevalents d'aquesta situació entre els pacients MPOC son la insuficiència cardíaca <sup>22,23</sup>, els dolors osteomusculars <sup>24,25</sup>, el reflux gastroesofàgic <sup>26,27</sup> o els símptomes del tracte urinari inferior <sup>28,29</sup>.
- C)** Coexistència de patologia intrínseca del son: com ara l'apnea obstructiva del son (AOS), l'insomni o els moviments periòdics de les cames. Cal destacar aquí l'associació MPOC-AOS atès el conegut efecte dels episodis obstructius de la via aèria superior sobre la qualitat del son; a més, l'associació de les dues entitats afavoreix una major alteració gasomètrica i una major mortalitat que no pas les dues entitats per separat. Hi ha alguns factors freqüents al pacient amb MPOC que, almenys en teoria, el podrien protegir del desenvolupament d'AOS, com la hiperinsuflació amb desplaçament caudal del diafragma, la qual condicionaria una major estabilitat faríngia per increment de la tracció traqueal sobre la via aèria superior, la malnutrició amb un baix índex de massa corporal o la disminució del percentatge de son en fase REM. Contràriament, altres factors podrien afavorir l'aparició d'AOS com ara l'increment de pes, el tabaquisme o el desplaçament de l'edema des de les cames a la via aèria superior en adoptar la posició de decúbit durant el son. Tot i que ha estat motiu de controvèrsia durant anys, actualment es considera que la presència d'una de les dues entitats no predisposa a l'altra i que la freqüència de la seva presentació conjunta és deguda a l'elevada prevalença d'ambdues <sup>30,31</sup>.
- D)** Ansietat i depressió: actualment sabem que els pacients amb MPOC acostumen a tenir índexs elevats d'ansietat i depressió, superiors als d'altres malalties

cròniques<sup>32</sup>. La seva presència s'ha associat a un pitjor pronòstic de la malaltia amb disminució de la qualitat de vida, un major nombre d'exacerbacions i un increment de la mortalitat<sup>33-36</sup>. D'altra banda, a partir d'estudis tant a població general<sup>37</sup> com a pacients amb MPOC<sup>38,39</sup>, s'ha demostrat que l'ansietat i la depressió s'associen a una pitjor qualitat del son.

- E)** Fàrmacs: més enllà del seu efecte afavoridor del control dels símptomes nocturns de la MPOC, és conegut el potencial efecte disruptor del son d'alguns fàrmacs habituals en el maneig del pacient amb MPOC, com els broncodilatadors, les teofil·lines i els corticoesteroides. Addicionalment, la presència d'una elevada càrrega de comorbiditat en el pacient amb MPOC comporta que el seu tractament quotidià pugui incloure medicacions d'efecte potencialment negatiu sobre la quantitat i/o qualitat del son. Aquests medicaments poden promoure la vigília o induir somnolència, bé per una acció directa del fàrmac o bé agreujant altres processos com els malsons o els moviments periòdics de les cames<sup>40</sup>. Substàncies diverses consumides amb freqüència pels pacients amb MPOC com la nicotina, la cafeïna o l'alcohol també poden tenir un efecte disruptiu del son<sup>40</sup>.



**Figura 2:** Factors implicats en la qualitat del son en el pacient amb MPOC.

Com a conseqüència de tots aquests factors, els pacients amb MPOC sovint es queixen que els costa iniciar o mantenir el son. Quant a la qualitat d'aquest son, un cop avaluat de forma objectiva amb un estudi polisomnogràfic en pacients amb MPOC lleu o moderada<sup>41</sup> o greu<sup>42</sup>, s'ha trobat una disminució de l'eficiència del son i una disminució del son en fase REM, amb increments del son superficial, increment del temps en vigília durant la nit i disminució del temps total de son<sup>43</sup>.

## **1.2. PREVALENÇA DE LA MALA QUALITAT DE SON ALS PACIENTS AMB MPOC**

Malgrat que sovint la qualitat del son no s'avalua sistemàticament a la pràctica clínica en el seguiment dels pacients amb MPOC, múltiples estudis han mostrat que les queixes del son es troben entre les més freqüents entre aquest pacients, els quals sovint manifesten dificultats per conciliar i/o mantenir el son.

En diversos estudis epidemiològics inicials en pacients MPOC es van quantificar els problemes de son en aquesta població en un 29-76% dels casos<sup>41,44-47</sup>. Posteriorment, altres estudis epidemiològics més amplis i recents han seguit mostrant una elevada prevalença d'aquests problemes. En un estudi amb 2807 pacients a 5 països europeus<sup>48</sup>, el 78% referien símptomes respiratoris, especialment tos i sibilàncies, els quals condicionaven la disrupció del son. Els autors van trobar també que aquesta problemàtica sovint era infravalorada pels metges tractants. En un estudi de 800 pacients als Estats Units<sup>49</sup>, els símptomes nocturns estaven presents en el 74% de casos. Un altre estudi de 727 pacients amb MPOC estable portat a terme a 8 països europeus<sup>50</sup> va mostrar que el 63% reportaven símptomes nocturns durant la setmana prèvia a la seva avaluació. Un treball amb 2504 pacients amb MPOC dels Estats Units, Europa i Xina també va mostrar problemes de son durant les darreres 4 setmanes en el 70% dels casos<sup>51</sup>. En aquest sentit, en una revisió sistemàtica recent centrada a països amb ingressos amb poder adquisitiu baix o mitjà, va identificar un son de mala qualitat en un 33-100% dels pacients amb MPOC<sup>52</sup>. Finalment, en un ampli estudi epidemiològic grec es va demostrar que únicament el 50% dels pacients referien no



## 1 ■ INTRODUCCIÓ

tenir o tenir de forma molt infreqüent problemes del son, i que el 14% referien tenir aquests problemes molt sovint. Els autors van reportar que els problemes de son es relacionaven amb l'increment d'edat i de la gravetat de la malaltia<sup>53</sup>.

Aquesta relació entre la MPOC i la mala qualitat del son s'ha demostrat de forma convincent en estudis clínics. Així, en una cohort de 797 pacients estudiats per valorar els efectes de l'administració d'una combinació LABA-corticoesteroide inhalat<sup>54</sup>, els símptomes nocturns de la MPOC estaven presents en la situació basal en el 34% dels pacients i eren la causa que els pacients es despertessin durant la nit. En un altre estudi en què s'avaluava una pauta de tractament similar en 1704 pacients, la presència de problemes del son va ser referida pel 50% dels pacients<sup>55</sup>. De forma semblant, en un estudi orientat a valorar la variabilitat dels símptomes de la MPOC que va incloure 2669 pacients estables, el 48% d'aquests van referir símptomes nocturns<sup>56</sup>. Recentment, en un recent treball prospectiu centrat en la relació entre qualitat del son i les exacerbacions de la MPOC en 461 pacients es reporta que el 49% van presentar mala qualitat del son en el moment de la seva inclusió a l'estudi<sup>57</sup>. Finalment, en un estudi multicèntric portat a terme als Estats Units que investigava la relació entre qualitat del son i qualitat de vida a 1341 pacients amb MPOC, es va detectar una mala qualitat del son en el 50% de la mostra<sup>58</sup>.

### **1.3. CARACTERÍSTIQUES ASSOCIADES A LA MALA QUALITAT DE SON ALS PACIENTS AMB MPOC**

Els estudis referenciats a l'apartat anterior proporcionen una evidència considerable en el sentit que hi pot haver una elevada prevalença de mala qualitat del son en els pacients amb MPOC. Ara bé, valorats conjuntament, presenten problemes de diferències a la població estudiada, heterogeneïtat de les variables analitzades i la manca d'una definició homogènia de la mala qualitat del son amb la consegüent variabilitat de les eines utilitzades per a la seva avaluació. Aquests dèficits dificulten de forma determinant la comparació dels resultats entre els estudis.

A part dels múltiples factors no respiratoris comentats abans que poden estar implicats en l'empitjorament de la qualitat del son del pacient amb MPOC, aquestes limitacions metodològiques també han conduït a la no disponibilitat de resultats consistents que relacionin les característiques de la MPOC amb la presència de son de mala qualitat<sup>59</sup>. Als paràgrafs següents es revisen els treballs en els quals s'han avaluat les característiques associades a la mala qualitat del son en pacients amb MPOC amb qüestionaris genèrics.

Utilitzant un qüestionari genèric de qualitat del son, Zeidler *et al.*<sup>58</sup> van descriure que la mala qualitat de son era predictora de pitjor qualitat de vida avaluada amb els qüestionaris *St George's Respiratory Questionnaire*<sup>60</sup> i *Short Form-12*<sup>61</sup>, per sobre d'altres variables demogràfiques, de la gravetat de l'espirometria o del risc de presentar apnea obstructiva del son. La mala qualitat del son es va associar també a la major edat, el sexe femení, la presència de tos nocturna, menor FEV<sub>1</sub> i a valors superiors a l'escala HAD<sup>62</sup> d'ansietat i depressió.

La relació entre la pitjor qualitat del son i un increment de les exacerbacions de la MPOC també ha estat estudiada per altres autors amb resultats discordants. Alguns reporten un increment de les exacerbacions<sup>48,58,63</sup>. Contràriament, en d'altres treballs en els quals es fan servir qüestionaris genèrics<sup>39,64,65</sup> no s'ha trobat aquest increment de les exacerbacions entre els pacients amb MPOC mal dormidors. Cal ressaltar d'aquests treballs que l'increment inicial detectat de les exacerbacions entre els mal dormidors no persisteix després d'ajustar per les comorbiditats presents entre els pacients<sup>64</sup> o la presència d'ansietat o depressió<sup>39,65</sup>, les quals freqüentment acompanyen la MPOC.

La relació entre mala qualitat de son i una major gravetat de la MPOC esmentada anteriorment, ha estat detectada també per altres autors, havent utilitzat tots ells un qüestionari genèric de la qualitat del son. Així, Lange *et al.*<sup>63</sup> van descriure que la presència de dispnea nocturna s'associava a un pitjor valor del FEV<sub>1</sub>, però també

## 1 ■ INTRODUCCIÓ

amb la presència de comorbiditats cardiovasculars i d'ansietat. Omachi *et al.*<sup>39</sup> no van trobar relació entre el son de mala qualitat i el grau d'obstrucció bronquial però sí amb el *COPD severity score*<sup>66</sup>, un índex validat de gravetat de la malaltia. De forma similar, Price *et al.*<sup>48</sup> van mostrar una relació amb la gravetat estimada de la MPOC amb l'escala GOLD<sup>67</sup> i Ding *et al.*<sup>51</sup> amb l'escala *COPD Assessment Test (CAT)*<sup>68</sup>. Contràriament, la relació entre la gravetat de la MPOC i la mala qualitat del son no va ser evidenciada per altres autors<sup>38,64</sup>.

Únicament 2 autors han abordat l'impacte pronòstic de la mala qualitat del son sobre la mortalitat dels pacients MPOC. Omachi *et al.*<sup>39</sup> utilitzant un qüestionari de qualitat del son que recollia símptomes d'insomni en 98 pacients amb MPOC amb FEV<sub>1</sub> mitjà (DE) de 54% (22) als quals van seguir durant 2.4 anys, van trobar un marcat increment de la mortalitat (*hazard ratio* 9.5 (95%IC: 2.1-44)), en els pacients que presentaven son de mala qualitat després d'ajustar per edat, variables sociodemogràfiques, índex de massa corporal i FEV<sub>1</sub>. Els autors no van valorar la presència de comorbiditats i aquests resultats no han estat replicats en d'altres estudis. Contràriament, Lange *et al.*<sup>63</sup>, en estudiar 6616 pacients amb MPOC més lleu que a l'estudi anterior (FEV<sub>1</sub> mitjà 78% (DE 19)), van reportar que després d'un seguiment de 4.3 anys la presència de dispnea nocturna no s'associava amb una major mortalitat després d'ajustar per edat, sexe i gravetat de la MPOC (*hazard ratio* 1.03 (95%IC: 0.74-1.44)).

Globalment, tots aquests treballs orienten cap a una rellevància clínica de la qualitat del son a la MPOC, tot i que com hem vist són freqüents les discrepàncies en les troballes. Un aspecte fonamental d'aquesta rellevància és el fet que la qualitat del son, i les seves conseqüències, constitueixen una característica potencialment modificable i que s'hauria d'incloure en el maneig del pacient amb MPOC. Múltiples estudis han avaluat de forma tangencial els efectes d'una eventual intervenció terapèutica sobre els símptomes nocturns dels pacient MPOC amb obstrucció moderada o greu. Si considerem els treballs amb la qualitat del son com una de les variables principals en el seu

disseny tenim aquí també resultats contradictoris. En alguns d'aquests treballs s'ha analitzat l'efecte d'una determinada millora de la pauta broncodilatadora dels pacients. Kerwin *et al.*<sup>69</sup> van valorar l'efecte d'afegir aclidini a la pauta broncodilatadora habitual de 586 pacients versus placebo amb un disseny aleatoritzat de 12 setmanes de durada. Van observar una millora en el nombre de vegades que els pacients es despertaven a la nit, tot i que no van trobar millora en un diari de son recollit pels pacients. Miravittles *et al.*<sup>70</sup>, en 3394 pacients aleatoritzats a rebre una combinació de formoterol i aclidini versus placebo, van trobar una millora dels símptomes nocturns a les 24 setmanes entre els primers. També Martin *et al.*<sup>71</sup> van evidenciar una millora de la percepció subjectiva del son a les 4 setmanes en 36 pacients aleatoritzats a rebre tractament amb bromur d'ipratropi versus placebo. Aquests resultats positius dels efectes de la millora de la broncodilatació sobre la qualitat del son no han estat evidenciats per altres autors. McNicholas *et al.*<sup>72</sup> no van trobar millora de la qualitat del son en 80 pacients a les 4 setmanes de prendre bromur de tiotropi versus placebo, tot i que van comprovar una millora de la saturació d'oxigen nocturna. Uns resultats similars van ser comunicats per Ryan *et al.*<sup>73</sup> a les 4 setmanes de prendre inhalacions de salmeterol.

Altres autors han abordat el problema des del punt de vista del tractament no farmacològic de la MPOC, també amb resultats discordants. Així, Soler *et al.*<sup>74</sup> en un estudi observacional dels efectes d'un programa de rehabilitació en 51 pacients MPOC, van trobar una millora de la qualitat del son a les 8 setmanes de tractament. Contràriament, Cox *et al.*<sup>75</sup> no van detectar millora del son en 48 pacients també a les 8 setmanes de fer un programa de rehabilitació.

