



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

**Relaciones de la Fragilidad y el
Agotamiento con el Estado de Salud
en Pacientes con EPOC.**

D^a Luz María Giménez Giménez

2018

**RELACIONES DE LA FRAGILIDAD Y EL
AGOTAMIENTO CON EL ESTADO DE SALUD
EN PACIENTES CON EPOC.**

**Tesis para optar al grado de Doctor por la
Universidad de Murcia**

Presentada por:

Luz M^a Giménez Giménez

Dirigida por:

Prof. Dr. D. Francesc Medina i Mirapeix

Prof. Dr. D. Roberto Bernabeu Mora

UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Murcia, 2018

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis es comenzó hace unos años. Unos lo llamarían casualidad y otros suerte, el caso es que un buen día, en un Hospital llamado Morales Meseguer en el cual me encontraba haciendo la residencia de la especialidad en Psicología Clínica, conocí al Dr. Roberto Bernabeu Mora. Casi sin pensarlo me realizó la propuesta de colaborar con el equipo de investigación al que pertenecía. Y así, de su mano, me embarqué en este proyecto, conociendo de esta forma al Dr. Francesc Medina i Mirapeix, y a un estupendo grupo de grandes investigadores y profesionales en su campo. Han sido unos años de aprendizaje y esfuerzo, y esto nunca hubiera sido posible sin ellos, mis directores de Tesis.

Gracias al Dr. Medina i Mirapeix, “el maestro”, como algunos/as lo llaman de forma cariñosa. Me siento afortunada de haber podido aprender de él. No solo es una fuente inestimable de conocimiento, sino también de valores entre los que destacan una gran profesionalidad, materializada en un buen hacer en todo lo que emprende, tesón, constancia, exigencia, compromiso, respeto, implicación y mucha generosidad. Mi más profunda admiración hacia él. Infinitamente gracias.

Gracias al Dr. Roberto Bernabeu Mora, mi guía cuando me encontraba perdida. Gracias por su implicación y dedicación, desde el minuto “uno” ha estado presente, poniendo algo de luz cuando la necesitaba. Gracias por creer en mí.

Gracias a todo el equipo de profesionales con el que he tenido el placer de trabajar, tanto en despacho como en el trabajo de campo. Gracias a todos los pacientes que han participado, sin su disposición este trabajo no habría sido posible.

A mis padres, por estar siempre ahí, por su amor incondicional, por ayudarme a ser quien soy.

A Óscar, mi compañero de viaje, mi compañero de vida. Por ayudarme a mantenerme en pie, por ser mi bastón, por no flaquear cuando a mí me han fallado las fuerzas. Este trabajo es también mérito suyo.

A Andreu, mi pequeña gran vida. Ha sido mi motor sin tener conciencia de ello.

A Laura, mi hermanita. Su fe en mí ha contribuido a mover esta montaña.

A Amparo y a Paco, sus palabras de ánimo y admiración al trabajo que estaba desarrollando, me han ayudado a seguir hacia adelante.

A Ana Oñate, mi tutora durante la residencia. Gracias por estar siempre cerca.

A mis queridas Sara, Bea, Belén, Antonia y Mar. Mis amigas, mis referentes, mis confidentes.

A mis valencianas, Raquel, Carolina, Silvia, Mari Pili y Diana. También va por y para ellas.

A Agus, por sus ánimos y consejos. Por ayudarme a cerrar.

ÍNDICE

| | |
|---|-----------|
| 1. INTRODUCCIÓN | 9 |
| Definición de la enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) | 11 |
| Epidemiología e impacto de la EPOC | 11 |
| Etiología y factores de riesgo para el desarrollo de la EPOC | 14 |
| Fenotipos clínicos de la EPOC | 16 |
| Diagnóstico y comorbilidades | 17 |
| Estado de salud de los pacientes con EPOC | 20 |
| Fragilidad y EPOC | 21 |
| Amplitud y trabajo tesis | 24 |
| Referencias bibliográficas | 26 |
| 2. RESUMEN GLOBAL | 38 |
| Objetivos | 40 |
| Material y métodos | 40 |
| Resultados | 45 |
| Conclusiones | 48 |
| 3. INFORMACIÓN DE LOS ARTÍCULOS | 51 |
| Artículo I: Physical frailty characteristics have a differential impact on symptoms as measured by the cat score: an observational study. | 53 |
| Artículo II: Patterns and predictors of exhaustion episodes in patients with stable copd: a longitudinal study. | 54 |
| Artículo III: Frailty is a predictive factor of readmission within 90 days of hospitalization for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a longitudinal study. | 55 |

Capítulo 1

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

Definición de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC).

La Enfermedad Pulmonar Crónica Obstructiva (EPOC) se define como una enfermedad respiratoria caracterizada por síntomas persistentes y limitación crónica al flujo aéreo, causada principalmente por el tabaco. La limitación al flujo aéreo se suele manifestar en forma de disnea y, por lo general, es progresiva. La EPOC suele presentarse con otros síntomas respiratorios como la tos crónica acompañada o no de expectoración (1). Aunque la EPOC es una enfermedad respiratoria, también produce relevantes consecuencias sistémicas (2) y se asocia a otras enfermedades crónicas concomitantes, que aumentan su gravedad y mortalidad (3). La EPOC puede cursar con episodios agudos de inestabilidad clínica caracterizados por un empeoramiento de los síntomas respiratorios con aumento de la disnea, la tos, del volumen y/o cambios en el color del esputo (1). Estos episodios de empeoramiento agudo de los síntomas respiratorios, denominados exacerbaciones, generalmente conducen a un cambio en la medicación o terapia adicional y pueden ser muy incapacitantes, precisar de una atención médica de urgencia u hospitalización y, en ocasiones, llegar a ser mortales (3,4).

Epidemiología e impacto de la EPOC.

En el año 1990, la OMS estimaba la existencia de 210 millones de personas en el mundo que padecían EPOC¹ (5). La reciente publicación del estudio de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de la Carga Mundial de Enfermedades (Global Burden of Disease Study — GBD—) 2010 (6) actualiza las estimaciones mundiales anteriores en EPOC y otras enfermedades respiratorias. Indica un incremento del número de personas con EPOC desde la cifra anterior, a la actual de 328.615.000 de personas en el mundo con EPOC (168 millones en varones y 160 millones en mujeres). Sobre la base de BOLD (The Burden of Obstructive Lung Diseases) y otros estudios epidemiológicos a gran escala, se estima que el número de casos de EPOC fue de 384 millones en 2010, con una prevalencia global del 11,7% (7).

La EPOC es por tanto una enfermedad prevalente, y se considera actualmente la cuarta causa de muerte en el mundo (8), aunque se prevé que sea la tercera causa de muerte

en 2020 (3). Con la prevalencia creciente del tabaquismo en los países en desarrollo, y el envejecimiento de la población en los países de ingresos elevados, se espera que la prevalencia de la EPOC aumente en los próximos 30 años y en 2030 pueda haber más de 4,5 millones de muertes anuales por EPOC y afecciones relacionadas (9,10).

En Europa la prevalencia, según los resultados de una revisión sistemática, varía entre el 2,1% y el 26,1%, dependiendo del país, los diferentes métodos utilizados para estimar la prevalencia en términos de definición, de escalas de gravedad y de grupos de población (11).

En España se estima que entre un 9% y un 10% de la población adulta de más de 40 años padece EPOC, y que más del 70% de ellos permanece sin diagnosticar (12). Hasta hace poco, el único estudio de prevalencia de EPOC y ámbito nacional disponible era el estudio IBERPOC, realizado en 1997 para medir la prevalencia y variación de la distribución de la EPOC en siete zonas geográficas. La prevalencia de EPOC en IBERPOC (definida según los criterios antiguos de la European Respiratory Society medido a través del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) y su cociente con la capacidad vital forzada (FVC) postbroncodilatador inferior al 88% del teórico en hombres y al 89% en mujeres) fue del 9,1% (14,3% en hombres y 3,9% en mujeres) (13). Un aspecto muy importante de los resultados del estudio IBERPOC fue el alto grado de infradiagnóstico, pues el 78,2% de los casos confirmados por espirometría no tenían diagnóstico previo de EPOC (12). Desde hace poco se dispone de nuevos datos de la distribución de la EPOC en España, obtenidos del estudio EPI-SCAN (14). La prevalencia actual de EPOC, definida por el criterio GOLD como un cociente FEV1/FVC < 0,70 postbroncodilatador en la población de 40-80 años fue del 10,2% (el 15,1% en hombres y el 5,7% en mujeres). Comparado con el estudio IBERPOC, el infradiagnóstico de EPOC en España apenas se redujo (del 78 al 73%), aunque sí se apreció una gran reducción del infratratamiento de la EPOC en España dentro de este marco de 10 años, del 81 al 54% (15). Actualmente y según EPI-SCAN, se estima que 2.185.764 españoles padecen EPOC de entre los 21,4 millones con edad entre 40 y 80 años. Por sexos, las cifras corresponden a 1.571,868 hombres y 628,102 mujeres. Y ya que el 73% aún no están diagnosticados, puede decirse que más de 1.595,000 españoles aún no lo saben y por tanto no reciben ningún tratamiento para su EPOC con el impacto que esto supone en la vida del paciente (14).

En el año 20015, las enfermedades crónicas de las vías respiratorias inferiores representaron la cuarta causa de muerte en España (responsables del 4% del total de defunciones), después del cáncer (25,4%), las enfermedades del corazón (20,2%) y las enfermedades cerebrovasculares (6,7%) (16).

En nuestro país, la EPOC representa el 35% de las consultas de Neumología, el 7% de las hospitalizaciones, 21 y el 42,5% de todas las hospitalizaciones relacionadas con las enfermedades del aparato respiratorio (17).

Según la Encuesta de Morbilidad Hospitalaria, el número de altas hospitalarias con diagnóstico principal de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica y bronquiectasias, (CIE-10-MC), en 2016 fue de 93.639. En la Región de Murcia, en 2016, las altas hospitalarias para ambos sexos con diagnóstico principal de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica y bronquiectasias, (CIE-10-MC) fueron 2.673. La estancia media a nivel de España fue de 8,88 días en 2016 y mayor en las mujeres que en los hombres (18).

