

Prevalencia de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en una muestra aleatoria poblacional de 40 a 64 años

Autor/a: Alicia Martínez Rodríguez

Tese de doutoramento UDC / 2015

Director/a: Salvador Pita Fernández
Titor/a: Jesús Luis Saleta Canosa

Departamento de Ciencias da Saúde



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

D. Salvador Pita Fernández, Catedrático de Universidad de Medicina Preventiva y Salud Pública de la *Universidade da Coruña*, del Área de Conocimiento de Medicina Preventiva y Salud Pública, en calidad de Director

CERTIFICA QUE:

El trabajo titulado "**Prevalencia de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en una muestra aleatoria poblacional de 40 a 64 años**", realizado por la doctoranda Alicia Martínez Rodríguez, ha sido realizado bajo mi dirección.

Dicho trabajo reúne las condiciones necesarias de originalidad y rigor científico para ser defendido como Tesis Doctoral ante el Tribunal correspondiente en la *Universidade da Coruña*.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo la presente en A Coruña a 14 de septiembre de 2015

Fdo.: Dr. Salvador Pita Fernández
Catedrático de Universidad
Departamento de Ciencias da Saúde
Universidade da Coruña

D. Jesús Luis Saleta Canosa, profesor asociado de la *Universidade da Coruña*, del Área de Conocimiento de Medicina Preventiva y Salud Pública, en calidad de Tutor

CERTIFICA QUE:

El trabajo titulado "**Prevalencia de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en una muestra aleatoria poblacional de 40 a 64 años**", realizado por la doctoranda Alicia Martínez Rodríguez, ha sido realizado bajo mi tutela.

Dicho trabajo reúne las condiciones necesarias de originalidad y rigor científico para ser defendido como Tesis Doctoral ante el Tribunal correspondiente en la Universidad de A Coruña.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo la presente en A Coruña a 14 de septiembre de 2015

Fdo.: Dr. Jesús Saleta Canosa
Profesor Asociado
Departamento de Ciencias da Saúde
Universidade da Coruña

Para Ismael y
para nuestra pequeña, Navia

AGRADECIMIENTOS

Numerosas personas y entidades han contribuido a que esta tesis vea la luz, y me gustaría hacer un recordatorio de aquéllas que han supuesto una ayuda inestimable.

En primer lugar, a las vecinas y vecinos de Cambre que participaron desinteresadamente en este estudio, y que constituyen el alma del mismo. Además, agradecer al Centro de Salud de Cambre y su personal, así como a la Gerencia del Hospital Universitario de A Coruña, por las facilidades proporcionadas para la recogida de datos del estudio.

En lugar destacado, a mi director de tesis- Salvador Pita Fernández- y su equipo, especialmente a Sonia Pértega Díaz, Teresa Seoane Pillado, Beatriz López Calviño, Yolanda García Cagide y Carmen Varela Tobío, que han posibilitado la realización de este proyecto gracias a su buen hacer, su dedicación y la proporción de cuantos medios fueron necesarios.

También quiero agradecer su colaboración a mi tutor Jesús Luis Saleta Canosa; y a mis compañeras del estudio de campo, sin las que éste no hubiera podido materializarse. Querría enfatizar mi deuda con Cristina González Martín que, además de excelente compañera, me ha precedido en la consecución de la tesis y ha supuesto un incentivo para la cristalización del presente trabajo.

No desearía olvidar hacer mención a la profesora Beatriz Rodríguez Romero, por su inestimable ayuda para mejorar la versión del documento final y al profesor Ramón Fernández Cervantes, quien siempre me ha mostrado su confianza y apoyo para afrontar cualquier reto académico.

En el orden de la vida, agradecer primero a mi pareja que se cruzara en mi camino y lo allanara tanto, entre otras cosas, haciendo tanto de padre como, en ocasiones, de madre, de nuestra hija Navia. El saber que ella estaba a buen cuidado ha disminuido la sensación de culpabilidad por no haber podido dedicarle más tiempo; a mis padres, Cati y Paco, porque me quieren y apoyan de modo incondicional sin pedir nada a cambio, y a ellos les debo el haber podido llegar hasta aquí; y a mis padres políticos, Amparo y José, que se han sumado más tarde pero de manera significativa en mi vida, acudiendo en nuestra ayuda cuando les hemos necesitado, incluso a costa de apartar sus propios asuntos para poder apoyarnos.

