

Valoración del impacto de las alteraciones en la voz sobre la calidad de vida, la depresión y la ansiedad en un grupo de pacientes diagnosticados de patología respiratoria crónica.

Autor: Rafael Alfonso Hurtado Ruzza

Tesis doctoral UDC / 2021

Directores:

Prof. Dr. Daniel López López

Prof. Dr. César Calvo Lobo

Programa de doctorado en Ciencias de la Salud (RD99/2011)





D. César Calvo Lobo, Profesor Axudante Doutor, pertencente ao Departamento de Enfermería da Universidad Complutense de Madrid, con docencia na Facultad de Enfermería, Fisioterapia y Podología e **D. Daniel López López**, Profesor Titular de Universidad, pertencente ao Departamento de Ciencias da Saúde da Universidade da Coruña, con docencia na Facultade de Enfermería e Podoloxía.

Fan Constar que o presente proxecto de doutoramento por compendios, titulado "Valoración del impacto de las alteraciones en la voz sobre la calidad de vida, la depresión y la ansiedad en un grupo de pacientes diagnosticados de patología respiratoria crónica", que presenta o alumno Rafael Alfonso Hurtado Ruzza para optar ao título de Doutor/a con Mención Internacional, foi elaborada baixo a nosa dirección no programa de doutoramento Ciencias da Saúde e reúne os requisitos de idoneidade e calidade científica necesarios para obter un informe FAVORABLE.

E para que así conste aos efectos da súa presentación, asinamos a presente certificación.

Os Directores da tese de doutoramento

Prof. Dr. César Calvo Lobo

Prof. Dr. Daniel López López

Esta tesis es un compendio de artículos de investigación que cumple los requisitos exigidos en el artículo 41 del reglamento de estudios de doctorado de la UDC.

Para ello, se siguen las indicaciones generales recogidas en el presente documento vinculadas a: 1) una introducción, en la cual se describe la justificación de manera razonada de la unidad y la coherencia temática y metodológica de la tesis, en línea con los objetivos que hace falta alcanzar, una discusión general que dote de coherencia y unidad a los diferentes trabajos, las conclusiones y la bibliografía común.

A continuación, aparecen las referencias de los artículos publicados en revistas indexadas en el *Journal Citations Report* (JCR), base de datos de reconocido prestigio internacional.

Estudio I: Self-perceived handicap associated with dysphonia and health related quality of life in asthma and COPD patients: a case-control study. Hurtado-Ruzza R, Iglesias ÓÁ, Becerro-de-Bengoa-Vallejo R, Calvo-Lobo C, San-Antolín M, Losa-Iglesias ME, Romero-Morales C, López-López D. *J Speech Lang Hear Res.* 2021 Feb 17;64(2): 433-443. doi: 10.1044/2020_JSLHR-20-00473. Epub ahead of print. PMID: 33465320.

[Q2; JCR Impact Factor is 2.297].

Estudio II: Asthma, much more than a respiratory disease: influence of depression and anxiety. Hurtado Ruzza, Rafael; Álvarez-Calderón Iglesias, Óscar; Dacal Quintas, Raquel; Becerro de Bengoa Vallejo, Ricardo; Calvo Lobo, César; San-Antolín, Marta; Losa Iglesias, Marta Elena; López López, Daniel. *Rev Assoc Med Bras.* Aceptado 24 de enero de 2021. Pendiente de publicación. doi:10.1590/1806-9282.67.04.20201066.

[Q4; JCR Impact Factor 1.209].

Estudio III: Self-reported depression and anxiety in COPD patients. A Case-Control study. Hurtado-Ruzza R, Iglesias ÓÁ, Becerro-de-Bengoa-Vallejo R, Calvo-Lobo C, San-Antolín M, Losa-Iglesias ME, Romero-Morales C, López-López D. *São Paulo Med J.* Aceptado 17 de junio de 2021. Pendiente de publicación. doi:10.1590/1516-3180.2021.0235.R1.17062021.

[Q4; JCR Impact Factor 1.044].

A mis padres, Rafael y María, gracias por todo vuestro amor y por dejar a mi alcance todas las herramientas necesarias para ser feliz.

AGRADECIMIENTOS

Para la elaboración de esta tesis he contado con la colaboración de muchas personas. Estos meses el concepto de trabajo de en equipo ha tomado un nuevo valor, uno muy superior; dejando muy claro que “Trabajar en equipo divide el trabajo y multiplica los resultados”.

En primer lugar, a mis directores de tesis, el Prof. Dr. Daniel López López, y Prof. Dr. César Calvo Lobo por guiarme y apoyarme en todo momento. Gracias por vuestra paciencia y dedicación todos estos meses.

En especial, me gustaría dar las gracias al Prof. Dr. Oscar Álvarez-Calderón Iglesias, quién me animó a iniciar esta aventura académica, y que de manera desinteresada ha invertido una gran cantidad de tiempo y esfuerzo en que el resultado de esta tesis sea el deseado.

Los coautores han formado parte fundamental en las distintas fases de elaboración de los artículos, Ricardo Becerro-de-Bengoa-Vallejo, Marta San-Antolín, Marta Elena Losa-Iglesias, Carlos Romero Morales y Raquel Dacal Quintas.

Por último, acordarme de mi familia, mis padres, quienes me brindaron todas las oportunidades para triunfar, y a quienes todo debo. Mis hermanos, a quienes quiero y admiro, cada uno especial a su manera. Y a mi esposa, cuyo amor me acompaña en cada paso que doy. Al igual que a mis hijos, M^a Victoria con su alegría, Adriana con su arte y Rafael David con su amor incondicional, ellos impulsan cada latido de mi corazón.

1. RESÚMEN

*“«El conocimiento no es una vasija que se llena, sino un fuego que se enciende».”, **Plutarco.***

RESUMEN

Introducción: El asma y EPOC son enfermedades de elevada prevalencia en la población general. Los objetivos de la tesis de compendios estaban vinculada a estudiar la asociación entre las alteraciones de la voz, calidad de vida relacionada con la salud (HRQL), y trastornos mentales frecuentes como la ansiedad y la depresión tiene la finalidad de fomentar la valoración integral del paciente más allá de su patología principal.

Métodos: Se realizaron 3 estudios de casos y controles. Se valoraron el *Voice Handicap Index* de 30 ítems (VHI); el *European Quality of Life (EQ) Questionnaire* y la escala visual analógica (EQ-VAS). Se realizó una valoración aerodinámica aplicada a la fonación. Adicionalmente, se aplicaron el *Beck's depression inventory* (BDI) y la ansiedad con el *State-trait anxiety inventory* (STAI).

Resultados: El VHI, BDI y STAI fue mayor en los grupos de asma y EPOC que en controles. El índice EQ y EQ-VAS fue más bajo en los grupos asma y EPOC que en controles.

Conclusiones: HRQL fue peor en EPOC que en pacientes con asma. Los valores de BDI, STAI estado y rasgo son significativamente más altos en pacientes asmáticos y EPOC que en controles sanos.

RESUMO

Introdución: A asma e a enfermidade pulmonar obstrutiva crónica EPOC son enfermidades de elevada prevalencia na poboación xeral. Os obxectivos da tese de compendios estaba vinculada a estudar a asociación entre as alteracións da voz, calidade de vida relacionada coa saúde (HRQL), e trastornos mentais frecuentes como a ansiedade e a depresión ten a finalidade de fomentar a valoración integral do paciente máis aló da súa patoloxía principal.

Métodos: Realizáronse 3 estudos de casos e controis. Valoráronse o Voice Hándicap Index de 30 ítems (VHI); o European Quality of Life (EQ) Questionnaire e a escala visual analóxica (EQ-VAS). Realizouse unha valoración aerodinámica aplicada á fonación. Adicionalmente, aplicáronse o Beck' s depression inventory (BDI) e a ansiedade co State- trait anxiety inventory (STAI).

Resultados: O VHI, BDI e STAI foi maior nos grupos de asma e EPOC que en controis. O índice EQ e EQ-VAS foi máis baixo nos grupos asma e EPOC que en controis.

Conclusións: HRQL foi peor en EPOC que en pacientes con asma. Os valores de BDI, STAI estado e trazo son significativamente máis altos en pacientes asmáticos e EPOC que en controis sans.

Abstract

Introduction: Asthma and COPD are highly prevalent diseases in the general population. The objectives of the compendium thesis were linked to studying the association between voice disorders, health-related quality of life (HRQL), and frequent mental disorders such as anxiety and depression has the purpose of promoting a comprehensive assessment of the patient beyond their main pathology.

Methods: Three case-control studies were conducted. We assessed the 30-item Voice Handicap Index (VHI); the European Quality of Life (EQ) Questionnaire and the visual analog scale (EQ – VAS). An aerodynamic assessment applied to phonation was carried out. Additionally, the Beck's depression inventory (BDI) and anxiety with the State-trait anxiety inventory (STAI) were applied.

Results: The VHI, BDI and STAI were higher in the asthma and COPD groups than in controls. The EQ and EQ-VAS index was lower in the asthma and COPD groups than in controls.

Conclusions: HRQL was worse in COPD than in patients with asthma. The BDI, STAI status and trait values are significantly higher in asthmatic and COPD patients than in healthy controls.

2. PRÓLOGO

*“El fracaso es una gran oportunidad para empezar otra vez con más inteligencia.” **Henry Ford.***

Prólogo

La presente tesis doctoral “Valoración del impacto de las alteraciones en la voz sobre la calidad de vida (QoL), la depresión y la ansiedad en un grupo de pacientes diagnosticados de patología respiratoria crónica”, condensa en un proyecto que hemos realizado con gran esfuerzo y dedicación, dando como resultado un trabajo de investigación que desarrolla de manera integral y analítica la afectación del asma y EPOC en distintos ámbitos, como la calidad de vida, alteraciones de la voz, ansiedad, y depresión.

Se ha plasmado en un único documento la relación entre tres temas que justifican su desarrollo. Primero, la calidad de vida relacionada con la salud, la ansiedad y depresión como indicadores generales de impacto sobre la salud. Segundo, la percepción de limitaciones debida a disfonía y alteraciones de los parámetros aerodinámicos de la fonación como indicadores de alteraciones específicas. Por último, el asma y EPOC, como población de estudio donde se integran los dos elementos previamente mencionados.

En este documento se detallará una primera parte en la que se desarrolla la introducción de los tres temas principales y que tiene por objetivo presentar posteriormente los objetivos e hipótesis que se plantearon para la elaboración de los tres estudios concurrentes en esta tesis doctoral.

Se ha analizado la relación entre las 2 principales enfermedades respiratorias, sobre varios aspectos relevantes como: la disfonía, la depresión, la ansiedad y en general la calidad de vida. Todo esto con la intención de que construir un concepto integral del paciente con asma o EPOC más allá de las manifestaciones pulmonares.

Ver el paciente con patología respiratoria crónica, “más allá de sus pulmones”, nos permitirá estar un paso más cerca de completar el “puzzle” de la valoración integral del paciente, siendo este el objetivo idílico de la medicina moderna; en donde se buscan constantemente fomentar la salud como un estado de completo bienestar físico, mental y social, y no sólo la ausencia de enfermedad.

3. ÍNDICE

“El comienzo de la sabiduría es el silencio.” Pitágoras

ÍNDICE

1. RESÚMEN	9
2. PRÓLOGO	17
3. ÍNDICE	21
4. LISTA DE ABREVIATURAS	26
5. LISTA DE TABLAS	31
6. INTRODUCCIÓN	34
6.1. La Voz	36
6.1.1. Definición.....	36
6.1.2. Histología de las cuerdas vocales.....	36
6.1.3. Anatomía laríngea	37
6.1.4. Fonación.....	37
6.1.5. Alteraciones de la voz.....	38
6.2. El asma	39
6.2.1. Definición.....	39
6.2.2. Prevalencia e impacto psicosocial.....	39
6.2.3. Diagnóstico	39
6.2.4. Relación entre asma y alteraciones de la voz.....	40
6.3. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica o EPOC	41
6.3.1. Definición.....	41
6.3.2. Prevalencia e impacto psicosocial.....	41
6.3.3. Diagnóstico	41
6.4. Calidad de la vida relacionada con la salud o HRQoL	42
6.4.1. Definición.....	42
6.4.2. Herramientas para la medición de HRQoL.....	43
7. JUSTIFICACIÓN	45
8. OBJETIVOS	50
8.1. Principales	52
8.2. Secundarios	52
9. HIPÓTESIS	54
9.1. Hipótesis generales del proyecto	56
9.2. Hipótesis específicas de los estudios del compendio	56
9.2.1. Estudio I	56
9.2.2. Estudio II.....	57
9.2.3. Estudio III	57
10. MATERIALES Y MÉTODOS	59
10.1. Diseño y consideraciones éticas	61
10.2. Cálculo del tamaño muestral	61
10.2.1. Estudio I.....	61
10.2.2. Estudios II y III	61
10.3. Participantes del proyecto	62
10.3.1. Participantes del Estudio I.....	62

10.3.2. Participantes del Estudio II y III	64
10.4. Reclutamiento de participantes y criterios de selección de la muestra	64
10.4.1. Estudio I	65
10.4.2. Estudio II y III	65
10.5. Variables descriptivas	65
10.5.1. Variables sociodemográficas	66
10.5.1.1. Género, edad, altura, peso, IMC y consumo de tabaco	66
10.5.2. Diagnóstico del asma o EPOC	66
10.5.3. Cuestionarios estandarizados	66
10.5.3.1. EUROQUOL y EQ-VAS (Estudio I)	66
10.5.3.2. Evaluación aerodinámica aplicada a la fonación (Estudio I)	67
10.5.3.3. Medición de la depresión y la ansiedad (Estudio II y III)	67
10.6. Análisis estadístico	69
10.6.1. Estudio I	69
10.6.2. Estudio II y Estudio III	70
11. RESULTADOS	72
11.1. Estudio I	74
11.2. Estudio II	82
11.3. Estudio III	82
12. DISCUSIÓN	86
12.1. Hallazgos principales	88
12.1.1 La voz y la calidad de vida en asma y EPOC (Estudio I)	88
12.1.2 Depresión y ansiedad en asma y EPOC (Estudios II y III)	90
12.1.2.1 Depresión y ansiedad en asma	90
12.1.2.1 Depresión y ansiedad en EPOC	91
12.2. Limitaciones	93
12.3. Estudios futuros	93
13. CONCLUSIONES	95
14. BIBLIOGRAFÍA	100
15. PRODUCCIÓN Y ACTIVIDAD CIENTÍFICA	114

4. LISTA DE ABREVIATURAS

*«Equipado con sus cinco sentidos, el hombre explora el universo que lo rodea y a sus aventuras las llama ciencia». **Edwin Powell Hubble***

Lista de Abreviaturas

BDI – Índice de depresión de Beck

CEIG – Comité de ética de la investigación de Galicia

EPOC – Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

EQ INDEX – Índice de EuroQol

EQ-VAS – Escala visual analógica del EuroQol

EUROQOL – Cuestionario Europeo de Calidad de vida

FEV₁ - El volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) que corresponde al volumen máximo de aire exhalado en el primer segundo de la FVC. Expresado en litros.

FVC - Capacidad Vital Forzada, que representa el volumen máximo de aire exhalado durante una espiración máxima que sigue a una inspiración máxima. Reflejada en litros.