La EPOC está asociada con una carga económica significativa. En la Unión Europea, los costes directos totales de las enfermedades respiratorias se estiman en aproximadamente el 6% del presupuesto total de atención de la salud, y la EPOC representa el 56% (838.600 millones de euros) del coste de la enfermedad respiratoria (3). Las exacerbaciones de la EPOC representan la mayor proporción de la carga total de EPOC en el sistema de salud. No sorprende que exista una relación directa entre la gravedad de la EPOC y el coste de la atención, cambiando la distribución de los costes a medida que avanza la enfermedad. Cualquier estimación del gasto médico directo para la atención domiciliaria no representa el verdadero coste de la misma para la sociedad, ya que ignora el valor económico de la atención brindada por los miembros de la familia a las personas con EPOC (19).

En España, el impacto que la EPOC genera sobre el Sistema Nacional de Salud es considerable. La EPOC tiene un importante impacto en términos de costes económicos y de deterioro de la calidad de vida (20) de la persona que padece EPOC y sus familiares. Se estima en 750-1.000 millones de euros/año, incluidos los costes directos, indirectos y tangibles, de los cuales 473 millones fueron costes directos. El coste medio de un paciente con EPOC es de 910,57 euros anuales y atendiendo la gravedad de la enfermedad, el coste medio por paciente

con EPOC grave fue tres veces superior al coste por paciente con EPOC moderada y más de siete veces el coste de la EPOC leve (17).

Con respecto a la carga social, la mortalidad ofrece una perspectiva limitada sobre la carga humana de la enfermedad. Los autores del estudio Global Burden of disease (GBD) diseñaron un método para estimar la fracción de mortalidad y discapacidad atribuible a las principales enfermedades y lesiones: años de vida perdidos ajustados por discapacidad, o disability-adjusted lost years (DALY) (21). Los DALY para una condición específica, son la suma de los años perdidos debido a la mortalidad prematura y los años de vida con discapacidad, ajustados por la gravedad de la discapacidad. El estudio GBD encontró que la EPOC contribuye cada vez más a la discapacidad y la mortalidad en todo el mundo. En 2005, la EPOC fue la principal causa de DALY perdidos en todo el mundo, y en 2013 la EPOC se clasificó como la quinta causa principal de pérdida de DALY (22). En general, las enfermedades respiratorias crónicas representaron el 6,3% de los YLD (años vividos con enfermedad, o years lived with disease) mundiales, y su mayor contribuyente es la EPOC (29,4 millones de YLD), seguida por el asma con 13,8 millones de YLD. Además, las enfermedades respiratorias crónicas como grupo representaron el 4,7% de los DALY (años de vida perdidos ajustados por discapacidad, o disability-adjusted lost years) global (23). En España, las enfermedades respiratorias suponen la cuarta causa de carga de enfermedad (7,5% del total de DALY), con un componente importante de discapacidad (17).

Etiología y factores de riesgo para el desarrollo de la EPOC.

La EPOC es el resultado de una compleja interacción de la exposición acumulativa a largo plazo a gases y partículas nocivas, combinada con una variedad de factores individuales, incluidos la genética, la hiperreactividad de las vías respiratorias y un crecimiento pulmonar deficiente durante la infancia (24,25,26).

Desde la década de los 50 se conoce que el tabaco es el factor de riesgo más importante en el desarrollo de EPOC (27,28) y su relación causal ha sido establecida a través de numerosos estudios prospectivos de cohortes entre ellos el del British Medical Research Council (29) y del Framingham Heart Study Offspring (30). En estudios de cohortes prospectivos se

estima que el riesgo absoluto de desarrollar EPOC entre fumadores es 9 o 10 veces superior que entre no fumadores (31,32).

Una proporción de casos de EPOC ocurre en personas que no han fumado nunca. Entre estas personas no fumadoras, el tabaquismo pasivo es un factor de riesgo que se ha implicado en la patogenia de la EPOC (33). Diversas revisiones sistemáticas han identificado a la biomasa y otros combustibles para uso en calefacción o cocina como factor de riesgo de EPOC en países en vías de desarrollo o en áreas rurales (33,34-37). Se incluyen también entre los factores de riesgo para el desarrollo de la EPOC la contaminación atmosférica, la exposición ocupacional, la tuberculosis pulmonar, los factores genéticos y otros como la edad, el sexo y el envejecimiento pulmonar (1).

Entre los factores de riesgo genético, el mejor documentado es una deficiencia hereditaria severa de alfa-1-antitripsina (AATD) (38), un importante inhibidor circulante de serina proteasas. Aunque la deficiencia de AATD es relevante solo para una pequeña parte de la población mundial, ilustra la interacción entre los genes y las exposiciones ambientales que predisponen a un individuo a la EPOC (1). El enfisema hereditario, debido a la deficiencia de alfa-1-antitripsina, es el principal ejemplo de un factor genético (39). El déficit congénito de alfa-1-antitripsina predispone a una destrucción y pérdida acelerada de parénquima pulmonar y al desarrollo de enfisema. Es una enfermedad autosómica de expresión recesiva que causa EPOC y cirrosis hepática. Por ello, todo paciente con EPOC debe tener al menos una determinación de sus concentraciones plasmáticas de alfa-1-antitripsina para descartar esta deficiencia (40).

La edad a menudo aparece como un factor de riesgo para la EPOC. No está claro si un envejecimiento no saludable conduce a la EPOC o si la edad refleja la suma de las exposiciones acumuladas durante toda la vida. El envejecimiento de las vías aéreas y el parénquima imitan algunos de los cambios estructurales asociados con la EPOC (41). En cuanto al sexo, en el pasado, muchos estudios informaron que la prevalencia de EPOC y la mortalidad son mayores en hombres que en mujeres, pero datos más recientes de países desarrollados informaron que la prevalencia de EPOC es casi igual en hombres y mujeres, lo que probablemente refleja los cambios en los patrones de tabaco (42).

Los procesos que ocurren durante la gestación, el nacimiento y las exposiciones durante la infancia y la adolescencia afectan el crecimiento pulmonar. La reducción de la función pulmonar máxima alcanzada (medida por espirometría) puede identificar a las personas con mayor riesgo de desarrollar EPOC. Cualquier factor que afecte el crecimiento pulmonar durante la gestación y la niñez tiene el potencial de aumentar el riesgo individual de desarrollar EPOC (43). Antecedentes de infección respiratoria infantil grave, han sido asociados con una función pulmonar reducida y el aumento de los síntomas respiratorios en la edad adulta. La susceptibilidad a las infecciones juega un papel en la exacerbación de la EPOC, pero el efecto sobre el desarrollo de la enfermedad es menos claro (44).

El asma puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de la limitación crónica del flujo de aire y la EPOC. La hiperreactividad de las vías respiratorias puede existir sin un diagnóstico clínico de asma y se ha demostrado que es un predictor independiente de EPOC y mortalidad respiratoria en estudios poblacionales, así como un indicador de riesgo de disminución de la función pulmonar en pacientes con EPOC leve (45,46). La bronquitis crónica también se ha asociado con un mayor riesgo en el número total y la gravedad de las exacerbaciones (47).

El nivel socioeconómico más bajo se asocia con un mayor riesgo de desarrollar EPOC, pero no están claros los componentes de la pobreza que contribuyen. Existe una fuerte evidencia de que el riesgo de desarrollar EPOC está inversamente relacionado con el estado socioeconómico. No está claro, sin embargo, si este patrón refleja la exposición a contaminantes del aire interior y exterior, hacinamiento, pobreza, nutrición, infección u otros factores de bajo nivel socioeconómico (48,49).

Fenotipos clínicos de la EPOC.

La EPOC es una enfermedad muy heterogénea y por ello no es posible describirla utilizando solo (FEV1). Dentro de lo que hoy denominamos EPOC se pueden definir diversos fenotipos con repercusión clínica, pronóstica y terapéutica (50). La denominación de fenotipo se utiliza para referirse a formas clínicas de los pacientes con EPOC (51). Un grupo de expertos

internacional ha definido el fenotipo clínico de la EPOC como “aquellos atributos de la enfermedad que, solos o combinados, describen las diferencias entre individuos con EPOC en relación con parámetros que tienen significado clínico (síntomas, agudizaciones, respuesta al tratamiento, velocidad de progresión de la enfermedad o muerte)” (51). Por tanto, el fenotipo debería ser capaz de clasificar a los pacientes en subgrupos con valor pronóstico que permitan determinar la terapia más adecuada para lograr mejores resultados clínicos (51,52).

Los estudios existentes sobre fenotipificación de la EPOC han identificado diversos fenotipos clínicos (50). La guía GesEPOC propone cuatro fenotipos que determinan un tratamiento diferenciado: no agudizador, con enfisema o bronquitis crónica, EPOC-asma (ACO del inglés asthma-COPD overlap), agudizador con enfisema y agudizador con bronquitis crónica (1). La importancia de establecer estos fenotipos es que el tratamiento se dirigirá según las características propias de cada paciente, en lo que constituye un enfoque personalizado del tratamiento farmacológico y de rehabilitación (52,53).

Diagnóstico y comorbilidades.

El diagnóstico clínico de sospecha de EPOC ha de considerarse en todas las personas adultas con exposición a factores de riesgo, básicamente el hábito tabáquico (con una exposición de al menos 10 paquetes/año) que presentan tos crónica, con o sin producción de esputo o disnea. Habitualmente el paciente con EPOC es o ha sido fumador durante un tiempo prolongado y refiere el comienzo de sus síntomas a partir de los 35 años (1).

Se considera que hay obstrucción al flujo aéreo si al dividir el FEV1 entre el FVC postbroncodilatación el resultado es inferior a 0,7. Por tanto, la sospecha clínica de la EPOC, debe confirmarse por medio de una espirometría forzada con prueba broncodilatadora realizada en la fase estable de la enfermedad, imprescindible para establecer el diagnóstico de EPOC (1,3,17).