#### **1.4. AVALUACIÓ DEL SON A LA MPOC: QÜESTIONARIS GENÈRICS I ESPECÍFICS**

Les associacions de la mala qualitat de son en el pacient MPOC detallades prèviament s'emmarquen en la creixent evidència de la importància del son per a la salut, un fet que ha estat assenyalat en camps tan diversos com els dels aspectes cognitius<sup>76,77</sup>, cardiovasculars<sup>78-80</sup>, diabetis<sup>78</sup>, obesitat<sup>78</sup>, del rendiment atlètic<sup>81</sup> o la mortalitat<sup>82</sup>. Malgrat

## 1 ■ INTRODUCCIÓ

aquestes evidències, un obstacle fonamental d'aquest camp de recerca, és l'absència de una definició robusta de qualitat del son. A hores d'ara no disposem de marcadors que indiquin si un individu ha cobert les seves necessitats fisiològiques de son. Addicionalment, sabem que les mateixes característiques objectives del son, avaluades per polisomnografia, sovint poden conduir a valoracions subjectives dispars en diferents persones<sup>83</sup>. Aquesta concordança feble entre la percepció subjectiva del son i les seves característiques de la polisomnografia afecta de forma marcada fins i tot a aspectes aparentment fiables com el de la durada del son. Així, en un estudi amb persones que referien dormir bé i en pacients amb insomni, Benz *et al.*<sup>84</sup> van trobar que el temps subjectiu de son oscil·lava entre 2 hores per sobre o 4 hores per sota del temps de son objectivament mesurat per polisomnografia, amb una correlació feble entre ambdues mesures i que afectava els dos grups estudiats però de forma més intensa al grup de pacients amb insomni.

La polisomnografia permet monitoritzar les variables necessàries per valorar la presència de son i la seva estructura així com altres múltiples variables: el flux aeri nasal i oral, l'esforç respiratori, el ronc, els nivells del gasos sanguinis, el ritme cardíac i la posició. Aquestes característiques la converteixen en una eina fonamental en l'estudi del son, juntament amb l'actigrafia, un altre mètode més senzill d'avaluació objectiva del son. Malgrat això, aquesta prova també té inconvenients. A més de la discordança mencionada entre els aspectes subjectius i objectius del son, cal tenir en compte la complexitat i cost dels estudis polisomnogràfics. A més, la polisomnografia no resulta apropiada per estudiar períodes perllongats de temps i es fa en un ambient que no és l'habitual dels subjectes estudiats. En conjunt doncs, aquestes limitacions han posat en valor la necessitat de disposar de qüestionaris de la qualitat percebuda del son. Molt utilitzats en recerca i a la pràctica clínica, una revisió sistemàtica<sup>85</sup> prèvia al disseny del present treball dels articles amb qüestionaris administrats a pacients MPOC, va mostrar que el 81% de les referències bibliogràfiques disponibles utilitzaven el *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI)<sup>86</sup> o l'escala de somnolència de Epworth<sup>87</sup>.

Aquesta última està orientada únicament a detectar somnolència i no pot considerar-se pròpiament un qüestionari de qualitat del son. Quan es van seleccionar els articles per uns criteris de qualitat, aquest percentatge es va incrementar a un 89% i es va identificar també un sol qüestionari específic de qualitat del son en pacients amb MPOC, el *COPD and Asthma Sleep Impact Scale (CASIS)*<sup>88</sup>.

Malgrat la ja mencionada diversitat de factors potencialment implicats en la qualitat del son del pacient amb MPOC, no es disposa fins ara d'una comparació entre qüestionaris genèrics i específics orientats a la seva avaluació. El PSQI i el CASIS segueixen sent, respectivament, els més contrastats a la literatura i són els utilitzats en el present treball. Per aquest motiu, tot seguit revisem breument les seves característiques principals.

### **Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) (veure Annex 1)**

Es tracta d'un qüestionari autoadministrat que inclou 19 ítems, els quals generen 7 puntuacions de diverses àrees: qualitat subjectiva del son, latència de son, durada del son, eficiència habitual de son, molèsties durant el son, utilització de medicacions per poder dormir i conseqüències negatives diürnes del son nocturn durant el mes previ a l'administració del qüestionari. La puntuació global es calcula com la suma dels 7 valors obtinguts d'aquestes àrees. Descrit l'any 1989, sense una població clínica diana preestablerta, ha estat utilitzat en un gran nombre de patologies i a la població general. Amb més de 8500 referències a PubMed a l'octubre de 2023, és amb diferència el qüestionari genèric de qualitat del son més utilitzat tant en recerca com a la pràctica clínica. La seva administració comporta únicament 5-10 minuts de temps per al pacient i les seves qualitats psicomètriques han estat avaluades satisfactòriament, tot i que aquesta avaluació no ha estat demostrada específicament en pacients amb MPOC<sup>85</sup>. Un aspecte fonamental de la seva utilitat és que la seva interpretació condueix a un valor numèric, de rang 0-21, on valors superiors indiquen pitjor qualitat de son; així, permet dicotomitjar la població estudiada en bons i mal dormidors en funció d'un punt de tall del PSQI de 5 (un valor > 5 identifica els mal dormidors).

## 1 ■ INTRODUCCIÓ

El seu caràcter genèric fa que, especialment en malalts amb moltes comorbiditats com els pacients amb MPOC, sigui potencialment susceptible a la influència de factors aliens a la malaltia que puguin ser la causa d'una mala qualitat del son. Aquesta és una limitació que no sol ser considerada adequadament als treballs que utilitzen el PSQI en pacients amb MPOC. A l'estudi més ampli disponible al respecte, Geiger-Brown *et al.*<sup>68</sup> van evidenciar que el pacients amb PSQI > 5 presentaven superior prevalença de cardiopatia isquèmica, insuficiència cardíaca, claudicació intermitent, malaltia neurològica o musculoesquelètica, ansietat o depressió. Totes aquestes comorbiditats són freqüents en el pacient amb MPOC i són conegudes com a potencials causes de son de mala qualitat.

### **COPD and Asthma Sleep Impact Scale (CASIS) (veure Annex 2)**

Va ser desenvolupat l'any 2009 per avaluar la qualitat del son en pacients amb MPOC o asma durant la setmana prèvia. Inclou 7 ítems, 5 dels quals avaluen l'impacte dels problemes respiratoris per dormir o per mantenir-se despert durant dia i 2 ítems avaluen l'impacte dels problemes respiratoris sobre la qualitat del son. Les respostes són valorades a una escala Likert: 1 - mai, 2 - rarament, 3 - algunes vegades, 4 - sovint i 5 - molt sovint, i els 2 darrers ítems són avaluats en una escala similar amb valors invertits (1 - molt sovint, ... , 5 - mai). La suma de les 7 puntuacions genera un valor que és transformat linealment a una escala 0-100 que proporciona el resultat final del qüestionari. Els valors superiors són indicatius de pitjor qualitat del son.

La valoració inicial de les característiques psicomètriques del CASIS va mostrar una bona consistència interna (alfa de Chronbach: 0.91), reproductibilitat test-retest (Coeficient intra-classe. 0.84) i validesa concurrent (Correlació amb el *St George's Respiratory Questionnaire*,  $r = 0.68$ ). Posteriorment, el qüestionari CASIS ha estat utilitzat per diversos autors que han mostrat la relació entre valors majors del CASIS i diversos aspectes de la MPOC com la gravetat de l'obstrucció bronquial<sup>53,56,88</sup>. També s'ha comunicat l'absència d'associació amb el grau d'obstrucció<sup>90</sup>, l'impacte simptomàtic<sup>64,90,91</sup>, la durada de la malaltia<sup>53</sup>, les exacerbacions<sup>56,89,90</sup>, la pitjor adherència al tractament<sup>89</sup>, o l'impacte global de la

malaltia avaluada amb l'escala CAT<sup>53,56,89</sup>. Un assaig clínic aleatoritzat va mostrar la millora dels valors del CASIS a les 4 setmanes d'un tractament amb doble broncodilatació amb indacaterol i glicopirroni, però sense significació estadística respecte de l'observada amb placebo<sup>92</sup>.

Aquestes troballes donen suport a la validesa del CASIS com a qüestionari específic de la qualitat del son en pacients amb MPOC, però cal considerar alguna limitació del coneixement actual que en tenim. Primer, la presència de comorbiditats no ha estat adequadament estudiada. Únicament, s'ha valorat la presència d'ansietat o depressió i s'han reportat valors elevats del CASIS en presència d'aquestes alteracions<sup>90,91</sup>. Segon, com hem comentat prèviament, no s'ha fet fins ara una comparació amb cap qüestionari genèric de la qualitat del son de cara a poder discernir quina d'aquestes eines és la més apropiada pel pacient amb MPOC en la pràctica clínica. Tercer, els estudis realitzats fins al moment no han proposat una definició de son de bona/mala qualitat amb la qual relacionar els valors obtinguts amb el CASIS i, a diferència del PSQI, no disposem d'un punt de tall que permeti classificar els pacients.

### 1.5. DÈFICITS COGNITIUS A LA MPOC

Els dèficits cognitius són una de les comorbiditats més freqüents en el pacients amb MPOC. La guia GOLD estableix que estan presents en el 32% del pacients<sup>3</sup>. Una meta-anàlisi recent d'estudis que agrupava 428.000 participants va trobar que, comparats amb els que no tenien MPOC, la presència de MPOC s'associava a un increment significatiu de demència (*risk ratio*: 1.24, 95%IC: 1.03-1.50) i de dèficit cognitiu (*risk ratio*: 1.30, 95%IC: 1.13-1.49)<sup>93</sup>.

La presència de deteriorament cognitiu ha estat relacionada amb diversos indicadors de pitjor evolució de la MPOC. Així, el *Health and Retirement Study*<sup>94</sup> va incloure més de 15.000 participants i va establir que la presència de deteriorament cognitiu als pacients amb MPOC condicionava una major presència de dependència en una o més activitats



## 1 ■ INTRODUCCIÓ

de la vida quotidiana, tant al l'inici de l'estudi com de nova aparició durant el seguiment de dos anys. Aquestes xifres són similars o superiors a les observades en l'associació de deteriorament cognitiu amb altres malalties cròniques. Dodd *et al.*<sup>95</sup> va mostrar un major risc d'hospitalització per agudització de la MPOC en els pacients amb deteriorament cognitiu, el qual podia ser lleu, i que requerien una estada hospitalària més llarga que els pacients sense alteració cognitiva. També s'ha evidenciat en els pacients ingressats per una agudització de la MPOC, un major deteriorament cognitiu que l'observat en pacients ingressats per insuficiència cardíaca<sup>96</sup>. Addicionalment a un increment de la necessitat de ser hospitalitzats entre els pacients amb MPOC amb alteració cognitiva, s'ha mostrat un increment de la seva mortalitat: la presència de les dues condicions es va associar a un increment del 48% del risc d'hospitalització i del triple en la mortalitat respecte a la suma dels riscos associats a tenir MPOC o deteriorament cognitiu per separat<sup>97</sup>. Una altra conseqüència clínica significativa del deteriorament cognitiu en els pacients amb MPOC és la seva associació amb un pitjor compliment del tractament<sup>98,99</sup>, una pitjor tècnica d'utilització dels medicaments inhalats<sup>100</sup> i una major tendència a abandonar els programes de rehabilitació<sup>101</sup>. Recentment, s'ha recomanat tenir en consideració la presència de deteriorament cognitiu com un dels factors principals en l'elecció del tipus de dispositiu inhalador del pacient<sup>102</sup>.

Els estudis disponibles citats, observacionals transversals o de seguiment prospectiu de cohorts, no permeten establir una relació causal entre la MPOC i el deteriorament cognitiu. Malgrat això, l'elevada prevalença del deteriorament cognitiu entre els pacients amb MPOC, la constatació que la MPOC ha estat assenyalada com un factor independent de risc per a la seva aparició i les conseqüències clíniques mencionades al paràgraf anterior apunten a la necessitat d'aprofundir sobre aquesta faceta dels pacients MPOC<sup>103</sup>. Cal destacar que el deteriorament cognitiu lleu (*mild cognitive impairment* de la literatura anglosaxona) és la troballa més freqüent entre els pacients amb MPOC i es considera una etapa precursora de l'evolució posterior a demència i també una situació potencialment reversible<sup>104</sup>. Com a conseqüència de tot això, és prioritària la

identificació dels factors de risc associats a la presència d'un deteriorament cognitiu lleu i de la seva progressió. Dues àrees que necessitem valorar per aprofundir en aquesta identificació són els mecanismes implicats que han estat proposats com a nexes entre l'aparició del deteriorament cognitiu i la MPOC així com els diferents dominis en què habitualment es divideix l'estudi de la funció cognitiva.

S'han proposat diversos mecanismes relacionats amb la malaltia potencialment implicats en el desenvolupament del deteriorament cognitiu dels pacients amb MPOC:

- A)** Hipòxia: podria comportar dany neuronal i també s'ha suggerit que podria estar afectada la funció de determinats enzims dependents de l'oxigen implicats en la síntesi d'alguns neurotransmissors com l'acetilcolina<sup>105</sup>. S'ha trobat una correlació entre la presència d'hipòxia i el deteriorament cognitiu i que el risc d'aquest empitjorament augmenta en incrementar-se el grau d'hipòxia<sup>106-109</sup>. També s'han identificat els efectes negatius de la hipòxia sobre diverses àrees cerebrals i s'han trobat àrees menys perfoses al lòbul frontal i parietal i a zones subcorticals<sup>110,111</sup>. Algunes regions del sistema nerviós central, com l'hipocamp, els ganglis basals, el cervellet, el còrtex occipital i algunes regions frontals semblen ser més susceptibles a la hipòxia que d'altres<sup>112-114</sup>. Malgrat aquestes observacions, sabem que el deteriorament cognitiu també pot estar present en pacients MPOC sense hipoxèmia<sup>115-117</sup> i per tant es reconeix que altres mecanismes han d'estar-hi implicats.
- B)** Hipercàpnia: s'ha descrit una correlació significativa entre alguns dominis de la cognició i la presència d'hipercàpnia<sup>118,119</sup>. Contràriament, altres autors no han evidenciat aquesta relació<sup>120,121</sup>.
- C)** Inflamació i destret oxidatiu: es tracta de dos mecanismes fisiopatològics incrementats en el pacient amb MPOC i que han estat implicats en el dany cerebrovascular potencialment afavoridor del deteriorament cognitiu<sup>122-124</sup>.

## 1 ■ INTRODUCCIÓ

- D)** Exacerbacions de la MPOC: són freqüents i s'associen a empitjorament gasomètric, destret fisiològic i psicològic i infecció aguda, factors potencialment implicats en el deteriorament cognitiu. Tot i tenir pocs estudis focalitzats en aquest tema, s'ha mostrat una pitjor funció cognitiva en els pacients amb MPOC ingressats per una exacerbació de la MPOC comparats amb pacients ingressats per una insuficiència cardíaca <sup>96</sup>; aquest empitjorament cognitiu pot revertir en alguns pacients a les poques setmanes de l'alta hospitalària <sup>125</sup>. Els efectes i la reversibilitat de les exacerbacions sobre la cognició del pacient amb MPOC a llarg termini no són prou ben coneguts <sup>95</sup>.
- E)** Funció pulmonar: diversos estudis han evidenciat una relació entre la funció pulmonar del pacient amb MPOC i el resultat dels tests d'avaluació de la funció cognitiva <sup>118</sup>. També s'ha comunicat que la presència d'un FEV<sub>1</sub> disminuït en adults d'edat mitjana és un predictor significatiu de deteriorament cognitiu en edat més avançada <sup>125,126</sup>. Contràriament, altres autors no han trobat aquesta associació entre els paràmetres de la funció pulmonar i el deteriorament cognitiu <sup>127,128</sup>.
- F)** Activitat física: Diversos estudis han implicat el manteniment de l'activitat física, freqüentment compromesa en aquests pacients, en l'estabilitat i la millora de la cognició a la MPOC. Com a mecanismes d'aquest potencial efecte beneficiós de l'activitat física s'han invocat una reducció de la inflamació sistèmica i del destret oxidatiu amb una millora de la circulació microvascular cerebral <sup>129</sup>. Malgrat la plausibilitat d'un efecte beneficiós d'aquests mecanismes sobre la cognició, la mobilitat reduïda del pacient amb MPOC s'associa també a aïllament social, ansietat i depressió, les quals potencialment també poden actuar sobre la cognició. Una revisió sistemàtica dels estudis que han valorat els efectes de l'exercici sobre la cognició en la MPOC va demostrar que l'exercici es relaciona amb una millora de, com a mínim, un domini cognitiu, però els autors comenten que la variabilitat en les intervencions i en les valoracions de l'esfera cognitiva realitzades no permeten assegurar que l'exercici millori aspectes cognitius del pacient amb MPOC <sup>130</sup>. Finalment, en l'únic estudi

controlat aleatoritzat, els autors reporten una millora a la fluència verbal després de 10 setmanes únicament en el grup que va rebre entrenament en l'exercici <sup>131</sup>.