GEMA – Guía española para el manejo del asma

GESEPOC – Guía española para el manejo del EPOC

GINASTHMA – Estrategia global para el manejo y prevención del asma

HRQoL – Calidad de vida relacionada con la salud

ICS – Corticoides inhalados

IMC – Índice de masa corporal

LABA – Beta adrenérgicos de acción larga

LAMA – Antagonistas muscarínicos de acción larga

MPT – Tiempo máximo de fonación

PEF - Flujo espiratorio máximo (PEF) obtenido de la parte de la curva flujo-volumen correspondiente a la espiración.

QoL – Calidad de vida

SABA – Beta adrenérgicos de acción corta

SAMA – Antagonistas muscarínicos de acción corta

STAI – Cuestionario *State-trait Anxiety Inventory*

STAI-S – Cuestionario *State-trait Anxiety Inventory* (Estado)

STAI-T – Cuestionario *State-trait Anxiety Inventory* (Rasgo)

STROBE – *Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology*

TC – Tomografía computarizada

VHI – *Voice handicap index* (cuestionario de handicap de la voz)

5. LISTA DE TABLAS

«La ciencia, muchacho, está hecha de errores, pero de errores útiles de cometer, pues poco a poco, conducen a la verdad». Julio Verne

Lista de Tablas

Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas de la población de la muestra....	64
Tabla 2. Comparación de VHI-30 entre los grupos de control, asma y EPOC.	75
Tabla 3. Diferencias post-hoc estadísticamente significativas ($p=0,013$) para puntuaciones de movilidad del EQ más altas en el grupo de EPOC con respecto al grupo del asma.	76
Tabla 4. Comparación del tiempo máximo de fonación entre los grupos de control, asma y EPOC.	77
Tabla 5. Análisis predictivo multivariante para hándicap autocompletado asociado con disfonía y mediciones de resultados de calidad de vida relacionadas con la salud.	78
Tabla 6. Análisis predictivo multivariado para la calidad de vida relacionada con la salud.	80
Tabla 7. Análisis predictivo multivariante para la evaluación aerodinámica aplicada a las mediciones de resultados de fonación.	81
Tabla 8. Puntuaciones de BDI, y STAI en la muestra.	82
Tabla 9. Características sociodemográficas de los pacientes EPOC.	83
Tabla 10. Diferencias en la puntuación de la depresión y ansiedad comparado con la clasificación de severidad de la EPOC.	84

6. INTRODUCCIÓN

«Después de todo, ¿qué es un científico entonces? Es un hombre curioso que mira a través del ojo de una cerradura, la cerradura de la naturaleza, tratando de saber qué es lo que sucede». **Jacques Yves Cousteau**

Introducción

6.1. La Voz

6.1.1. Definición

En un sentido amplio, nos referimos a la voz como el sonido que se produce para comunicar ideas, opiniones, etc. En sentido literal, la voz se refiere al sonido producido por la vibración de las cuerdas vocales. Aunque también existen “sonidos sordos” que son aquellos producidos sin la vibración de las cuerdas vocales, tales como fricativas, oclusivas o la voz susurrada (1). Desde el enfoque filosófico, según Platón la voz es definida como “un impacto del aire que llega por los oídos al alma”.

En todo caso, la voz representa una de las herramientas de comunicación más importantes para el ser humano. Para lograr su producción múltiples estructuras anatómicas con características histológicas específicas interactúan, siendo las cuerdas vocales las protagonistas en el fenómeno de la fonación.

6.1.2. Histología de las cuerdas vocales

Las cuerdas vocales desde el punto de vista histológico están compuestas por 5 capas: el epitelio escamoso, la lámina superficial, lámina intermedia, lámina profunda, y por último la muscular.

La capa de epitelio escamoso de la mucosa es muy delgada y entre otras cosas ayuda a dar forma a la cuerda vocal. En esta capa epitelial no hay glándulas mucosas, por lo que las secreciones seromucosas deben desplazarse desde las glándulas localizadas superior, inferior, anterior y posterior al borde de la cuerda vocal membranosa.

La capa superficial de la lámina propia está formada principalmente de fibras de tejido conectivo laxo. Clínicamente es denominado como espacio de Reinke. Esta capa tiene la concentración más baja de fibras elásticas y colágenas. Ofrece una baja resistencia a la vibración, constituyendo una capa particularmente importante para lograr su función fonatoria.

La capa intermedia de la lámina propia también formada por fibras elásticas y colágenas, pero con una densidad superior a la de la capa superficial de la lámina propia.

La capa profunda de la lámina propia está formada principalmente de fibras colágenas de alta densidad, lo que la convierte en una capa fibrosa y densa que junto con la capa intermedia forman el ligamento vocal (2).

6.1.3. Anatomía laríngea

El movimiento de las cuerdas vocales es el resultado de la actividad intrínseca de los músculos laríngeos. De manera adicional, la musculatura laríngea extrínseca juega un papel menor, sobre la forma y movimiento de las cuerdas vocales. El movimiento de cierre o aducción de las cuerdas vocales es debido a la acción de los músculos cricoaritenosoide lateral, tiroaritenosoide e interaritenosoide. La apertura o abducción glótica, ocurre por acción del músculo cricotiroido (2,3).

La inervación sensitiva y motora de la laringe la proporciona el nervio vago, a través de dos ramas, los nervios laríngeos superior y recurrente. El nervio laríngeo superior tiene a su vez dos ramas, una rama externa del nervio laríngeo superior, que proporciona inervación motora al músculo cricotiroido, mientras que la rama interna del nervio laríngeo superior proporciona inervación sensorial de la supraglotis y la glotis.

La inervación motora de los músculos laríngeos intrínsecos (tiroaritenosoide, cricoaritenosoide lateral, cricoaritenosoide posterior e interaritenosoide), al igual que la inervación sensitiva de la tráquea superior y la subglotis la proporcionan los nervios laríngeos recurrentes (2).

6.1.4. Fonación

En fonación, las cuerdas vocales actúan como un transductor que convierte la energía aerodinámica generada por el tórax, diafragma y musculatura abdominal en energía acústica que percibimos como voz.

Para una fonación normal, se necesita un adecuado soporte respiratorio, correcto cierre glótico, y una mucosa normal, además de un control de la longitud y tensión de la cuerda vocal. La vibración producida por las cuerdas vocales controla el flujo de aire que pasa a través de la glotis, y produce sonido, que se propaga a través del tracto vocal, en donde el movimiento de la lengua, labios, mandíbula, y el paladar permiten modular el sonido siendo amplificado o atenuado selectivamente a diferentes frecuencias (1,4).

El ciclo vibratorio de las cuerdas vocales tiene una apariencia visual de ondas que atraviesan la superficie mucosa de abajo arriba. En este movimiento vibratorio, la mucosa se ordena en una secuencia de movimientos medial de cierre y lateral de apertura a lo largo del borde libre de las cuerdas vocales, desde su parte inferior hasta su parte más alta. Este movimiento se denomina “onda mucosa” (5).

6.1.5. Alteraciones de la voz

Se estima que hasta el 30% de la población ha presentado en algún momento de su vida algún trastorno de la voz (6). Estas alteraciones pueden manifestarse en forma de disfonía, fatiga vocal, ronquera o incluso dolor relacionado con la fonación entre otros síntomas. Su aparición puede llegar a condicionar un descenso en la calidad de vida de quien los padece. De hecho, las alteraciones de la voz pueden llegar a condicionar un impacto negativo tanto en las relaciones sociales de una persona, como en su estado emocional y de salud, pudiendo compararse con diferentes patologías crónicas como son las alteraciones cardíacas o la EPOC (7). Diferentes estudios, destacan la alta prevalencia de disfonía en la población general, considerándola una causa frecuente de consulta en atención primaria. Además de ello, se ha encontrado relación entre las alteraciones vocales y una reducción de la calidad de vida de manera general, así como específica (calidad de vida relacionada con la salud). Asimismo, se ha podido relacionar la aparición de cambios en el estado de ánimo en los pacientes con alteraciones en la voz (8,9).

6.2. El asma

6.2.1. Definición

El asma es considerada una enfermedad común, crónica y heterogénea. Su patogenia incluye varios mediadores inflamatorios y celulares, y se caracteriza por una inflamación de la vía aérea. Se define por la historia de síntomas respiratorios tales como sibilancia, dificultad para respirar, presión torácica y tos, que puede variar a lo largo del tiempo en intensidad, y además presenta una limitación variable al flujo espiratorio, total o parcialmente reversible, bien de manera espontánea o gracias a la acción de medicación (10,11).

6.2.2. Prevalencia e impacto psicosocial

En 2017, la prevalencia mundial del asma estaba alrededor del 3,5% con una incidencia de 0,56% (12). El asma puede afectar el desarrollo de actividades diarias, al igual que la calidad de vida de los pacientes. Las personas con asma son más propensas a desarrollar trastornos emocionales, incluso cuando sus síntomas están controlados (13,14). La asociación existente entre el asma y la ansiedad o depresión ha sido descrito previamente (15). La depresión actúa como un factor independiente de comorbilidad en el asma (16–18). Según la literatura, hasta un 24,5% de los pacientes asmáticos estaban deprimidos, y un 44% tenía síntomas de ansiedad (19,20).

6.2.3. Diagnóstico

El diagnóstico clínico de asma se debe considerar ante síntomas y signos clínicos de sospecha: sibilancias (el más característico), disnea, tos y opresión torácica. Éstos son habitualmente variables, de predominio nocturno, y que pueden ser provocados por diferentes desencadenantes (infecciones víricas, alérgenos, humo del tabaco, ejercicio, emociones, etc.). El diagnóstico definitivo de asma se establece cuando adicionalmente a los síntomas clínicos de sospecha, una prueba de función pulmonar (preferiblemente la espirometría) demuestra de forma objetiva una alteración compatible (habitualmente una obstrucción variable de los flujos espiratorios) (11).

Para medir la evidencia de una limitación variable del flujo de aire espiratorio debemos definir los siguientes conceptos: la Capacidad Vital Forzada (FVC), que representa el

volumen máximo de aire exhalado durante una espiración máxima que sigue a una inspiración máxima reflejada en litros. El volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) que corresponde al volumen máximo de aire exhalado en el primer segundo de la FVC, expresado en litros. Y el flujo espiratorio máximo (PEF) obtenido de la parte de la curva flujo-volumen correspondiente a la espiración.

El asma, desde el punto de vista espirométrico se caracteriza por valores bajos de FEV₁, y el cociente FEV₁/FVC suele estar por debajo del límite inferior de lo normal. El cociente FEV₁/FVC normalmente es mayor de 0,75-0,80 en los adultos.

La variación de la función pulmonar es mayor que en las personas sanas, por ejemplo, el exceso de variabilidad se considera relevante si:

- El FEV₁ aumenta en >200ml y >12% del valor inicial después de inhalar un broncodilatador. Es lo que se denomina “reversibilidad con broncodilatador”.
- La variabilidad diurna media diaria del PEF >10%.
- El FEV₁ aumenta más de un 12% y en 200ml con respecto al valor de referencia después de 4 semanas de tratamiento antiinflamatorio.

Cuanto mayor sea la variación, o cuantas más veces se observa una variación excesiva, mayor seguridad se puede tener sobre el diagnóstico de asma. Aunque podría ser necesario repetir las pruebas durante los síntomas, a primera hora de la mañana o después de interrumpir el tratamiento con los medicamentos broncodilatadores. Podría no darse reversibilidad con broncodilatadores durante exacerbaciones severas o infecciones virales (10).

En cuanto a la clasificación del asma, la severidad del asma se evalúa de forma retrospectiva a partir del nivel de tratamiento requerido para controlar los síntomas y las exacerbaciones.

6.2.4. Relación entre asma y alteraciones de la voz

Se ha demostrado una mayor prevalencia de disfonía en pacientes asmáticos que en la población general. Este hallazgo se basa en que el pilar para el tratamiento del asma son los corticoides inhalados, siendo la disfonía uno de los efectos adversos más comunes derivados de su utilización, y que puede aparecer hasta en un 58% de los pacientes con

asma (21,22). Sin embargo, otros autores como Bumjung *et al*, concluyen que las alteraciones en la voz de los pacientes asmáticos no se relacionan necesariamente con los inhaladores, y plantea que la disfonía podría ser un síntoma propio de la presentación clínica del asma severa, como resultado de un inadecuado flujo de aire durante la espiración, y en consecuencia produciendo una vibración inadecuada de las cuerdas vocales (23,24).

6.3. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica o EPOC

6.3.1. Definición

Es una enfermedad respiratoria que se caracteriza por síntomas persistentes y limitación crónica al flujo aéreo, y cuya causa principal está asociada al tabaco. La disnea es la manifestación clínica de la limitación al flujo aéreo y, suele ser de instauración progresiva. Además, son frecuentes otros síntomas respiratorios como la tos crónica, con o sin expectoración. La EPOC presenta además episodios de agudización y múltiples comorbilidades (25).

6.3.2. Prevalencia e impacto psicosocial

La EPOC es actualmente la cuarta causa principal de muerte a nivel mundial (26). Ntritsos *et al*, en su metaanálisis reportaron una prevalencia de 9,23% en hombres y de 6,16% en mujeres. En personas mayores de 40 años, la prevalencia aumenta hasta 11,55% en hombres y un 7,47% en mujeres (27). Es una de las principales causas de morbilidad crónica y de mortalidad global. Además, constituye la octava causa de discapacidad, medida por discapacidad ajustada en años de vida (28).

La ansiedad y la depresión contribuyen sustancialmente a la carga de morbilidad relacionada con la EPOC, además de afectar notablemente la calidad de vida y reducir la adherencia al tratamiento (29).

6.3.3. Diagnóstico

El diagnóstico clínico de sospecha de EPOC debe considerarse en las personas adultas con exposición a factores de riesgo, especialmente el hábito tabáquico (con una exposición de al menos 10 paquetes/año) que además presenten tos crónica, con o sin

expectoración o disnea. Habitualmente, el inicio de sus síntomas ocurre a partir de los 35 años (25).

La espirometría no puede considerarse diagnóstica por sí sola, sino que debe utilizarse como prueba de confirmación ante la sospecha diagnóstica. En la espirometría la presencia de limitación crónica al flujo aéreo persistente (FEV1/capacidad vital forzada tras broncodilatación < 70%) en un paciente ≥ 35 años, fumador o exfumador con una historia tabáquica de al menos 10 paquetes-año orienta al diagnóstico de EPOC (25).

La tomografía computarizada de tórax (TC) permite evaluar los cambios patológicos en la estructura pulmonar asociados a la EPOC y separar los diversos fenotipos de la EPOC según la contribución de la enfermedad de la vía aérea o del enfisema. La gravedad de la disnea se correlaciona con la medida cuantitativa del enfisema y con el grosor de la vía aérea en la TC; la tos y las sibilancias, con el grosor de la vía aérea (30).

Así como también existe una asociación entre las vías aéreas engrosadas, con los síntomas de bronquitis crónica y mayor frecuencia de agudizaciones (31). La extensión del enfisema puede cuantificarse por TC y correlacionarse con la pérdida de función pulmonar y con una mayor mortalidad (32,33).