Los objetivos de la espirometría en la evaluación inicial del paciente son la confirmación del diagnóstico de sospecha y evaluar la gravedad de la obstrucción al flujo aéreo (1). La gravedad de la obstrucción se clasifica según los 4 grados de GOLD basándose en el

porcentaje del FEV1 postbroncodilatador respecto a su valor teórico: [leve]: $FEV1 \geq 80\%$, [moderado]: $50\% \leq FEV1 < 80\%$, [grave]: $30\% \leq FEV1 < 50\%$, [muy grave]: $FEV1 < 30\%$. (GOLD) (1). Tradicionalmente, las guías de práctica clínica (GPC) han propuesto el uso de diversos criterios para clasificar a los pacientes según niveles de riesgo (también denominados niveles de gravedad), especialmente atendiendo al riesgo de muerte. Durante años, el criterio más utilizado fue el FEV1 (54). Sin embargo, diversas escalas multidimensionales han demostrado ser superiores al criterio aislado de la función pulmonar no solo como factor pronóstico, sino también para identificar el riesgo de exacerbaciones y de hospitalizaciones (55-58). La edición del año 2014 de GesEPOC (59) propuso una clasificación en cinco niveles de gravedad (o de riesgo) basados esencialmente en el uso del índice BODE o, en su defecto, el índice BODEx (55,56). Mientras que el fenotipo clínico servía para identificar el tratamiento más adecuado, el nivel de gravedad se propuso como una medida que guiaba la intensidad del tratamiento. Sin embargo, y a pesar de su mayor capacidad pronóstica, estos índices multidimensionales no han llegado a generalizarse en la práctica clínica (60). Además, la intensidad de la intervención no solo depende del nivel de riesgo, sino que en él influyen otros determinantes del impacto clínico (concepto transversal que hace referencia a la situación actual del individuo y no al riesgo futuro) (61). Entre estos determinantes destacan el grado de disnea, la tolerancia al ejercicio, el nivel de actividad física, el uso de medicación de rescate, la calidad de vida relacionada con la salud o la presencia de otras enfermedades concomitantes (1).

Los pacientes con EPOC presentan con frecuencia efectos extrapulmonares, como pérdida no intencionada de peso, miopatía y un aumento de los parámetros de inflamación sistémica. También presentan un aumento de enfermedades crónicas asociadas, conocidas como comorbilidades, entendidas como la presencia de una o varias enfermedades reconocidas que coexisten con la patología de interés, en este caso, la EPOC. Por tanto, en esta aproximación clásica hay una enfermedad principal a la que se añaden unas patologías satélites. Sin embargo, el aumento de la esperanza de vida y el mejor tratamiento de las enfermedades crónicas ha hecho que en los últimos años estemos asistiendo a un aumento de la población afectada por varias de estas patologías crónicas de forma simultánea (1). Al producirse en los mismos individuos, estas enfermedades interactúan entre ellas dificultando su diagnóstico y tratamiento, y empeorando el pronóstico, por lo que algunos autores consideran que los términos

pluripatología o multimorbilidad son más adecuados en estos pacientes que el de comorbilidad (62).

Las causas para esta prevalencia aumentada de comorbilidades en la EPOC son múltiples y no están completamente aclaradas. Se incluyen, entre otras, el envejecimiento, el historial tabáquico, la inflamación sistémica o factores genéticos todavía no bien conocidos (63).

Las comorbilidades pueden ocurrir en pacientes con limitación del flujo de aire leve, moderada o grave (64), influir en la mortalidad y las hospitalizaciones de forma independiente (65), y merecen un tratamiento específico. Por lo tanto, las comorbilidades se deben analizar rutinariamente y tratar de forma adecuada en cualquier paciente con EPOC. Las recomendaciones para el diagnóstico, la evaluación de la gravedad y el tratamiento de las comorbilidades individuales en pacientes con EPOC son las mismas que para el resto de los pacientes (3).

Alguna de estas comorbilidades surgen independientemente de la EPOC, mientras que otras pueden estar relacionadas de manera similar. Independientemente de que la EPOC y las enfermedades comórbidas estén relacionadas, el manejo del paciente con EPOC debe incluir comorbilidades de identificación y tratamiento (66).

Entre las comorbilidades más frecuentemente asociadas a la EPOC destacan las enfermedades cardiovasculares, siendo la comorbilidad más frecuente e importante en EPOC (insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, arritmia, o enfermedad vascular periférica), la hipertensión, la osteoporosis, las enfermedades psiquiátricas (ansiedad y depresión), el síndrome metabólico y la diabetes mellitus, el reflujo gastroesofágico, bronquiectasia, el síndrome de Apneas e Hipopneas del Sueño (SAHS), la insuficiencia renal, el deterioro cognitivo, la anemia o las neoplasias, en especial, el cáncer de pulmón. Su presencia empeora el pronóstico de la EPOC y es una causa frecuente de mortalidad en esta población (1,3).

Aunque algunas de ellas se hallan presentes ya en el momento del diagnóstico de la EPOC, su prevalencia y gravedad aumenta con la evolución de la enfermedad, hasta ser prácticamente la norma en pacientes con EPOC avanzada e ingresos hospitalarios por exacerbaciones, en los que además se asocia a un mayor riesgo de reingresos y mortalidad a corto plazo (67).

Estado de salud de los pacientes con EPOC.

En el pasado, la EPOC era vista como una enfermedad caracterizada en gran parte por dificultad para respirar. Una medida sencilla de la dificultad para respirar, como el mMRC (modified Medical Research Council) (68), se consideró entonces adecuada para la evaluación de los síntomas, ya que el mMRC se relaciona bien con otras medidas del estado de salud (69) y predice el riesgo de mortalidad en el futuro (70,71). Sin embargo, ahora se reconoce que la EPOC afecta a los pacientes más allá de la disnea (72). Las recomendaciones más recientes de la Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (GOLD) indican que la evaluación y el manejo de la enfermedad debe enfocarse en el estado de salud del paciente, especialmente dado que el mal estado de salud es un predictor de exacerbaciones (73) y mortalidad (74). Por esta razón, se recomienda una evaluación integral de los síntomas usando instrumentos como CAT (COPD Assessment Test) y CCQ (Clinical COPD Questionnaire) (3), que son medidas más cortas, prácticas y aplicables que otras como CRQ (Chronic Respiratory Disease Questionnaire) (75) y SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) (76).

El CAT ha sido el cuestionario más comúnmente recomendado para evaluar el estado de salud en pacientes con EPOC debido a su simplicidad en comparación con herramientas anteriores y más complejas (3,77-80). Es una forma de medida directa del estado de salud de los pacientes con EPOC, en relación al dominio de las funciones corporales del sistema respiratorio. Este cuestionario se utiliza para evaluar y cuantificar el impacto de los síntomas de la EPOC en el estado de salud de los pacientes. Consiste en ocho ítems que miden diferentes dominios de la salud respiratoria (tos, flema, opresión torácica, fatiga al subir escaleras, actividades domésticas, confianza/seguridad para salir del hogar, ronquidos y energía). Cada una de estas preguntas puede ser ponderada en una puntuación que oscila entre 0 (mejor) y 5 (peor), por lo que su puntuación global se sitúa entre 0 y 40 puntos y el impacto sobre la calidad de vida guarda estrecha relación con estas puntuaciones (81). Una mayor puntuación implica un peor estado de salud. En España, además de la validación específica, también se han analizado otros aspectos como la sensibilidad al cambio durante las exacerbaciones, su variabilidad en medidas repetidas y su sensibilidad como herramienta de seguimiento de la EPOC o la posibilidad de uso autoadministrado, con buenos resultados (82,83). El CAT es muy útil para

ayudar en la comunicación entre médico y paciente, ya que permite identificar aspectos del impacto de la enfermedad que pueden pasar desapercibidos en el interrogatorio habitual (1).

En muchos pacientes, la trayectoria de la EPOC viene marcada por un declive gradual en el estado de salud que se acentúa aún más por exacerbaciones agudas (84). De hecho, estas se asocian con altas tasas de readmisión hospitalaria dentro de los 90 días posteriores al alta (85). Suelen afectarse varios dominios del estado de salud, como por ejemplo el correspondiente a las funciones del sistema respiratorio, actividades de movilidad y domésticas y funciones del sistema musculo esquelético (86,87). De hecho, se ha investigado que las personas con EPOC experimentan déficits marcados en la fuerza muscular y la masa (88).

Fragilidad y EPOC.

En la definición más comúnmente aceptada y utilizada, la fragilidad es un síndrome geriátrico que se caracteriza por un estado de vulnerabilidad fisiológica relacionada con la edad, una reserva funcional reducida y una alta susceptibilidad a los eventos de salud adversos (89). El concepto de fragilidad se encuentra ampliamente extendido en el ámbito de la Geriatria y de la Atención Primaria, al igual que en el resto de los profesionales que dedican su principal actividad a la atención de las personas mayores (90-92). La principal relevancia de este síndrome es que funciona como un importante predictor de eventos adversos graves en ancianos, como mortalidad (hasta el 45% a un año en los frágiles), institucionalización, caídas, deterioro de la movilidad, aumento de la dependencia en actividades básicas de la vida diaria (ABVD), en actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD) y hospitalización (93,94).

La fragilidad es un término muy empleado pero difusamente definido en cuanto a sus componentes (95). No sigue la regla del “todo o nada”; hay un continuum desde la no fragilidad a la fragilidad y posteriormente a la discapacidad y dependencia. Actualmente no hay consenso sobre cuál es el criterio de referencia que define la fragilidad. Así, al aplicar diferentes criterios, se han descrito proporciones de frágiles en una misma muestra que varían entre el 33 y el 88% (96). En ausencia de una definición precisa o medida de fragilidad, se han propuesto diferentes modelos (97). Dos de los más habituales son; el aspecto físico de la fragilidad, representado por

el fenotipo de fragilidad de Fried (89), y la fragilidad como una condición que se caracteriza por déficits multidimensionales a lo largo del tiempo (98).

De acuerdo con el modelo de Fried, bien establecido y validado, la fragilidad abarca cinco características físicas individuales (89); pérdida de peso involuntaria (\geq a 4,6 kg de peso corporal en el último año), baja actividad física (quintil inferior de VREM), agotamiento (responder "la mayoría de las veces" o "una cantidad moderada de tiempo" a 1 de las 2 afirmaciones de la escala CES-D (99), velocidad de marcha lenta (percentil <20 en la prueba de velocidad de marcha de los 4 metros (100) y baja fuerza de agarre (percentil <20 evaluada por el dinamómetro de empuñadura (101). Un estado de pre-fragilidad se define por la presencia de 1 o 2 criterios, y un estado de fragilidad queda definido por la presencia de 3 o más criterios (102).