- G)** Tabaquisme: al marge dels seus efectes sobre la irrigació cerebral, el fum del tabac pot contenir substàncies neurotòxiques relacionades amb el deteriorament cognitiu i també pot incrementar la hipòxia cerebral de forma secundària a la presència crònica de carboxihemoglobina a la sang, amb el consegüent desviament de la corba de dissociació de la oxihemoglobina cap a l'esquerra <sup>117</sup>. D'acord amb aquests aspectes, s'ha demostrat en estudis de ressonància magnètica nuclear que el cervell dels fumadors presenta un augment d'imatges d'hiperdensitat a la substància blanca periventricular amb una relació dosi-depenent amb el nombre de paquets-any fumats <sup>132</sup>. Estudis epidemiològics també han mostrat aquesta relació entre el tabaquisme i el deteriorament cognitiu <sup>133</sup>.

A part d'aquests potencials mecanismes directament associats a la presència de MPOC que poden estar implicats en el deteriorament cognitiu, n'hi ha d'altres de caràcter genèric que també poden afavorir el seu desenvolupament. Cal considerar especialment dos d'aquests factors, l'edat i el son:

- A)** Edat: sabem que el deteriorament cognitiu lleu és freqüent a la població general en edats avançades, típicament les que també concentren la majoria de pacients amb MPOC. S'ha estimat una prevalença de 6.7% als 60-64 anys, 8.4% als 65-69, 10.1% als 70-74, 14.8% als 75-79 i 25.2% als 80-84 <sup>104</sup>. Tot i que aquest és un factor de risc de progressió a demència, també sabem que persones diagnosticades de deteriorament cognitiu lleu poden romandre estables o retornar a valors cognitius normals <sup>104</sup>.

En pacients amb MPOC s'ha evidenciat una major prevalença de deteriorament cognitiu quan el seguiment és més llarg: un risc 49% superior en seguiments de 3 anys <sup>134</sup>, 58% als 5 anys <sup>135</sup> i 85% als 25 anys <sup>136</sup>. De forma interessant, ha estat suggerit que el risc de deteriorament cognitiu avançat és més elevat entre els

## 1 ■ INTRODUCCIÓ

MPOC més joves amb una risk ratio d'1.80 (95%IC:1-3.22) per edats < 65 anys, 1.40 (95%IC: 1.28-1.53) per edats 65-74 anys i 1.52 (95%IC: 1.10-2.12) per pacients MPOC > 75 anys<sup>93</sup>.

- B)** Son: el son constitueix una necessitat fisiològica bàsica que ha de ser satisfeta per poder mantenir la salut. L'estructura normal del son mostra la presència de cicles de son sense moviments oculars ràpids (son NREM), els quals inclouen les fases 1, 2 i 3 (o son d'ones lentes), i son amb moviments oculars ràpids (son REM). D'acord amb la teoria vigent dels 2 processos de Borbély,<sup>137</sup> la seva regulació (latència, durada, organització i qualitat) depèn de la relació entre la homeòstasi del son (procés S, la necessitat de dormir, directament proporcional a la durada del període de vigília previ) i del ritme circadià (procés C, el control del cicle son-vigília pel rellotge biològic intern situat al nucli supraquiasmàtic, independent del son i vigília previs i influïble per factors externs com l'exposició a la llum). Entre les funcions acceptades del son tenim un efecte reparador, homeostàtic, durant el qual l'organisme tornaria a un estadi d'equilibri. El mediador conegut involucrat en aquesta funció homeostàtica és l'adenosina<sup>40</sup>. Durant la vigília es generaria adenosina als astròcits com a producte del catabolisme de l'adenosinatrifosfat (ATP), la qual tindria un paper inhibidor sobre regions promotores de la vigília i activaria altres regions promotores del son. El nivells creixents d'adenosina durant la vigília tornarien a valors normals durant el son. Dins d'aquesta funció reparadora del son, sabem també que resulta essencial per a la neteja a través del sistema glimfàtic de metabòlits tòxics pel sistema nerviós central com el  $\beta$ -amiloide i altres productes de la degradació cel·lular<sup>138,139</sup>. Aquesta funció homeostàtica del son ha estat involucrada en funcions d'aprenentatge i de consolidació de la memòria, les quals han estat relacionades amb la fase 3 del son i la presència dels fusos de son (spindles) del son NREM<sup>140-142</sup>. A més d'aquestes funcions sobre la memòria, estudis de subjectes amb privació de son han mostrat també de forma constant dèficits d'atenció i d'altres facetes cognitives<sup>143-145</sup>. La presència de disrupció del son objectivada per actigrafia s'ha trobat associada a empitjorament cognitiu en anàlisis transversals i a un increment del risc de progressió d'aquest

empitjorament en un seguiment de 5 anys <sup>146</sup>. També estudis amb polisomnografia han mostrat que la disminució de l'eficiència del son, de la fase 3 i de l'amplitud dels fusos de son s'han associat amb el deteriorament cognitiu <sup>146,148</sup>. La reducció de la fase 3 del son s'ha relacionat amb una disminució de l'aclariment de  $\beta$ -amiloide, fet que podria iniciar un dany neuronal no reversible <sup>139</sup>. Respecte al son REM, un estudi amb polisomnografia de la cohort Framingham va evidenciar una major incidència de demència després d'un seguiment mitjà de 12 anys en adults amb reducció del percentatge de son REM i amb increment de la latència d'aquesta fase del son <sup>148</sup>.

De forma paral·lela als efectes de l'alteració de la funció homeostàtica i reparadora del son, també sabem que el ritme circadià afecta la cognició; s'ha demostrat una ritme circadià del nivell d'atenció, amb menor atenció per exemple durant les hores nocturnes, no dependent de la vigília prèvia <sup>149</sup>. Així mateix, en estudis en humans amb disrupció crònica del ritme circadià, com són treballadors amb freqüents situacions de jet-lag o treballadors a torns, s'ha demostrat la seva associació amb deteriorament cognitiu <sup>150,151</sup>.

Totes aquestes evidències donen ferm suport a la hipòtesi que l'alteració del son és un potencial factor involucrat en el deteriorament cognitiu <sup>152,153</sup>. Malgrat això, aquest és un aspecte freqüentment oblidat en l'anàlisi dels dèficits cognitius. El proper subapartat es centra en aquest oblit en els pacients amb MPOC, aspecte central en el segon treball d'aquesta tesi doctoral.

## **1.6. RESUM: SON, MPOC I DÈFICIT D'ATENCIÓ**

Més enllà de la privació total de son, extensament investigada en el camp experimental, els efectes de la privació parcial del son han estat menys estudiats malgrat la seva elevada prevalença per motius laborals, d'estil de vida o per diferents comorbiditats. A paràgrafs anteriors d'aquesta introducció hem incidint en la mala qualitat del son en alguns pacients amb MPOC que encaixaria amb la presència d'una privació parcial crònica de son. En general, es considera que la privació del son pot ser secundària a 3 mecanismes:

## 1 ■ INTRODUCCIÓ

- A)** Fragmentació del son: l'adequada progressió de les diferents fases de son al llarg de la nit es veu alterada i aquest fet comporta un menor temps de son consolidat en relació al temps passat al llit. L'exemple clínic prínceps d'aquest mecanisme és l'apnea obstructiva del son (AOS) en què els episodis obstructius condicionen la fragmentació del son.
- B)** Pèrdua d'alguna fase específica del son: exemples clínics els tindríem en la disminució reportada de la fase de son REM en pacients amb MPOC, AOS o per l'efecte d'alguns medicaments. Es considera menys freqüent que els altres dos mecanismes.
- C)** Restricció del son: caracteritzada per una durada reduïda del son, la qual no resultarà suficient per cobrir les necessitat fisiològiques. Com hem destacat prèviament, els pacients amb MPOC poden presentar aquesta restricció que afecta diferents aspectes de la funció cognitiva, però especialment l'atenció <sup>154</sup>.

Cal considerar, breument, els diferents dominis en què es sol dividir l'estudi de la funció cognitiva i el que sabem de la seva afectació en el pacient amb MPOC. Una divisió freqüent estableix els següents dominis <sup>155,156</sup>, tot i que no són compartiments estancs i que cal considerar-los interrelacionats:

- A)** Atenció: és la capacitat de dirigir la percepció, orientació i concentració sobre estímuls seleccionats, així com d'inhibir el processament d'estímuls no desitjats. Alguns autors <sup>117</sup> no consideren l'atenció com un domini de la cognició "per se" sinó una eina bàsica facilitadora dels altres dominis. Donada la seva rellevància en la segona part del present treball, aquest apartat serà desenvolupat en paràgrafs posteriors.
- B)** Memòria: és la capacitat de codificar nova informació, consolidar-la i recuperar-la quan es necessita. La majoria de treballs en pacients amb MPOC han trobat una afectació de la memòria a curt i llarg termini, la memòria visual i l'espacial <sup>157-161</sup>. Aquests dèficits s'han objectivat en pacients amb MPOC amb diferents graus d'obstrucció a l'espirometria i d'hipòxemia. Contràriament, altres autors no han

evidenciat dèficits de memòria en pacients amb MPOC amb hipoxèmia lleu o sense hipoxèmia <sup>108,115,127</sup>.

- C)** Funcions executives: agrupa els processos responsables de la voluntat, planificació d'accions amb propòsit i avaluació de resultats. Els pacients amb MPOC poden tenir dèficits en la resolució de problemes, habilitats de pensament abstracte, pensament deductiu i flexibilitat mental <sup>115,162,163</sup>. Altres estudis no han trobat afectació d'aquesta faceta de la cognició <sup>110,154</sup>.
- D)** Funcions psicomotores: és l'habilitat de coordinar el pensament i els moviments físics. També aquí trobem estudis que mostren dèficits en aquesta àrea en el pacient amb MPOC <sup>115,161</sup>. En canvi, novament, altres autors no troben aquests dèficits en pacients MPOC amb o sense hipòxia <sup>108,110</sup>.
- E)** Capacitat visual-espacial/constructiva: és el conjunt de funcions principalment automàtiques que també poden ser dirigides i controlades. La majoria d'estudis han mostrat una elevada prevalença de dèficits en aquesta faceta en pacients amb MPOC amb hipoxèmia lleu <sup>106,158,162,164</sup>. Altres autors no han trobat aquestes alteracions en pacients MPOC normoxèmics o amb hipoxèmia lleu <sup>110,165</sup>.
- F)** Llenguatge: és la capacitat d'aprendre, entendre i produir sistemes simbòlics de comunicació complexes parlats, escrits i/o de signes. Diversos estudis focalitzats en el llenguatge verbal han evidenciat marcats dèficits en els pacients amb MPOC hipoxèmics i no hipoxèmics <sup>111,162,163,166</sup> mentre que altres autors no troben aquesta afectació <sup>108,110,160,167</sup>.

Entre totes aquestes facetes de la cognició, els dèficits d'atenció són una de les més estudiades. Cinc revisions sistemàtiques del defectes cognitius al pacient amb MPOC han mostrat una constant afectació de l'atenció <sup>117,168-171</sup>. *Vos et al.* <sup>159</sup> van mostrar en pacients amb MPOC avançada i hipoxèmia lleu la presència de dèficits de l'atenció sostinguda. Aquests dèficits han estat evidenciats per altres autors en pacients amb



## 1 INTRODUCCIÓ

MPOC moderat o greu amb o sense hipoxèmia <sup>110,119,127,162,163,166</sup>. Alguns autors han suggerit la presència d'un perfil d'alteració cognitiva propi de la MPOC. Així Dodd *et al.* <sup>117</sup> a la seva revisió sistemàtica apunta a una afectació de l'atenció, de la memòria i de la funció executiva.

Tot i les evidències anteriorment descrites que relacionen l'alteració del son i el deteriorament cognitiu, i que la privació del son és una causa reconeguda de dèficits d'atenció, en cap d'aquests treballs s'ha valorat l'impacte de la qualitat del son i els dèficits d'atenció en el pacient amb MPOC. El segon treball d'aquesta tesi es centra en explorar aquest impacte de la qualitat del son, valorat objectivament i subjectivament, amb la presència de dèficits en el manteniment de l'atenció en pacients amb MPOC.

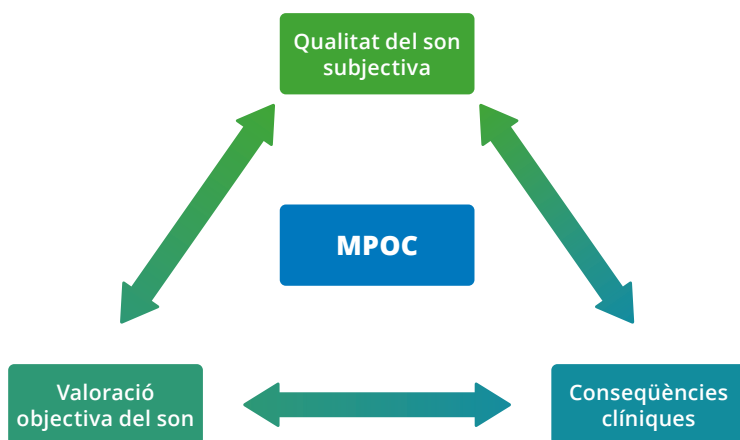
A partir d'estudis amb privació total de son, un model més accessible a l'experimentació, i amb privació crònica parcial de son, una situació més habitual en la vida quotidiana però més difícil d'estudiar, els efectes de la privació de son sobre l'atenció són coneguts <sup>172-174</sup>. La capacitat de resposta a estímuls, valorada freqüentment amb les característiques de la velocitat de reacció a aquests estímuls i per la presència d'errors en les respostes, es veu disminuïda. També condiona una inestabilitat de la vigília i, malgrat els esforços per mantenir-la, es produeix una tendència a adormir-se i a aparèixer intrusions de períodes de son. En general, els resultats de les tasques que requereixen el manteniment de l'atenció mostren un empitjorament progressiu per fatiga del subjecte. Quan s'han comparat els efectes de la privació total de son i la privació parcial <sup>175</sup> s'ha comprovat que 2 setmanes de restricció del temps al llit a 6 hores, un temps de son similar al present en molts pacients amb MPOC, produeix uns efectes similars als observats amb una nit de privació total de son. Els efectes de la privació parcial van mostrar un augment linial de la fatiga durant les 2 setmanes i, de forma interessant, no es van relacionar amb la percepció subjectiva de somnolència, la qual va mostrar un increment molt lleu.