La TC es una herramienta muy útil en el diagnóstico de los pacientes con fenotipo agudizador, mostrando la presencia de bronquiectasias, su severidad y extensión (34).

La TC torácica es recomendable realizarla en pacientes con fenotipo enfisema si se plantea algún tipo de tratamiento quirúrgico y en pacientes con fenotipo agudizador, ya sea enfisematoso o bronquítico crónico (25).

6.4. Calidad de la vida relacionada con la salud o HRQoL

6.4.1. Definición

El concepto de calidad de vida se extiende más allá del estado de salud, valorando otras áreas y actividades de la vida. Según Hays *et al*, se define la HRQoL de manera resumida como “Lo bien que funciona una persona en su vida, y su bienestar percibido en los dominios físicos, mentales y sociales de la salud” (35).

La HRQoL evalúa la influencia subjetiva del estado de salud, los cuidados sanitarios, las actividades de prevención y promoción de la salud en la capacidad individual de lograr y

mantener un nivel de funcional que permita conseguir unos objetivos vitales y se refleje en un bienestar general. Las dimensiones fundamentales son: el funcionamiento físico, psicológico-cognitivo y social (35,36).

La “calidad de vida”, valora de manera integral todos los factores que influyen en la vida de una persona; mientras que la “calidad de vida relacionada con la salud” incluye solo aquellos factores que son parte de la salud de un individuo. Dicho de otra manera, los aspectos de la calidad de vida que no estén relacionados con la salud quedan excluidos, por ejemplo, aspectos económicos, o políticos (37).

6.4.2. Herramientas para la medición de HRQoL

La medición de la HRQoL generalmente se realiza a través de cuestionarios, estos contienen una amplia variedad de dimensiones de HRQoL, y han sido diseñados para ser aplicados a una gran diversidad de poblaciones, e incluyen un grupo predeterminado de dimensiones. Estas herramientas permiten hacer comparaciones del estado de salud entre personas con diferentes patologías y pueden utilizarse en casi todos los grupos, tanto de pacientes como en la población general. También pueden ser de gran utilidad cuando no existe una herramienta específica para una enfermedad, para disponer de una idea inicial del impacto de la misma en la HRQoL. Dado que su contenido en dimensiones es genérico, en ocasiones pueden no ser suficientemente sensibles a cambios clínicos significativos en dimensiones que sí estarían incluidas en las herramientas específicas de cada enfermedad (36).

Una de las herramientas más populares para la medición de la HRQoL es el EuroQol de 5 dimensiones (EQ-5D), que valora movilidad, actividades habituales, autocuidado, dolor o incomodidad, y ansiedad o depresión (38). Es una herramienta genérica que puede ser empleada en la población general y en pacientes con diferentes patologías. Ha sido validada para medir el estado de salud en pacientes EPOC, y se ha empleado para medir el impacto del asma sobre la HRQoL (39,40).

7. JUSTIFICACIÓN

“Lo que sabemos es una gota de agua; lo que ignoramos es un océano.” Isaac Newton

Justificación

En la actualidad existe un creciente interés en poder aportar una valoración integral de las patologías, que históricamente han sido encasilladas dentro de su característica clínica principal, dejando muchas veces como relleno otros problemas “menores”, pero que de manera global afectan también al individuo que la padece.

En este caso, se han abordado 2 grupos clínicos de enfermedades muy prevalentes (EPOC y asma) y a las que clásicamente se han descrito como patologías respiratorias crónicas, pero como se explica en esta tesis, afectan en distintos grados a la voz, la calidad de vida, y la salud mental de las personas que las padecen.

Hasta donde sabemos, aún no se ha descrito una correlación específica entre la discapacidad asociada a disfonía, la calidad de vida relacionada con la salud (HRQL), y los parámetros aerodinámicos fonatorios en la EPOC y el asma. Por lo que se llevó a cabo una revisión exhaustiva de la literatura y en la que se encontraron varios informes sobre la repercusión en la QoL o función pulmonar en pacientes con asma o EPOC. Sin embargo, hay muy pocos estudios que tengan en cuenta las alteraciones de la voz y las mediciones aerodinámicas aplicadas a la fonación, especialmente en pacientes con EPOC en el que son aún más escasos.

Además, después de analizar los resultados previamente publicados de alteraciones de la voz en pacientes con asma, se han encontrado resultados muy diferentes entre los autores. Hamdan *et al.* (2017) no reportaron ninguna diferencia significativa en la puntuación media de VHI en pacientes comparado contra controles (21); mientras que, Dogan *et al.* (2007) reportaron un incremento en la puntuación de VHI en el 40% de los pacientes asmáticos en comparación con los controles (41). En este contexto, consideramos que los resultados de este estudio podrían ayudar a aclarar la disparidad entre los resultados de estudios anteriores en asma e introducir un nuevo tema en la investigación de pacientes con EPOC.

Por otra parte, la valoración del estado psicológico, con énfasis en la ansiedad y la depresión, permite ampliar el espectro de la valoración integral, de las personas con EPOC y asma. Otra finalidad de este estudio es comparar la depresión y la ansiedad en pacientes diagnosticados con asma, EPOC y controles sanos.

Como resultado, se establecieron las preguntas de investigación de ¿Existe diferencia en los niveles de calidad de vida relacionada con la salud, la percepción de alteraciones de la voz en pacientes con asma y EPOC, comparándola con controles sanos? Por otro lado, ¿Existen diferencias en los valores aerodinámicos de la fonación entre los grupos? Y finalmente, ¿Existe diferencia entre los niveles de depresión y ansiedad en pacientes diagnosticados de EPOC y asma, comparado con controles sanos?

8. OBJETIVOS

*«Necesitamos especialmente de la imaginación en las ciencias. No todo es matemáticas y no todo es simple lógica, también se trata de un poco de belleza y poesía». **María Montessori***

Objetivos

8.1. Principales

- Determinar la calidad de vida relacionada con la salud en un grupo de pacientes asmáticos y EPOC comparándolo con controles sanos. (Estudio I)
- Determinar la percepción de alteraciones de la voz de pacientes asmáticos y EPOC comparándolo con controles sanos. (Estudio I)
- Determinar el grado de depresión y ansiedad (rasgo y estado) en un grupo de pacientes asmáticos comparándolo con controles sanos. (Estudio II)
- Determinar el grado de depresión y ansiedad (rasgo y estado) en un grupo de pacientes con EPOC comparándolo con controles sanos. (Estudio III)

8.2. Secundarios

- Evaluar las diferencias de las variables descriptivas sociodemográficas (edad, altura, peso, índice de masa corporal) entre los pacientes con asma, EPOC y controles sanos. (Estudio I, II y III).
- Determinar en pacientes con asma, EPOC y controles sanos:
 - Los parámetros aerodinámicos relacionados con la voz.
 - Las puntuaciones del VHI y HRQL.
 - La correlación entre el VHI, el tiempo máximo de fonación y la HRQL.
- Determinar en pacientes con asma, EPOC y controles sanos:
 - Los valores de BDI, STAI-S y STAI-T.
 - La correlación entre el BDI, STAI-S, STAI-T y la severidad del asma o EPOC.

9. HIPÓTESIS

“La religión es la cultura de la fe; la ciencia es la cultura de la duda”. Richard Feynman

Hipótesis

9.1. Hipótesis generales del proyecto

- Planteamos la hipótesis de que las personas con asma y EPOC demostrarían niveles más bajos de HRQL, VHI y una peor evaluación aerodinámica aplicada a la fonación en comparación con personas sanas.
- Planteamos la hipótesis de que las personas con asma demostrarían niveles más bajos de BDI y STAI en comparación con personas sanas.
- Planteamos la hipótesis de que las personas con EPOC demostrarían niveles más bajos de BDI y STAI en comparación con personas sanas.

9.2. Hipótesis específicas de los estudios del compendio

9.2.1. Estudio I

- Los pacientes asmáticos obtendrán peores parámetros aerodinámicos relacionados con la voz en comparación con controles sanos.
- Los pacientes EPOC obtendrán peores parámetros aerodinámicos relacionados con la voz en comparación con controles sanos.
- Los pacientes asmáticos obtendrán una puntuación más baja del VHI en comparación con controles sanos.
- Los pacientes EPOC obtendrán una puntuación más baja del VHI en comparación con controles sanos.
- Los pacientes asmáticos obtendrán una puntuación más baja de HRQL en comparación con controles sanos.
- Los pacientes EPOC obtendrán puntuación más baja de HRQL en comparación con controles sanos.
- Las personas con peor puntuación de VHI obtendrán peores valores aerodinámicos relacionados con la fonación.
- Las personas con menores tiempos máximos de fonación obtendrán peores valores de HRQL.

9.2.2. Estudio II

- Los pacientes asmáticos obtendrán peor puntuación de BDI en comparación con controles sanos.
- Los pacientes asmáticos obtendrán peor puntuación de STAI-S en comparación con controles sanos.
- Los pacientes asmáticos obtendrán peor puntuación de STAI-T en comparación con controles sanos.

9.2.3. Estudio III

- Los pacientes EPOC obtendrán peor puntuación de BDI en comparación con controles sanos.
- Los pacientes EPOC obtendrán peor puntuación de STAI-S en comparación con controles sanos.
- Los pacientes EPOC obtendrán peor puntuación de STAI-T en comparación con controles sanos.

10. MATERIALES Y MÉTODOS

«La ciencia no sabe de países, porque el conocimiento le pertenece a la humanidad y es la antorcha que ilumina al mundo. La ciencia es el alma de la prosperidad de las naciones y la fuente de todo progreso».

Louis Pasteur

Materiales y métodos

10.1. Diseño y consideraciones éticas

Se llevaron a cabo tres estudios de casos y controles, observacionales y descriptivos en pacientes asmáticos, EPOC y controles sanos. Todos los estudios se diseñaron y llevaron a cabo de acuerdo con los criterios y listas de verificación “STROBE” para estudios observacionales (*Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology*) (42).

Los tres estudios fueron aprobados previamente por el Comité de ética de la investigación de Galicia (CEIG) a fecha del 22 de octubre de 2019 y todos los sujetos fueron informados mediante un documento informativo previamente a la firma del consentimiento informado. Los tres estudios fueron ajustados siguiendo las normas éticas de experimentación con seres humanos recogidas en la Declaración de Helsinki (43).

10.2. Cálculo del tamaño muestral

10.2.1. Estudio I

El test F y el análisis de varianza (ANOVA) de una vía fueron empleados para el análisis estadístico de efectos fijos para determinar el cálculo de tamaño muestral, para lo que se ha utilizado el software of G*Power 3.1.9.2. Las pruebas estuvieron basadas en la puntuación total del VHI-30 obtenidos de un estudio piloto (n = 60 sujetos) con tres grupos (media), 20 pacientes con asma (5,10 puntos), 20 pacientes con EPOC (12,90 puntos), y 20 controles sanos (5,40 puntos), además de la desviación estándar (DS) de la muestra total de 12,13 puntos. Adicionalmente, se utilizaron un tamaño del efecto de 0,29, y un error α de 0,05, y una potencia (1 – error β) de 0,80 para el cálculo del tamaño muestral. Resultando en una muestra total de 114 participantes, con 38 sujetos en cada grupo, con la intención de lograr una potencia de 0,807. Finalmente, se incluyó una muestra de 150 sujetos, con 50 sujetos en cada grupo considerando una posibilidad de 30% de pérdida debido a cuestionarios incompletos o errores en la recolección de datos.

10.2.2. Estudios II y III

Con la finalidad de calcular el tamaño muestral con diferencias entre 2 grupos distintos, se aplicó el T test mediante el uso del software G*Power 3.1.9.2. Centrándonos en el BDI

como nuestra principal medida de resultados en el estudio preliminar (n=28 participantes) con 2 grupos (media + DS), 14 pacientes con asma ($9,28 \pm 6,16$ puntos) y 14 controles sanos ($4,92 \pm 3,64$ puntos). Además, las siguientes variables fueron usadas para el cálculo muestral con un tamaño de efecto de 0,86, y un error α de 0,01 y una potencia (1- error β) de 0,90.

Finalmente, los tamaños muestrales se ajustaron a 84 participantes, 42 en cada grupo, siendo necesario para alcanzar una potencia de 0,901. Un tamaño total de la muestra fue calculado de 98 participantes, 49 en cada grupo, tomando en consideración una posible pérdida de un 15% debida a errores en la recolección de datos o cuestionarios incompletos.

10.3. Participantes del proyecto

Un total de 153 participantes fueron reclutados en el proyecto de investigación a través de un método de muestreo consecutivo en el servicio de neumología del Complejo Hospitalario de Ourense (Ourense, España). Se establecieron dos grupos de casos de pacientes: (1) 51 pacientes con Asma y (2) 52 pacientes con EPOC. Todos los participantes en los dos grupos fueron diagnosticados y clasificados siguiendo la clasificación del Grupo Español para la Clasificación de Manejo del Asma (GEMA) y la Clasificación Española de la EPOC (GESEPOC) según lo descrito por Miravittles (2017) y Plaza (2015) (11,25). Los criterios de inclusión consistían en tres parámetros: (1) mayor de 18 años, (2) haber firmado el consentimiento informado y (3) falta de antecedentes de patología laríngea (Estudio I) o psiquiátrica (Estudios II y III). Para el grupo de control, se incluyeron 50 participantes sanos mayores de 18 años sin ninguna enfermedad respiratoria crónica, historia clínica conocida de patología laríngea (Estudio I) o psiquiátrica (estudios II y III), y que hubiese firmado el consentimiento informado.

10.3.1. Participantes del Estudio I

La población del estudio incluyó 153 participantes con 79 hombres y 74 mujeres ($p < 0,001$). Catorce participantes (9,2%) eran fumadores, 66 (43,1 %) ex fumadores, y 73 (47,7 %) no fumadores ($p < 0,001$).

El grupo de control fue formado por 50 participantes sanos con 32 mujeres y 18 hombres y una edad media de $42,84 \pm 15,69$ años. Siete pacientes eran fumadores activos. No estaban tomando ningún medicamento crónico.

En el grupo asma, 51 pacientes (32 mujeres y 19 hombres) con una edad media de $59,76 \pm 17,7$ años; cuatro eran fumadores activos. Los pacientes fueron tratados con esteroides inhalados (ICS), antileucotrienos, beta-agonista de acción corta (SABA), beta agonista de acción prolongada (LABA), antagonistas muscarínicos de acción corta (SAMA), y antagonistas muscarínicos de acción prolongada (LAMA). Los pacientes con asma persistente fueron tratados con agentes biológicos; trece recibieron Mepolizumab, 4 Omalizumab, y 2 Benralizumab.

En el grupo de EPOC, se incluyeron 52 pacientes (10 mujeres y 42 hombres) con una edad media de $70 \pm 10,46$ años. Sólo tres pacientes eran fumadores activos. Los pacientes fueron tratados con ICS, SABA, LABA, SAMA, LAMA y alfa 1 antitripsina.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) para todos los datos demográficos entre los grupos de control, asma, y EPOC. Estas diferencias se muestran en el Tabla 1.

Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas de la población de la muestra

	Muestra Media ± SD (rango) n 153	Control Media ± SD (rango) n 50	Asma Media ± SD (rango) n 51	EPOC Media ± SD (rango) n 52	<i>p -valor</i>
Edad (años)	57,71 ± 18,41 (18 - 95)	42,84 ± 15,69 (19 - 83)	59,76 ± 17,17 (18 - 95)	70,01 ± 10,46 (36 - 88)	< 0,001†
Peso (Kg)	74,11 ± 14,3 (43 - 120)	70,37 ± 13,9 (47 - 115)	74,76 ± 13,51 (43 - 109)	77,06 ± 14,87 (47 - 120)	0,041†
Altura (m)	1,66 ± 0,09 (1,45 - 1,90)	1,69 ± 0,92 (1,50 - 1,89)	1,63 ± 0,10 (1,45 - 1,90)	1,67 ± 0,07 (1,50 - 1,83)	0,005†
IMC (Kg/m ²)	26,62 ± 4,55 (17,59 - 45,78)	24,48 ± 3,42 (17,59 - 33,79)	28,09 ± 5,27 (18,13 - 45,78)	27,24 ± 4,03 (19,20 - 37,04)	<0,001†
Sexo (Mujer/Masculino)	74/79	32/18	32/19	10/42	< 0,001•

Abreviaturas: IMC, índice de masa corporal; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; SD: desviación estándar; $p < 0,05$ con un intervalo de confianza del 95% se consideró estadísticamente significativo. † Se utilizó la prueba DeKruskal-Wallis. •Se utilizó la prueba de Chi-cuadrado (X^2).

10.3.2. Participantes del Estudio II y III

La población estudio incluyó 101 participantes, 37 hombres y 64 mujeres. Once participantes (10,9%) eran fumadores, 21 (20,8%) ex fumadores y 69 (68,3%) no fumadores. El grupo control estaba conformado por 50 personas sanas, 64% mujeres y 36% hombres, con una media de edad de $42,84 \pm 15,69$. Este último grupo no estaba tomando ninguna medicación crónica. El grupo de asma estaba conformado por 51 pacientes, 62,7% mujeres y 37,3% hombres, con una media de edad de $59,76 \pm 17,7$.

10.4. Reclutamiento de participantes y criterios de selección de la muestra

Los participantes fueron reclutados a través de un método de muestreo consecutivo del departamento de neumología del Complejo Hospitalario de Ourense (Ourense, España). Se establecieron dos grupos de casos de pacientes: (1) Asma y (2) EPOC. A continuación, se exponen los criterios de selección de la muestra en los diferentes estudios así como los requisitos mínimos para poder participar en la investigación.

10.4.1. Estudio I

Para el estudio I se seleccionaron pacientes con asma y EPOC. Todos los participantes en los dos grupos fueron diagnosticados por un especialista en neumología y clasificados siguiendo la clasificación del Grupo Español para la Clasificación de Manejo del Asma (GEMA) y la Clasificación Española de la EPOC (GESEPOC) (11,25). Los criterios de inclusión consistían en tres parámetros: (1) mayor de 18 años, (2) haber firmado el consentimiento informado y (3) falta de antecedentes de patología laríngea. Para el grupo de control, se incluyeron participantes sanos mayores de 18 años sin ninguna enfermedad respiratoria crónica, historia clínica conocida de patología laríngea, y que hubiese firmado el consentimiento informado.

10.4.2. Estudio II y III

Para el estudio I se seleccionaron pacientes con asma y EPOC. Todos los participantes en los dos grupos fueron diagnosticados por un especialista en neumología y clasificados siguiendo la clasificación del Grupo Español para la Clasificación de Manejo del Asma (GEMA) y la Clasificación Española de la EPOC (GESEPOC) (11,25). Los criterios de inclusión consistían en tres parámetros: (1) mayor de 18 años, (2) haber firmado el consentimiento informado y (3) ausencia de antecedentes de patología psiquiátrica. Para el grupo de control, se incluyeron participantes sanos mayores de 18 años sin ninguna enfermedad respiratoria crónica, historia clínica conocida de patología psiquiátrica, y que hubiese firmado el consentimiento informado.

10.5. Variables descriptivas

Previamente a la fase de recogida de datos todos los participantes recibieron información previa a la firma del consentimiento informado mediante un documento escrito. Posteriormente se realizó una revisión de sus historiales clínicos y recolección de los detalles sociodemográficos (edad, altura, peso, IMC, hábito tabáquico, etc.). A continuación, se completaron herramientas de evaluación como el *Voice hándicap index* (VHI), y el cuestionario de calidad de vida relacionada con la salud (EuroQoL) y su escala visual analógica (EQ-VAS). Por último, se registraron los valores aerodinámicos asociados con la fonación (tiempo máximo de fonación), y se calculó el índice s/e.

10.5.1. Variables sociodemográficas

10.5.1.1. Género, edad, altura, peso, IMC y consumo de tabaco

Se recogió el género (hombre/mujer), la edad (años), la altura (cm), el peso (kg) y el IMC (kg/m^2) de acuerdo con el índice de Quetelet, y el hábito tabáquico (fumador, no fumador o exfumador) de todos los participantes (Estudio I, II y III)(44).

10.5.2. Diagnóstico del asma o EPOC

El diagnóstico de asma o EPOC, fue realizado por un médico especialista en neumología previamente a nuestra intervención. Para esto se siguieron los criterios clínicos y espirométricos de la clasificación del Grupo Español para la Clasificación de Manejo del Asma (GEMA) y la Clasificación Española de la EPOC (GESEPOC) (Estudio I, II, y III).

10.5.3. Cuestionarios estandarizados

10.5.3.1. EUROQUOL y EQ-VAS (Estudio I)

El EuroQoL/EQ es un cuestionario estandarizado para valorar la HRQL, que proporciona información aplicable a una amplia gama de condiciones de salud y tratamientos. Fue introducido en 1990 y está disponible en más de 160 versiones traducidas. Fue validado en español por Badia *et al.* en 1999 (45).

El EQ fue diseñado para ser contestado directamente por los encuestados. Consiste en un sistema descriptivo (índice EQ) y la escala analógica visual EQ (EQ-VAS). Elegimos la versión EQ-5D-3L que consta de cinco dimensiones: (1) movilidad, (2) autocuidado, (3) actividades habituales, (4) dolor/incomodidad, y (5) ansiedad/depresión. Cada dimensión consta de tres opciones con valores de 1, 2, o 3 en los que 3 es el peor estado para cada opción. Al tener en cuenta el resultado de cada dominio, se podría calcular el índice de EQ (EQ-INDEX). En los que resultados varían de 0 (peor QoL) a 1 (mejor QoL). Por ejemplo, en la dimensión movilidad, las tres opciones eran "No tengo ningún problema en caminar", "Tengo algunos problemas para caminar", o "Estoy encamado".

El EQ-VAS registra la salud auto valorada del encuestado en una escala visual-analógica (VAS) vertical en la que los puntos finales están etiquetados como "Mejor estado de salud imaginable" (100) y "Peor estado de salud imaginable" (0). Esta información puede utilizarse como una medida cuantitativa del estado de salud, según lo juzguen los encuestados individuales.

10.5.3.2. Evaluación aerodinámica aplicada a la fonación (Estudio I)

Tiempo máximo de fonación

MPT es el tiempo medido en segundos que un sujeto es capaz de sostener la fonación de una consonante (/s/) o una vocal (/e/) con una sola inspiración. Proporciona información sobre la función respiratoria, la eficiencia glótica y el control laríngeo. Los valores normales de MPT para los hombres están entre 14,7 y 25,9 seg. En las mujeres, estos valores oscilan entre 13,5 y 21,3 seg (46).

Cociente fonorespiratorio clínico o relación s/e

En España, se utiliza la relación s/e, en su lugar de el "s/z ratio" descrita por Eckel & Boone, (1981), debido a la dificultad que algunos pacientes tienen al pronunciar el /z/ y reemplazarlo por una vocal /a/ o /e/ como describió Gamboa *et al.*, 1995 (47,48).

En este estudio, calculamos una relación s/e, es decir, comparamos el tiempo máximo de sostener un fricativo sin voz /s/ con el tiempo máximo de sostener una vocal /e/. Para la relación s/e, se estableció el valor anormal cuando esto era superior a 1,3 (5). Para medir y registrar este valor, utilizamos la aplicación Ratio S/Z Versión 3.01 para IOS diseñada por Andreu Sauca.

10.5.3.3. Medición de la depresión y la ansiedad (Estudio II y III)

Depresión:

Hemos empleado el *Beck's depression inventory* (BDI), que es una herramienta utilizada a nivel mundial para la valoración de la severidad de la depresión. Fue validada al idioma español, con un Cronbach's $\alpha = 0,87$ y una alta validez diagnóstica (ROC=0,91) en la población general (49).

Es un cuestionario que consta de 21 grupos de frases, puntuada en una escala de (0-3). Los resultados totales varían entre 0 y 63 puntos. Las puntuaciones mayores sugieren un incremento en la severidad de la depresión. Por ejemplo, el primer grupo de frases dice: “No me siento triste” (0 puntos), “Me siento triste” (1 punto), “Estoy triste todo el tiempo y no puedo cambiar como me siento” (2 puntos), “Soy tan infeliz que no puedo soportarlo” (3 puntos)

Las puntuaciones totales, entre 0-13 indica normalidad o mínimos signos de depresión; 14-19 depresión leve; 20-28 depresión moderada; 29-63 depresión severa (50).

Estado y Rasgo de ansiedad:

El *State-Trait Anxiety Inventory* (STAI) es una escala empleada para la valoración del estado y rasgo de ansiedad en investigación y práctica clínica. Este cuestionario consta de 40 frases acerca de los sentimientos de los participantes y se divide a su vez en dos partes. La primera, se instruye a los voluntarios para que indiquen la intensidad de sus sentimientos de ansiedad en un determinado momento (estado de ansiedad), con una escala de 20 ítems. La segunda parte, los voluntarios describen como se sienten generalmente (rasgo de ansiedad) reflejando la frecuencia de sus síntomas de ansiedad, una vez más en una escala de 20 ítems. Ambas partes, utilizan una escala con 4 puntuaciones, que varía desde 1 (casi nunca) hasta 4 (frecuentemente) (51).

Los ítems en el STAI-S y STAI-T, pueden puntuar positivamente (por ejemplo, en el ítem 13 del STAI-T “me siento seguro”). Pero también hay ítems que puntúan negativamente (por ejemplo, en el ítem 17 del STAI-S “estoy preocupado”). El resultado final es obtenido utilizando un factor de corrección. Las puntuaciones más altas sugieren niveles más altos de ansiedad. Hemos empleado la versión española del STAI, y la puntuación final fue convertida en un dígito (0-80) tal como ha descrito Buela-Casal, con la intención de tener resultados uniformes con la versión original del STAI (52,53). Esta prueba tiene una buena consistencia interna, con un Cronbach $\alpha = 0,92$ para el estado de ansiedad (IC95%: 0,91-0,93) y un Cronbach $\alpha = 0,91$ para el rasgo de ansiedad (IC95%: 0,90-0,92) y unos coeficientes de fiabilidad test-retest en su desarrollo original desde 0,31 a 0,86 (51,54).

10.6. Análisis estadístico

10.6.1. Estudio I

Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el software SPSS 24.0v (IBM Windows; Armonk-NY: IBM Corp.) con un error de α de 0,05 y un intervalo de confianza (CI) del 95%.

Para los datos cuantitativos, se utilizó la prueba Kolmogorov–Smirnov para evaluar la normalidad. Todos los datos se presentaron como media \pm DS y rango (mínimo-máximo). Todos los datos mostraban una distribución no paramétrica. Las diferencias entre grupos se analizaron utilizando la prueba Kruskal–Wallis. Además, las diferencias post-hoc se ajustaron con la corrección de Bonferroni. Para los datos categóricos, se utilizaron frecuencias para describir estos datos y sus diferencias entre grupos se analizaron mediante la prueba Chi-cuadrado.

Por último, los análisis predictivos multivariante para todas las mediciones de resultados, incluidas las puntuaciones de VHI, HRQL y índice s/e, se llevaron a cabo a través de una regresión lineal múltiple con el fin de predecir el efecto de las variables fijas en ellas. Las variables fijas, en cambio, incluían grupos de estudio, datos descriptivos y las otras mediciones de resultados. Los análisis de regresión lineal se realizaron utilizando el método de selección escalonada, incluidos los coeficientes R^2 , para determinar el ajuste de calidad. Los grupos de estudio, incluidos el control, el asma y la EPOC, además de los datos descriptivos, como el sexo, la edad, la altura, el peso y el IMC, y las demás mediciones de resultados se incluyeron como variables independientes. Todos los dominios y las puntuaciones totales de las mediciones de resultados para el VHI, HRQL y la evaluación aerodinámica aplicada a las variables de fonación se incluyeron como variables dependientes. Por último, los parámetros preestablecidos para la probabilidad de entrada y salida de F fueron $P_{in}=0,05$ y $P_{out}=0,10$.

10.6.2. Estudio II y Estudio III

El análisis estadístico se realizó utilizando la versión SPSS 24.0 (IBM - Windows; Armonk - NY: IBM Corp) contemplando un error α de 0,01 con un intervalo de confianza (IC) del 99%.

Para los datos cuantitativos, se aplicó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para determinar la distribución de normalidad. Todos los datos se describieron mediante la media \pm DS y el rango (valores mínimo-máximo). Con respecto a los datos paramétricos (Kolmogorov-Smirnov $P \geq 0,05$), las diferencias entre grupos se compararon mediante las pruebas t de Student para muestras independientes, y para los datos no paramétricos (Kolmogorov-Smirnov $P < 0,05$), se compararon las diferencias entre grupos por las pruebas U de Mann-Whitney para muestras independientes.

Para los datos categóricos, se utilizaron frecuencias para describir estos valores de datos y las diferencias categóricas entre grupos se analizaron mediante las pruebas exactas de Fisher para la variable dicotómica de edad y la prueba de Chi-cuadrado (χ^2) para las categorías de depresión variable politómica para mostrar esta distribución.

11. RESULTADOS

“En ciencia, si sabes lo que estás haciendo, no deberías estar haciéndolo.” Richard Wesley Hamming

11.1. Estudio I

Resultados

La población del estudio incluyó 153 participantes con 79 hombres y 74 mujeres ($p < 0,001$). Se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) para todos los datos demográficos entre los grupos de control, asma, y EPOC. Estas diferencias se muestran en la Tabla 1.

Comparación de VHI-30 entre asma, EPOC y grupos de control

Se encontraron diferencias significativas entre los grupos ($p < 0,001$) para los dominios físicos, emocionales y puntuación total del VHI-30. Se encontraron diferencias estadísticas post-hoc ($p < 0,005$) para puntuaciones más altas de VHI-30 en los grupos de asma y EPOC con respecto al grupo de control para el dominio físico del VHI. Se encontraron puntuaciones totales mayores de VHI-30 en el grupo asma con respecto al grupo de control para el dominio emocional. Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos ($p > 0,005$) para el dominio funcional VHI-30. Estas diferencias se muestran en el Tabla 2.

Tabla 2. Comparación de VHI-30 entre los grupos de control, asma y EPOC.