En cuanto a la definición multidimensional de la fragilidad, Gobbens et al (103) definen la fragilidad como "un estado dinámico que afecta a un individuo que experimenta pérdidas en uno o más dominios del funcionamiento humano (físico, psicológico y social). Su definición enfatiza la naturaleza dinámica y los aspectos multifactoriales de la fragilidad. Uno de los instrumentos utilizados para evaluar la fragilidad multidimensional es la REFS (Reported Edmonton Frail Scale) (104). Se trata de una medida multidimensional con 9 dominios (cognición, estado general de salud, independencia funcional, apoyo social, uso de medicamentos, nutrición, estado de ánimo, continencia y rendimiento autoinformado) y da como resultado 4 categorías: 'No frágil o vulnerable', 'Fragilidad leve', 'Moderada fragilidad' y 'Grave fragilidad' (104).

En una revisión sistemática reciente, un porcentaje del 20% de los pacientes con EPOC se clasificaron como frágiles y el 56% se identificaron como pre-frágiles (97). No es sorprendente que exista una alta prevalencia de fragilidad en la población con EPOC, ya que el cuadro clínico de EPOC incluye muchos de los criterios de fragilidad que recoge el fenotipo de Fried (97). Así por ejemplo, como ya se ha dicho, las personas con EPOC experimentan déficits marcados en la fuerza muscular y la masa (88), y el estado funcional alterado (105), lo que los coloca en riesgo de fragilidad. Además, EPOC y fragilidad comparten algunos factores de riesgo (por ejemplo, la edad y el tabaquismo), así como algunos mecanismos fisiopatológicos que incluyen inflamación crónica, disfunción del sistema inmune y alteración de la regulación neuroendocrina (106).

Adicionalmente, según estudios recientes (74,107) existe una moderada-alta prevalencia de las características individuales de fragilidad física en los pacientes con EPOC. A pesar de la frecuencia y el impacto negativo de las mismas, se sabe poco de la forma en que persisten y remiten con el tiempo, o qué factores pueden predecir su aparición.

El agotamiento una de la características individuales de la fragilidad física, es una percepción común entre los pacientes con EPOC (74,107,108) y un factor independiente asociado con la experiencia de fatiga y el riesgo de hospitalización, que tiene un impacto negativo en los costes personales, familiares y personales (109). A pesar de esto, está siendo poco investigada en la EPOC como entidad extrema de la fatiga, ya que todo el rango de esta experiencia se ha estudiado como un todo (110).

El agotamiento se define como la percepción de baja energía o niveles de energía inadecuados para satisfacer las propias demandas (73). Es la experiencia extrema de la fatiga, definida esta última como un "síntoma desagradable y subjetivo que incorpora sentimientos corporales totales que van desde el cansancio hasta el agotamiento".

El concepto de agotamiento fue originalmente investigado en el contexto de factores de riesgo para eventos cardíacos (111). Fue descrito por primera vez por Appels en 1980 en un estudio de precursores psicológicos de infarto de miocardio y muerte súbita (112), por lo que con frecuencia se encuentra descrito principalmente en relación con afecciones de salud, como enfermedad cardíaca o accidente cerebrovascular. En estos estudios el agotamiento se asocia con un deterioro del funcionamiento psicosocial y físico, y con una disminución de la calidad de vida. Es un indicador pronóstico independiente de morbilidad y mortalidad en la enfermedad coronaria (113).

Recientemente está siendo investigado y es considerado como una entidad separada de otros síntomas (73,113-115). Por ejemplo, en un estudio longitudinal realizado por Whitson et al, usaron datos de un gran estudio observacional de a lo largo de 6 años, sobre el agotamiento en adultos mayores, y estudiaron cómo persiste o remite con el tiempo y cuáles son factores asociados con la recuperación del agotamiento. Encontraron que el agotamiento es algo común en la vejez, pero sigue un patrón dinámico y que la recuperación es más en personas de la

tercera edad que tienen una percepción positiva de su estado general de salud, toman pocos medicamentos y no son obesas ni están deprimidas (73).

La relación entre fragilidad y estado de salud de los pacientes con EPOC ha sido relativamente poco analizada. Basándonos en el modelo de Fried, básicamente se ha encontrado que la fragilidad física es un factor determinante del aumento de la puntuación CAT, aspecto que indicaría un estado de salud pobre (107). Desde la perspectiva de la fragilidad multidimensional, algunos autores la han identificado como un predictor de readmisión hospitalaria en pacientes con enfermedades crónicas no pulmonares (116-118). Sin embargo, el papel de la fragilidad en las readmisiones tras la hospitalización por exacerbación aguda de EPOC solo se ha estudiado mediante marcadores de fragilidad física (p. Ej. Velocidad de la marcha), considerándose como factores que pueden aumentar el riesgo de readmisión después de hospitalizaciones por exacerbación aguda en pacientes con EPOC (119-121).

Amplitud y trabajo de tesis.

El objetivo general de este proyecto es determinar las relaciones entre la fragilidad y sus componentes con el estado de salud de los pacientes con EPOC.

La primera parte de esta tesis se centra en determinar si la fragilidad física y sus características individuales tienen un impacto diferencial sobre la puntuación CAT.

La segunda parte de la presente tesis se centra en el agotamiento, componente de fragilidad más determinante del estado de salud medido mediante CAT. En un estudio longitudinal en una cohorte de pacientes con EPOC estable, determina la probabilidad de transición entre los estados de agotamiento y no agotamiento, a lo largo de 2 años, investigando además cuáles son los factores predictores de nuevos episodios de agotamiento.

La tercera y última parte de esta tesis retoma el concepto de fragilidad y su relación con el estado de salud, pero desde una perspectiva más amplia, incluyendo sus componentes físicos, psicológicos y sociales. La fragilidad multidimensional se presenta como un factor de

riesgo potencial de reingreso debido a un nuevo episodio de exacerbación durante los 90 días posteriores al alta hospitalaria por exacerbación aguda de EPOC. Adicionalmente se evalúa si la fragilidad podría mejorar la precisión con la que se discrimina a los pacientes con un alto riesgo de readmisión.

Referencias bibliográficas.

1. Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Versión 2017 / Arch Bronconeumol. 2017;53(Supl 1):2-64 1):2-64.
2. Celli BR, MacNee W; ATS/ ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. Eur Respir J. 2004;23:932-946.
3. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2018. Disponible en: <https://goldcopd.org/>
4. Organización Mundial de la Salud (OMS). (Consultado en agosto de 2018) Disponible en: <http://www.who.int/respiratory/copd/es/>
5. Bousquet J, Kiley J, Bateman ED et al. Prioritised research agenda for prevention and control of chronic respiratory diseases. Eur Respir J. 2010;36:995-1001
6. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2012;380:2163-96.
7. Adeloye D, Chua S, Lee C, Et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. Journal of global health 2015; 5 (2): 020415.
8. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2012; 380 (9853): 2095-128.
9. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. Eur Respir J 2006; 27 (2): 397-412.
10. World Health Organization. Projections of mortality and causes of death, 2015 and 2030. (Consultado en agosto de 2018) Disponible en: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections/en/.
11. Atsou K, Chouaid C, Hejblum G. Variability of the chronic obstructive pulmonary disease key epidemiological data in Europe: systematic review. BMC Med. 2011;9:7.
12. Sobradillo V, Miravitlles M, Gabriel R, Jiménez-Ruiz CA, Villasante C, Masa JF, et al. Geographical variations in prevalence and underdiagnosis of COPD. Results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. Chest. 2000; 118: 981-989.

13. Peña VS, Miravittles M, Gabriel R et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest*. 2000; 118: 981-989.
14. Miravittles M, Soriano JB, Garcia-Rio F et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax*. 2009;64:863-868.
15. Soriano JB, Ancochea J, Miravittles M et al. Recent trends in COPD prevalence in Spain: a repeated cross-sectional survey 1997-2007. *Eur Respir J*. 2010;36:758-765.
16. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Patrones de mortalidad en España, 2015. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2018. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/mortalidad/docs/PatronesMortalidad2015.pdf>
17. Estrategia Nacional en EPOC del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Política Social. (Consultado en agosto de 2018). Disponible en: http://www.mscbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/EstrategiaEPOCSN_S.pdf
18. Encuesta de morbilidad hospitalaria INE. (Consultado en agosto de 2018). Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/tabla.do?type=pcaxis&path=/t15/p414/a2016/I0/&file=01001.px>
<http://www.ine.es/jaxi/tabla.do?type=pcaxis&path=/t15/p414/a2016/I0/&file=02001.px>
<http://www.ine.es/jaxi/tabla.do?type=pcaxis&path=/t15/p414/a2016/I0/&file=01026.px>
19. Miravittles M, Peña-Longobardo LM, Oliva-Moreno J, Hidalgo-Vega A. Caregivers' burden in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:347-56.
20. Carrasco-Garrido P, de Miguel-Díez J, Rejas-Guitérrez J, Martín-Centeno A, GobarttVázquez E, Gil de Miguel A et al. Negative impact of chronic obstructive pulmonary disease on the health-related quality of life patients. Results of the EPIDEPOC study. *Health Qual Life Outcomes*. 2006; 4: 31.
21. Murray CJ, López AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of disease Study. *Lancet* 1997; 349(9064): 1498-504.
22. DALYs GBD. Collaborators H, Murray CJ, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990-2013: quantifying the epidemiological transition. *Lancet* 2015; 386(10009): 2145-91.

23. Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2197-223.
24. Lange P, Celli B, Agustí A, et al. Lung-Function Trajectories Leading to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2015; 373(2): 111-22.
25. Stern DA, Morgan WJ, Wright AL, Guerra S, Martínez FD. Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non-selective longitudinal cohort study. *Lancet* 2007; 370 (9589): 758-64.
26. Tashkin DP, Altose MD, Bleeker ER, et al. The lung health study: airway responsiveness to inhaled methacholine in smokers with mild to moderate airflow limitation. The Lung Health Study Research Group. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145 (2 pt 1): 301-10.
27. Oswald NC, Medvei VC. Chronic bronchitis: the effect of cigarette-smoking. *Lancet*. 1955;269:843-44.
28. Anderson D, Ferris BG Jr. Role of tobacco smoking in the causation of chronic respiratory disease. *N Engl J Med*. 1962;267:787-94.
29. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J*. 1977;1:1645-48.
30. Kohansal R, Martinez-Cambor P, Agusti A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:3-10.
31. Lokke A, Lange P, Scharling H, Fabricius P, Vestbo J. Developing COPD: a 25 year follow up study of the general population. *Thorax*. 2006;61:935-9.
32. Lundbäck B, Lindberg A, Lindström M, Rönmark E, Jonsson AC, Jönsson E, et al; Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. Not 15 but 50% of smokers develop COPD?—Report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. *Respir Med*. 2003;97:115-22.
33. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet*. 2009;374:733-743.
34. Hu G, Zhou Y, Tian J et al. Risk of COPD from exposure to biomass smoke: a metaanalysis. *Chest*. 2010;138:20-31.

35. Kurmi OP, Semple S, Simkhada P et al. COPD and chronic bronchitis risk of indoor air pollution from solid fuel: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2010;65:221-228.
36. Po JY, FitzGerald JM, Carlsten C. Respiratory disease associated with solid biomass fuel exposure in rural women and children: systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2011;66:232-239.
37. Torres-Duque C, Maldonado D, Perez-Padilla R et al. Biomass fuels and respiratory diseases: a review of the evidence. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5:577-590.
38. Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet* 2005; 365(9478): 2225-36.
39. Vidal R, Blanco I, Casas F et al. [Guidelines for the diagnosis and management of alpha-1 antitrypsin deficiency]. *Arch Bronconeumol*. 2006;42:645-659.
40. Miravittles M, Herr C, Ferrarotti I, Jardi R, Rodriguez-Frias F, Luisetti M, et al. Laboratory testing of individuals with severe AAT deficiency in three European centres. *Eur Respir J*. 2010;35:960-8.
41. Mercado N, Ito K, Barnes PJ. Accelerated Ageing of the lung in coPD: new concepts. *Thorax* 2015; 70(5): 482-9.
42. Landis SH, Muellerova H, Mannino DM, et al. Continuing to Confront COPD International Patient Survey. Methods, COPD prevalence, and disease burden in 2012-2013. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9: 597-611.
43. Barker DJ, Godfrey KM, Fall C, Osmond C, et al. Elation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death form chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1991; 303(6804): 671-5.
44. De marco R, Accordini S, Marcon A, et al. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183 (7): 891-7.
45. Rijcken B, Schouten JP, Weiss ST, Speizer FE, van der Lende R. The relationship of nonspecific bronchial responsiveness to respiratory symptoms in a random population simple. A, *Rev Respir Dis* 1987; 136 (1): 62-8.
46. Hospers jj, Postma DS, Rijcken B, et al. Histamine airway hyper-responsiveness an mortality form chronic obstructive pulmonary disease: a cohort study. *Lancet* 2000; 365(9238): 1313-7.

47. Kim V, Han MK, Vane GB, et al. The chronic bronchitic phenotype of COPD: an analysis of the COPD Gene Study. *Chest* 2011; 140(3): 626-33.
48. Beran D, Zar HJ, Perrin C, Menezes AM, Burney P. Burden of asthma and chronic obstructive pulmonary disease and Access to essential medicines in low-income and middle-income countries. *The Lancet Respiratory medicine* 2015; 3(2) 159-70.
49. Gershon AS, Warner L, Cascagnette P, Víctor JC, To T. Lifetime risk of developing chronic obstructive pulmonary disease: a longitudinal population study. *Lancet* 2011; 378(9795): 991-6.
50. Miravittles M, Calle M, Soler-Cataluña JJ. Clinical phenotypes of COPD. Identification, definition and implications for guidelines. *Arch Bronconeumol.* 2012;48:86-98.
51. Han MK, Agustí A, Calverley PM, Celli BR, Criner G, Curtis JL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes. The future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182:598-604.
52. Grupo de trabajo GESEPOC. Hacia un nuevo enfoque en el tratamiento de la EPOC. La Guía Española de la EPOC (GESEPOC). *Arch Bronconeumol.* 2011;47:379-81.
53. Miravittles M. Tratamiento individualizado de la EPOC: una propuesta de cambio. *Arch Bronconeumol.* 2009;45 Supl 5:27-34.
54. Mannino DM, Buist AS, Petty TL, Enright PL, Redd SC. Lung function and mortality in the United States: data from the first national health and nutrition examination survey follow up study. *Thorax.* 2003;58:388-93.
55. Celli BR, Cote CG, Marín JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2004;350:1005-12.
56. Ong KC, Earnest A, Lu SJ. A Multidimensional grading system (BODE Index) as predictor of hospitalization for COPD. *Chest.* 2005;128:3810-6.
57. Imfeld S, Bloch KE, Weder W, Russi EW. The BODE index after lung volume reduction correlates with survival in COPD. *Chest.* 2006;129:835-6.
58. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Sánchez L, Perpiña M, Román P. Severe exacerbations and BODE index: two independent risk factors for death in male COPD patients. *Respir Med.* 2009;103:692-9.

59. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al; Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Tratamiento farmacológico de la EPOC estable. Arch Bronconeumol. 2012;48:247-57.
60. Calle M, Alcázar B, Soriano JB, Soler-Cataluña JJ, Rodríguez JM, Fuentes M, et al. Clinical audit of COPD in outpatient respiratory clinics in Spain: the EPOCONSUL study. Int J Chron Obstruct Pulm Dis. 2017;12:417-26.
61. Soler-Cataluña JJ, Alcázar-Navarrete B, Miravittles M. The concept of control of COPD in clinical practice. Int J Chron Obstruct Pulm Dis. 2014;9:1397-405.
62. Clini EM, Beghé B, Fabbri LM. Chronic obstructive pulmonary disease is just one component of the complex multimorbidities in patients with COPD. Am J Respir Crit Care Med. 2013;187:668-71.
63. Grosdidier S, Ferrer A, Faner R, Piñero J, Roca J, Cosío B, et al. Network medicine analysis of COPD multimorbidities. Respir Res. 2014;15:111.
64. Agustí A, Calverley PM, Celli B, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. Respir Res 2010; 11: 122.
65. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. Eur Respir J 2008; 32(4): 962-9.
66. Fabri LM, Luppi F, Beghe B, Rabe Kf. Complex chronic comorbidities of COPD. Eur Respir J 2008; 31: 204-12.
67. Almagro P, Cabrera FJ, Díez J, Boixeda R, Alonso Ortiz MB, Murio C, et al; Working Group on COPD, Spanish Society of Internal Medicine. Comorbidities and shortterm prognosis in patients hospitalized for acute exacerbation of COPD: the EPOC en Servicios de medicina interna (ESMI) study. Chest. 2012;142:1126-33.
68. Fletcher CM. Standardised questionnaire on respiratory symptoms: a statement prepared and approved by the MRC Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis (MRC breathlessness score) BMJ 1960; 2: 1662.
69. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 1999; 54(7): 581-6.

70. Sundh J, Janson C, Lisspers K, Stallberg B, Montgomery S. The Dyspnea, Obstruction, Smoking, Exacerbation (DOSE) index predictive of mortality in COPD. *Prim Care Respir J* 2012; 21(3): 295-301.
71. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest* 2002; 121(5): 1434-40.
72. Jones PW. Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001; 56(11): 880-7.
73. Whitson HE, Thielke S, Diehr P, et al. Patterns and predictors of recovery from exhaustion in older adults: the cardiovascular health study. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59: 207-213.
74. Lahousse L, Ziere G, Verlinden V, et al. Risk of frailty in elderly with COPD: a population-based study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2016;71: 689-695.
75. Guyatt GH, Berman LB, Townsend M, Pugsley SO, Chambers LW. A measure of quality of life for clinical trials in chronic lung disease. *Thorax* 1987; 42(10): 773-8
76. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145(6): 1321-7.
77. Miyazaki M, Nakamura H, Chubachi S, et al. Analysis of comorbid factors that increase the COPD assessment test scores. *Respir Res.* 2014;15:13.
78. Negro RW, Bonadiman L, Turco P. Sensitivity of the COPD assessment test (CAT questionnaire) investigated in a population of 681 consecutive patients referring to a lung clinic: the first Italian specific study. *Multidiscip Resp Med.* 2014;9(1):15.
79. Kelly JL, Bamsey O, Smith C, et al. Health status assessment in routine clinical practice: the chronic obstructive pulmonary disease assessment test score in outpatients. *Respiration.* 2012;84(3):193-9.
80. Jones PW, Harding G, Berry P, et al. Development and first validation of the COPD assessment test. *Eur Respir J.* 2009;34(3):648-54.
81. Jones P, Tabberer M, Chen WG. Creating scenarios of the impact of COPD and their relationship to COPD assessment test (CAT) scores. *BMC Pulm Med.* 2011;11:42.

82. García-Sidro P, Naval E, Martínez Rivera C, Bonnin-Vilaplana M, García-Rivero JL, Herrejón A, et al. The CAT (COPD Assessment Test) questionnaire as a predictor of the evolution of severe COPD exacerbations. *Respir Med*. 2015;109:1546-52.
83. De Torres JP, Marín JM, Martínez-González C, De Lucas-Ramos P, Mir-Viladrich I, Cosío B, et al; COPD History Assessment in Spain (CHAIN) Cohort. Clinical application of the COPD assessment test: longitudinal data from the COPD History Assessment in Spain (CHAIN) cohort. *Chest*. 2014;146:111-22.
84. Murray SA, Kendall M, Boyd K, Sheikh A. Illness trajectories and palliative care. *BMJ* 2005; 330(7498): 1007-11.
85. Jencks SF, Williams MV and Coleman EA. Rehospitalizations among patients in the Medicare Fee-for-Service program. *N Engl J Med* 2009; 360: 1418–1428.
86. Mador MJ, Bozkanat E. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2001; 2:216-224.
87. Eliason G, Abdel-Halim S, Arvidsson B, Kadi F, Piehl-Aulin K. Physical performance and muscular characteristics in different stages of COPD. *Scand J Med Sci Sports* 2009; 19(6):865-870.
88. Roig M, Eng JJ, Macintyre DL, Road JD, Reid WD. Deficits in muscle strength, mass, quality, and mobility in people with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2011;31(2):120-124.
89. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, et al. (2001) Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 56: M146–156.
90. Ahmed N, Mandel R, Fain MJ. Frailty: An emerging geriatric syndrome. *Am J Med*. 2007;120:748–53.
91. Strandberg TE, Pitka "la " KH. Frailty in elderly people. *Lancet*. 2007;369:1328–9.
92. Lally F, Crome P. Understanding frailty. *Postgrad Med J*. 2007;83:16–20.
93. Bandeen-Roche K, Xue QL, Ferrucci L, Walston J, Guralnik JM, Chaves P, et al. Phenotype of frailty: characterization in the Women's Health and Aging Studies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006;61A:262–6.
94. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: Implications fo rimproved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004;59:255–63.