Cal ressaltar dos aspectes fonamentals d'aquests estudis. El primer és que disposem de mètodes objectius de mesura dels efectes de la privació de son sobre l'atenció. En aquest treball de tesi, en un intent de simular les necessitats de la vida quotidiana, hem valorat les respostes a dos patrons d'estímuls: una relativament alta freqüència d'estímuls que requeria una atenció sostinguda en un ambient propici a aquestes respostes, amb el *Psychomotor Vigilance Test* (PVT) <sup>176</sup> i també a un estímul repetitiu en un ambient afavoridor de l'aparició de son, amb el test d'OSLER. La metodologia d'aquestes dues proves i la seva interpretació es descriu al segon article d'aquesta tesi. Cal destacar aquí que el PVT és considerada una eina bàsica en la valoració dels efectes de la privació del son sobre l'atenció, àmpliament utilitzada en els treballs de recerca d'aquesta àrea i considerada altament fiable i sensible a la privació del son <sup>177</sup>. Per la seva part, el test d'OSLER <sup>178,179</sup> va ser dissenyat com una alternativa al Test de Manteniment de la Vigília <sup>180</sup> i valora la capacitat de mantenir-se despert i mantenir un nivell constant d'atenció en una situació monòtona. S'ha utilitzat en aquest treball com una eina per detectar la inestabilitat de la vigília secundària a la privació del son. Cal destacar que el test OSLER està dissenyat per valorar l'aparició de son i la presència d'errors, però no és una prova per quantificar directament la somnolència sinó la capacitat per mantenir la vigília, dos aspectes relacionats però diferents. En aquest sentit cal tenir present la coneguda discordança entre el Test de Manteniment de Vigília i el Test de Latències Múltiples de Son, la prova de referència per objectivar la presència de somnolència <sup>180,181</sup>, la qual també ha estat evidenciada en el cas del test d'OSLER <sup>182</sup>. El segon aspecte fonamental, d'especial interès per a aquesta tesi, és la marcada variabilitat interindividual dels efectes de la privació del son. Les diferències observades són grans i estables al llarg del temps <sup>183-188</sup>. Sabem que en subjectes sans, aproximadament un terç presenten marcades alteracions en l'atenció i en d'altres facetes cognitives amb una pèrdua moderada de son, un terç mostren alteracions moderades i el terç restant no presenten alteracions fins i tot quan estan sotmesos a absències de son intenses <sup>189-191</sup>. Les raons d'aquestes diferències interindividuals són independents d'aspectes demogràfics i ambientals i sembla que es poden atribuir a trets determinats

## 1 INTRODUCCIÓ

genèticament. Així, ha estat demostrat que la vulnerabilitat a la pèrdua de son es pot heretar<sup>192</sup> i diversos gens hi poden estar implicats. Concretament, es parla de variants genètiques associades a les funcions de l'adenosina<sup>193,194</sup>, molècula que ja hem vist implicada en el procés homeostàtic del son, així com variants genètiques dels "gens rellotge" (*clock genes*) involucrats en el ritme circadià del son<sup>195,196</sup>.

Adicionalment, de la mateixa manera que anteriorment havíem incidit en l'escassa concordança entre la valoració objectiva i subjectiva del son, també s'ha demostrat una relació escassa entre els dèficits objectius d'atenció i altres alteracions de l'esfera cognitiva amb la seva percepció subjectiva<sup>186-188</sup>. Com a conseqüència d'aquests fets, tal i com es descriu en una revisió recent<sup>83</sup>, els estudis centrats en la qualitat del son i les seves conseqüències haurien d'incloure de forma ideal l'avaluació dels tres dominis considerats: les característiques objectives del son, la percepció subjectiva del son i la valoració objectiva de les alteracions cognitives associades als dos factors previs (**Figura 3**). Aquesta avaluació simultània dels tres dominis és poc freqüent a la literatura<sup>83</sup>. En el segon treball d'aquesta tesi es proposa portar-la a terme per primera vegada en pacients amb MPOC.



**Figura 3:** Interrelació entre l'avaluació objectiva i subjectiva de la qualitat del son i les seves conseqüències clíniques en el pacient amb MPOC.







# JUSTIFICACIÓ





Com s'ha intentat posar de manifest a la introducció, actualment sabem que la MPOC és una malaltia complexa i heterogènia. La seva correcta avaluació i tractament implica considerar no només aspectes estrictament respiratoris sinó que també cal tenir-ne en compte d'altres de no respiratoris. Dins d'aquests, destaca que els pacients amb MPOC freqüentment presenten son de mala qualitat, tant valorat de forma subjectiva amb qüestionaris com objectivament en estudiar-lo amb polisomnografia. Aquest son alterat pot ser secundari a aspectes pròpiament de la MPOC, però també a altres característiques del pacient entre les que destaca l'elevada càrrega de comorbiditat que sovint presenten aquests pacients.

El son de mala qualitat ha estat relacionat amb la gravetat de la MPOC i un pitjor pronòstic de la malaltia, tot i que amb notables discordances als estudis disponibles. La majoria d'aquests estudis han avaluat la qualitat del son amb qüestionaris genèrics, potencialment sensibles no únicament a factors intrínsecs de la MPOC sinó també a tota la comorbiditat no respiratòria d'aquests pacients. Aprofundir en aquest aspecte de la MPOC, potencialment una diana terapèutica, requereix una adequada comparació entre qüestionaris genèrics i específics fins ara no disponible. A la primera part d'aquesta tesi es duu a terme aquesta comparació utilitzant els dos qüestionaris més contrastats a la literatura.

Per altra part, sabem que la MPOC s'ha associat amb el desenvolupament de deteriorament cognitiu en el qual destaquen els dèficits d'atenció. Entre els factors potencialment implicats en aquest deteriorament tenim el son de mala qualitat, una causa coneguda de dèficits d'atenció. Aquesta relació entre la mala qualitat del son en els pacients amb MPOC i els dèficits d'atenció no ha estat fins ara objecte d'estudi. El segon treball d'aquesta tesi estudia aquesta associació i, donada la relació complexa entre les tres facetes implicades, avalua les característiques objectives de la qualitat del son, la seva percepció subjectiva i els dèficits d'atenció associats.







# HIPÒTESIS





Aquesta tesi comprèn dos treballs realitzats en pacients MPOC estable amb les següents hipòtesis:

- 1.** Els qüestionaris genèric Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) i específic COPD and Asthma Sleep Impact Scale (CASIS) avaluen aspectes diferents de la qualitat del son en pacients amb MPOC estable.
- 2.** Els pacients amb MPOC amb mala qualitat del son autoreportada presenten dèficits d'atenció associats.





# OBJECTIUS





Aquesta tesi comprèn dos treballs realitzats en pacients MPOC estable amb els següents objectius:

**Objectiu principal:**

- ▶ Valorar la concordança dels qüestionaris PSQI i CASIS en la detecció de la presència de son de mala qualitat i avaluar la relació entre la presència de son de mala qualitat al qüestionari PSQI i els dèficits d'atenció utilitzant tècniques objectives.

**Objectius secundaris:**

- ▶ Comparar les característiques clíniques dels pacients associades a la presència de son de bona/mala qualitat en funció dels resultats del PSQI i CASIS.
- ▶ Comparar la mortalitat a llarg termini entre bons i mal dormidors classificats amb el PSQI i el CASIS.
- ▶ Avaluar l'associació entre els resultats del PSQI i de les tècniques objectives de valoració de l'atenció amb les característiques objectives del son avaluat amb actigrafia i polisomnografia.







# COMPENDI DE PUBLICACIONES





## 5.1. POOR SLEEP QUALITY, COPD SEVERITY AND SURVIVAL ACCORDING TO CASIS AND PITTSBURGH QUESTIONNAIRES

[www.nature.com/scientificreports](https://www.nature.com/scientificreports)

**scientific** reports

 Check for updates

OPEN **Poor sleep quality, COPD severity and survival according to CASIS and Pittsburgh questionnaires**

Júlia Sampol<sup>1,2,3</sup>, Marc Miravittles<sup>1,3,4</sup>✉, María Sáez<sup>1</sup>, Mercedes Pallero<sup>1</sup>, Gabriel Sampol<sup>1,2,3</sup> & Jaume Ferrer<sup>1,2,3</sup>

Sampol J, Miravittles M, Sáez M, Pallero M, Sampol G, Ferrer J. Poor sleep quality, COPD severity and survival according to CASIS and Pittsburgh questionnaires. *Sci Rep.* 2023 Oct 31;13(1):18656. doi: 10.1038/s41598-023-45717-9. PMID: 37907621.

*Sampol J, Miravittles M, Sáez M, Pallero M, Sampol G, Ferrer J. Poor sleep quality, COPD severity and survival according to CASIS and Pittsburgh questionnaires. Sci Rep. 2023 Oct 31;13(1):18656. doi: 10.1038/s41598-023-45717-9. PMID: 37907621.*

*Sampol J, Miravittles M, Sáez M, Pallero M, Sampol G, Ferrer J. Poor sleep quality, COPD severity and survival according to CASIS and Pittsburgh questionnaires. Sci Rep. 2023 Oct 31;13(1):18656. doi: 10.1038/s41598-023-45717-9. PMID: 37907621.*

*Sampol J, Miravittles M, Sáez M, Pallero M, Sampol G, Ferrer J. Poor sleep quality, COPD severity and survival according to CASIS and Pittsburgh questionnaires. Sci Rep. 2023 Oct 31;13(1):18656. doi: 10.1038/s41598-023-45717-9. PMID: 37907621.*

*Sampol J, Miravittles M, Sáez M, Pallero M, Sampol G, Ferrer J. Poor sleep quality, COPD severity and survival according to CASIS and Pittsburgh questionnaires. Sci Rep. 2023 Oct 31;13(1):18656. doi: 10.1038/s41598-023-45717-9. PMID: 37907621.*



*Sampol J, Miravittles M, Sáez M, Pallero M, Sampol G, Ferrer J. Poor sleep quality, COPD severity and survival according to CASIS and Pittsburgh questionnaires. Sci Rep. 2023 Oct 31;13(1):18656. doi: 10.1038/s41598-023-45717-9. PMID: 37907621.*

*Sampol J, Miravittles M, Sáez M, Pallero M, Sampol G, Ferrer J. Poor sleep quality, COPD severity and survival according to CASIS and Pittsburgh questionnaires. Sci Rep. 2023 Oct 31;13(1):18656. doi: 10.1038/s41598-023-45717-9. PMID: 37907621.*

*Sampol J, Miravittles M, Sáez M, Pallero M, Sampol G, Ferrer J. Poor sleep quality, COPD severity and survival according to CASIS and Pittsburgh questionnaires. Sci Rep. 2023 Oct 31;13(1):18656. doi: 10.1038/s41598-023-45717-9. PMID: 37907621.*

*Sampol J, Miravittles M, Sáez M, Pallero M, Sampol G, Ferrer J. Poor sleep quality, COPD severity and survival according to CASIS and Pittsburgh questionnaires. Sci Rep. 2023 Oct 31;13(1):18656. doi: 10.1038/s41598-023-45717-9. PMID: 37907621.*

*Sampol J, Miravittles M, Sáez M, Pallero M, Sampol G, Ferrer J. Poor sleep quality, COPD severity and survival according to CASIS and Pittsburgh questionnaires. Sci Rep. 2023 Oct 31;13(1):18656. doi: 10.1038/s41598-023-45717-9. PMID: 37907621.*

*Sampol J, Miravittles M, Sáez M, Pallero M, Sampol G, Ferrer J. Poor sleep quality, COPD severity and survival according to CASIS and Pittsburgh questionnaires. Sci Rep. 2023 Oct 31;13(1):18656. doi: 10.1038/s41598-023-45717-9. PMID: 37907621.*

*Sampol J, Miravittles M, Sáez M, Pallero M, Sampol G, Ferrer J. Poor sleep quality, COPD severity and survival according to CASIS and Pittsburgh questionnaires. Sci Rep. 2023 Oct 31;13(1):18656. doi: 10.1038/s41598-023-45717-9. PMID: 37907621.*

*Sampol J, Miravittles M, Sáez M, Pallero M, Sampol G, Ferrer J. Poor sleep quality, COPD severity and survival according to CASIS and Pittsburgh questionnaires. Sci Rep. 2023 Oct 31;13(1):18656. doi: 10.1038/s41598-023-45717-9. PMID: 37907621.*



*Sampol J, Miravittles M, Sáez M, Pallero M, Sampol G, Ferrer J. Poor sleep quality, COPD severity and survival according to CASIS and Pittsburgh questionnaires. Sci Rep. 2023 Oct 31;13(1):18656. doi: 10.1038/s41598-023-45717-9. PMID: 37907621.*

*Sampol J, Miravittles M, Sáez M, Pallero M, Sampol G, Ferrer J. Poor sleep quality, COPD severity and survival according to CASIS and Pittsburgh questionnaires. Sci Rep. 2023 Oct 31;13(1):18656. doi: 10.1038/s41598-023-45717-9. PMID: 37907621.*

*Sampol J, Miravittles M, Sáez M, Pallero M, Sampol G, Ferrer J. Poor sleep quality, COPD severity and survival according to CASIS and Pittsburgh questionnaires. Sci Rep. 2023 Oct 31;13(1):18656. doi: 10.1038/s41598-023-45717-9. PMID: 37907621.*

*Sampol J, Miravittles M, Sáez M, Pallero M, Sampol G, Ferrer J. Poor sleep quality, COPD severity and survival according to CASIS and Pittsburgh questionnaires. Sci Rep. 2023 Oct 31;13(1):18656. doi: 10.1038/s41598-023-45717-9. PMID: 37907621.*

## 5.2. POOR SLEEP IS ASSOCIATED WITH DEFICITS OF ATTENTION IN COPD PATIENTS

Sleep Medicine 112 (2023) 165–172

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Sleep Medicine

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/sleep](http://www.elsevier.com/locate/sleep)

## Poor sleep is associated with deficits of attention in COPD patients



Júlia Sampol<sup>a,b,c,e</sup>, Jaume Ferrer<sup>a,b,c</sup>, Marc Miravittles<sup>c,d</sup>, María Sáez<sup>a,e</sup>, Odile Romero<sup>c,e,f</sup>,  
Gabriel Sampol<sup>a,b,c,e,\*</sup>

<sup>a</sup> Respiratory Department, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain

<sup>b</sup> Medicine Department, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona, Spain

<sup>c</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Barcelona, Spain

<sup>d</sup> Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Barcelona, Spain

<sup>e</sup> Multidisciplinary Sleep Unit, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain

<sup>f</sup> Neurophysiology Department, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain

Sampol J, Ferrer J, Miravittles M, Sáez M, Romero O, Sampol G. Poor sleep is associated with deficits of attention in COPD patients. *Sleep Med.* 2023 Dec;112:165-172. doi: 10.1016/j.sleep.2023.10.008. Epub 2023 Oct 15. PMID: 37866212.