	Muestra Media ± SD (rango) n 153	Grupo de control Media ± SD (rango) n 50	Asma Media ± SD (rango) n 51	EPOC Media ± SD (rango) n 52	p - valor†	Post - hoc p
VHI-30 Funcional	3,35 ± 4,87 (0 - 22)	2,32 ± 3,71 (0 - 18)	4 ± 5,49 (0 - 21)	3,71 ± 5,13 (0 - 22)	0,176	a- > 0,05 b- 0,05 c- 0,05
VHI-30 Físico	3,34 ± 5,19 (0 - 26)	1,18 ± 2,99 (0 - 17)	5,80 ± 6,95 (0 - 26)	3,01 ± 3,68 (0 - 15)	< 0,001	a- < 0,001 b- 0,001 c- 0,461
VHI-30 Emocional	0,89 ± 2,87 (0 - 20)	0,22 ± 1,03 (0 - 7)	2 ± 4,51 (0 - 20)	0,46 ± 1,32 (0 - 6)	0,008	a- 0,009 b- 0,077 c- 1,000
VHI-30 Total	7,59 ± 11,17 (0 - 57)	3,72 ± 6,78 (0 - 42)	11,80 ± 15,18 (0 - 57)	7,19 ± 8,31 (0 - 33)	< 0,001	a- 0,001 b- 0,017 c- 0,653

Abreviaturas: EPOC, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; SD: desviación estándar; VHI-30: índice de hándicap de voz de 30 ítems; p<0,05 con un intervalo de confianza del 95% se consideró estadísticamente significativo (**Negrita**). † Se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis. •Las comparaciones post-hoc se llevaron a cabo por la corrección de Bonferroni.

Comparación de EQ entre asma, EPOC y grupos de control

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos (p<0,001) para todos los dominios de EQ, EQ Index, y EQ VAS. Encontramos diferencias post-hoc estadísticamente significativas (p < 0,005) para puntuaciones de EQ más altas en todos los dominios de asma y EPOC en comparación con el grupo de control, pero puntuaciones más bajas de EQ y VAS en los grupos de asma y EPOC con respecto a los controles. Además, se observaron diferencias post-hoc estadísticamente significativas (p=0,013) para puntuaciones de movilidad del EQ más altas en el grupo de EPOC con respecto al grupo del asma. Estas diferencias se muestran en el Tabla 3.

Tabla 3. Diferencias post-hoc estadísticamente significativas ($p=0,013$) para puntuaciones de movilidad del EQ más altas en el grupo de EPOC con respecto al grupo del asma.

	Muestra Media \pm SD (rango) n 153	Grupo de control Media \pm SD (rango) n 50	Asma Media \pm SD (rango) n 51	EPOC Media \pm SD (rango) n 52	p - valor [†]	Post-hoc p a- Control vs Asma b- Control vs COPD c- Asma vs EPOC
MOVILIDAD EQ-5D	1,43 \pm 0,49 (1 - 2)	1,06 \pm 0,23 (1 - 2)	1,47 \pm 0,50 (1 - 2)	1,75 \pm 0,43 (1 - 2)	< 0,001	a- < 0,001 b- < 0,001 c- 0,013
EQ-5D Autocuidado	1,19 \pm 0,47 (1 - 3)	1	1,25 \pm 0,56 (1 - 3)	1,32 \pm 0,55 (1 - 3)	< 0,001	a- 0,021 b- <0,001 c- 0,721
EQ-5D Actividades habituales	1,31 \pm 0,50 (1 - 3)	1	1,37 \pm 0,48 (1 - 2)	1,55 \pm 0,60 (1 - 3)	< 0,001	a- <0,001 b- <0,001 c- 0,350
EQ-5D Dolor/incomodidad	1,56 \pm 0,60 (1 - 3)	1,18 \pm 0,38 (1 - 2)	1,82 \pm 0,68 (1 - 3)	1,69 \pm 0,50 (1 - 3)	< 0,001	a- <0,001 b- <0,001 c- 1,000
EQ-5D Ansiedad/depresión	1,42 \pm 0,58 (1 - 3)	1,20 \pm 0,40 (1 - 2)	1,52 \pm 0,61 (1 - 3)	1,53 \pm 0,64 (1 - 3)	0,004	a- 0,013 b- 0,013 c- 1,000
EQ-5D Index	0,739 \pm 0,23 (0,12 - 1)	0,928 \pm 0,111 (0,70 - 1)	0,668 \pm 0,24 (0,17 - 1)	0,627 \pm 0,19 (0,12 - 1)	< 0,001	a- <0,001 b- <0,001 c- 0,421
EQ-5D VAS	66,25 \pm 22,38 (10 - 100)	83,4 \pm 13,6 (50 - 100)	57,4 \pm 21,43 (10 - 100)	58,36 \pm 20,88 (10 - 100)	<0,001	a- < 0,001 c- < 0,001 d- 1,000

Abreviaturas: EPOC, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; EQ-5D, EuroQol – 5 Cuestionario Dimensiones; SD: desviación estándar; VAS, Escala Analógica Visual; $p < 0,05$ con un intervalo de confianza del 95% se consideró estadísticamente significativo (Negrita). [†] Se utilizó la prueba Kruskal-Wallis. • Las comparaciones post-hoc se llevaron a cabo por la corrección de Bonferroni.

Comparación del tiempo máximo de fonación entre asma, EPOC y grupos de control

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos ($p < 0,001$) para MPT "s" y "e" que muestran diferencias estadísticas post hoc ($p < 0,001$) para un menor tiempo de fonación de los grupos de asma y EPOC con respecto al grupo de control. Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos ($p > 0,05$) para el índice MPT. Estas diferencias se muestran en el Tabla 4.

Tabla 4. Comparación del tiempo máximo de fonación entre los grupos de control, asma y EPOC.

	Muestra Media ± SD (rango) n 153	Grupo de control Media ± SD (rango) n 50	Asma Media ± SD (rango) n 51	EPOC Media ± SD (rango) n 52	p - valor†	Post-hoc p a- Control vs Asma b- Control vs EPOC c- Asma vs EPOC
Tiempo máximo de fonación "s"	13,49 ± 5,49 (2,60 - 35)	15,92 ± 4,29 (10 - 28)	12,33 ± 5,75 (2,60 - 27)	12,27 ± 5,56 (5 - 35)	<0,001	a- < 0,001 b- < 0,001 c- 1,000
Tiempo máximo de fonación "e"	13,78 ± 5,69 (0,84 - 32)	15,91 ± 4,56 (9 - 30)	12,45 ± 5,81 (0,84 - 32)	13,03 ± 6,06 (4 - 30)	<0,001	a- 0,001 b- 0,004 c- 1,000
Máximo índice de tiempo de fonación s/e	1,04 ± 0,38 (0,14 - 3,88)	1,01 ± 0,13 (0,62 - 1,43)	1,11 ± 0,55 (0,14 - 3,88)	1,01 ± 0,34 (0,30 - 2,25)	0,807	a- >0,05 b- > 0,05 c- > 0,05

Abreviaturas: EPOC, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; SD: desviación estándar; $p < 0,05$ con un intervalo de confianza del 95% se consideró estadísticamente significativo (**Negrita**). † Se utilizó la prueba Kruskal-Wallis. •Las comparaciones post-hoc se llevaron a cabo por la corrección de Bonferroni.

Análisis predictivos multivariantes

En primer lugar, los análisis de regresión multivariante para el VHI se mostraron en la Tabla 5. El modelo de predicción para el dominio funcional VHI-30 mostró un coeficiente R^2 de 0,225 basado en el EQ-5D índice ($\beta = -8,824$), el peso ($\beta = -0,062$), EQ-5D VAS ($\beta = -0,062$), edad ($\beta = -0,060$), y EQ-5D ansiedad/depresión ($\beta = -1,521$). El modelo de predicción para el dominio físico del VHI-30 mostró un coeficiente R^2 de 0,172 basado en el EQ-5D VAS ($\beta = -0,097$) y el sexo ($\beta = +1,731$). El modelo de predicción para el dominio de movimiento VHI-30 mostró un coeficiente de R^2 de 0,087 basado en el índice EQ-5D ($\beta = -3,634$). El modelo de predicción para el total de puntuaciones VHI-30 mostró un coeficiente R^2 de 0,258 basado en el EQ-5D VAS ($\beta = -0,181$), peso ($\beta = -0,138$), EQ-5D índice ($\beta = -14,563$) y la edad ($\beta = -0,147$). Por lo tanto, el resto de las variables independientes se excluyeron de estos tres modelos de predicción.

Tabla 5. Análisis predictivo multivariante para hándicap autocompletado asociado con disfonía y mediciones de resultados de calidad de vida relacionadas con la salud.

Parámetro	Modelo (β)	R ² cambio	Modelo R ²
VHI-30 Funcional	24,192 -8,824 * índice EQ-5D -0,062 * Peso -0,062 * EQ-5D VAS -0,060 * Edad -1,521 * EQ-5D Ansiedad/depresión	0,117† 0,028† 0,032† 0,027† 0,021†	0,225
VHI-30 Físico	7,178 -0,097 * EQ-5D VAS +1,731 * Sexo	0,145† 0,027†	0,172
VHI-30 Emocional	3,583 -3,634 * índice EQ-5D	0,087†	0,087
VHI-30 Total	49,018 -0,181 * EQ-5D VAS -0,138 * Peso -14,563 * índice EQ-5D -0,147 * Edad	0,156† 0,035† 0,029† 0,039†	0,258

Abreviaturas: EQ-5D, EuroQol – 5 Dimensiones cuestionario; VAS, Escala Analógica Visual; VHI-30, 30 elementos índice de hándicap de voz.

*Multiplicar: Sexo (masculino 1; femenino 2).

† se mostró el valor $p < 0,05$ para un intervalo de confianza del 95%.

• p -valor $< 0,01$ para un intervalo de confianza del 95%.

En segundo lugar, los análisis de regresión multivariante para la HRQL se muestran en la Tabla 6. El modelo de predicción para el dominio de movilidad EQ-5D mostró un coeficiente R² de 0,400 basado en el grupo ($\beta = +0,221$), la edad ($\beta = +0,008$) y el VHI-30 apartado físico ($\beta = +0,014$). El modelo de predicción para EQ-5D autocuidado mostró un coeficiente R² de 0,287 basado en la edad ($\beta = +0,005$), VHI-30 apartado funcional ($\beta = +0,037$), el tiempo máximo de fonación "e" ($\beta = -0,019$), VHI-30 físico ($\beta = -0,019$), y el IMC ($\beta = -0,017$). El modelo de predicción para el dominio EQ-5D dolor/incomodidad mostró un coeficiente R² de 0,220 basado en la edad ($\beta = +0,012$) y VHI-30 físico ($\beta = +0,033$). El modelo de predicción EQ-5D dominio ansiedad/depresión mostró un coeficiente R² de 0,090 basado en el grupo ($\beta = +0,164$) y VHI-30 emocional ($\beta = +0,037$). El modelo de predicción para el dominio EQ-5D index mostró un coeficiente R² de 0,484 en función de la edad ($\beta = -0,004$), VHI-30 total ($\beta = -0,006$), grupo ($\beta = -0,090$), IMC ($\beta = -0,008$) y sexo ($\beta = -0,062$). Por último, el modelo de

predicción para el dominio EQ-5D VAS mostró un coeficiente R² de 0,451 en función de la edad ($\beta = -0,351$), VHI-30 total ($\beta = -0,706$), el IMC ($\beta = -1,083$), y el grupo ($\beta = -4,993$). Por lo tanto, el resto de las variables independientes se excluyeron de estos tres modelos de predicción.

Tabla 6. Análisis predictivo multivariado para la calidad de vida relacionada con la salud.

Parámetro	Modelo (β)	R ² cambio	Modelo R ²
MOVILIDAD EQ-5D	0,446 +0,221 * Grupo +0,008 * Edad +0,014 * VHI-30 Físico	0,233 [†] 0,057 [†] 0,021 [†]	0,400
EQ-5D Autocuidado	0,624 +0,005 * Edad +0,037 * VHI-30 funcional -0,019 * Tiempo máximo de fonación "e" -0,019 * VHI-30 Físico +0,017 * IMC	0,106 [†] 0,080 [†] 0,052 [†] 0,025 [†] 0,023 [†]	0,287
EQ-5D Actividades habituales	0,704 +0,258 * Grupo +0,012 * VHI-30 Total	0,203 [†] 0,067 [†]	0,270
EQ-5D Dolor/incomodidad	0,779 +0,012 * Edad +0,033 * VHI-30 Físico	0,141 [†] 0,078 [†]	0,220
EQ-5D Ansiedad/depresión	1,061 +0,164 * Grupo +0,037 * VHI-30 Emocional	0,056 [†] 0,034 [†]	0,090
EQ-5D Índice	1,505 -0,004 * Edad -0,006 * VHI-30 Total -0,090 * Grupo -0,008 * IMC -0,062 * Sexo	0,284 [†] 0,114 [†] 0,048 [†] 0,023 [†] 0,015 [†]	0,484
EQ-5D VAS	130,770 -0,351 * Edad -0,706 * VHI-30 Total -1,083 * IMC -4,993 * Grupo	0,256 [†] 0,131 [†] 0,043 [†] 0,021 [†]	0,451

Abreviaturas: EQ-5D, EuroQol – 5 Dimensiones cuestionario; VAS, Escala Analógica Visual; VHI-30, 30 elementos índice de hándicap de voz.

*Multiplicar: Grupo (control 1; asma 2; EPOC 3); Sexo (masculino 1; femenino 2).

[†] se mostró el valor $p < 0,05$ para un intervalo de confianza del 95%.

• p -valor $< 0,01$ para un intervalo de confianza del 95%.

Por último, los análisis de regresión multivariante para la evaluación aerodinámica aplicada a la fonación las mediciones de resultados se muestran en la Tabla 7. El modelo de predicción para el tiempo máximo de fonación, "s", mostró un coeficiente R² de 0,159 en función de la edad ($\beta = -0,081$) y el EQ-5D ($\beta = -2,495$). El modelo de predicción para el dominio físico VHI-30 mostró un coeficiente R² de 0,172 basado en el EQ-5D VAS ($\beta = -0,097$) y el sexo ($\beta = +1,731$). El modelo de predicción para el tiempo máximo de fonación, "e", mostró un coeficiente R² de 0,103 basado en el Auto cuidado ($\beta = -3,852$). El modelo de predicción para el índice MPT s/e no mostró ningún modelo de predicción válido. Por lo tanto, el resto de variables independientes se excluyeron de estos tres modelos de predicción.

Tabla 7. Análisis predictivo multivariante para la evaluación aerodinámica aplicada a las mediciones de resultados de fonación.

Parámetro	Modelo (β)	R ² cambio	Modelo R ²
Tiempo máximo de fonación "s"	21,161 -0,081 * Edad -2,495 * EQ-5D Autocuidado	0,117‡ 0,041‡	0,159
Tiempo máximo de fonación "e"	18,391 -3,852 * EQ-5D Autocuidado	0,103‡	0,103
Máximo índice de tiempo de fonación s/e	----	---	---

Abreviaturas: EQ-5D: EuroQol – 5 Dimensions cuestionario;
 ‡p-valor < 0,01 para un intervalo de confianza del 95%.