95. Martínez ML, González JI, Otero A. Anciano frágil: ¿hablamos todos de lo mismo? *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2007;42:357–60.
96. Van Iersel MB, Olde Rikkert MGM. Frailty criteria give heterogeneous results when applied in clinical practice. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54:728–9.
97. Marengori A, Vetrano DL, Manes-Gravina E, et al. The relationship between COPD and Frailty: a systematic review and Meta-Analysis of observational studies. *Chest*. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.02.014>.
98. Gobbens RJJ, Luijkx KG, Wijnen-Sponselee MT, Schols JMGA. Towards and integral conceptual model of frailty. *J Nutr Health & Aging* 2010;14(3):175-181.
99. Radloff LS. The CES-D scale: a self-report depression scale for research in the general population. *Appl Psychol Meas*. 1977;1:385–401.
100. Kon SS, Patel MS, Canavan JL, et al. Reliability and validity of 4-metre gait speed in COPD. *Eur Respir J*. 2013;42(2):333–40.
101. Medina-Mirapeix F, Bernabeu-Mora R, Llamazares-Herrán E, et al. Interobserver reliability of peripheral muscle strength tests and short physical performance battery in patients with chronic obstructive.
102. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA, Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56(3):M146–56.
103. Gobbens RJJ, Luijkx KG, Wijnen-Sponselee MT, Schols JMGA. Toward a conceptual definition of frail community dwelling older people. *Nurs Outlook* 2010;58(2):76-86.
104. Hilmer SN, Perera V, Mitchell S, et al. The assessment of frailty in older people in acute care. *Australas J Ageing* 2009; 28: 182–188.
105. Mannino DM, Ford es, Redd SC. Obstructive and restrictive lung disease and functional limitation: data from the third national health and nutrition examination. *J Intern Med* 2003;254:540-547.
106. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet* 2013;381(9868):752–62.
107. Maddocks M, Kon SS, Canavan JL, et al. Physical frailty and pulmonary rehabilitation in COPD: a prospective cohort study. *Thorax*. 2016;71(11):988–95.

108. Tselebis A, Bratis D, Kosmas E, et al. Psychological symptom patterns and vital exhaustion in out patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Gen Psychiatry*. 2011;10:32.
109. Paddison JS, Effing TW, Quinn S, Frith PA. Fatigue in COPD: association with functional status and hospitalisations. *Eur Respir J*. 2013;41:565-570.
110. Kentson M, Tödt K, Skargren E, et al. Factors associated with experience of fatigue, and functional limitations due to fatigue in patients with stable COPD. *Thorax*. 2016;77:410-424.
111. Appels A. Mental precursors of myocardial infarction. *Br J Psychiatry*. 1990;156:465-471.
112. Appels A. Psychological prodromata of myocardial infarction and sudden death. *Psychother Psychosom* 1980;34:187–195.
113. Williams JE, Mosley TH Jr, Kop WJ, Couper DJ, Welch VL, Rosamond WD. Vital exhaustion as a risk factor for adverse cardiac events (from the Atherosclerosis Risk In Communities [ARIC] study). *Am J Cardiol*. 2010;105:1661-1665.
114. Luepker RV, Charles Schulz S. Vital exhaustion: ready for prime time? *Eur Heart J*. 2015;36:1361-1363.
115. Miller PS, Evangelista LS, Giger JN, Dracup K, Doering LV. Clinical and socio-demographic predictors of postoperative vital exhaustion in patients after cardiac surgery. *Heart Lung* 2013;42:98-104.
116. McAdams-DeMarco MA, Law A, Salter ML, et al. Frailty and early hospital readmission after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2013; 13: 2091–2095.
117. Robinson TN, Wu DS, Stieglmann GV, Moss M. Frailty predicts increased hospital and six-month healthcare cost following colorectal surgery in older adults. *Am J Surg* 2011;202(5):511-4.
118. Dai YT, Wu SC, Weng R. Unplanned hospital readmission and its predictors in patients with chronic conditions. *J Formos Med Assoc* 2002;101(11):779-85.
119. Kon SS, Jones SE, Schofield SJ, et al. Gait speed and readmission following hospitalisation for acute exacerbations of COPD: a prospective study. *Thorax* 2015;70:1131–1137.
120. Garcia-Aymerich J, Farrero E, Félez MA, et al. Risk factors of readmission to hospital for a COPD exacerbation: a prospective study. *Thorax* 2003; 58: 100–105.

121. Emtner MI, Arnardottir HR, Hallin R, et al. Walking distance is a predictor of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2007; 101: 1037–1040.

Capítulo 2

RESUMEN GLOBAL

RESUMEN GLOBAL

Objetivos

Los objetivos generales de la presente tesis son los siguientes:

1. Determinar si la fragilidad física y sus características individuales tienen un impacto diferencial sobre la puntuación CAT.
2. Determinar la probabilidad de transición entre estados de agotamiento y no agotamiento en una cohorte de pacientes con EPOC estable seguidos durante 2 años, y determinar qué factores podrían predecir la aparición de nuevos episodios de agotamiento.
3. Explorar si la fragilidad es un potencial factor de riesgo para la readmisión en los 90 días posteriores al alta hospitalaria por exacerbación aguda de EPOC.
4. Testar si la adición de la fragilidad a un modelo predictivo puede mejorar la precisión para discriminar pacientes con alto riesgo de readmisión hospitalaria.

Material y métodos

Se han establecido 2 estudios de investigación exploratorios usando diferentes poblaciones de estudio, modelos de fragilidad y medidas representativas del estado de salud. Uno de ellos para cubrir los objetivos 1 y 2, y otro para los objetivos 3 y 4.

Estudio 1 (objetivos 1 y 2):

Se realizó un estudio longitudinal en la Unidad de Neumología del Hospital General Universitario Morales Meseguer. La junta de revisión institucional del hospital, el "Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario General", aprobó el protocolo del estudio (número de aprobación: EST-35/13). Los criterios de inclusión utilizados fueron: adultos con una

edad comprendida entre los 40 y los 80 años, con diagnóstico de EPOC estable. El diagnóstico y la clasificación de la limitación al flujo aéreo se realizaron según las directrices de la Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD): cociente FEV₁/FVC postbroncodilatador <0.7. Gravedad de la limitación al flujo aéreo: porcentaje del FEV₁ postbroncodilatador respecto al valor teórico: [leve]: FEV₁ ≥ 80%, [moderado]: 50% ≤ FEV₁ <80%, [grave]: 30% ≤ FEV₁ < 50%, [muy grave]: FEV₁ <30%). En cuanto a los criterios de exclusión, quedaron fuera del estudio los pacientes con una condición cardíaca inestable dentro de los 4 meses del inicio del estudio; pacientes con déficits cognitivos significativos, es decir con una puntuación inferior a 20 en el Mini Mental State Examination (MMSE); con incapacidad para caminar o someterse a las pruebas de valoración inicial del estudio; y pacientes que pudieran perderse en el seguimiento, con enfermedad terminal o con pronóstico de supervivencia inferior a 1 año y/o con residencia fuera de un radio superior a 100 km al hospital.

Durante 1 año (enero a diciembre de 2015), se reclutó una muestra consecutiva de pacientes que cumplieron los requisitos pertinentes, previa revisión de sus historias clínicas. A todos ellos se les informó de los objetivos del estudio y firmaron una hoja de consentimiento informado. En base al cumplimiento de los criterios de elegibilidad una muestra inicial de 137 pacientes participó en el estudio.

Los datos se recogieron en tres momentos: al inicio (T0), al año (T1) y a los 2 años (T2) después del inicio. Se utilizaron entrevistas personales, cuestionarios heteroadministrados, revisión de historias clínicas y exploraciones físicas. Las variables fueron sociodemográficas, relativas a la fragilidad y relativas al estado de salud, tanto respiratorias como no respiratorias.

Los dominios sociodemográficos incluidos fueron: edad (años); sexo; vivir solo (sí / no); y nivel educativo (sin educación formal, primaria, secundaria y universitaria).

La fragilidad se midió en todos los momentos (T0-T2) utilizando el modelo de fenotipo Fried y los puntos de corte de acuerdo con los valores originales de Fried: pérdida de peso no intencional ≥ a 4,6 kg de peso corporal en el último año, dato extraído de la historia clínica; baja actividad física identificada por la Versión Corta Española del Cuestionario de Actividad Física de Tiempo Libre de Minnesota (VREM), en el quintil inferior ajustado por sexo; agotamiento se definió como responder "la mayoría de las veces" o "una cantidad moderada de tiempo" a 1 de

las 2 afirmaciones de la escala CES-D: "¿Con qué frecuencia no podía seguir adelante?" y "¿Con qué frecuencia todo se convertía en un esfuerzo?", refiriéndose ambas a la semana anterior; velocidad de marcha lenta, evaluada por la velocidad de marcha de 4 metros, percentil < 20 y ajustada por sexo y altura; y baja fuerza de agarre evaluada por el dinamómetro de empuñadura, percentil < 20, ajustado por sexo e índice de masa corporal (IMC). Los pacientes que no cumplieron con ninguno de los criterios de Fried se consideraron no frágiles/robustos, aquellos que cumplían con 1-2 criterios se consideraron pre-frágiles, y aquellos con ≥ 3 criterios se consideraron frágiles.

