



Revista alergia México

ISSN: 2448-9190

Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia, A.C.

Vivas-Rosales, Irving Jesús; Hernández-Ojeda, Mariana; O'Farrill-Romanillos, Patricia María;
Herrera-Sánchez, Diana Andrea; Maciel-Fierro, Abril Elena; Núñez-Enríquez, Juan Carlos
Severidad de bronquiectasias en pacientes adultos con inmunodeficiencia común variable
Revista alergia México, vol. 65, núm. 3, 2018, Julio-Septiembre, pp. 242-249
Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia, A.C.

DOI: 10.29262/ram.v65i3.399

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=486759209006>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org



Sistema de Información Científica Redalyc
Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso
abierto

Bronchiectasis severity in adult patients with common variable immunodeficiency

Severidad de bronquiectasias en pacientes adultos con inmunodeficiencia común variable

Irving Jesús Vivas-Rosales,¹ Mariana Hernández-Ojeda,¹ Patricia María O'Farrill-Romanillos,¹ Diana Andrea Herrera-Sánchez,¹ Abril Elena Maciel-Fierro,¹ Juan Carlos Núñez-Enríquez²

Abstract

Background: Common variable immunodeficiency (CVID) is the most common primary symptomatic humoral immunodeficiency in adults. Antibody deficiency entails higher susceptibility to sinopulmonary infections and bronchiectasis formation, which is related to increased mortality. Scales have been established to assess the degree of severity of bronchiectasis in order to predict outcomes such as mortality, exacerbations and hospitalizations.

Objective: To determine bronchiectasis severity in adult patients with common variable immunodeficiency using the Brief Symptom Inventory scale.

Method: Cross-sectional study in adult population diagnosed with common variable immunodeficiency and attended to at the Mexican Institute of Social Security National Medical Center Siglo XXI Specialty Hospital.

Results: Bronchiectasis severity according to the Brief Symptom Inventory was mild in 60% of patients and moderate in 40%. Statistically significant differences were found for body mass index, number of affected lobes and type of bronchiectasis ($p < 0.001$).

Conclusions: Using bronchiectasis severity scales in patients with common variable immunodeficiency is indispensable for clinical and therapeutic decision making; however, determining the most appropriate instrument to assess bronchiectasis severity in this population is necessary.

Keywords: Scale; Severity; Bronchiectasis; Immunodeficiency; Adults

Este artículo debe citarse como: Vivas-Rosales IJ, Hernández-Ojeda M, O'Farrill-Romanillos PM, Herrera-Sánchez DA, Maciel-Fierro AE, Núñez-Enríquez JC. Severidad de bronquiectasias en pacientes adultos con inmunodeficiencia común variable. Rev Alerg Mex. 2018;65(3):242-249

ORCID

Irving Jesús Vivas-Rosales, 0000-0002-5237-4288; Mariana Hernández-Ojeda, 0000-0002-7662-5176; Patricia María O'Farrill-Romanillos, 0000-0002-7186-1372; Diana Andrea Herrera-Sánchez, 0000-0003-1621-6976; Abril Elena Maciel-Fierro, 0000-0002-9969-4529; Juan Carlos Núñez-Enríquez, 0000-0002-8070-9727

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades, Ciudad de México, México

²Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Pediatría, Ciudad de México, México

Correspondencia: Irving Jesús Vivas-Rosales.
irvingvivas@gmail.com

Recibido: 2018-06-13
Aceptado: 2018-07-14
DOI: 10.29262/ram.v65i3.399



Resumen

Antecedentes: La inmunodeficiencia común variable es la inmunodeficiencia primaria humoral sintomática más frecuente en el adulto. La deficiencia de anticuerpos conlleva mayor susceptibilidad a infecciones sinopulmonares y formación de bronquiectasias, que se relacionan con aumento de la mortalidad. Se han establecido escalas para evaluar el grado de severidad de las bronquiectasias para predecir desenlaces como mortalidad, exacerbaciones y hospitalizaciones.

Objetivo: Determinar la severidad de las bronquiectasias en pacientes adultos con inmunodeficiencia común variable mediante la escala Brief Symptom Inventory.