11.2. Estudio II

La población estudio incluyó 101 participantes, 37 hombres y 64 mujeres. Las puntuaciones de STAI-S y STAI-T fueron más altas en los sujetos con asma en comparación con los controles sanos, con una diferencia estadísticamente significativa de ($P < 0,001$). Además, el test de Chi cuadrado (χ^2) demostró diferencias estadísticamente significativas ($P = 0,002$) en cuanto a una mayor presencia de depresión sus distintos grados de severidad en sujetos con asma en comparación con los controles sanos.

Tabla 8. Puntuaciones de BDI, y STAI en la muestra.

	BDI	DS	STAI S	DS	STAI T	DS
ASMA	10,22	7,3	42,61	11,5	43,14	10,89
CONTROL	5,2	6,56	34,88	9,25	34,62	9,19

11.3. Estudio III

La población a estudio incluyó 102 participantes, 60 hombres y 42 mujeres. Diez participantes (9,80%) eran fumadores, 50 (49,01%) exfumadores y 42 no fumadores. El grupo de EPOC, estaba formado por 52 pacientes, 10 mujeres y 42 hombres, con una media de edad de $70 \pm 10,46$. Tres pacientes eran fumadores activos, y 45 exfumadores. Los pacientes recibían tratamiento con corticoides inhalados, SABA (Beta agonista de acción corta), LABA (Beta agonista de acción larga), SAMA (Antagonista muscarínico de acción corta), LAMA (Antagonista muscarínico de acción larga) y alfa 1 antitripsina. El grupo control estaba comprendido por 50 participantes sanos, 64% mujeres y 36% hombres, con una media etaria de $42,84 \pm 15,69$. Ninguno de los controles tomaba medicación crónica. Las características sociodemográficas de los pacientes EPOC se muestran en la Tabla 9.

Tabla 9. Características sociodemográficas de los pacientes EPOC

	Muestra Media ± DE (rango) n=102	Control Media ± DE (rango) n=50	COPD Media ± DE (rango) n=52	P-valor
Edad (años)	56,70 ± 19,4007 (19-88)	42,84 ± 15,69 (19-83)	70,02 ± 10,47 (36-88)	0,000 †
Peso (Kg)	72,59 ± 13,83 (43-115)	70,37 ± 13,9 (47-115)	77,06 ± 14,87 (47,5-120)	0,017 †
Altura (m)	1,68 ± 0,083 (1,50 - 1,89)	1,69 ± 0,92 (1,50-1,89)	1,68 ± 0,74 (1,50-1,83)	0,740 †
IMC (Kg/m ²)	25,89 ± 3,98 (17,59- 37,04)	24,48 ± 3,42 (17,59-33,79)	27,25 ± 4,04 (19,20-37,04)	0,000 †
Sexo (Mujer/Hombre)	42/60	32/18	10/42	0,000 ‡
Tabaco (No/Si/Exfumador)	42/10/50	38/7/5	4/3/45	0,000 **

Abreviaturas: IMC, índice de masa corporal; DE: desviación estándar; $P < 0,05$ con un 95% de intervalo de confianza para ser considerado estadísticamente significativo. † Indica que fue utilizado el test de U de Mann-Whitney. ‡ Indica que se utilizó el test exacto de Fisher. ** Indica que se utilizó el test de Chi-cuadrado (χ^2).

Se incluyeron 52 pacientes con EPOC, y 50 controles sanos en este estudio. Las puntuaciones del BDI fueron más alto en los sujetos con EPOC ($10,23 \pm 6,26$) en comparación con el grupo control ($5,2 \pm 6,56$). La puntuación del STAI-S ($p < 0,001$) fue más alta en el grupo de EPOC ($41,85 \pm 12,55$) en comparación con controles sanos ($34,88 \pm 9,25$). La puntuación del STAI-T ($p < 0,001$) fue más alta en el grupo de EPOC ($41,42 \pm 10,01$) en comparación con controles sanos ($34,62 \pm 9,19$). Según lo que se muestra en la tabla 2.

En el grupo de casos, encontramos 36 pacientes con puntuaciones dentro del rango de 0-13 que indicaría mínimos signos de depresión; diez pacientes entre 14-19 que indica depresión leve; seis pacientes en el rango de 20-28 puntos sugestivo de depresión moderada; ninguno en el rango de 29-63 puntos que indicaría depresión severa (50). En el grupo control, encontramos 47 sujetos dentro del rango de 0-13 (signos mínimos de depresión); un paciente en el rango de 14-19 puntos (depresión leve); un paciente en el rango de 20-28 puntos (depresión moderada); y un paciente en el rango de 29-63 puntos (depresión severa).

Según su severidad, la EPOC puede clasificarse en 3 subgrupos: EPOC leve: con una puntuación de BDI de $11,15 \pm 6,78$; una puntuación de STAI-S de $44,15 \pm 12,63$ y STAI-T de $42,92 \pm 11,27$. EPOC moderado: BDI de $7,38 \pm 5,12$; STAI-S de $38,31 \pm 11,63$ y STAI-T de $38,63 \pm 8,72$. Y EPOC severa: BDI de $11,70 \pm 6,60$; STAI-S de $43 \pm 12,21$ y STAI-T de $42,52 \pm 10,14$. Como se muestra en la tabla 10.

Tabla 10. Diferencias en la puntuación de la depresión y ansiedad comparado con la clasificación de severidad de la EPOC.

	EPOC leve	EPOC moderado	EPOC severo	Valor de p
	Media \pm DE (rango) n=13	Media \pm DE (rango) n=16	Media \pm DE (rango) n=23	
BDI Score	11,15 \pm 6,78 (1-21)	7,38 \pm 5,12 (0-21)	11,70 \pm 6,60 (2-24)	0,00 †
STAI - S	44,15 \pm 12,63 (20-68)	38,31 \pm 11,63 (20-60)	43 \pm 12,21 (24-66)	0,00 †
STAI - T	42,92 \pm 11,27 (24-59)	38,63 \pm 8,72 (26-54)	42,52 \pm 10,14 (22-61)	0,00 †

Abreviaturas: BDI, *Beck Depression Inventory*; DE: desviación estandar; STAI-S, *State Anxiety Inventory*; STAI-T, *Trait Anxiety Inventory*; $p < 0,05$ con 95% de intervalo de confianza para considerarse estadísticamente significativo. † Se ha empleado el test de U de Mann-Whitney. *Se utilizó el test de T de Student para variables independientes.

12. DISCUSIÓN

“Hay ciertas cosas que nunca se aprenden, de pronto aparecen sin saber por qué”. Pau Donés

Discusión

12.1. Hallazgos principales

12.1.1 La voz y la calidad de vida en asma y EPOC (Estudio I)

La disfonía puede conducir a una disminución de QoL, (55) y aunque los cambios de voz no son un síntoma directo de la EPOC y/o asma, muchos de estos pacientes experimentan disfonía debido a causas multifactoriales (23). Hasta donde sabemos, este es el primer estudio que ha examinado el VHI y HRQL en un subconjunto de pacientes con asma y EPOC. De hecho, los análisis de predicción multivariante mostraron cómo VHI podía predecir HRQL (Tabla 6) y cómo HRQL podía predecir el VHI (Tabla 5). Concretamente, los modelos de predicción para dominios VHI-30 más altos y puntuaciones totales fueron moderadamente predichos por puntuaciones más bajas de índice EQ-5D, VAS y dominio de ansiedad / depresión, peso y edad, así como sexo femenino. Los modelos de predicción de las puntuaciones de los dominios HRQL se predijeron moderadamente por la presencia de asma y EPOC, sexo femenino, IMC, edad, así como dominios VHI-30 y puntuaciones totales, IMC y tiempo máximo de fonación "e".

En cuanto a la evaluación a la discapacidad asociada a la disfonía, utilizamos el VHI, una herramienta validada para medir los efectos psicosociales de los trastornos de la voz. La aplicación general del VHI evalúa el juicio de un paciente sobre el impacto relativo de su trastorno de la voz en las actividades diarias (56).

En nuestro estudio, encontramos peores puntuaciones en VHI en pacientes con asma y EPOC en comparación con los controles. Se describieron diferentes factores con el objetivo de tratar de explicar las alteraciones de la voz en pacientes con asma y EPOC, por ejemplo, el uso de medicamentos crónicos inhalados que pueden dañar la laringe (57). Este hallazgo se ha atribuido a la infección fúngica, miastenia inducida por esteroides de la laringe (58) o incluso xerostomía. Además, los efectos del tabaquismo a largo plazo o la exposición profesional pueden contribuir a cambios en la calidad de la voz y la variación del tono. Infecciones del tracto respiratorio superior, también están relacionados con alteraciones de voz (59). Aunque nuestros resultados mostraron diferencias y peores resultados en ambos grupos de casos, que no presentan claramente datos clínicamente relevantes, dado que las puntuaciones obtenidas en ambos grupos pueden ser consideradas dentro del "rango fisiológico" (60) Se encontró que los valores

de VHI reportados anteriormente para la patología laríngea benigna eran significativamente más altos que los obtenidos en nuestro estudio (61).

Elegimos el cuestionario EQ-5D-3L, que es un instrumento estandarizado para describir y evaluar HRQL. EQ está ahora en uso generalizado en muchos países y se ha aplicado en muchos entornos diferentes (62). Encontramos que HRQL en pacientes con asma y EPOC era inferior en comparación con el grupo de control, un hallazgo que apoya los datos publicados previamente por Alonso *et al.* (2004). Este estudio informó que las puntuaciones de las personas con enfermedades crónicas son generalmente más bajas (peores) que en personas sanas (63). Los resultados del índice EQ encontrados en el grupo de control son coherentes con los valores de referencia publicados anteriormente para la población española (64) Tanto el EQ index como la escala EQ-VAS mostraron una disminución de HRQL (valores bajos) en pacientes con asma y EPOC, un hallazgo que es consistente con los datos reportados previamente (65,66). Nuestros resultados sitúan a los pacientes con asma y EPOC por debajo del percentil 25 de los valores de referencia para las personas sanas en España (67). Los pacientes con EPOC mostraron peores valores de puntuación de movilidad de EQ (más altos) en comparación con los pacientes con asma. Este hecho podría explicarse por el hecho de que los pacientes con EPOC sufren con frecuencia de otras comorbilidades, como cardiopatía isquémica, diabetes, lesiones musculares esqueléticas, caquexia, osteoporosis, depresión, ansiedad y pánico, como resultado de su deterioro físico y aislamiento social (68–70). En su revisión, Joshi *et al.* (2012) informaron que la EPOC causa enfermedades físicas incapacitantes y angustia psicológica similar a las de tener cáncer (71).

El mecanismo de la válvula y la interacción del flujo de aire pulmonar son la base del tiempo de fonación sostenido. Si el cierre glótico es insuficiente, se producen "fugas de aire", lo que conduce a una disminución en la duración del tiempo de fonación que un sujeto puede lograr con una sola inspiración. Según Cobeta (5), en los casos en que el sistema respiratorio se ve afectado y la laringe es normal, debe ocurrir una reducción similar en el tiempo de aire expirado sin fonación (t_s) que con la fonación (t_e), lo que produciría un valor de índice s/e de alrededor de 1. La evaluación aerodinámica aplicada a la fonación en pacientes con asma y EPOC, incluidas las variaciones del índice MPT y s/e , no mostró diferencias significativas en comparación con los controles de nuestra muestra.

Aunque los resultados del presente estudio no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes de asma y EPOC y los controles sanos en los parámetros de VHI y fonación, los resultados del análisis de regresión mostraron relaciones significativas entre VHI y HRQL.

Por lo tanto, los pacientes con asma y EPOC deberían evaluarse integralmente y no limitarse a la valoración respiratoria. La inclusión de dos cuestionarios para ser completados por el paciente, sin la necesidad de pruebas invasivas, ni dispositivos caros, o personal capacitado para medir la acústica de voz, se puede lograr en cualquier consulta médica o sala de espera. Este proceso debería ser tomado en consideración por los médicos tratantes.

12.1.2 Depresión y ansiedad en asma y EPOC (Estudios II y III)

12.1.2.1 Depresión y ansiedad en asma

Las alteraciones psicológicas son muy comunes en el asma y tienen un impacto significativo en la calidad de vida, incluso en aquellos asmáticos cuyos síntomas están bajo un control clínico adecuado; y a su vez pueden empeorar su morbilidad (13,72,73).

Hemos encontrado una puntuación más elevada del STAI-S y STAI-T, en pacientes con asma comparado con personas sanas, consistente con los datos previamente publicados (74,75). También encontramos mayores puntuaciones en el BDI en pacientes con asma comparado con controles y una correlación directa entre la severidad de los síntomas depresivos y la severidad del asma. El mecanismo exacto de asociación entre asma y ansiedad/depresión aún no se ha conseguido explicar completamente. En cuanto a ansiedad y asma, incluso cuando los síntomas del asma están controlados, estos pacientes pueden experimentar un estrés continuo, pues tienen presente el riesgo de posibles exacerbaciones, el miedo a presentar una crisis y una función pulmonar reducida. Es posible que el estrés psicológico crónico pueda causar un estado pro-inflamatorio y asociarse con un incremento de superóxido, citoquinas y producción leucocitaria (76). Según *Veres*, las neuroquinas y la sustancia P (subproductos pulmonares neurogénicos inflamatorios del asma) tienen una acción directa sobre el sistema nervioso central, induciendo estados de estrés (77).

En cuanto a depresión y asma, como posible mecanismo fisiopatológico, *Marini* describió que el estado pro inflamatorio presente en ciertos fenotipos asmáticos es similar al estado pro inflamatorio inducido por citoquinas como resultado del uso de corticoides. Los corticoides presentan una conocida asociación con síntomas depresivos (78). También, una respuesta alterada del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal, presente en casos de depresión mayor, ha sido descrito en asma como resultado de corticoides inhalados (79,80). Por otro lado, hay cada vez más evidencia de que una alteración de los mecanismos reguladores de la inflamación es parcialmente responsable en el desarrollo de la ansiedad y la depresión en los pacientes con asma (81).

La existencia de una correlación entre la prevalencia del asma y síntomas psicopatológicos, aunado al bajo porcentaje de diagnóstico clínico de trastornos mentales en la población de asmáticos, sugiere que sería razonable utilizar herramientas de screening para trastornos psicológicos en pacientes asmáticos (82).

12.1.2.1 Depresión y ansiedad en EPOC

La ansiedad y la depresión son frecuentes en la EPOC. Aunque son trastornos psiquiátricos distintos, con frecuencia se manifiestan simultáneamente y se han correlacionado con las manifestaciones de síntomas somáticos (83).

La relación entre la EPOC y depresión parece ser bidireccional, puesto que la depresión ha sido descrita como consecuencia de la EPOC y también como causa de una elevada morbimortalidad. Además, la EPOC aumenta el riesgo de desarrollar depresión (84). La depresión o ansiedad incrementa el riesgo de exacerbaciones de EPOC y mortalidad. En todo caso, el mecanismo exacto que describe la relación entre EPOC, depresión y ansiedad aún no ha sido identificado.

En el estudio III, hemos encontrado unas mayores puntuaciones de ansiedad en pacientes EPOC comparado con controles sanos, consistente con lo descrito en publicaciones anteriores (85). *Bailey et al.*, describió el llamado “ciclo disnea/ansiedad/disnea” y explicó como las personas con EPOC, cuando presentan disnea, se vuelven ansiosos. Esta ansiedad causa más disnea, entrando en un círculo vicioso de constante aumento de ansiedad y disnea. Un aumento de la disnea, causará una alteración emocional, y/o conllevará a la búsqueda de ayuda; siendo la más habitual la visita a urgencias hospitalaria con posible ingreso (85).