Las medidas respiratorias relativas al estado de salud fueron: disnea (mMRC); porcentaje del volumen espiratorio forzado previsto en 1 s (FEV_1) y capacidad vital forzada (FVC), cuya espirometría se realizó de acuerdo con las guías de la American Thoracic Society; estado de salud percibido (CAT); número de exacerbaciones moderadas (uso de corticosteroides y/o antibióticos) o graves (hospitalización) en el año anterior; años de consumo de tabaco y número de paquetes por año en su historia de fumador. Estos últimos datos fueron recogidos de la historia clínica.

Las medidas no respiratorias relativas al estado de salud incluyeron: la autoevaluación de la salud que se determinó con una pregunta de Medical Outcomes Study 36- ítem de la encuesta de salud de forma abreviada (SF-36): "¿Consideraría que su salud en general es excelente, muy buena, buena, regular o mala?"; índice de masa corporal (IMC, kg/m^2) definida la obesidad como un IMC igual o superior a $30 kg/m^2$; depresión y ansiedad que fueron evaluadas con la Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HADS-A y HADS-D) (puntuación ≥ 11 = diagnóstico probable); presencia de enfermedad cardíaca; ictus y comorbilidades. Estos últimos datos fueron extraídos de las bases de datos clínicos.

Se llevaron a cabo una serie de análisis estadísticos con el programa estadístico SPSS versión 19.0. Se utilizaron estadísticos descriptivos para resumir las características sociodemográficas, de fragilidad y de salud de la muestra completa y por subgrupos de estado de fragilidad y agotamiento al inicio del estudio. Para responder al objetivo número 1, se utilizaron modelos de regresión lineal univariante y multivariante determinando la asociación entre CAT y las características demográficas, de salud e individuales de fragilidad. El modelo multivariante

final se ajustó para todas las variables sociodemográficas, de fragilidad y de salud significativamente asociadas al CAT. Para el objetivo 2, en primer lugar se definió el término “transición” como una observación de diferentes estados de agotamiento entre un año determinado y el año siguiente. Se calculó el porcentaje de transiciones de estado a lo largo de 2 años y se examinaron los datos de todas las transiciones disponibles. Se calculó la probabilidad anual de transición entre estados de agotamiento y no agotamiento. A continuación, se aplicaron ecuaciones de estimación generalizadas mediante la construcción de varios modelos, para determinar los efectos de variables predictoras potenciales en la probabilidad de 1 año de transición del estado de no agotamiento al estado de agotamiento.

Estudio 2 (objetivos 3 y 4)

Se realizó un estudio observacional prospectivo en la Unidad de Neumología del Hospital General Universitario Morales Meseguer. Durante el periodo comprendido entre febrero de 2014 y febrero de 2015, se reclutaron consecutivamente los pacientes hospitalizados con exacerbaciones de su EPOC y seguidos durante 90 días después de su alta. Los criterios de inclusión utilizados fueron: adultos con una edad comprendida entre los 40 y los 80 años, con ingreso por diagnóstico de exacerbación aguda por EPOC. El ingreso fue definido como una estancia mínima de 24 h y la agudización o exacerbación como un episodio agudo de inestabilidad clínica que acontece en el curso natural de la enfermedad y se caracteriza por un empeoramiento mantenido de los síntomas respiratorios que va más allá de sus variaciones diarias. Los criterios de exclusión fueron los siguientes: enfermedad terminal (supervivencia esperada menor de 4 meses); déficits cognitivos significativos, es decir con una puntuación < 20 en el Mini Mental State Examination (MMSE); incapacidad para contestar a medidas de autoinforme, estancia hospitalaria > 30 días, no haberse realizado un control de EPOC durante 6 meses antes del ingreso; y domicilio fuera del área del hospital.

En base al cumplimiento de los criterios de elegibilidad, una muestra de 103 pacientes participaron en el estudio. Todos los participantes proporcionaron un consentimiento informado por escrito. El Comité de Ética del Hospital aprobó este estudio (EST-35/13).

La recogida de información se realizó durante el ingreso del paciente (T0) y transcurridos 90 días de su alta (T1). Durante el ingreso los datos se recogieron mediante entrevistas personales, cuestionarios hetero y autoadministrados y revisión de historias clínicas. En el seguimiento se recopilaron exclusivamente datos sobre la readmisión hospitalaria por un nuevo episodio de exacerbación usando sólo la revisión de historias clínicas. Se consideraron únicamente la readmisión hospitalaria entre 30 y 90 días después del alta hospitalaria.

La fragilidad fue medida dentro de las 48-96 h de ingreso hospitalario a través de la REFS (Reported Edmonton Frail Scale), una medida multidimensional con 9 dominios (cognición, estado general de salud, independencia funcional, apoyo social, uso de medicamentos, nutrición, estado de ánimo, continencia y rendimiento autoinformado) que da como resultado 4 categorías: 'No frágil o vulnerable', 'Fragilidad leve', 'Fragilidad Moderada' y 'Fragilidad Severa'.

Adicionalmente, se recogieron datos relativos a variables sociodemográficas y relacionadas con la enfermedad. Las variables sociodemográficas incluyeron edad (años), sexo y vida con pareja/cónyuge (sí/no). Las variables relacionadas con la enfermedad se clasificaron en tres dominios: relacionados con la actividad, la gravedad y el impacto de la enfermedad. El dominio de la actividad incluyó el tabaquismo (ser fumador activo o no), número de paquetes al año en su historia de fumador, número de hospitalizaciones por exacerbaciones durante el año anterior e índice de masa corporal [IMC (kg / m²)]. El dominio de gravedad incluyó la fuerza del volumen espiratorio (FEV₁), requerimiento de ventilación no invasiva durante la hospitalización, duración de la estancia en el hospital (días), número de comorbilidades medidas utilizando el Índice Funcional de Comorbilidad y la comorbilidad cardiovascular coexistente (sí/no). Por último, el dominio de impacto de la enfermedad incluyó la escala de disnea modificada del Medical Research Council (mMRC) y la dependencia. Todos estos factores de enfermedad, excepto la dependencia, se adquirieron de archivos electrónicos. La dependencia se midió después de 48-96 h de ingreso hospitalario mediante una escala de actividades de vida diaria (AVD). Se trata de una medida de autoinforme sobre no poder desempeñar una AVD o requerir la ayuda de otras personas para llevarla a cabo.

Se llevaron a cabo una serie de análisis estadísticos con el programa estadístico SPSS versión 19.0. Se usaron estadísticos descriptivos para resumir las características de la muestra al inicio del estudio y se examinó si variaron conforme al grado de fragilidad. Para responder al objetivo 3, se utilizó una regresión logística univariante y un análisis de tendencia para evaluar la asociación entre fragilidad y reingreso. Además, se construyeron varios modelos multivariantes independientes con variables sociodemográficas y relativas a la actividad, gravedad e impacto de la enfermedad, incluyendo en ellos las variables asociadas con la fragilidad o con la rehospitalización. En el modelo de regresión logística multivariante final se incluyeron los factores más fuertemente predictivos de cada uno de los modelos previos. Para el objetivo número 4, se realizaron curvas de característica operativa del receptor (COR) con las probabilidades predichas a partir del modelo multivariante final (con y sin fragilidad), y se calculó su área bajo la curva (AUC). Se utilizó la diferencia global entre las dos AUC para ver si la fragilidad añade valor discriminativo.

Resultados

Para el estudio 1:

De la muestra de 147 pacientes reclutados inicialmente, 10 fueron excluidos: 5 por con condición cardíaca inestable, 3 con deterioro cognitivo y 2 por incapacidad para caminar. Por tanto, en la muestra final de 137 pacientes el 87,6% eran varones con una media de edad de 66,9 años. Más de la mitad de la muestra (57,7%) informó haber tenido dos o más exacerbaciones moderadas o severas en el último año, y 12,4 y 9,5% presentaron ansiedad y depresión, respectivamente.

Al inicio, la mayoría de los pacientes 73,7% fueron pre-frágiles, 17,5% se consideraron no frágiles, y solo 8,7% fueron frágiles. La característica individual de fragilidad con una prevalencia mayor fue baja fuerza de agarre (60,6%), tanto en la muestra completa como en los grupos de pacientes pre-frágiles y frágiles (70,3 y 100%, respectivamente) seguida de baja actividad física (25,7 y 91,7% respectivamente) y agotamiento (20,8 y 50%).

Los pacientes frágiles y pre-frágiles tenían una puntuación CAT más elevada, eran más mayores y presentaron mayor disnea y número comorbilidades que los pacientes no frágiles. No obstante, la asociación entre CAT y el estado frágil global no fue significativa cuando se ajustó por los determinantes clínicos más fuertemente asociados con CAT. De las características individuales de fragilidad, sólo el agotamiento fue un factor determinante de la puntuación CAT, tanto en el análisis multivariante como univariante. La disnea, las exacerbaciones y la ansiedad también se asociaron de manera significativa al estado de salud.

En la fase de seguimiento, 127 (92,7%) pacientes permanecieron en el estudio en la primera medición (T1), y 119 (86,9%) continuaron hasta el final (T2). Se perdieron un total de 18 pacientes (6 pacientes fallecieron, 8 abandonaron debido a cáncer de pulmón y 4 decidieron no continuar) que sólo fueron significativamente diferentes de aquellos que continuaron en que tuvieron más depresión, disnea más severa y puntuaciones más altas de CAT. En el resto de características fueron similares.

En cuanto a las transiciones entre estados de agotamiento y no agotamiento en 1 año, encontramos que de los 110 que presentaron un estado inicial de no agotamiento, 17 (15,5%) presentaron agotamiento al menos 1 vez durante el seguimiento. De los 27 (19,7%) que comenzaron en estado de agotamiento, 14 (51,9%) transitaron a estado de no agotamiento al menos 1 vez a lo largo del seguimiento, por lo que 13 participantes informaron no haber estado libres de agotamiento durante el seguimiento, de los cuales, sólo 4 (14,8%) completaron el estudio. Considerando estas trayectorias, el agotamiento estuvo presente en 17 (13,4%) y 21 (17,6%) participantes en T1 y T2, respectivamente.

En suma, contando los pacientes perdidos, durante los dos años de seguimiento encontramos 246 transiciones disponibles (204 partían de un estado de no agotamiento). Con base a ellas, se calculó la probabilidad anual de transición entre los estados de agotamiento y no agotamiento. De los pacientes que mostraron agotamiento al comienzo de la transición, 50% pasó a un estado de no agotamiento. En contraste, 10,3% de los participantes que no mostraron agotamiento al principio del año (T0 y T1) pasaron a un estado de agotamiento.