*Sampol J, Ferrer J, Miravittles M, Sáez M, Romero O, Sampol G. Poor sleep is associated with deficits of attention in COPD patients. Sleep Med. 2023 Dec;112:165-172. doi: 10.1016/j.sleep.2023.10.008. Epub 2023 Oct 15. PMID: 37866212.*

*Sampol J, Ferrer J, Miravittles M, Sáez M, Romero O, Sampol G. Poor sleep is associated with deficits of attention in COPD patients. Sleep Med. 2023 Dec;112:165-172. doi: 10.1016/j.sleep.2023.10.008. Epub 2023 Oct 15. PMID: 37866212.*

*Sampol J, Ferrer J, Miravittles M, Sáez M, Romero O, Sampol G. Poor sleep is associated with deficits of attention in COPD patients. Sleep Med. 2023 Dec;112:165-172. doi: 10.1016/j.sleep.2023.10.008. Epub 2023 Oct 15. PMID: 37866212.*



*Sampol J, Ferrer J, Miravittles M, Sáez M, Romero O, Sampol G. Poor sleep is associated with deficits of attention in COPD patients. Sleep Med. 2023 Dec;112:165-172. doi: 10.1016/j.sleep.2023.10.008. Epub 2023 Oct 15. PMID: 37866212.*

*Sampol J, Ferrer J, Miravittles M, Sáez M, Romero O, Sampol G. Poor sleep is associated with deficits of attention in COPD patients. Sleep Med. 2023 Dec;112:165-172. doi: 10.1016/j.sleep.2023.10.008. Epub 2023 Oct 15. PMID: 37866212.*

*Sampol J, Ferrer J, Miravittles M, Sáez M, Romero O, Sampol G. Poor sleep is associated with deficits of attention in COPD patients. Sleep Med. 2023 Dec;112:165-172. doi: 10.1016/j.sleep.2023.10.008. Epub 2023 Oct 15. PMID: 37866212.*

*Sampol J, Ferrer J, Miravittles M, Sáez M, Romero O, Sampol G. Poor sleep is associated with deficits of attention in COPD patients. Sleep Med. 2023 Dec;112:165-172. doi: 10.1016/j.sleep.2023.10.008. Epub 2023 Oct 15. PMID: 37866212.*

*Sampol J, Ferrer J, Miravittles M, Sáez M, Romero O, Sampol G. Poor sleep is associated with deficits of attention in COPD patients. Sleep Med. 2023 Dec;112:165-172. doi: 10.1016/j.sleep.2023.10.008. Epub 2023 Oct 15. PMID: 37866212.*

*Sampol J, Ferrer J, Miravittles M, Sáez M, Romero O, Sampol G. Poor sleep is associated with deficits of attention in COPD patients. Sleep Med. 2023 Dec;112:165-172. doi: 10.1016/j.sleep.2023.10.008. Epub 2023 Oct 15. PMID: 37866212.*

*Sampol J, Ferrer J, Miravittles M, Sáez M, Romero O, Sampol G. Poor sleep is associated with deficits of attention in COPD patients. Sleep Med. 2023 Dec;112:165-172. doi: 10.1016/j.sleep.2023.10.008. Epub 2023 Oct 15. PMID: 37866212.*

*Sampol J, Ferrer J, Miravittles M, Sáez M, Romero O, Sampol G. Poor sleep is associated with deficits of attention in COPD patients. Sleep Med. 2023 Dec;112:165-172. doi: 10.1016/j.sleep.2023.10.008. Epub 2023 Oct 15. PMID: 37866212.*



*Sampol J, Ferrer J, Miravittles M, Sáez M, Romero O, Sampol G. Poor sleep is associated with deficits of attention in COPD patients. Sleep Med. 2023 Dec;112:165-172. doi: 10.1016/j.sleep.2023.10.008. Epub 2023 Oct 15. PMID: 37866212.*

*Sampol J, Ferrer J, Miravittles M, Sáez M, Romero O, Sampol G. Poor sleep is associated with deficits of attention in COPD patients. Sleep Med. 2023 Dec;112:165-172. doi: 10.1016/j.sleep.2023.10.008. Epub 2023 Oct 15. PMID: 37866212.*

*Sampol J, Ferrer J, Miravittles M, Sáez M, Romero O, Sampol G. Poor sleep is associated with deficits of attention in COPD patients. Sleep Med. 2023 Dec;112:165-172. doi: 10.1016/j.sleep.2023.10.008. Epub 2023 Oct 15. PMID: 37866212.*

*Sampol J, Ferrer J, Miravittles M, Sáez M, Romero O, Sampol G. Poor sleep is associated with deficits of attention in COPD patients. Sleep Med. 2023 Dec;112:165-172. doi: 10.1016/j.sleep.2023.10.008. Epub 2023 Oct 15. PMID: 37866212.*

*Sampol J, Ferrer J, Miravittles M, Sáez M, Romero O, Sampol G. Poor sleep is associated with deficits of attention in COPD patients. Sleep Med. 2023 Dec;112:165-172. doi: 10.1016/j.sleep.2023.10.008. Epub 2023 Oct 15. PMID: 37866212.*

*Sampol J, Ferrer J, Miravittles M, Sáez M, Romero O, Sampol G. Poor sleep is associated with deficits of attention in COPD patients. Sleep Med. 2023 Dec;112:165-172. doi: 10.1016/j.sleep.2023.10.008. Epub 2023 Oct 15. PMID: 37866212.*

*Sampol J, Ferrer J, Miravittles M, Sáez M, Romero O, Sampol G. Poor sleep is associated with deficits of attention in COPD patients. Sleep Med. 2023 Dec;112:165-172. doi: 10.1016/j.sleep.2023.10.008. Epub 2023 Oct 15. PMID: 37866212.*

*Sampol J, Ferrer J, Miravittles M, Sáez M, Romero O, Sampol G. Poor sleep is associated with deficits of attention in COPD patients. Sleep Med. 2023 Dec;112:165-172. doi: 10.1016/j.sleep.2023.10.008. Epub 2023 Oct 15. PMID: 37866212.*



*Sampol J, Ferrer J, Miravittles M, Sáez M, Romero O, Sampol G. Poor sleep is associated with deficits of attention in COPD patients. Sleep Med. 2023 Dec;112:165-172. doi: 10.1016/j.sleep.2023.10.008. Epub 2023 Oct 15. PMID: 37866212.*

*Sampol J, Ferrer J, Miravittles M, Sáez M, Romero O, Sampol G. Poor sleep is associated with deficits of attention in COPD patients. Sleep Med. 2023 Dec;112:165-172. doi: 10.1016/j.sleep.2023.10.008. Epub 2023 Oct 15. PMID: 37866212.*

*Sampol J, Ferrer J, Miravittles M, Sáez M, Romero O, Sampol G. Poor sleep is associated with deficits of attention in COPD patients. Sleep Med. 2023 Dec;112:165-172. doi: 10.1016/j.sleep.2023.10.008. Epub 2023 Oct 15. PMID: 37866212.*







# **RESUM GLOBAL DE RESULTATS**





Aquesta tesi comprèn dos treballs en els quals s'han estudiat pacients amb MPOC estable. Al primer estudi, s'ha constatat que la prevalença de mala qualitat del son percebuda en aquests pacients és freqüent, tant si s'utilitza el qüestionari genèric PSQI com el qüestionari específic CASIS. No obstant això, a la comparació dels resultats dels dos qüestionaris hem observat una falta de concordança de la classificació bon/mal dormidor que afecta a un terç dels pacients. Amb els dos qüestionaris, el son de mala qualitat es va associar al sexe femení, un pitjor índex BODEx, més dispnea i pitjors resultats als qüestionaris CAT i HAD.

Amb el qüestionari PSQI, el son de mala qualitat es va associar a la presència de dolor osteomuscular crònic i a símptomes del tracte urinari inferior. Amb el CASIS, es va associar al fenotip exacerbador, amb una menor distància recorreguda a la prova de caminar 6 minuts i al tractament crònic amb corticosteroides orals i/o amb oxigen domiciliari. La presència de mala qualitat del son, valorada segons el PSQI o el CASIS, no es va associar a un increment de la mortalitat després d'un seguiment mitjà de 3.7 anys.

Al segon treball, la presència de son de mala qualitat segons el PSQI es va associar al test d'OSLER amb una menor capacitat de mantenir la vigília, evidenciada per una menor latència de son a la segona i tercera sessions del test i per un major percentatge de pacients amb aparició de son durant les tres sessions. Addicionalment, es va detectar en els mal dormidors un percentatge superior del temps del test d'OSLER amb errors, especialment a la tercera sessió del test. Al Psychomotor Vigilance Test (PVT) no es van detectar diferències entre bons i mals dormidors en el nombre d'errors per omisió ni en la velocitat de resposta, però els mal dormidors van presentar una major dispersió dels valors del temps de reacció i un valor superior del temps de reacció en el 10% de les respostes més lentes.

No es van detectar diferències entre bons i mals dormidors en les variables de la polisomnografia ni de l'actigrafia. Els dos grups presentaven una latència de son allargada, un temps total de son reduït i una baixa eficiència de son.



## 6 RESUM GLOBAL DE RESULTATS

La latència de son del test d'OSLER no es va correlacionar amb cap paràmetre de qualitat del son a la polisomnografia, com el temps total de son, l'eficiència de son, l'índex de despertar, l'índex de apnea-hipopnea ni el CT90. Cap d'aquests paràmetres es va correlacionar tampoc amb la velocitat de reacció del PVT tret, de forma feble, de l'eficiència de son.







# **RESUM GLOBAL DE LA DISCUSSIÓ**





Aquesta tesi s'ha centrat en l'estudi de la qualitat del son en els pacients amb MPOC. Mitjançant proves objectives com la polisomnografia i l'actigrafia i qüestionaris validats, s'ha analitzat la relació entre la mala qualitat del son i aspectes clínics que corresponen a la pròpia malaltia i les seves comorbiditats. El disseny de l'estudi ha permès valorar les associacions de forma transversal i també avaluar de forma longitudinal l'impacte en la supervivència. Com a aspecte destacat d'aquest impacte es pot destacar la relació entre la mala qualitat del son i els dèficits d'atenció en aquests malalts.

Els resultats obtinguts en aquesta tesi confirmen les hipòtesis plantejades en el sentit que en pacients amb MPOC estable, els qüestionaris genèric PSQI i específic CASIS avaluen diferents aspectes de la qualitat del son i que la percepció subjectiva de mala qualitat del son s'associa amb dèficits d'atenció.

El primer treball d'aquesta tesi planteja, per primera vegada, una comparació entre un qüestionari genèric i un d'específic de la qualitat del son en pacients amb MPOC, fent servir els dos més consolidats a la literatura. Tenint en compte que la mala qualitat del son s'associa a la gravetat de la MPOC, la seva detecció precisa és un punt rellevant i prioritari. En aquest sentit, la troballa que el PSQI s'associa amb aspectes que no són específics de la malaltia suposa un inconvenient a l'hora de valorar-lo en aquests pacients. De fet, es va detectar discordança en la definició de bons i mals dormidors en fins a un terç dels pacients amb MPOC en comparar els resultats dels dos qüestionaris. Respecte als resultats concordants, i d'acord amb estudis previs, la mala qualitat del son amb els dos qüestionaris es va associar amb variables generals com el sexe femení i un major valor a les escales d'ansietat i depressió<sup>38,39,90,91,197</sup>. També van mostrar coincidència amb algunes variables indicadores d'una major gravetat de la MPOC com havia estat descrit prèviament<sup>20,39,56</sup>. Així, en els nostres pacients, la mala qualitat de son es va associar a un major grau de dispnea i un pitjor valor a l'escala CAT. Respecte a les discordances, el resultat del PSQI, però no del CASIS, es va veure influït per la

presència de dolor osteoarticular crònic o de símptomes del tracte urinari inferior, dos símptomes corresponents a comorbiditats no respiratòries freqüents a la població general que sabem que poden alterar el son<sup>24,25,28,29,198-200</sup>. Aquestes variables inductores de confusió no havien estat valorades prèviament als estudis de qualitat de son en el pacient amb MPOC. Considerem que aquest resultat és rellevant, atesa l'elevada prevalença d'aquestes patologies a la franja d'edat habitual dels pacients amb MPOC. Per contra, la mala qualitat del son segons el CASIS es va associar amb d'altres paràmetres propis de la MPOC, com van ser un pitjor resultat en la prova de caminar 6 minuts, un major nombre d'exacerbacions durant l'any previ a l'estudi i el tractament crònic amb corticosteroides orals o l'oxigen domiciliari. Cal ressaltar la relació entre el son de mala qualitat al CASIS i les exacerbacions, fet que confirma les troballes de treballs previs amb aquest qüestionari<sup>56,89,90</sup> i que no s'ha pogut detectar en fer servir el PSQI. Globalment, aquests resultats orienten al fet que el CASIS, a diferència del PSQI, es veu menys influït pels símptomes no respiratoris del pacient amb MPOC i en canvi resulta sensible a aspectes indicatius d'una major gravetat o menor control de la malaltia. Aquest comportament, propi d'un qüestionari específic, el faria d'especial interès per avaluar l'efecte de la millora del tractament de la MPOC sobre la qualitat del son.

En aquest estudi, la mala qualitat del son tant amb el PSQI com amb el CASIS no es va associar amb un increment de la mortalitat a llarg termini. Aquesta troballa contradiu els resultats de l'únic treball focalitzat en aquest punt<sup>39</sup>. Val a dir que tots dos estudis presenten diferències remarcables. En l'estudi previ, els autors van utilitzar un qüestionari no pròpiament dissenyat per avaluar la qualitat del son i van portar a terme un seguiment de 98 pacients durant 2.4 anys. Contràriament, nosaltres hem utilitzat dos qüestionaris de qualitat del son en 200 pacients seguits de manera prospectiva durant gairebé 4 anys. Els nostres resultats són similars als d'un altre estudi en el qual, tot i que sense avaluar el son de forma dirigida, tampoc es va evidenciar un increment de la mortalitat entre els pacients que presentaven dispnea nocturna<sup>63</sup>.

El segon treball de la tesi ha evidenciat l'associació entre el son de mala qualitat segons el qüestionari PSQI i la presència de dèficits d'atenció avaluats amb tècniques objectives. En concret, amb el test d'OSLER vam detectar en els mal dormidors una menor capacitat per mantenir la vigília i una major tendència a cometre errors. Al PVT també es va detectar una major dispersió dels temps de reacció amb valors superiors en el 10% de les respostes més lentes. Tot i que els dèficits d'atenció formen part del deteriorament cognitiu dels pacients amb MPOC de forma constant<sup>117,168-171</sup> i que constitueixen una de les conseqüències més conegudes de la disrupció del son, la relació entre els dèficits d'atenció i el son de mala qualitat no havia estat objecte d'estudi prèviament. Per detectar aquests dèficits es va utilitzar un protocol que, intentant reproduir potencials situacions de fatiga a la vida real, va incloure activitats repetitives en un ambient afavoridor de l'aparició de son i d'altres més exigents que requereixen un nivell superior d'atenció. Els resultats obtinguts, pitjors que els descrits en subjectes sans<sup>177,201,202</sup>, són suggestius d'un increment del risc de presentar errors i accidents en els pacients amb MPOC amb son autoreportat de mala qualitat. En aquest sentit, és conegut que els pacients amb MPOC presenten predisposició als accidents i caigudes<sup>203</sup> i ha estat descrit un pitjor comportament en els tests de simulació de conducció de vehicles<sup>204</sup>. Per tant, la qualitat del son esdevé un problema que impacta de forma clara en un aspecte rellevant del pacient amb MPOC com és l'esfera cognitiva i concretament la capacitat d'atenció. Aquest impacte pot afectar activitats diverses d'aquests pacients, com ara el compliment terapèutic, la vida social i, com s'ha dit abans, la seguretat del pacient.