La puntuación del STAI-T en pacientes EPOC fue más alta en comparación con la de controles sanos, y este hecho podría deberse al carácter progresivo e irreversible de la EPOC, hecho conocido por quienes la padecen. La patología pulmonar limita la actividad diaria de muchos de estos pacientes, e incluso algunos se ven forzados a cambiar de profesión o jubilarse prematuramente. Además, sus relaciones sociales se ven afectadas negativamente (86). La asociación entre ansiedad y EPOC, parece poder ser explicada por algunos factores de confusión, tales como hábito tabáquico, y la dependencia nicotínica (87).

En cuanto a la depresión, en nuestro estudio hemos encontrado puntuaciones más elevadas en el BDI en comparación con participantes sanos. Esto es consistente con lo publicado por Schneider *et al.* (88) que reportaron que las personas con EPOC al igual que las personas con otras enfermedades crónicas, presentan una mayor prevalencia de depresión que la población general.

Al igual que otras personas con enfermedades crónicas, los pacientes con EPOC tienen una mayor prevalencia de depresión que la población general. Además, existe un mayor riesgo relativo de desarrollar depresión en pacientes con EPOC severo.

Aunque las puntuaciones de BDI, STAI-S and STAI-T son más altas en el grupo de casos, no hemos encontrado una correlación directa entre la severidad de la EPOC y las puntuaciones de los 3 cuestionarios. Como se muestra en la Tabla 10.

Goodwing *et al.* reportaron que la relación entre EPOC y los trastornos depresivos podría atribuirse a factores de confusión como el hábito tabáquico y/o la dependencia a la nicotina (87).

Podría haber otra posible explicación en la teoría neurobiológica. Esta contempla que la depresión está asociada con la activación de algunos aspectos de la inmunidad celular, resultando en una hipersecreción de citoquinas proinflamatorias y la hiperactividad del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (89).

El trastorno en el equilibrio inflamatorio podría encajar como una hipótesis plausible que explicaría hasta un 50% de los pacientes con depresión no respondan a los tratamientos convencionales. Los niveles de citoquinas pro inflamatorias en el cerebro pueden causar

un desequilibrio a nivel de los neurotransmisores, neuroinflamación y neurodegeneración (89).

Reconocer la posibilidad de un trastorno psicológico en pacientes con EPOC es muy importante, de cara a establecer un adecuado tratamiento en caso de ser necesario. La ansiedad y depresión no tratada, tiene consecuencias negativas en los pacientes y sus cuidadores, y podría suponer un aumento en la demanda de atención médica (29).

Tanto la depresión como la EPOC están asociadas a una peor calidad de vida, mayor deterioro funcional y mortalidad, especialmente en los pacientes con depresión (25).

La asociación bidireccional y el impacto pronóstico adverso de EPOC, depresión y ansiedad debería tomarse en cuenta por el personal sanitario (84). Existen buenos resultados con tratamientos tales como: rehabilitación pulmonar, abandono del hábito tabáquico, terapia psicológica y el uso de medicación con la finalidad de reducir los síntomas depresivos en pacientes con EPOC (29).

12.2. Limitaciones

El diseño del estudio tiene varias limitaciones. Deberá tomarse en cuenta que hemos empleado un método de reclutamiento de participantes mediante un muestreo consecutivo. Además, aunque hemos logrado obtener resultados con significación estadística, el uso de una muestra mayor y con casos-contróles emparejados podrían aportar unos resultados de mayor confianza.

12.3. Estudios futuros

La inclusión de valoraciones clínicas, como hallazgos laringoscópicos, el análisis perceptual y acústico de la voz podrían ser correlacionados en futuros estudios. Además, se podría estudiar el papel de la medicación de estos grupos pacientes sobre los resultados obtenidos en el presente estudio.

13. CONCLUSIONES

“Una vez terminado el juego el rey y el peón vuelven a la misma caja.” Proverbio italiano

Conclusiones

La valoración de las personas con patologías respiratorias crónicas, más allá de sus problemas pulmonares permitirá progresivamente lograr su valoración integral, en esta tesis se ha llegado a las siguientes conclusiones:

- Las personas del grupo de casos (asma o EPOC) presentaron una peor calidad de vida relacionada con la salud, en comparación con controles sanos. Siendo a su vez peor en el grupo EPOC, que en el grupo de asma. (Estudio I)
- En el grupo de casos también se encontró una mayor percepción de discapacidad asociada a disfonía, en comparación con controles sanos. (Estudio I)
- Entre los múltiples modelos de regresión lineal, el VHI puede predecir la HRQL, así como la HRQL puede predecir el VHI. Además, la presencia de asma y EPOC puede predecir los dominios de movilidad, ansiedad/depresión, así como el EQ índice y EQ VAS. (Estudio I)
- Los pacientes asmáticos mostraron mayores puntuaciones de depresión, estado de ansiedad, y rasgo de ansiedad que los controles. (Estudio II)
- Los pacientes con EPOC mostraron mayores puntuaciones de depresión, estado de ansiedad, y rasgo de ansiedad que los controles. (Estudio III)

Conclusions

The assessment of people with chronic respiratory diseases, beyond their lung problems will progressively allow a comprehensive view, in this thesis the following conclusions have been reached:

- People in the case group (asthma or COPD) had a worse health-related quality of life, compared to healthy controls. Being worse in the COPD group than in the asthma group. (Study I)
- In the cases group, a greater perception of disability associated with dysphonia was also found, compared to healthy controls. (Study I)
- Among multiple linear regression models, VHI can predict HRQL, just as HRQL can predict VHI. Furthermore, the presence of asthma and COPD can predict the mobility, anxiety / depression domains, as well as the index EQ and VAS EQ. (Study I)
- Asthmatic patients showed higher scores for depression, anxiety state, and anxiety trait than controls. (Study II)
- COPD patients showed higher depression, anxiety state, and anxiety trait scores than controls. (Study III)

14. BIBLIOGRAFÍA

“Dos conceptos aparentemente distintos pueden representar distintos aspectos de la verdad”, Louis de Broglie

Bibliografía

1. Zhang Z. Mechanics of human voice production and control. *J Acoust Soc Am* [Internet]. 2016;140(4):2614–35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1121/1.4964509>
2. Noordzij JP, Ossoff RH. Anatomy and Physiology of the Larynx. *Otolaryngol Clin North Am* [Internet]. 2006 Feb;39(1):1–10. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0030666505001428>
3. Sanders I, Han Y, Wang J, Biller H. Muscle spindles are concentrated in the superior vocalis subcompartment of the human thyroarytenoid muscle. *J Voice* [Internet]. 1998 Jan;12(1):7–16. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0892199798800702>
4. Titze IR. Human Speech: A Restricted Use of the Mammalian Larynx. *J Voice* [Internet]. 2017;31(2):135–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvoice.2016.06.003>
5. Cobeta INCI. *Patología de la Voz* [Internet]. 1st ed. Patología de la Voz. Barcelona (España); 2014. 391–404 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/9783527674183.index>
6. Roy N, Merrill RM, Gray SD, Smith EM. Voice Disorders in the General Population: Prevalence, Risk Factors, and Occupational Impact. *Laryngoscope* [Internet]. 2005 Nov;115(11):1988–95. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1097/01.mlg.0000179174.32345.41>
7. Cohen SM, Dupont WD, Courey MS. Quality-of-Life Impact of Non-Neoplastic Voice Disorders: A Meta-Analysis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* [Internet]. 2006 Feb;115(2):128–34. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/000348940611500209>
8. Cohen SM. Self-reported impact of dysphonia in a primary care population: An epidemiological study. *Laryngoscope* [Internet]. 2010 Sep 9;120(10):2022–32. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/lary.21058>
9. Marmor S, Horvath KJ, Lim KO, Misono S. Voice problems and depression among adults in the United States. *Laryngoscope* [Internet]. 2016 Aug;126(8):1859–64. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/lary.25819>

10. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020. Available from: www.ginasthma.org.
11. Plaza Moral V. GEMA4.0. Guía española para el manejo del asma. Arch Bronconeumol [Internet]. 2015;51(Supl 1):2–54. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S030028961532812X>
12. Mattiuzzi C, Lippi G. Worldwide asthma epidemiology: insights from the Global Health Data Exchange database. Int Forum Allergy Rhinol [Internet]. 2020;10(1):75–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31645084>
13. Geraldo José Cunha Â, Zbonik Mendes A, Dias Wanderley de Carvalho F, Aparecida Ribeiro de Paula M, Gonçalves Brasil T. The impact of asthma on quality of life and anxiety: a pilot study. J Asthma [Internet]. 2019;56(6):680–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/02770903.2018.1486854>
14. Ainsworth B, Greenwell K, Stuart B, Raftery J, Mair F, Bruton A, et al. Feasibility trial of a digital self-management intervention ‘My Breathing Matters’ to improve asthma-related quality of life for UK primary care patients with asthma. BMJ Open [Internet]. 2019 Nov 12;9(11):e032465. Available from: <https://bmjopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjopen-2019-032465>
15. Labor M, Labor S, Jurić I, Fijačko V, Popović Grle S, Plavec D. Long-term predictors of anxiety and depression in adult patients with asthma. Wien Klin Wochenschr [Internet]. 2017 Oct 18;129(19–20):665–73. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00508-017-1203-1>
16. Lavoie KL, Bacon SL, Barone S, Cartier A, Ditto B, Labrecque M. What is worse for asthma control and quality of life: Depressive disorders, anxiety disorders, or both? Chest [Internet]. 2006;130(4):1039–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.130.4.1039>
17. Han Y-Y, Forno E, Marsland AL, Miller GE, Celedón JC. Depression, Asthma, and Bronchodilator Response in a Nationwide Study of US Adults. J Allergy Clin Immunol Pract [Internet]. 2016 Jan;4(1):68-73.e1. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213219815005681>
18. Ferro MA, Van Lieshout RJ, Scott JG, Alati R, Mamun AA, Dingle K. Condition-specific associations of symptoms of depression and anxiety in

- adolescents and young adults with asthma and food allergy. *J Asthma* [Internet]. 2016 Mar 15;53(3):282–8. Available from:
<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/02770903.2015.1104694>
19. Labor S, Labor M, Jurić I, Vuksić Z. The prevalence and pulmonary consequences of anxiety and depressive disorders in patients with asthma. *Coll Antropol* [Internet]. 2012 Jun;36(2):473–81. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22856233>
 20. Goodwin RD, Jacobi F, Thefeld W. Mental disorders and asthma in the community. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2003 Nov;60(11):1125–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14609888>
 21. Hamdan AL, Ziade G, Kasti M, Akl L, Bawab I, Kanj N. Phonatory Symptoms and Acoustic Findings in Patients with Asthma: A Cross-Sectional Controlled Study. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. 2017 Mar 18;69(1):42–6. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12070-016-1035-8>
 22. Galván CA, Guarderas JC. Practical Considerations for Dysphonia Caused by Inhaled Corticosteroids. *JMCP* [Internet]. 2012;87(9):901–4. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2012.06.022>
 23. Park B, Choi HG. Association between asthma and dysphonia: A population-based study. *J Asthma* [Internet]. 2016 Aug 8;53(7):679–83. Available from:
<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/02770903.2016.1140181>
 24. Spantideas N, Drosou E, Bougea A, Assimakopoulos D. Inhaled Corticosteroids and Voice Problems. What Is New? *J Voice* [Internet]. 2017 May 1;31(3):384.e1-384.e7. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0892199716302661>
 25. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Spanish Guidelines for Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GesEPOC) 2017. Pharmacological Treatment of Stable Phase. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2017 Jun;53(6):324–35. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28477954>
 26. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, 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*

- [Internet]. 2012 Dec;380(9859):2095–128. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673612617280>
27. Ntritsos G, Franek J, Belbasis L, Christou MA, Markozannes G, Altman P, et al. Gender-specific estimates of COPD prevalence: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* [Internet]. 2018 May;Volume 13:1507–14. Available from: <https://www.dovepress.com/gender-specific-estimates-of-copd-prevalence-a-systematic-review-and-m-peer-reviewed-article-COPD>
 28. Vos T, Allen C, Arora M, Barber RM, Bhutta ZA, Brown A, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* [Internet]. 2016 Oct;388(10053):1545–602. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673616316786>
 29. Yohannes AM, Alexopoulos GS. Depression and anxiety in patients with COPD. *Eur Respir Rev* [Internet]. 2014 Sep 1;23(133):345–9. Available from:
<http://err.ersjournals.com/cgi/doi/10.1183/09059180.00007813>
 30. Grydeland TB, Dirksen A, Coxson HO, Eagan TML, Thorsen E, Pillai SG, et al. Quantitative Computed Tomography Measures of Emphysema and Airway Wall Thickness Are Related to Respiratory Symptoms. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2010 Feb 15;181(4):353–9. Available from:
<http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.200907-1008OC>
 31. Mair G, MacLay J, Miller JJ, McAllister D, Connell M, Murchison JT, et al. Airway dimensions in COPD: Relationships with clinical variables. *Respir Med* [Internet]. 2010;104(11):1683–90. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2010.04.021>
 32. Yuan R, Hogg JC, Pare PD, Sin DD, Wong JC, Nakano Y, et al. Prediction of the rate of decline in FEV1 in smokers using quantitative computed tomography. *Thorax* [Internet]. 2009 Nov 1;64(11):944–9. Available from:
<https://thorax.bmj.com/lookup/doi/10.1136/thx.2008.112433>
 33. Haruna A, Muro S, Nakano Y, Ohara T, Hoshino Y, Ogawa E, et al. CT scan findings of emphysema predict mortality in COPD. *Chest* [Internet].