De todas las posibles variables examinadas, encontramos que solo la depresión, el estado de salud medido mediante CAT y el sexo femenino fueron identificados como factores predictores independientes de transición a un estado de agotamiento.

Para el estudio 2:

De la muestra de 107 pacientes hospitalizados por exacerbación aguda de EPOC, 4 fueron excluidos por haber tenido una duración de la estancia mayor a 30 días. Por tanto, la muestra final de 103 pacientes tenía una media de edad de 71 años, la mayoría eran varones (93,2%) eran varones y la mitad vivía con un compañero/cónyuge. Las comorbilidades más frecuentes fueron diabetes (29%), enfermedad cardiovascular (27,2%) y enfermedad gastrointestinal alta (20%).

Un total de 46 participantes fueron "No frágil o vulnerable" (44,7%), 20 (19,4%) tuvieron "Fragilidad leve", 18 (17,5%) "Fragilidad moderada" y 19 (18,4%) "Fragilidad severa". Los participantes con fragilidad de moderada a grave al ingreso hospitalario tuvieron significativamente más exacerbaciones en el año anterior, mayor carga de comorbilidad, peor capacidad respiratoria (MRC) y un mayor número de dependencias.

Después de 90 días de seguimiento después del alta hospitalaria, 102 (99%) participaron en el estudio (un participante con fragilidad severa murió), de los cuales, 32 (31,4%) fueron readmitidos por exacerbación aguda. Los participantes que fueron readmitidos eran mayores, tenían más probabilidades de ser no fumadores, puntuaciones más altas de disnea (MRC), mayor número de hospitalizaciones por eventos adversos en el año anterior, comorbilidades y dependencias que aquellos que no fueron readmitidos.

El análisis de tendencias reveló que el riesgo de readmisión incrementó conforme incrementó el grado de fragilidad. No obstante, el modelo multivariante final reveló que solamente la fragilidad severa tuvo un efecto significativo con respecto a los no frágiles (OR = 5,19; IC del 95%: 1,26-21,50). Este modelo final, el cual explicó el 45% de la variancia de las readmisiones, también identificó que la odds de reingreso aumentaba significativamente con la edad, con el

número de hospitalizaciones por exacerbación aguda en el año anterior y con estancias de larga duración.

Finalmente, obtuvimos un área bajo la curva COR de 0,782 con el modelo predictivo que incluyó los factores predictores del modelo final (edad, número de hospitalizaciones en el año anterior por EA y duración de la estancia en el hospital) sin incluir la fragilidad. Esa curva se incrementó hasta 0,831 al añadir la fragilidad.

Conclusiones

1. Existe una alta prevalencia de pacientes pre-frágiles, siendo la fuerza de agarre la característica más prevalente en los estados de fragilidad (pre-frágil y frágil), seguida por la baja actividad física y el agotamiento.
2. De las cinco características individuales incluidas en el modelo fenotipo de Fried de fragilidad, solo el agotamiento es determinante de un pobre estado de salud, en pacientes con EPOC medido mediante CAT.
3. La prevalencia del agotamiento se mantiene estable a lo largo del tiempo, aunque es una condición con un patrón evolutivo dinámico. Por una parte la mitad de los episodios de agotamiento remiten en el plazo de 1 año. Por otra, aproximadamente en un 10% de personas con EPOC que inicialmente no se encuentran agotadas, aparece un estado de agotamiento con el paso del tiempo.
4. Las mujeres y, en general, todos los pacientes con EPOC con síntomas de depresión y puntuaciones altas en el CAT tienen mayor predisposición a sufrir nuevos episodios de agotamiento.
5. La fragilidad (modelo multidimensional, según se define en la REFS) es un factor predictor independiente de reingreso en los 90 días posteriores al alta, en pacientes

hospitalizados por exacerbación aguda de EPOC. Pacientes con fragilidad severa presentan mayor probabilidad de readmisión que los pacientes no frágiles.

6. La adición de la fragilidad a un modelo predictivo de readmisión hospitalaria por exacerbación aguda de EPOC durante los 90 días posteriores al alta (basado en factores relevantes como la edad, el número de hospitalizaciones en el año anterior por exacerbación aguda y la duración de la estancia hospitalaria), mejora la precisión para discriminar los pacientes con predisposición al reingreso.

Capítulo 3

INFORMACIÓN DE LOS ARTÍCULOS

- Artículo I: “**Physical frailty characteristics have a differential impact on symptoms as measured by the cat score: an observational study**”.

- Revista: Health and Quality of Life Outcomes.

- Abstract:

Background: The physical frailty status affects the health status of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The objective was to determine if the individual physical frailty characteristics have a differential impact on the CAT score. **Methods:** This observational study included 137 patients with stable COPD. Physical frailty was measured with unintentional weight loss, low physical activity, exhaustion, slow walking speed and low grip strength and health status assessed with the COPD Assessment test (CAT). The following variables were evaluated as potential determinants of CAT: sex, age, body mass index, smoking, dyspnea, exacerbations, comorbidities, %FEV1, %FVC, anxiety and depression. **Results:** The prevalence of characteristics for individual frailty was as follows: low grip strength, 60.6%; low physical activity, 27.0%; exhaustion, 19.7%; slow walking speed, 9.5%; and unintentional weight loss, 7.3%. A total of 17.5% of the patients were non-frail, 73.7% were pre-frail and only 8.7% were frail. One of the five frailty characteristics, exhaustion (adjusted β coefficient 5.12 [standard error=1.27], $p=0.001$) was an independent determinant of CAT score in the final regression model which was adjusted by other independent determinants of CAT (dyspnea, exacerbations and anxiety). **Conclusions:** Due to the fact that exhaustion is a frequent and relevant psychological symptom on CAT score of patients with COPD, interventions should reduce that stress. Future research should explore how exhaustion persists or remits over time.

- Dirección url: <https://doi.org/10.1186/s12955-018-0969-9>

- Artículo II: “**Patterns and predictors of exhaustion episodes in patients with stable COPD: A longitudinal study**”.

- Revista: The International Journal of Clinical Practice.

- Abstract:

Background and objective: Exhaustion is the perception of low energy. Little is known about how exhaustion persists, remits or reappears over time in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) or how to predict these events. We determined the likelihood of transitions between states of exhaustion and no exhaustion among patients with stable COPD followed up for 2 years. We investigated combinations of potential factors for their abilities to predict new-onset exhaustion episodes. **Methods:** We prospectively included 137 patients with stable COPD (mean age, 66.9 years \pm 8.3). Exhaustion states were measured at baseline and 1 and 2 years later. Exhaustion was defined as an answer of “most of the time” or “a moderate amount of time” to 1 of 2 questions: “How often have you found it hard to get going?” and “How often does everything seem to require effort?” We evaluated demographic, non-respiratory and respiratory variables as potential predictors. The likelihoods of new episodes and recovery were calculated. Predictors were evaluated with generalised estimating equations. **Results:** At baseline, 27 patients (19,7%) displayed exhaustion. Of the 110 patients without exhaustion at baseline, 17 (15,5%) displayed exhaustion at least once during the follow-up period. During the study period, a total of 204 annual transitions displaying no exhaustion at the beginning were identified. Of them, 10.3% transitioned to exhaustion in the next year. The likelihood of recovery after exhaustion was 50%. Independent predictors of new-onset exhaustion episodes within the following year were: the COPD assessment test score (odds ratio [OR] = 1.10; 95% confidence interval [CI] 1.01- 1.21), depression (OR = 6.89; 95% CI: 1.00- 47.41) and female gender (OR = 6.88; 95% CI: 1.83-25.73). **Conclusions:** Patients in stable COPD with high CAT scores and depression were most likely to experience new-onset exhaustion episodes. Thus, exhaustion might be predicted by a combination of psychological factors and respiratory health status. Nevertheless, exhaustion is dynamic in COPD; half of patients recover from exhaustion.

- Dirección url: <https://doi.org/10.1111/ijcp.13068>

- Artículo III: “**Frailty is a predictive factor of readmission within 90 days of hospitalization for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a longitudinal study**”.

- Revista: Therapeutic Advances in Respiratory Disease.

- Abstract:

Background: Readmission after hospital discharge is common in patients with acute exacerbations (AE) of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Although frailty predicts hospital readmission in patients with chronic nonpulmonary diseases, no multidimensional frailty measures have been validated to stratify the risk for patients with COPD. **Aim:** The aim of this study was to explore multidimensional frailty as a potential risk factor for readmission due to a new exacerbation episode during the 90 days after hospitalization for AE-COPD and to test whether frailty could improve the identification of patients at high risk of readmission. We hypothesized that patients with moderate-to-severe frailty would be at greater risk for readmission within that period of follow up. A secondary aim was to test whether frailty could improve the accuracy with which to discriminate patients with a high risk of readmission. Our investigation was part of a wider study protocol with additional aims on the same study population. **Methods:** Frailty, demographics, and disease-related factors were measured prospectively in 102 patients during hospitalization for AE-COPD. Some of the baseline data reported were collected as part of a previously study. Readmission data were obtained on the basis of the discharge summary from patients’ electronic files by a researcher blinded to the measurements made in the previous hospitalization. The association between frailty and readmission was assessed using bivariate analyses and multivariate logistic regression models. Whether frailty better identifies patients at high risk for readmission was evaluated by area under the receiver operator curve (AUC). **Results:** Severely frail patients were much more likely to be readmitted than nonfrail patients (45% versus 18%). After adjusting for age and relevant disease-related factors in a final multivariate model, severe frailty remained an independent risk factor for 90day readmission (odds ratio = 5.19; 95% confidence interval: 1.26–21.50). Age, number of hospitalizations for exacerbations in the previous year and length of stay were also significant in this model. Additionally, frailty improved the predictive accuracy of readmission by improving the AUC. **Conclusions:** Multidimensional frailty

predicts the risk of early hospital readmission in patients hospitalized for AE-COPD. Frailty improved the accuracy of discriminating patients at high risk for readmission. Identifying patients with frailty for targeted interventions may reduce early readmission rates.

- Dirección url: <https://doi.org/10.1177/1753465817726314>