Método: Estudio transversal en población adulta con diagnóstico de inmunodeficiencia común variable atendida en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Resultados: La severidad de las bronquiectasias de acuerdo con la escala Brief Symptom Inventory fue leve en 60 % de los pacientes y moderada en 40 %. Las diferencias estadísticas significativas fueron para el índice de masa corporal, la cantidad de lóbulos afectados y el tipo de bronquiectasias ($p < 0.001$).

Conclusiones: Es indispensable utilizar escalas de severidad de bronquiectasias en pacientes con inmunodeficiencia común variable para la toma de decisiones clínicas y terapéuticas, sin embargo, es necesario determinar el instrumento más apropiado para evaluar la severidad de las bronquiectasias en esta población.

Palabras clave: Escala; Severidad; Bronquiectasias; Inmunodeficiencia; Adultos

Abreviaturas y siglas

BSI, Bronchiectasis Severity Index

ESID, Sociedad Europea de Inmunodeficiencias

Primarias

FEV₁, volumen de flujo espiratorio en el primer segundo

IDCV, inmunodeficiencia común variable

IMC, índice de masa corporal

IDP, inmunodeficiencias primarias

TCAR, tomografía computarizada de alta resolución

Antecedentes

La inmunodeficiencia común variable (IDCV) fue descrita por Janeway en 1953; es la inmunodeficiencia primaria más sintomática y frecuente en adultos, su incidencia varía de 1:10 000 a 1:50 000 casos en la población general. Muestra dos edades de mayor incidencia: entre los seis y ocho años y otro entre los 20 y 30 años. Los síntomas pueden presentarse a cualquier edad, sin predominio de sexo.^{1,2,3}

Las complicaciones pulmonares son frecuentes en pacientes con IDCV. Hasta 80 % cursa con infecciones sinopulmonares ocasionadas por microorganismos encapsulados, como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza* y *Staphylococcus aureus*; la presencia de *Pseudomonas aeruginosa* se asocia con peor pronóstico.^{4,5,6}

Las bronquiectasias se definen como una dilatación permanente de los bronquios y son el resultado de factores infecciosos, genéticos, autoinmunes y alérgicos; se calcula que hasta 30 % puede ser posterior a infección.^{7,8}

La tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) sin contraste es el estudio de elección para el diagnóstico de bronquiectasias, tiene una sensibilidad de 96 % y especificidad de 93 %, al realizarla con cortes de 1 mm, con intervalos de 10 mm en inspiración máxima. Asimismo, la TCAR permite determinar la extensión y morfología de las bronquiectasias.^{9,10}

La prevalencia en pacientes portadores de IDCV se calcula entre 17 y 90 %.¹¹

En México, Mogica Martínez *et al.* reportaron una prevalencia de bronquiectasias de 75 % en po-

blación pediátrica y adulta con inmunodeficiencias humores.¹²

Hernández *et al.* en el 2017 publicaron un estudio descriptivo en adultos con IDCV que muestra que hasta 40 % de los pacientes presenta bronquiectasias, 23 % se localizaba en un lóbulo, 15.3 % incluía dos lóbulos y 46 %, más de tres lóbulos. En relación con su morfología, 38.4 % era tubular, 23 % varicosa y más de 40 % mostraba combinaciones, incluyendo el tipo quístico.¹³

Los pacientes con bronquiectasias generan alto costo para los sistemas de salud y para el propio paciente. Se ha calculado este costo entre €4671 y €10 000 anuales.¹⁴

Chalmers *et al.* propusieron un índice de severidad para pacientes con bronquiectasias, el BSI (Bronchiectasis severity index), que permite identificar a los pacientes con alto riesgo de presentar complicaciones, incluyendo exacerbaciones, hospitalizaciones, alteración en la calidad de vida y muerte. Este índice puede ser aplicado en IDCV portadores de bronquiectasias.¹⁵

El índice BSI evalúa el daño bronquial reportado en la TCAR, volumen de flujo espiratorio en el primer segundo (FEV₁), índice de masa corporal (IMC), grado de disnea, colonización bacteriana, ingreso hospitalario y las exacerbaciones. El uso de las escalas como BSI es útil para la toma de decisiones clínicas.¹⁵

Existe escasa información publicada que evalúe el grado de severidad de bronquiectasias mediante el uso de BSI en pacientes adultos con IDCV.