Els nostres pacients van presentar unes característiques objectives del son, avaluades polisomnogràficament i per actigrafia, que apunten globalment a un son de mala qualitat. Malgrat això, quan es van valorar els pacients segons la percepció subjectiva de la qualitat del son segons el qüestionari PSQI, no es van trobar diferències entre aquestes característiques objectives del son. Aquesta dissociació entre la valoració subjectiva i objectiva del son és coneguda<sup>83</sup> i reforça la idea que la percepció subjectiva del son depèn de característiques individuals i que, en l'actualitat, no disposem de



biomarcadors adequats de la qualitat del son que ens informin de si les necessitats fisiològiques d'un determinat individu han estat cobertes. En aquest sentit, cal destacar que la percepció de mala qualitat del son als nostres pacients va estar associada a valors més alts a les escales d'ansietat i depressió, com havia estat descrit prèviament en pacients amb MPOC<sup>39,58</sup>.

El disseny del segon treball de la tesi va incloure l'avaluació de les característiques objectives del son, la seva percepció subjectiva i la valoració objectiva de les conseqüències en una àrea cognitiva com és l'atenció. Aquesta avaluació simultània dels tres dominis ha estat postulada com a necessària al estudis de la qualitat del son i les seves conseqüències<sup>83</sup> però no s'havia portat a terme prèviament en pacients amb MPOC. Els tests d'OSLER i PVT sabem que són sensibles a la interrupció del son però, en els nostres pacients, vam trobar una falta de correlació entre les variables habitualment considerades en l'avaluació de la qualitat del son i els resultats d'aquests tests. De forma similar a la dissociació entre la percepció subjectiva i objectiva del son, aquesta falta de correlació entre el son objectiu i les conseqüències cognitives era coneguda en subjectes no MPOC<sup>83</sup> i els nostres resultats vénen a confirmar en pacients amb MPOC la presència de marcades diferències interindividuals en els test d'atenció en resposta a un son de mala qualitat demostrat de forma objectiva<sup>83</sup>. Els nostres resultats també donen suport a considerar la percepció subjectiva del son en pacients amb MPOC com un objectiu terapèutic d'especial interès que, d'altra banda, ja ha mostrat la seva possibilitat de millora com a resposta al tractament broncodilatador<sup>92</sup> o als programes de rehabilitació<sup>74</sup>.







# CONCLUSIONS





En pacients amb MPOC estable:

- 1.** L'avaluació de la qualitat del son es veu influïda per l'elecció del qüestionari genèric PSQI o del qüestionari específic CASIS, amb un elevat percentatge de resultats discordants.
- 2.** El son de mala qualitat segons tots dos qüestionaris, PSQI i CASIS, és més freqüent en el sexe femení i s'associa amb un major grau d'ansietat i depressió. També es relaciona amb alguns indicadors de major gravetat de la MPOC com la presència de més dispnea i puntuacions superiors als índex de CAT i BODEx però no s'associa a un increment de mortalitat després d'un seguiment mitjà de 3.7 anys.
- 3.** La mala qualitat del son segons el PSQI, a diferència del CASIS, s'associa a la presència de símptomes no respiratòries freqüents com la presència de dolors osteomusculars o símptomes del tracte urinari inferior. En canvi, la mala qualitat del son segons el CASIS, a diferència del PSQI, s'associa a una menor distància recorreguda a la prova de caminar 6 minuts, un augment d'exacerbacions de la MPOC durant l'any previ i amb un augment del tractament crònic amb corticosteroides orals o oxigen domiciliari.
- 4.** La mala qualitat del son avaluada amb el qüestionari PSQI s'associa amb dèficits de l'atenció avaluada amb els tests d'OSLER i PVT però no s'associa a les variables del son recollides objectivament amb polisomnografia i actigrafia.
- 5.** Els dèficits de l'atenció no s'associen amb les variables objectives de la qualitat del son a la polisomnografia, tret d'una correlació feble de l'eficiència del son amb la velocitat de resposta al test PVT.





# LÍNIES FUTURES DE RECERCA







Els resultats d'aquesta tesi posen de manifest que una mala qualitat del son percebuda és una situació freqüent entre els pacients amb MPOC estable. Aquesta circumstància, a més, es relaciona amb característiques pròpies de la malaltia i té impacte en la qualitat de vida així com conseqüències en l'esfera cognitiva, en l'àmbit de l'atenció. A partir d'aquestes troballes, sorgeixen diferents línies futures de recerca en aquest camp:

**1.** Aprofundiment en els mecanismes que vinculen la MPOC i les alteracions del son

La recerca sobre la qualitat del son i la MPOC segueix evolucionant, impulsada pel reconeixement de la complexa interacció entre aquests dos aspectes i el seu profund impacte en la salut i el benestar dels pacients. Les futures investigacions tenen com a repte aprofundir en la comprensió de la relació bidireccional entre la MPOC i la qualitat del son i explorar com cada afectació exacerba l'altra. Una conseqüència directa d'aquestes investigacions seria l'avaluació d'alternatives d'intervenció específiques orientades a millorar la qualitat del son en els pacients amb MPOC i el seu impacte sobre l'evolució de la malaltia.

**2.** Identificació de subgrups de pacients amb MPOC vulnerables a les alteracions del son

D'acord amb la variabilitat fenotípica de la MPOC, la identificació de subgrups de pacients amb MPOC especialment vulnerables a les alteracions del son pot constituir l'objectiu d'estudis futurs. L'estratificació dels pacients en funció del seu risc de desenvolupar complicacions relacionades amb el son pot permetre un diagnòstic més precoç així com del seu tractament, sigui farmacològic sigui no farmacològic, com la rehabilitació pulmonar o els tractaments específics dels trastorns del son.

3. Profundització de la relació entre la qualitat del son percebuda, les troballes objectives en les proves de son i les conseqüències en l'esfera cognitiva sobre la clínica respiratòria dels pacients amb MPOC.

Els resultats de la tesi han mostrat la complexa relació entre la percepció subjectiva del son, la seva avaluació objectiva i les conseqüències sobre la funció cognitiva. Un millor coneixement d'aquesta relació requerirà de la incorporació de nous mètodes d'anàlisi objectiu del son així com ampliar l'estudi del seu impacte sobre la funció cognitiva i les seves conseqüències en la vida quotidiana dels pacients amb MPOC.

4. Utilització de tecnologies sanitàries digitals en la valoració de les característiques i patrons de son dels pacients amb MPOC

D'acord amb la línia de recerca prèvia i davant l'auge dels dispositius portàtils i les aplicacions sanitàries mòbils, es planteja la possibilitat de monitoritzar, a distància i més enllà de l'àmbit del laboratori de la Unitat del Son, els patrons de son i els paràmetres respiratoris dels pacients amb MPOC. Això podria complementar l'estudi "tradicional" d'aquest aspecte en els pacients amb MPOC i detectar possibles nous elements amb influència sobre la qualitat del son, susceptibles de ser detectats i eventualment tractats. La integració d'aquestes tecnologies a la pràctica clínica habitual podria capacitar als pacients per participar activament en la gestió de la seva salut en relació al son i a la MPOC i millorar en última instància els resultats i la qualitat de vida en general.







# **BIBLIOGRAFIA**

# 10



1. Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, *et al.* Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016–40 for 195 countries and territories. *Lancet* 2018; 392: 2052–2090.
2. Miravittles M, Calle M, Molina J, *et al.* Spanish COPD guidelines (GesEPOC) 2021: updated pharmacological treatment of stable COPD. *Arch Bronconeumol* 2022; 58:69–81.
3. Agustí A, Celli BR, Criner GJ, *et al.* Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 report: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2023;207:819–837.
4. Vanfleteren LEGW, Spruit MA, Wouters EFM, Franssen FME. Management of chronic obstructive pulmonary disease beyond the lungs. *Lancet Respir Med.* 2016;4:911–924.
5. Fabbri LM, Celli BR, Agustí A, *et al.* COPD and multimorbidity: recognising and addressing a syndemic occurrence. *Lancet Respir Med.* 2023;11:1020–1034.
6. Phillipson EA. Control of breathing during Sleep. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118: 909–939.
7. Sampol G. Regulación de la ventilación pulmonar. In: Fernández-Tresguerres JA, Cachafeiro V, Cardinali DP, Delpón E, Díaz-Rubio E, Escriche E, Juliá V, Teruel F, Pardo M. eds. *Fisiología humana*, 5e. McGraw-Hill Education; 2020.
8. Johnson M, Remmers J. Accessory muscle activity during sleep in chronic obstructive pulmonary disease. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1984; 57: 1011–1017.
9. Tabachnik E, Muller NL, Bryan AC, *et al.* Changes in ventilation and chest wall mechanics during sleep in normal adolescents. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1981; 51: 557–564. 11
10. Hudgel DW, Devadatta P. Decrease in functional residual capacity during sleep in normal humans. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1984; 57: 1319–1322.
11. Douglas NJ, White DP, Pickett CK, *et al.* Respiration during sleep in normal man. *Thorax* 1982; 37: 840–844.
12. McNicholas WT. Impact of sleep in COPD. *Chest* 2000; 117: Suppl. 2, 48S–53S.
13. White JE, Drinnan MJ, Smithson AJ, *et al.* Respiratory muscle activity during rapid eye movement (REM) sleep in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1995; 50: 376–382.
14. Johnson MW, Remmers JE. Accessory muscle activity during sleep in chronic obstructive pulmonary disease. *J Appl Physiol* 1984; 57: 1011–1017.
15. Hudgel DW, Devadatta P. Decrease in functional residual capacity during sleep in normal humans. *J Appl Physiol* 1984; 57: 1319–1322.
16. Hudgel DW, Martin RJ, Capehart M, *et al.* Contribution of hypoventilation to sleep oxygen desaturation in chronic obstructive pulmonary disease. *J Appl Physiol* 1983; 55: 669–677.
17. van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, *et al.* Effects of tiotropium with and without formoterol on airflow obstruction and resting hyperinflation in patients with COPD. *Chest* 2006; 129:509–517.
18. Calverley PM, Lee A, Towse L, *et al.* Effect of tiotropium bromide on circadian variation in airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003; 58:855–860.



19. McCarley C, Hanneman SK, Padhye N, Smolensky MH: A pilot home study of temporal variations of symptoms in chronic obstructive lung disease. *Biol Res Nurs* 2007; 9:8–20.
20. Partridge MR, Karlsson N, Small IR: Patient insight into the impact of chronic obstructive pulmonary disease in the morning: an internet survey. *Curr Med Res Opin* 2009; 25:2043–2048.
21. Boulos MI, Jairam T, Kendzerska T, Im J, Mekhael A, Murray BJ. Normal polysomnography parameters in healthy adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2019;7(6):533-543.
22. Yamashiro Y, Kryger MH. Sleep in heart failure. *Sleep* 1993; 16: 51
23. Redeker NS, Conley S, Hwang Y. Sleep Deficiency: A Symptoms Perspective: Exemplars from Chronic Heart Failure, Inflammatory Bowel Disease, and Breast Cancer. *Clin Chest Med*. 2022 Jun;43:217-228.
24. Craige EA, Memon AR, Belavy DL, Vincent GE, Owen PJ. Effects of non-pharmacological interventions on sleep in chronic low back pain: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Sleep Med Rev*. 2023 Apr;68:101761. doi: 10.1016/j.smrv.2023.101761.
25. Martinez R, Reddy N, Mulligan EP, Hynan LS, Wells J. Sleep quality and nocturnal pain in patients with hip osteoarthritis. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Oct;98(41):e17464. doi: 10.1097/MD.00000000000017464.
26. Lim KG, Morgenthaler TI, Katzka DA. Sleep and Nocturnal Gastroesophageal Reflux: An Update. *Chest*. 2018 Oct;154:963-971.
27. Oh JH. Gastroesophageal reflux disease: recent advances and its association with sleep. *Ann N Y Acad Sci*. 2016 Sep;1380:195-203.
28. Dasdemiir Ilkhan G, Celikhisar H. The effect of incontinence on sleep quality in the elderly. Dasdemiir Ilkhan G, Celikhisar H. *Int J Clin Pract*. 2021;75:e13965.
29. Bal K, Ayik S, Issi Y, Bolukbasi A, Akhan G Sleep analysis of patients with nocturia and benign prostatic obstruction. *Urology*. 2012;80:383-8.
30. Malhotra A, Schwartz AR, Schneider H *et al*. Research Priorities in Pathophysiology for Sleep-disordered Breathing in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. An Official American Thoracic Society Research Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018: 289–299.
31. McNicholas WT. COPD-OSA Overlap Syndrome Evolving Evidence Regarding Epidemiology, Clinical Consequences, and Management. *Chest*. 2017;152:1318-1326.
32. Miravittles M, Ribera A. Understanding the impact of symptoms on the burden of COPD. *Respiratory Research* 2017; 18:67. DOI 10.1186/s12931-017-0548-3.
33. Pumar MI, Gray CR, Walsh JR, Yang IA, Rolls TA, *et al*. Anxiety and depression-important psychological comorbidities of COPD. *J Thorac Dis*.2014;6:1615–31.
34. Willgoss TG, Yohannes AM. Anxiety disorders in patients with COPD: a systematic review. *Respir Care*. 2013;58:858–66.
35. Miravittles M, Molina J, Quintano JA, Campuzano A, Pérez J, *et al*. Factors associated with depression and severe depression in patients with COPD. *Respir Med*. 2014;108:1615–25.