- 2010;138(3):635–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.09-2836>
34. Martínez-García MÁ, Soler-Cataluña JJ, Donat Sanz Y, Catalán Serra P, Agramunt Lerma M, Ballestín Vicente J, et al. Factors Associated With Bronchiectasis in Patients With COPD. *Chest* [Internet]. 2011 Nov;140(5):1130–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369211605771>
 35. Hays RD, Reeve BB. Measurement and Modeling of Health-Related Quality of Life. In: *International Encyclopedia of Public Health* [Internet]. Elsevier; 2017. p. 570–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B978012803678500271X>
 36. Lizán Tudela L. La calidad de vida relacionada con la salud. *Atención Primaria* [Internet]. 2009 Jul;41(7):411–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0212656709001516>
 37. Torrance GW. Utility approach to measuring health-related quality of life. *J Chronic Dis* [Internet]. 1987 Jan;40(6):593–600. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0021968187900191>
 38. Rabin R, Charro F de. EQ-SD: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med* [Internet]. 2001 Jan 8;33(5):337–43. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/07853890109002087>
 39. Nolan CM, Longworth L, Lord J, Canavan JL, Jones SE, Kon SSC, et al. The EQ-5D-5L health status questionnaire in COPD: validity, responsiveness and minimum important difference. *Thorax* [Internet]. 2016 Jun;71(6):493–500. Available from: <https://thorax.bmj.com/lookup/doi/10.1136/thoraxjnl-2015-207782>
 40. Hernandez G, Dima AL, Pont À, Garin O, Martí-Pastor M, Alonso J, et al. Impact of asthma on women and men: Comparison with the general population using the EQ-5D-5L questionnaire. Loukides S, editor. *PLoS One* [Internet]. 2018 Aug 23;13(8):e0202624. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0202624>
 41. Dogan M, Eryuksel E, Kocak I, Celikel T, Sehitoglu MA. Subjective and Objective Evaluation of Voice Quality in Patients With Asthma. *J Voice* [Internet]. 2007 Mar;21(2):224–30. Available from:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0892199705001566>

42. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: Guidelines for reporting observational studies. *Int J Surg* [Internet]. 2014 Dec;12(12):1495–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijssu.2014.07.013>
43. Holt GR. Declaration of Helsinki—The World’s Document of Conscience and Responsibility. *South Med J* [Internet]. 2014 Jul;107(7):407–407. Available from: <http://sma.org/southern-medical-journal/article/declaration-of-helsinki-the-worlds-document-of-conscience-and-responsibility>
44. Garrow JS. Quetelet index as indicator of obesity. *Lancet* (London, England) [Internet]. 1986 May 24;1(8491):1219. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2871462>
45. Badia X, Roset M, Montserrat S, Herdman M, Segura A. The Spanish version of EuroQol: a description and its applications. *European Quality of Life scale. Med Clin (Barc)* [Internet]. 1999;112 Suppl:79–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10618804>
46. Kent RD, Kent JF, Rosenbek JC. Maximum Performance Tests of Speech Production. *J Speech Hear Disord* [Internet]. 1987 Nov;52(4):367–87. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3312817>
47. Eckel FC, Boone DR. The S/Z ratio as an indicator of laryngeal pathology. *J Speech Hear Disord* [Internet]. 1981 May;46(2):147–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7253591>
48. Gamboa FJ, Nieto A, del Palacio AJ, Rivera T, Cobeta I. [S/z ratio in glottic closure defects]. *Acta Otorrinolaringol Esp* [Internet]. 46(1):45–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7734164>
49. San J. 50 Years of the Beck Depression Inventories: Recommendations for the use of the spanish adaptation of the BDI-II in clinical. *Papeles de Psicólogo* [Internet]. 2013 [cited 2019 Aug 14];34(3):161–8. Available from: <https://www.pearsonclinical.es/Portals/0/DocProductos/13714632902.pdf>
50. Beck A, Steer R, Brown G. Beck Depression Inventory, 2nd edn. Manual. The

- Psychological Corporation. 1996.
51. Renzi DA. State-Trait Anxiety Inventory. *Meas Eval Couns Dev* [Internet]. 1985 Jul 13;18(2):86–9. Available from:
<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/07481756.1985.12022795>
 52. Buela-Casal G, Guillén-Riquelme A. Versión breve de la adaptación española del State-Trait Anxiety Inventory. *Int J Clin Heal Psychol* [Internet]. 2017;17(3):261–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijchp.2017.07.003>
 53. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE. STAI manual for the state-trait anxiety inventory. Self-Evaluation Questionnaire. MANUAL. 1970.
 54. Guillén-Riquelme A, Buela-Casal G. Metaanálisis de comparación de grupos y metaanálisis de generalización de la fiabilidad del cuestionario State-Trait Anxiety Inventory (STAI). *Rev Esp Salud Publica* [Internet]. 2014 Feb;88(1):101–12. Available from:
http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272014000100007&lng=en&nrm=iso&tlng=en
 55. Umeno H, Hyodo M, Haji T, Hara H, Imaizumi M, Ishige M, et al. A summary of the Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Voice Disorders, 2018 in Japan. *Auris Nasus Larynx* [Internet]. 2019; Available from:
<https://doi.org/10.1016/j.anl.2019.09.004>
 56. Jacobson BH, Johnson A, Grywalski C, Silbergleit A, Jacobson G, Benninger MS, et al. The Voice Handicap Index (VHI). *Am J Speech-Language Pathol* [Internet]. 1997;6(3):66–70. Available from:
<http://pubs.asha.org/doi/10.1044/1058-0360.0603.66>
 57. Williams AJ, Baghat MS, Stableforth DE, Cayton RM, Sheno PM, Skinner C. Dysphonia caused by inhaled steroids: recognition of a characteristic laryngeal abnormality. *Thorax* [Internet]. 1983 Nov 1;38(11):813–21. Available from:
<https://thorax.bmj.com/lookup/doi/10.1136/thx.38.11.813>
 58. Williamson IJ, Matusiewicz SP, Brown PH, Greening AP, Crompton GK. Frequency of voice problems and cough in patients using pressurized aerosol inhaled steroid preparations. *Eur Respir J* [Internet]. 1995 Apr;8(4):590–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7664859>

59. Buffels J, Degryse J, Decramer M, Heyrman J. Spirometry and smoking cessation advice in general practice: A randomised clinical trial. *Respir Med* [Internet]. 2006 Nov;100(11):2012–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0954611106001004>
60. Núñez-Batalla F, Corte-Santos P, Señaris-González B, Llorente-Pendás JL, Górriz-Gil C, Suárez-Nieto C. Adaptación y validación del índice de incapacidad vocal (VHI-30) y su versión abreviada (VHI-10) al español. *Acta Otorrinolaringológica Española* [Internet]. 2007 Nov;58(9):386–92. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0001651907749543>
61. Murry T, Rosen CA. Outcome Measurements and Quality of Life in Voice Disorders. *Otolaryngol Clin North Am* [Internet]. 2000 Aug;33(4):905–16. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0030666505702516>
62. Brooks R. EuroQol: the current state of play. *Health Policy (New York)* [Internet]. 1996 Jul;37(1):53–72. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0168851096008226>
63. Alonso J, Ferrer M, Gandek B, Ware Jr. JE, Aaronson NK, Mosconi P, et al. Health-related quality of life associated with chronic conditions in eight countries: Results from the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. *Qual Life Res* [Internet]. 2004 Mar;13(2):283–98. Available from: <http://link.springer.com/10.1023/B:QURE.0000018472.46236.05>
64. Hernandez G, Garin O, Pardo Y, Vilagut G, Pont À, Suárez M, et al. Validity of the EQ–5D–5L and reference norms for the Spanish population. *Qual Life Res* [Internet]. 2018;27(9):2337–48. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11136-018-1877-5>
65. Thuppal S, Markwell S, Crabtree T, Hazelrigg S. Comparison between the EQ-5D-3L and the SF-6D quality of life (QOL) questionnaires in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) undergoing lung volume reduction surgery (LVRS). *Qual Life Res* [Internet]. 2019;28(7):1885–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11136-019-02123-x>
66. Colombo D, Zagni E, Ferri F, Canonica GW. Gender differences in asthma perception and its impact on quality of life: a post hoc analysis of the PROXIMA (Patient Reported Outcomes and Xolair® In the Management of Asthma) study.

- Allergy, *Asthma Clin Immunol* [Internet]. 2019 Dec 6;15(1):65. Available from: <https://aacijournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13223-019-0380-z>
67. König H-H, Bernert S, Angermeyer MC, Matschinger H, Martinez M, Vilagut G, et al. Comparison of Population Health Status in Six European Countries. *Med Care* [Internet]. 2009 Feb;47(2):255–61. Available from: <https://journals.lww.com/00005650-200902000-00017>
 68. Gore JM. How well do we care for patients with end stage chronic obstructive pulmonary disease (COPD)? A comparison of palliative care and quality of life in COPD and lung cancer. *Thorax* [Internet]. 2000 Dec 1;55(12):1000–6. Available from: <https://thorax.bmj.com/lookup/doi/10.1136/thorax.55.12.1000>
 69. Janssen DJA. Impaired health status and care dependency in patients with advanced COPD or chronic heart failure. *Qual Life Res* [Internet]. 2011;20(10):1679–88. Available from: <https://sci-hub.se/10.2307/41488237>
 70. Decramer M, Janssens W, Miravittles M. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* [Internet]. 2012;379(9823):1341–51. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60968-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60968-9)
 71. Joshi M, Joshi A, Bartter T. Symptom burden in chronic obstructive pulmonary disease and cancer. *Curr Opin Pulm Med* [Internet]. 2012 Mar;18(2):97–103. Available from: <http://journals.lww.com/00063198-201203000-00003>
 72. Robinson R, Barber K, Jones G, Blakey J, Burhan H. Exploring the relationship between generalised anxiety/depression scales and asthma-specific quality of life/control questionnaires in a specialist asthma clinic. *J Asthma* [Internet]. 2021 Jul 3;58(7):912–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/02770903.2020.1744640>
 73. Cooley C, Park Y, Ajilore O, Leow A, Nyenhuis SM. Impact of interventions targeting anxiety and depression in adults with asthma. *J Asthma* [Internet]. 2020;0(0):1–24. Available from: <https://doi.org/10.1080/02770903.2020.1847927>
 74. Tabala K, Wrzesińska M, Stecz P, Kocur J. Personality traits, level of anxiety and styles of coping with stress in people with asthma and chronic obstructive pulmonary disease – a comparative analysis. *Psychiatr Pol* [Internet]. 2016 Dec 23;50(6):1167–80. Available from: http://psychiatriapolska.pl/1167_1180_

75. Saito N, Itoga M, Tamaki M, Yamamoto A, Kayaba H. Cough variant asthma patients are more depressed and anxious than classic asthma patients. *J Psychosom Res* [Internet]. 2015;79(1):18–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychores.2015.03.011>
76. Vieira AA, Santoro IL, Dracoulakis S, Caetano LB, Fernandes ALG. Anxiety and depression in asthma patients: impact on asthma control. *J Bras Pneumol* [Internet]. 2011;37(1):13–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21390427>
77. Veres TZ, Rochlitzer S, Braun A. The role of neuro-immune cross-talk in the regulation of inflammation and remodelling in asthma. *Pharmacol Ther* [Internet]. 2009;122(2):203–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2009.02.007>
78. Marini M, Vittori E, Hollemborg J, Mattoli S. Expression of the potent inflammatory cytokines, granulocyte-macrophage-colony-stimulating factor and interleukin-6 and interleukin-8, in bronchial epithelial cells of patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 1992 May;89(5):1001–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0091674992902230>
79. Zollner EW, Lombard CJ, Galal U, Hough FS, Irusen EM, Weinberg E. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Suppression in Asthmatic School Children. *Pediatrics* [Internet]. 2012 Dec 1;130(6):e1512–9. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2012-1147>
80. Vreeburg SA, Hoogendijk WJG, DeRijk RH, van Dyck R, Smit JH, Zitman FG, et al. Salivary cortisol levels and the 2-year course of depressive and anxiety disorders. *Psychoneuroendocrinology* [Internet]. 2013;38(9):1494–502. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.12.017>
81. Hussain S, Ronaldson A, Arias de la Torre J, Sima RM, Hatch S, Hotopf M, et al. Depressive and anxiety symptomatology among people with asthma or atopic dermatitis: A population-based investigation using the UK Biobank data. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2020;90(April):138–44. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.08.003>
82. Trzcińska H, Przybylski G, Kozłowski B, Derdowski S. Analysis of the relation between level of asthma control and depression and anxiety. *Med Sci Monit*

- [Internet]. 2012;18(3):CR190–4. Available from:
<http://www.medsimonit.com/abstract/index/idArt/882524>
83. Puteikis K, Mameniškienė R, Jurevičienė E. Neurological and Psychiatric Comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* [Internet]. 2021 Mar;Volume 16:553–62. Available from:
<https://www.dovepress.com/neurological-and-psychiatric-comorbidities-in-chronic-obstructive-pulm-peer-reviewed-article-COPD>
84. Atlantis E, Fahey P, Cochrane B, Smith S. Bidirectional Associations Between Clinically Relevant Depression or Anxiety and COPD. *Chest* [Internet]. 2013 Sep;144(3):766–77. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.12-1911>
85. Bailey PH. The dyspnea-anxiety-dyspnea cycle--COPD patients' stories of breathlessness: "It's scary /when you can't breathe". *Qual Health Res* [Internet]. 2004 Jul;14(6):760–78. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15200799>
86. Light RW, Merrill EJ, Despars JA, Gordon GH, Mutalipassi LR. Prevalence of depression and anxiety in patients with COPD. Relationship to functional capacity. *Chest* [Internet]. 1985;87(1):35–8. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1378/chest.87.1.35>
87. Goodwin RD, Lavoie KL, Lemeshow AR, Jenkins E, Brown ES, Fedoronko DA. Depression, Anxiety, and COPD: The Unexamined Role of Nicotine Dependence. *Nicotine Tob Res* [Internet]. 2012 Feb 1;14(2):176–83. Available from: <https://academic.oup.com/ntr/article-lookup/doi/10.1093/ntr/ntr165>
88. Schneider C, Jick SS, Bothner U, Meier CR. COPD and the risk of depression. *Chest* [Internet]. 2010;137(2):341–7. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1378/chest.09-0614>
89. Kopschina Feltes P, Doorduyn J, Klein HC, Juárez-Orozco LE, Dierckx RAJO, Moriguchi-Jeckel CM, et al. Anti-inflammatory treatment for major depressive disorder: implications for patients with an elevated immune profile and non-responders to standard antidepressant therapy. *J Psychopharmacol* [Internet]. 2017;31(9):1149–65. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28653857>

15. PRODUCCIÓN Y ACTIVIDAD CIENTÍFICA

*“La función de la ciencia es descubrir la existencia de un reinado general del orden en la naturaleza y encontrar las causas que gobiernan ese orden”, **Dmtri Mendeléiev (1834-1907)***

Producción y Actividad Científica

Estudio I: Self-perceived handicap associated with dysphonia and health related quality of life in asthma and COPD patients: a case-control study. Hurtado-Ruzza R, Iglesias ÓÁ, Becerro-de-Bengoa-Vallejo R, Calvo-Lobo C, San-Antolín M, Losa-Iglesias ME, Romero-Morales C, López-López D. *J Speech Lang Hear Res.* 2021 Feb 17;64(2):433-443. doi: 10.1044/2020_JSLHR-20-00473. Epub ahead of print. PMID: 33465320.

[Q2; JCR Impact Factor is 2.297].

Estudio II: Asthma, much more than a respiratory disease: influence of depression and anxiety. Hurtado Ruzza, Rafael; Álvarez-Calderón Iglesias, Óscar; Dacal Quintas, Raquel; Becerro de Bengoa Vallejo, Ricardo; Calvo Lobo, César; San-Antolín, Marta; Losa Iglesias, Marta Elena; López López, Daniel. *Rev Assoc Med Bras.* Aceptado 24 de enero de 2021. Pendiente de publicación. doi:10.1590/1806-9282.67.04.20201066.

[Q4; JCR Impact Factor 1.209].

Estudio III: Self-reported depression and anxiety in COPD patients. A Case-Control study. Hurtado-Ruzza R, Iglesias ÓÁ, Becerro-de-Bengoa-Vallejo R, Calvo-Lobo C, San-Antolín M, Losa-Iglesias ME, Romero-Morales C, López-López D. *São Paulo Med J.* Aceptado 17 de junio de 2021. Pendiente de publicación. doi:10.1590/1516-3180.2021.0235.R1.17062021.

[Q4; JCR Impact Factor 1.044].