Los pacientes con IDCV portadores de bronquiectasias presentan exacerbaciones frecuentes que conllevan riesgo de insuficiencia respiratoria hasta en 30 a 36 % de los casos. La mortalidad por infecciones respiratorias en pacientes con inmunodeficiencias primarias (IDP) es de 29 a 44 %.¹⁶

El objetivo de este trabajo es determinar la severidad de bronquiectasias en pacientes adultos con IDCV mediante la escala BSI (Cuadro 1).

Método

Estudio transversal en los pacientes con diagnóstico de IDCV (Sociedad Europea de Inmunodeficiencias 2017), atendidos en la Clínica de Inmunodeficiencias Primarias del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México (Figura 1).

Cuadro 1. Elementos que conforman el BSI

Edad (años)	Puntuación
< 50	0
50-69	2
70-79	4
> 80	6
Índice de masa corporal	
< 18.5	2
18.5-25	0
26-29	0
≥ 30	0
FEV ₁ (% del valor predicho)	
> 80	0
50-80	1
30-49	2
< 30	3
Disnea escala del MRC	
1-3	0
4	2
5	3
Colonización por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
No	0
Sí	3
Colonización por otros organismos	
No	0
Sí	1
Gravedad radiológica	
> 3 lóbulos o bronquiectasias quísticas	
No	0
Sí	1
Hospitalización en el año previo al estudio	
No	0
Sí	5
Exacerbaciones en el año previo al estudio	
0	0
1-2	0
≥ 3	2

BSI = Bronchiectasis Severity Index. MRC = Medical Research Council, Puntuación: 0-4 puntos, leve; 5-8 puntos, moderada; ≥ 9 puntos, grave



Figura 1. Criterios diagnósticos de inmunodeficiencia común variable por la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias Primarias (ESID).

Se incluyeron pacientes de uno y otro sexo, mayores de 18 años, previa firma de carta de consentimiento informado. La evaluación de los pacientes incluyó datos demográficos, interrogatorio dirigido y exploración física cuidadosa. Se solicitó espirometrías (equipo MicroLab II 3500®), realizadas e interpretadas por un especialista en espirometría. Del expediente se obtuvo número de hospitalizaciones y exacerbaciones en el último año, se realizaron cultivos de expectoración, evaluados por personal experto. A todos los pacientes se les realizó TACAR con equipo General Electric Bright Speed®, modelo 2335170-2, evaluada por un radiólogo experto.

Para el análisis estadístico utilizamos SPSS versión 23.0 para Windows. Se empleó estadística descriptiva. Además, se realizó análisis bivariado para determinar si existía diferencia entre los grupos de estudio, se utilizó t de Student para variables cuantitativas de distribución normal y chi cuadrado para variables cualitativas dicotómicas, para demostrar diferencia entre los dos grupos.

La severidad de las bronquiectasias fue evaluada con la escala BSI (Cuadro 1).

Resultados

Se invitó a 32 paciente al estudio, seis fueron excluidos al no aceptar participar. De los 26 restantes, 65.4 % hombres y 34.6 % mujeres, con edad promedio de 37 ± 17 años.

Se registró el IMC: peso normal 54 %, sobrepeso 30 %, obesidad 11.5 %, desnutrición 3.8 % (criterios de la International Obesity Task Force). Del total de participantes, en 30 % se encontró FEV₁ disminuido y en el grupo con bronquiectasias hasta 60 %; 40 % de los pacientes presentaba bronquiectasias que afectaban más de dos lóbulos, principalmente de tipo cilíndrico. Ninguno presentaba colonización por *Pseudomonas aeruginosa* en los cultivos de expectoración bronquial. De los pacientes portadores de bronquiectasias, 30 % presentaba algún grado de disnea y hasta 60 % había manifestado por lo menos una exacerbación en el último año y solo 10 % ha necesitado tratamiento hospitalario (Cuadro 2).