36. Xu W, Collet JP, Shapiro S, Lin Y, Yang T, *et al.* Independent Effect of Depression and Anxiety on Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations and Hospitalizations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178: 913–920.
37. Cañellas F. Psiquiatria y trastornos del sueño, en Sociedad Española de Sueño. Tratado de Medicina del Sueño. Ed Panamericana. Madrid,2015, pàg: 698-745.
38. Scharf SM, Maimon N, Simon-Tuval T, *et al.* Sleep quality predicts quality of life in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2010;6:1–12.
39. Omachi TA, Blanc PD, Claman DM, Chen H, Yelin EH, *et al.* Disturbed sleep among COPD patients is longitudinally associated with mortality and adverse COPD outcomes. *Sleep Med.* 2012;13:476–83.
40. Kryger M, Roth T, Goldstein CA, Dement WC. Principles and practice of sleep medicine. Elsevier Eds. 7th Edition 2022.
41. Valipour A, Lavie P, Lothaller H, Mikulic I, Burghuber OC. Sleep profile and symptoms of sleep disorders in patients with stable mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Sleep Med* 2011; 12: 367-72.
42. Mcsharry DG, Ryan S, Calverley P, Edwards JC, McNicholas WT. Sleep quality in chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2012; 17: 1119-24.
43. Berry RB. Sleep and Obstructive Lung Disease, en *Fundamentals of Sleep Medicine.* Ed Saunders 2012. Chapter 22, p:409-428
44. Klink M, Quan SF. Prevalence of reported sleep disturbances in a general adult population and their relationship to obstructive airways diseases. *Chest* 1987; 91: 540–546.
45. Klink ME, Dodge R, Quan SF. The relation of sleep complaints to respiratory symptoms in a general population. *Chest* 1994; 105:151–154.
46. Lewis CA, Fergusson W, Eaton T, *et al.* Isolated nocturnal desaturation in COPD: prevalence and impact on quality of life and sleep. *Thorax* 2009; 64: 133–138.
47. Cormick W, Olson LG, Hensley MJ, *et al.* Nocturnal hypoxaemia and quality of sleep in patients with chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1986; 41: 846–854.
48. Price D, Small M, Milligan G, *et al.* Impact of night-time symptoms in COPD: a real-world study in five European countries. *International Journal of COPD* 2013;8 595–603.
49. Soler X, Siddall J, Small M, Stiegler M, Bogart M. The Burden of Nocturnal Symptoms in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Results of a Real-World Survey in the USA. *Pulm Ther* 2022; 8:269–282.
50. Miravittles M, Worth H, Soler Cataluña JJ *et al.* Observational study to characterise 24-hour COPD symptoms and their relationship with patient-reported outcomes: results from the ASSESS study. *Respiratory Research* 2014, 15:122.
51. Ding B, Small M, Bergström G, Holmgren U. A cross-sectional survey of night-time symptoms and impact of sleep disturbance on symptoms and health status in patients with COPD. *International Journal of COPD* 2017;12: 589–599

52. Jayamaha AR, Jones AV, Katagira W, *et al.* Systematic Review of Physical Activity, Sedentary Behaviour and Sleep Among Adults Living with Chronic Respiratory Disease in Low- and Middle-Income Countries. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2022;17: 821–854.
53. Koulouris N , Dimakou K , Gourgoulialis K, *et al.* Self perceived quality of sleep among COPD patients in Greece: the SLEPICO study. *Scientific Reports* 2022; 12:540.
54. Anzueto A, Ferguson GT, Feldman G, *et al.* Effect of fluticasone propionate/salmeterol (250/50) on COPD exacerbations and impact on patient outcomes. *COPD* 2009; 6: 320–329.
55. Tashkin DP, Rennard SI, Martin P, *et al.* Efficacy and safety of budesonide and formoterol in one pressurized metered-dose inhaler in patients with moderate to very severe chronic obstructive pulmonary disease: results of a 6-month randomized clinical trial. *Drugs* 2008; 68: 1975–2000.
56. Miravittles M, Izquierdo JL, Esquinas C, *et al.* The variability of respiratory symptoms and associated factors in COPD. *Respiratory Medicine* 2017; 129: 165-172.
57. Lin L, Song Q, Duan J, *et al.* The impact of impaired sleep quality on symptom change and future exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Research* 2023; 24: 98
58. Zeidler MR, Martin JL, Kleerup EC, *et al.* Sleep disruption as a predictor of quality of life among patients in the subpopulations and intermediate outcome measures in COPD study (SPIROMICS). *SLEEP* 2018; 4 (5). doi: 10.1093/sleep/zsy044.
59. Sunwoo BY, Owens RL. Sleep deficiency, sleep apnea, and chronic lung disease. *Clin Chest Med* 2022; 43: 337–352.
60. Barr JT, Schumacher GE, Freeman S, *et al.* American translation, modification, and validation of the St. George's Respiratory Questionnaire. *Clin Ther* 2000, 22:1121-1145.
61. Ware J, Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care* 1996;34:220–233.
62. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67:361–70.
63. Lange P, Marott JL, Vestbo J, Nordestgaard BG. Prevalence of night-time dyspnoea in COPD and its implications for prognosis. *Eur Respir J.* 2014;43:1590-8.
64. Geiger-Brown J, Lindberg S, Krachman S, *et al.* Self-reported sleep quality and acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10:389–97.
65. Ito K, Kawayama T, Shoji Y, *et al.* Depression, but not sleep disorder, is an independent factor affecting exacerbations and hospitalization in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2012;17:940–949.
66. Eisner MD, Trupin L, Katz PP, *et al.* Development and validation of a survey-based COPD severity score. *Chest* 2005;127:1890–7.

67. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease [updated 2013]. Available from: <http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html>.
68. Jones PW, Harding G, Berry P, *et al.* Development and first validation of the COPD assessment test. *Eur Respir J* 2009;34:648–54.
69. Kerwin EM, D'Urzo AD, Gelb AF, *et al.* Efficacy and Safety of a 12-week Treatment with Twice-daily Acclidinium Bromide in COPD Patients (ACCORD COPD I). *COPD* 2012; 9:90-101.
70. Miravittles M, Chapman KR, Chuecos F, Ribera A, Garcia E. The efficacy of acclidinium/formoterol on lung function and symptoms in patients with COPD categorized by symptom status: a pooled analysis. *International Journal of COPD* 2016;11 2041–2053.
71. Martin RJ, Bartelson BL, Smith P, *et al.* Effect of ipratropium bromide treatment on oxygen saturation and sleep quality in COPD. *Chest* 1999; 115: 1338–1345.
72. McNicholas WT, Calverley PM, Lee A, *et al.* Long-acting inhaled anticholinergic therapy improves sleeping oxygen saturation in COPD. *Eur Respir J* 2004; 23: 825–831.
73. Ryan S, Doherty LS, Rock C, Nolan GM, McNicholas WT. Effects of salmeterol on sleeping oxygen saturation in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 2010;79:475-81.
74. Soler X, Diaz-Piedra C, Ries AL. Pulmonary Rehabilitation Improves Sleep Quality in Chronic Lung Disease. *COPD* 2013; 10:156–163.
75. Cox NS, Pepin V, Burge AT, *et al.* Pulmonary Rehabilitation does not Improve Objective Measures of Sleep Quality in People with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*,2019; 16:1, 25-29, DOI: 10.1080/15412555.2019.1567701
76. Lo JC, Groeger JA, Cheng GH, Dijk D-J, Chee MW. Self-reported sleep duration and cognitive performance in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med* 2016;17:87-98.
77. Perfect MM, Levine-Donnerstein D, Archbold K, Goodwin JL, Quan SF. The contribution of sleep problems to academic and psychosocial functioning. *Psychol Sch* 2014;51:273-95.
78. Grandner MA, Chakravorty S, Perlis ML, Oliver L, Gurubhagavatula I. Habitual sleep duration associated with self-reported and objectively determined cardiometabolic risk factors. *Sleep Med* 2014;15:42-50.
79. Sabanayagam C, Shankar A. Sleep duration and cardiovascular disease: results from the national health interview. *Surv Sleep* 2010;33:1037-42.
80. Covassin N, Bukartyk J, Singh P, Calvin AD, St Louis EK, Somers VK. Effects of experimental sleep restriction on ambulatory and sleep blood pressure in healthy young adults: a randomized crossover study. *Hypertension* 2021;78:859-70.
81. O'donnell S, Beaven CM, Driller MW. From pillow to podium: a review on understanding sleep for elite athletes. *Nat Sci Sleep* 2018;10:243-53.
82. Gallicchio L, Kalesan B. Sleep duration and mortality: a systematic review and meta-analysis. *J Sleep Res* 2009;18:148-58.
83. McCarter S, Hagen PT, St. Louis EK, *et al.* Physiological markers of sleep quality: A scoping review. *Sleep Med Rev.* 2022;64:101657.

84. Benz F, Riemann D, Domschke K, *et al.* How many hours do you sleep? A comparison of subjective and objective sleep duration measures in a sample of insomnia patients and good sleepers. *J Sleep Res.* 2022;e13802.
85. Garrow AP, Yorke J, Khan N *et al.* Systematic literature review of patient-reported outcome measures used in assessment and measurement of sleep disorders in chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of COPD* 2015;10 293–307.
86. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* 1989;28:193–213.
87. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1991;14:540–545.
88. Pokrzywinski RF, Meads DM, McKenna SP, Glendenning GA, Revicki DA. Development and psychometric assessment of the COPD and Asthma Sleep Impact Scale (CASIS). *Health Qual Life Outcomes.* 2009;7:98.
89. Ierodiakonou D, Bouloukaki I, Kampourak M, *et al.* Subjective sleep quality is associated with disease status in COPD patients. The cross-sectional Greek UNLOCK study. *Sleep Breath.* 2020; 24:1599–605.
90. Miravitlles M, Iriberrri M, Barrueco M, *et al.* Usefulness of the LCOPD, CAFS and CASIS Scales in Understanding the Impact of COPD on Patients. *Respiration*2013;86(3):190-200.
91. Lee SH, Kim KU, Lee H, *et al.* Sleep disturbance in patients with mild-moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Respir J.* 2019 Dec;13:751-757.
92. Lehmann S, Ringbæk T, Løkke A, *et al.* A randomized trial to determine the impact of indacaterol/glycopyrronium on nighttime oxygenation and symptoms in patients with moderate-to-severe COPD: the DuoSleep study. *International Journal of COPD* 2019;14 199–210.
93. Wang J, Li X, Lei S. *et al.* Risk of dementia or cognitive impairment in COPD patients: A meta-analysis of cohort studies. *Front Aging Neurosci.* 14:962562. doi: 10.3389/fnagi.2022.962562.
94. Martinez CH, Richardson CR, Han MK, and Cigolle CT. Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Cognitive Impairment, and Development of Disability: The Health and Retirement Study. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11: 1362–1370.
95. Dodd JW, Charlton RA, van den Broek MD, Jones PW. Cognitive dysfunction in patients hospitalized with acute exacerbation of COPD. *Chest.* 2013;144:119-127.
96. Bajaj MK, Burrage DR, Tappouni A, *et al.* COPD patients hospitalized with exacerbations have greater cognitive impairment than patients hospitalized with decompensated heart failure. *Clin Interv Aging.* 2018 Dec 18;14:1-8.
97. Chang SS, Chen S, McAvay GJ, Tinetti ME. Effect of coexisting chronic obstructive pulmonary disease and cognitive impairment on health outcomes in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60:1839-46.
98. Incalzi RA, Gemma A, Marra C, *et al.* Verbal memory impairment in COPD: its mechanisms and clinical relevance. *Chest.* 1997;112:1506-13.

99. Allaire JC, Gamaldo A, Ayotte BJ, *et al.* Mild cognitive impairment and objective instrumental everyday functioning: the everyday cognition battery memory test. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57: 120–125.
100. Baird C., Lovell J., Johnson M., Shiell K., Ibrahim J.E. The impact of cognitive impairment on self-management in chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review. *Respir. Med.* 2017;129:130–139.
101. Cleutjens F., Spruit M.A., Ponds R., *et al.* The Impact of Cognitive Impairment on Efficacy of Pulmonary Rehabilitation in Patients With COPD. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2017;18:420–426.
102. Mahler DA, Halpin DMG. Personalizing Selection of Inhaled Delivery Systems in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc.* 2023;20:1389-1396.
103. Dodd JW. Lung disease as a determinant of cognitive decline and dementia. *Alzheimer's Res Ther.* 2015;7:32.
104. Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, *et al.* Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2018;90:126-135
105. Powell FL. The influence of chronic hypoxia upon chemoreception. *Respiratory Physiology and Neurobiology.* 2007; 2007;157: 154–161.
106. Antonelli-Incalzi R, Corsonello A, Pedone C, *et al.* Drawing impairment predicts mortality in severe COPD. *Chest* 2006; 130: 1687–1694.
107. Liesker JJW, Postma DS, Beukema RJ, *et al.* Cognitive performance in patients with COPD, *Respiratory Medicine* 2004; 98: 351-56.
108. Stuss DT, Peterkin I, Guzman DA, Guzman C, Troyer AK. Chronic obstructive pulmonary disease: effects of hypoxia on neurological and neuropsychological measures. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology.* 1997; 19: 515–524.
109. Wen XH, Li Y, Han D, *et al.* The relationship between cognitive function and arterial partial pressure O<sub>2</sub> in patients with COPD: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(4):e9599. doi: 10.1097/MD.0000000000009599.
110. Ortapamuk H, Naldoken S. Brain perfusion abnormalities in chronic obstructive pulmonary disease: comparison with cognitive impairment," *Annals of Nuclear Medicine.* 2006: 99-106.
111. Incalzi RA, Gemma A, Marra C, *et al.* Chronic obstructive pulmonary disease: an original model of cognitive decline. *Am Rev Resp Dis* 1993; 148: 418-24.
112. Martin SE, Bradley JM, Buick JB, Crossan A, Iborn JS. The effect of hypoxia on cognitive performance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Physiol Neurobiol* 2011;177: 36–40.
113. Titus ADJ, Shankaranarayana Rao BS, Harsha HN, *et al.* Hypobaric hypoxia-induced dendritic atrophy of hippocampal neurons is associated with cognitive impairment in adult rats. *Neuroscience* 2007; 145: 265–278.
114. Maiti P, Singh SB, Mallick B, Muthuraju S, Ilavazhagan G. High altitude memory impairment is due to neuronal apoptosis in hippocampus, cortex and striatum. *J of Chem Neuroanat* 2008: 36: 227-238.

115. Liesker JJ, Postma DS, Beukema RJ, *et al.* Cognitive performance in patients with COPD. *Respir Med* 2004; 98: 351–356.
116. Favalli A, Miozzo A, Cossi S, *et al.* Differences in neuropsychological profile between healthy and COPD older persons. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008; 23: 220–221
117. Dodd JW, Getov SV, Jones PW. Cognitive function in COPD. *Eur Respir J.* 913–922.
118. Ozge C, Ozge A, Unal O. Cognitive and functional deterioration in patients with severe COPD. *Behav Neurol* 2006; 17:121–130.
119. Klein M, Gauggel S, Sachs G, Pohl W. Impact of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) on attention functions, *Respir Med* 2010; 104: 52–60.
120. Fix AJ, Golden CJ, Daughton D, *et al.* Neuropsychological deficits among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Neurosci* 1982; 16: 99–105.
121. Grant I, Prigatano GP, Heaton RK, *et al.* Progressive neuropsychologic impairment and hypoxemia. Relationship in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44: 999–1006.
122. Maclay JD, MacNee W. Cardiovascular disease in COPD: mechanisms. *Chest.* 2013;143:798–807.
123. Spilling CA, Bajaj M-PK, Burrage DR, *et al.* Contributions of cardiovascular risk and smoking to chronic obstructive pulmonary disease (COPD)-related changes in brain structure and function. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019;14:1855–1866.
124. McKay GJ, McCarter RV, Hogg RE. *et al.* Simple non-mydratic retinal photography is feasible and demonstrates retinal microvascular dilation in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *PloS One.* 2020; 15:e0227175.
125. Poot B, Travers J, Weatherall M, *et al.* Cognitive function during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Intern Med J.* 2019; 49:1307–1312.
126. Chyou PH, White LR, Yano K *et al.* Pulmonary function measures as predictors and correlates of cognitive functioning in later life. *Am J Epidemiol.* 1996; 143: 750–756.
127. Orth M, Kotterba S, Duchna K, *et al.* Cognitive deficits in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Pneumologie* 2006; 60: 593–599.
128. Thakur N, Blanc PD, Julian LJ, *et al.* COPD and cognitive impairment: the role of hypoxemia and oxygen therapy. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2010; 5: 263–269.
129. Wang T, Mao L, Wang J, *et al.* Influencing factors and exercise intervention of cognitive impairment in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Interv Aging* 2020;15:557–566.
130. Desveaux L, Harrison SL, Gagnon JF, Goldstein RS, Brooks D, Pepin V. Effects of exercise training on cognition in chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review. *Respir Med.* 2018 Jun;139:110–116.
131. Emery CF, Schein RL, Hauck ER, MacIntyre NR. Psychological and cognitive outcomes of a randomized trial of exercise among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Health Psychol.* 1998; 17:232–240.