Al comparar los pacientes adultos con y sin bronquiectasias, ambos grupos fueron similares, sin embargo, se encontraron diferencias significativas

Cuadro 2. Características generales de los pacientes con inmunodeficiencia común variable							
Variable	Población total (n = 26)		Bronquiectasias				p < 0.05
			No		Sí		
	n	%	n	%	n	%	
Sexo*							
Femenino	17	65.4	10	62.5	7	70	0.696
Masculino	9	34.6	6	37.5	3	30	
Edad*							
< 50	20	76.9	12	75	9	90	0.484
51-69	4	15.4	2	12.5	1	10	
70-79	1	3.8	1	6.25	—	—	
≥ 80	1	3.8	1	6.25	—	—	
Índice de masa corporal*							
< 18.5	1	3.8	1	6.25	—	—	0.032*
18.6-25.9	14	53.8	6	37.5	8	80	
26-29.9	8	30.8	6	37.5	2	20	
≥ 30	3	11.5	3	18.75	—	—	
Volumen de flujo espiratorio en el primer segundo (%)*							
> 80			10	62.5	4	40	0.67
50-79			5	31.25	6	60	
30-49			1	6.25	—	—	
< 30			—	—	—	—	
Bronquiectasias			16	100	10	100	
Número de lóbulos afectados*							
Ninguno	16	61.5%	16	100.0	—	—	-0.001*
1	3	11.5	—	—	3	30	
2	2	7.7	—	—	2	20	
3	4	15.4	—	—	4	40	
4	—	—	—	—	—	—	
5	1	3.8	—	—	1	10	
Tipo de bronquiectasia*							
Quísticas			—				-0.001*
Cilíndricas					4	40	
Varicosas					3	30	
Más de un tipo					3	30	
Agente aislado*							0.327
Pseudomonas aeruginosa	—				3	30	
Microbiota no patógena	24	92.3	16	94.1	8	88.88	
Otros microorganismos	2	7.6	1	5.8	1	11.11	

Continúa en la página siguiente...

...Continúa de la página anterior

Variable	Población total (n = 26)		Bronquiectasias				p < 0.05
	n	%	No		Sí		
	n	%	n	%	n	%	
Escala de disnea mMRC							
0	20	76.9	13	81.25	7	70	0.157
I	4	15.4	3	18.75	1	10	
II	1	3.8	—	—	1	10	
III	—	—	—	—	—	—	
IV	1	3.8	—	—	1	10	
Núm. exacerbaciones en el último año*							
0	15	57.7	11	68.75	4	40	0.098
1	7	26.9	4	25	3	30	
2	3	11.5	1	6.25	2	20	
3	1	3.8	—	—	1	10	
Hospitalizaciones en año previo*							
No	24	92.3	15	93.75	9	90	0.727
Sí	2	7.7	1	6.25	1	10	

*Chi cuadrado. mMRC = Escala modificada del Modified Medical Research Council

*Chi cuadrado. mMRC = Escala modificada del Modified Medical Research Council

($p \leq 0.001$) en IMC, cantidad de lóbulos afectados y tipo de bronquiectasias.

En el Cuadro 3 se muestra la clasificación de los pacientes adultos con IDCV portadores de bronquiectasias, agrupados de acuerdo con la severidad según el índice BSI: leve, moderada y severa.

Al evaluar a los pacientes con la escala de severidad de BSI, 60 % tenía severidad leve y 40 %, severidad moderada; ningún paciente presentó mayor gravedad. La diferencia más significativa al comparar los grados de severidad se obtuvo en los parámetros de FEV_1 ($p = 0.010$), hospitalización ($p = 0.015$) y en el número de lóbulos afectados ($p = 0.022$).

Discusión

La prevalencia de bronquiectasias en pacientes con IDCV varió de 17 a 90 %. Cunningham *et al.* reportaron una prevalencia de 21 %, menor a la encontrado en nuestro estudio, de 40 %.¹⁷

En relación con el tipo y número de lóbulos afectados, nuestros hallazgos son similares a los registrados por Hernández *et al.*

Al aplicar la escala de severidad de BSI, Minov *et al.* demostraron que aproximadamente 45 % de los pacientes tenía bronquiectasias leves, 37.8 % severidad moderada y 16 a 18 % forma grave. En nuestro estudio existieron diferencias en los grados de severidad en la población: se observó mayor número de pacientes con severidad moderada mediante la escala BSI y ningún paciente con severa. Una explicación hacia estos hallazgos fue que nuestra población cuenta con diagnóstico de IDCV que conlleva a mayor susceptibilidad de daño y aparición de bronquiectasias, colonización de *Pseudomonas aeruginosa* y disminución del FEV_1 .¹⁸

Se encontró que un FEV_1 en relación con el valor predicho, la presencia de hospitalizaciones y el mayor número de lóbulos afectados son factores asociados con el incremento de la severidad en estos pacientes.

Aun cuando se ha descrito la colonización de *Pseudomonas aeruginosa* como factor de peor pronóstico en pacientes con bronquiectasias, no fue un hallazgo en nuestra población probablemente debido a que de acuerdo con las guías del manejo de

Cuadro 3. Severidad de bronquiectasias por BSI en dos grupos de pacientes con inmunodeficiencia común variable

Variable	Leve-moderado	
	p	IC 95 %
Sexo*	0.143	
IMC (kg/m ²)**	0.447	-6.46-2.94
FEV ₁ %**	0.006*	6.96-34.79
FEF 25-75 %**	0.010*	7.03-46.38
Hospitalizaciones*	0.015*	—
Lóbulos afectados*	0.022*	—
Agente aislado*	0.671	—

*Chi cuadrado. **t de Student. IMC = índice de masa corporal, FEV₁ = volumen de flujo espiratorio en el primer segundo, FEF = flujo espiratorio forzado

pacientes con bronquiectasias se emplea profilaxis bacteriana.

Algunos autores proponen la utilización de otras escalas para determinar la severidad de bronquiectasias como FACED y E-FACED, sin embargo, el BSI es una escala más completa, ya que incluye parámetros como edad, índice de masa corporal, FEV₁, colonización por *Pseudomonas aeruginosa*, daño pulmonar, exacerbaciones y hospitalizaciones del paciente en el último año, lo cual permite considerar parámetros importantes para determinar el pronóstico en estos pacientes y con ello tomar decisiones terapéuticas que mejorarán la calidad de vida. Por ello, es una escala que debería aplicarse de forma sistemática para los pacientes con IDCv y bronquiectasias.^{6,18,19}

Conclusión

Existe poca información en el mundo que describa las alteraciones pulmonares y la severidad de las bronquiectasias en los pacientes con IDCv. La medición mediante escalas permite modificar parámetros específicos y con ello disminuir el grado de severidad. Actualmente se han propuesto otras escalas para severidad, sin embargo, existe poca experiencia al respecto y las directrices no se han establecido ¿Cuál es la escala con mayor utilidad para desenlaces en población adulta con IDCv portadora de bronquiectasias? Por ello consideramos que es importante realizar un estudio que compare las escalas para severidad de bronquiectasias, lo que podría modificar las decisiones clínicas y terapéuticas en estos pacientes.

Referencias

1. Fernández RD, Juri M, Paolini M, Malbran A. Inmunodeficiencia común variable epidemiología y manifestaciones clínicas en 69 pacientes. Medicina (Buenos Aires). 2013;73(4):315-323. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802013000400004
2. Saika B, Gupta S. Common variable immunodeficiency. Indian J Pediatr. 2016;83(4):338-334. DOI: 10.1007/s12098-016-2038-x
3. Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, Quinti I, Routes JM, Tang ML, et al. International Consensus Document (ICON): common variable immunodeficiency disorders. J Allergy Clin Immunol Pract. 2016;4(1):38-59. DOI: 10.1016/j.jaip.2015.07.025
4. Nonas S. Pulmonary manifestations of primary immunodeficiency disorders. Immunol Allergy Clin N Am. 2015;35(4):753-766.
5. Verma N, Grimbacher B, Hurts JR. Lung disease in primary antibody deficiency. Lancet Respir Med. 2015;3(8):651-660. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00202-7
6. Ellis CH, Cowman S, Fernandes M, Wilson R, Loebinger MR. Predicting mortality in bronchiectasis using bronchiectasis severity index and FACED score: a 19-year cohort study. Eur Respir J. 2016;47(2):482-489. DOI: 10.1183/13993003.01312-2015