132. Domino EF. Tobacco smoking and MRI/MRS brain abnormalities compared to nonsmokers. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008; 12:1778–1781.
133. Rajczyk JI, Ferketich A, Wing JJ. Relation Between Smoking Status and Subjective Cognitive Decline in Middle Age and Older Adults: A Cross-Sectional Analysis of 2019 Behavioral Risk Factor Surveillance System Data. *J Alzheimers Dis*. 2023;91:215–223.
134. Xie F, Xie L. COPD and the risk of mild cognitive impairment and dementia: a cohort study based on the Chinese Longitudinal Health Longevity Survey. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:403–8.
135. Singh B, Mielke MM, Parsaik AK, *et al*. A prospective study of chronic obstructive pulmonary disease and the risk for mild cognitive impairment. *JAMA Neurol* 2014; 71:581–8.
136. Rusanen M, Ngandu T, Laatikainen T, *et al.*. Chronic obstructive pulmonary disease and asthma and the risk of mild cognitive impairment and dementia: a population based CAIDE study. *Curr Alzheimer Res* 2013;10:549–55.
137. Borbély AA. A two process model of sleep regulation. *Hum Neurobiol*. 1982;1:195–204.
138. Ilif JJ, Wang M, Liao Y, *et al*. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid  $\beta$ . *Sci Transl Med*. 2012;4(147):147ra111.
139. Xie L, Kang H, Xu Q, *et al*. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science*. 2013;342(6156):373–7.
140. Mander BA. Local sleep and Alzheimer’s disease pathophysiology. *Front Neurosci*. 2020;23(14):525970.
141. Steriade M. Grouping of brain rhythms in corticothalamic systems. *Neuroscience*. 2006;137:1087–106.
142. Ferini-Strambi L, Galbiati A, Marelli S. Sleep microstructure and memory function. *Front Neurol*. 2013;11(4):159.
143. Krause AJ, Simon EB, Mander BA, *et al*. The sleep-deprived human brain. *Nat Rev Neurosci*. 2017;18:404–18.
144. Ma N, Dingess DF, Basner M, Rao H. How acute total sleep loss affects the attending brain: a meta-analysis of neuroimaging studies. *Sleep*. 2015;38:233–40.
145. Slama H, Chylinski DO, Deliens G, *et al*. Sleep deprivation triggers cognitive control impairments in task-goal switching. *Sleep*. 2018;41(2):zszx200.
146. McSorley VE, Bin YS, Lauderdale DS. Associations of sleep characteristics with cognitive function and decline among older adults. *Am J Epidemiol*. 2019;188:1066–75.
147. Taillard J, Sagaspe P, Berthomier C, *et al*. Non-REM sleep characteristics predict early cognitive impairment in an aging population. *Front Neurol*. 2019;13:197. doi: 10.3389/fneur.2019.00197.
148. Pase MP, Himali JJ, Grima NA, *et al*. Sleep architecture and the risk of incident dementia in the community. *Neurology*. 2017;89:1244–50.



149. McHill AW, Hull JT, Wang W, Czeisler CA, and Klerman EB. Chronic sleep curtailment, even without extended (>16-h) wakefulness, degrades human vigilance performance. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2018;115:6070–5.
150. Cho K, Ennaceur A, Cole JC, Suh CK. Chronic jet lag produces cognitive deficits. *J Neurosci.* 2000;20(6):RC66. doi: 10.1523/JNEUROSCI.20-06-j0005.2000.
151. Gan J, Wang XD, Shi Z, *et al.* The impact of rotating night shift work and daytime recharge on cognitive performance among retired nurses. *Front Aging Neurosci.* 2022;25:827772.
152. Pérez-Carbonell L, Iranzo A. Sleep-Related Changes Prior to Cognitive Dysfunction. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2023;23:177-183.
153. Xu W, Tan C-C, Zou J-J, *et al.* Sleep problems and risk of all-cause cognitive decline or dementia: an updated systematic review and meta-analysis *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;91:236–244
154. Dinges DF, Rogers NL, Baynard MD, eds. *Chronic sleep deprivation.* W.B. Saunders; 2005.
155. Schoenberg MR, Scott JG. *The little black book of neuropsychology: a syndrome based approach.* US: Springer; 2011.
156. Lezak MD, Howieson DB, Loring DW. *Neuropsychological assessment.* 4th ed. New York: Oxford University Press; 2004.
157. Borak J, Sliwinski P, Tobiasz M. Psychological status of COPD patients before and after one year of long-term oxygen therapy. *Monaldi Archives for Chest Disease.* 1996; 51: 7–11.
158. Kozora E, Vu Tran Z, Make B. Neurobehavioral improvement after brief rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Cardiopulm Rehab.* 2002; 22: 426–430.
159. Vos VJE, Folgering HTM, Van Herwaarden CLA. Visual attention in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Biological Psychology* 1995; 41: 295–305.
160. W. D. Crews WD, Jefferson AL, Bolduc T *et al.* Neuropsychological dysfunction in patients suffering from end-stage chronic obstructive pulmonary disease. *Archives of Clinical Neuropsychology* 2001; 16: 643–652.
161. Borson S, Scanlan J, Friedman S *et al.* Modeling the impact of COPD on the brain. *International Journal of COPD* 2008; 3: 429–434.
162. Kozora E, Emery CF, Ellison MC, *et al.* Improved neurobehavioral functioning in emphysema patients following lung volume reduction surgery compared with medical therapy. *Chest.* 2005; 128: 2653–2663.
163. Antonelli-Incalzi R, Marra C, Giordano A, *et al.* Cognitive impairment in chronic obstructive pulmonary disease: a neuropsychological and spect study. *Journal of Neurology.* 2003; 250: 325–332.
164. Kozora E, Julian LJ, Orozco RM. Constructional and learning deficits of a complex figure in older patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Arch of Clin Neuropsychol.* 1995; 10: 353–354.
165. Antonelli-Incalzi R, Corsonello A, Trojano L *et al.* Heart rate variability and drawing impairment in hypoxemic COPD. *Brain and Cognition* 2009; 70: 163–170.

166. Emery CF, Honn VJ, Frid DJ, Lebowitz KR, Diaz PT. Acute effects of exercise on cognition in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Resp Crit Care Med*. 2001; 164: 1624–1627.
167. Kozora E, Rojas S, Make B. Self-report of cognitive functioning in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Clin Neyropsychol*. 1998; 13: 116–117.
168. Torres-Sanchez I, Rodriguez-Alzueta E, Abrera-Martos I, *et al*. Cognitive impairment in COPD: a systematic review. *J Bras Pneumol* 2015;41:182e90
169. Shou L, Ostergaard B, Rasmussen LS, Rydahl-Hansen S, Phanareth K. Cognitive dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review. *Respir Med* 2012;106:1071e81
170. Areza-Fegyveres R, Kairalla RA, Carvalho CRR, Nitrini R. Cognition an chronic hypoxia in pulmonary diseases. *Dement Neuropsychol* 2010;4(1):14e22.
171. Hynninen KMJ, Breitev MH, Wiborg AB, Palleson S, Nordhus IH. Psychological characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease: a review. *J Psychosomatic Res* 2005;59:429e43.
172. Hudson AN, Van Dongen HPA, Honn KA. Sleep deprivation, vigilant attention, and brain function: a review. *Neuropsychopharmacol*. 2020; 45: 21–30.
173. Goel N, Rao H, Durmer JS, Dinges DF. Neurocognitive consequences of sleep deprivation. *Semin Neurol*. 2009;29:320-39.
174. Lim J, Dinges DF. A meta-analysis of the impact of short-term sleep deprivation on cognitive variables. *Psychol Bull*. 2010;136:375-89.
175. Van Dongen HPA, Maislin G, Mullington JM, Dinges DF. The cumulative cost of additional wakefulness: dose-response effects on neurobehavioral functions and sleep physiology from chronic sleep restriction and total sleep deprivation. *Sleep*. 2003; 26:117–126.
176. Dinges DF, Powell JW. Microcomputer analyses of performance on a portable, simple visual RT task during sustained operations. *Beh Res Meth Instr Comp* 1985;17:652–5.
177. Thomann J, Baumann CR, Landolt H, Werth E. Psychomotor Vigilance Task Demonstrates Impaired Vigilance in Disorders with Excessive Daytime Sleepiness. *J Clin Sleep Med* 2014;10:1019–24.
178. Bennett LS, Stradling JR, Davies RJ. A behavioural test to assess daytime sleepiness in obstructive sleep apnoea. *J Sleep Res* 1997;6:142–5.
179. Priest B, Brichard C, Aubert G, Liistro G, Rodenstein DO. Microsleep during a Simplified Maintenance of Wakefulness Test A Validation Study of the OSLER Test. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1619–25.
180. Littner MR, Kushida C, Wise M, *et al*. Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. Practice parameters for clinical use of the multiple sleep latency test and the maintenance of wakefulness test. *Sleep*. 2005;28:113-21.
181. Pizza F, Contardi S, Mondini S, Trentin L and Cirignotta F. Daytime sleepiness and driving performance in patients with obstructive sleep apnea: comparison of the MSLT, the MWT, and a simulated driving task. *Sleep*. 2009; 32: 382–391.

182. Huang Y, Aumüller P, Fietze I, Penzel T, Veauthier C. Comparison of the Oxford Sleep Resistance Test and the Multiple Sleep Latency Test. *Physiol Meas*. 2020. 6;41:104005.
183. Yamazaki EM, Goel N. Robust stability of trait-like vulnerability or resilience to common types of sleep deprivation in a large sample of adults. *Sleep*. 2020. 15;43:zsz292.
184. Chua EC, Yeo SC, Lee IT, *et al*. Sustained attention performance during sleep deprivation associates with instability in behavior and physiologic measures at baseline. *Sleep*. 2014. 1;37:27-39.
185. Rupp TL, Wesensten NJ, Balkin TJ. Trait-like vulnerability to total and partial sleep loss. *Sleep*. 2012. 35:1163-72.
186. Dennis LE, Wohl RJ, Selame LA, Goel N. Healthy Adults Display Long-Term Trait-Like Neurobehavioral Resilience and Vulnerability to Sleep Loss. *Sci Rep*. 2017. 7(1):14889.
187. Van Dongen HP, Baynard MD, Maislin G, Dinges DF. Systematic interindividual differences in neurobehavioral impairment from sleep loss: evidence of trait-like differential vulnerability. *Sleep*. 2004. 1;27:423-33.
188. Frey DJ, Badia P, Wright KP Jr. Inter- and intra-individual variability in performance near the circadian nadir during sleep deprivation. *J Sleep Res*. 2004;13:305-15.
189. Goel N, Dinges DF. Predicting Risk in Space: Genetic Markers for Differential Vulnerability to Sleep Restriction. *Acta Astronaut*. 2012; 77:207-213.
190. Goel N, Basner M, Rao H, Dinges DF. Circadian rhythms, sleep deprivation, and human performance. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2013;119:155-90.
191. Goel N, Basner M, Dinges DF. Phenotyping of neurobehavioral vulnerability to circadian phase during sleep loss. *Methods Enzymol*. 2015;552:285-308.
192. Kuna ST, Maislin G, Pack FM, *et al*. Heritability of performance deficit accumulation during acute sleep deprivation in twins. *Sleep*. 2012;35:1223-33.
193. Rétey JV, Martin A, Gottselig JM, *et al*. Adenosinergic mechanisms contribute to individual differences in sleep deprivation-induced changes in neurobehavioral function and brain rhythmic activity. *J Neurosci*. 2006;26:10472-79.
194. Bachmann V, Klaus F, Bodenmann S, *et al*. Functional ADA polymorphism increases sleep depth and reduces vigilant attention in humans. *Cereb Cortex*. 2012;22:962-70.
195. Viola AU, Archer SN, James LM, *et al*. PER3 polymorphism predicts sleep structure and waking performance. *Curr Biol*. 2007;17:613-8.
196. Pellegrino R, Halil Kavakli O, Goel N, *et al*. A novel BHLHE41 variant is associated with short sleep and resistance to sleep deprivation in humans. *Sleep*. 2014;37:1327-36.
197. Eslaminejad A, Safa M, Boroujerdi FG, Hajizadeh F, Feroosh MP. Relationship between sleep quality and mental Health according to demographics of 850 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Health Psychol*. 2017; 22: 1603-1613.
198. Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *Lancet*. 2021; 397:2082-2097.

199. Taylor BC, Wilt TJ, Fink HA, *et al.* Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Research Group. Prevalence, severity, and health correlates of lower urinary tract symptoms among older men: the MrOS study. *Urology*.2006;68:804–9.
200. Minassian VA, Yan X, Lichtenfeld MJ, Sun H, Stewart WF. The iceberg of health care utilization in women with urinary incontinence. *Int Urogynecol J*.2012;23: 1087–1093.





# ANNEXES









**11.2. ANNEX 2: COPD AND ASTHMA SLEEP IMPACT SCALE (CASIS)**

**CASIS**  
**Cuestionario sobre la Calidad del Sueño en Pacientes con Asma o EPOC**

**INSTRUCCIONES:** Para cada una de las siguientes preguntas, por favor marque con una cruz la respuesta que mejor describa cómo se encuentra. Al responder a las preguntas, tenga en cuenta **el efecto de sus problemas respiratorios/EPOC/asma en su sueño** durante los últimos siete días, incluso si estos días fueron extraordinariamente buenos o malos.

Durante los últimos siete días, ¿con qué frecuencia usted:		Nunca	Casi nunca	A veces	A menudo	Muy a menudo
1	ha pasado una mala noche?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	le ha costado mantenerse despierto/a durante el día?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	ha tenido problemas para conciliar el sueño?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	se ha despertado por la noche con problemas respiratorios (falta de aire, tos, presión en el pecho etc.)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	se ha despertado por la noche y le ha costado volver a dormir?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Por favor, tenga en cuenta el **impacto de sus problemas respiratorios durante los últimos siete días** y marque con una cruz la casilla que mejor represente (describa) cómo se encuentra.

Durante los últimos siete días, ¿con qué frecuencia usted:		Nunca	Casi nunca	A veces	A menudo	Muy a menudo
6	ha dormido bien?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	se ha despertado descansado/a?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