7. Kumar-Panigrahi M. Common variable immunodeficiency disorder-an uncommon cause for bronchiectasis. *Lung India*. 2014;31(4):394-396. DOI: 10.4103/0970-2113.142138
8. Chalmers JD, Aliberti S, Blasi F. Management of bronchiectasis in adults. *Eur Respir J*. 2015;45(5):1446-1462. DOI: 10.1183/09031936.00119114
9. San-Roman J, Dovasio F, Kreindel T, Kucharczyk M. Bronquiectasias. *Arch Argent Pediatr*. 2006;104(4):357-377.
10. Vendrell M, De-Gracia J, Oliveira C, Martínez MA, Girón R, Máiz L, et al. Diagnosis and treatment of bronchiectasis. Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery. *Arch Bronconeumol*. 2008;44(11):629-640.
11. Galindo-Pacheco LV, Amaya-Mejía AS, O'Farrill-Romanillos PM, Del-Rivero-Hernández LG, Segura-Méndez NH. Calidad de vida en adultos con inmunodeficiencia común variable y bronquiectasias. *Rev Alerg Mex*. 2013;60:123-128.
12. Mogica MM, García LS, Silva VR, Montañó VB, Cruz MA. Neumopatías en pacientes con inmunodeficiencias primarias en tratamiento con gammaglobulina intravenosa. *Rev Alerg Mex*. 2007;54(1):14-19.
13. Hernández-Ojeda M, Vivas-Rosales IJ, Mendoza-Reyna LD, Múzquiz-Zermeño D, Maciel-Fierro AE, Segura-Méndez NH, et al. Tipo y localización de bronquiectasias en una cohorte de adultos con inmunodeficiencia común variable. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2017;55 Supl 4:S414-S418.
14. De La Rosa D, Martínez-García MA, Oliveira C, Girón R, Máiz L, Prados C. Annual direct medical costs of bronchiectasis treatment: impact of severity, exacerbations, chronic bronchial infection and COPD coexistence. *Chron Respir Dis*. 2016;pii:1479972316643698. DOI: 10.1177/1479972316643698
15. Chalmers JD, Goeminne P, Aliberti S, McDonnell MJ, Lonni S, Davidson J, et al. The bronchiectasis severity index, an international derivation and validation study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(5):576-584. DOI: 10.1164/rccm.201309-1575OC
16. Hampson FA, Chandra A, Screatton NJ, Condliffe A, Exley AR, Barbar JL, et al. Respiratory disease in common variable immunodeficiency and other primary immunodeficiency disorders. *Clinical Radiology*. 2012;67(6):587-595. DOI: 10.1016/j.crad.2011.10.028
17. Maglione PJ, Overbey JR, Radigan L, Bagiella E, Cunningham RC. Pulmonary radiologic findings in CIDV: Clinical and immunological correlations. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;113(4):452-459. DOI: 10.1016/j.anai.2014.04.024
18. Minov J, Karadzinka-Bislimovska J, Vasilevska K, et al. Assessment of the non-cystic fibrosis bronchiectasis severity: the FACED score vs the Bronchiectasis Severity Index. *Open Respir Med J*. 2015;9:46-51. DOI: 10.2174/1874306401509010046
19. Rosales-Mayor E, Polverino E, Raguer L, Alcaraz V, Gabarrus A, Ranzani O, et al. Comparison of two prognostic scores (BSI and FACED) in a Spanish cohort of adult patients with bronchiectasis and improvement of the FACED predictive capacity for exacerbations. *Plos One*. 2017;12(4):e0175171. DOI: 10.1371/journal.pone.0175171