GLOSARIO	13
RESUMEN Y RESUMEN ABREVIADO DEL ESTUDIO EN CASTELLANO, GALLEGO E INGLÉS	15
ÍNDICE DE TABLAS	22
ÍNDICE DE FIGURAS	25
1. INTRODUCCIÓN	27
1.1 EPIDEMIOLOGÍA DE LA EPOC	27
1.1.1 DEFINICIÓN E IMPACTO DE LA EPOC	27
1.1.1.1 Prevalencia	27
1.1.1.2 Morbilidad	28
1.1.1.3 Comorbilidad	30
1.1.1.4 Mortalidad	35
1.1.1.5 Coste económico	36
1.1.2 FACTORES DE RIESGO Y VARIABLES ASOCIADAS	37
1.1.2.1 Tabaco	38
1.1.2.2 Exposición a otras partículas inhaladas	39
1.1.2.3 Condiciones clínicas y enfermedades de las vías respiratorias	39
1.1.2.4 Desarrollo de las vías respiratorias	40
1.1.2.5 Estatus socioeconómico	40
1.2 FISIOPATOLOGÍA	41
1.2.1 LIMITACIÓN DEL FLUJO AÉREO Y ATRAPAMIENTO GASEOSO	41
1.2.2 ANORMALIDADES EN EL INTERCAMBIO GASEOSO	42
1.2.3 EXACERBACIONES	42
1.2.4 HIPERSECRECCIÓN MUCOSA	42
1.2.5 HIPERTENSIÓN PULMONAR	42
1.2.6 EFECTOS SISTÉMICOS	43
1.3 DIAGNÓSTICO DE LA EPOC	44
1.3.1 SÍNTOMAS Y SIGNOS	44
1.3.1.1 Relevancia y sintomatología frecuente	44
1.3.1.2 Valoración de los signos y síntomas más frecuentes	47
1.3.2 VALORACIÓN FUNCIONAL: ESPIROMETRÍA FORZADA	48
1.3.2.1 Ventilación pulmonar: volúmenes y capacidades	48
1.3.2.2 Espirometría forzada	50
1.3.2.3 Técnica espirométrica	58
1.4 ACTIVIDAD FÍSICA	62
1.4.1 DEFINICIÓN Y PREVALENCIA	62
1.4.2 IMPACTO DE LA ACTIVIDAD FÍSICA EN PERSONAS CON EPOC Y FACTORES PREDICTORES	62
1.4.3 RECOMENDACIONES DE ACTIVIDAD FÍSICA	63
1.4.4 SISTEMAS DE MEDICIÓN DE LA ACTIVIDAD FÍSICA	63

1.5 CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD	65
1.5.1 DEFINICIÓN DE CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD Y EPOC	65
1.5.2 CUESTIONARIOS DE CALIDAD DE VIDA GENÉRICOS Y ESPECÍFICOS	65
2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	69
3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO	72
3.1 HIPÓTESIS	72
3.2 OBJETIVO PRINCIPAL	72
3.3 OBJETIVOS SECUNDARIOS	72
4. MATERIAL Y MÉTODOS	75
4.1 ÁMBITO DE ESTUDIO	75
4.2 PERÍODO DE ESTUDIO	77
4.3 TIPO DE ESTUDIO	77
4.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN	77
4.5 JUSTIFICACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL Y SELECCIÓN DE LA MUESTRA	78
4.6 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA	79
4.6.1 BÚSQUEDA DE PALABRAS CLAVE	79
4.6.2 SINTAXIS DE BÚSQUEDA	80
4.6.3 OTRAS FUENTES	83
4.7 MEDICIONES E INTERVENCIONES	84
4.7.1 RECOGIDA DE LA INFORMACIÓN	84
4.7.2 REALIZACIÓN DE LA ESPIROMETRÍA	85
4.7.2.1 Procedimiento	85
4.7.2.2 Criterios de ejecución correcta de la prueba	87
4.7.2.3 Criterios de EPOC	87
4.7.3 CUESTIONARIO INTERNACIONAL DE ACTIVIDAD FÍSICA (IPAQ)	88
4.7.4 CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD: CUESTIONARIO SF-36.	89
4.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	90
5. ASPECTOS ÉTICO-LEGALES	92
5.1 CONFIDENCIALIDAD DE LA INFORMACIÓN	92
5.2 CONSENTIMIENTO INFORMADO	92
5.3 COMITÉ ÉTICO	92
6. RESULTADOS	94
6.1 CARACTERÍSTICAS SOCIO-DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS GENERALES	94
6.2 SINTOMATOLOGÍA Y CONSECUENCIAS DE PROBLEMAS RESPIRATORIOS	97
6.3 ACTIVIDAD FÍSICA Y CALIDAD DE VIDA	99

6.3.1	ACTIVIDAD FÍSICA	99
6.3.2	CALIDAD DE VIDA	100
6.4	EXPLORACIÓN FUNCIONAL DEL PATRÓN RESPIRATORIO: ESPIROMETRÍA	102
6.4.1	ESTUDIO PRE-BRONCODILATADOR	102
6.4.2	ESTUDIO POS-BRONCODILATADOR: OBSTRUCCIÓN CRÓNICA DEL FLUJO AÉREO- PREVALENCIA DE EPOC.	104
6.4.3	VARIABLES ASOCIADAS A LA PRESENCIA DE OBSTRUCCIÓN CRÓNICA DEL FLUJO AÉREO (EPOC)	108
6.5	VALIDEZ DE LOS SÍNTOMAS Y DEL REGISTRO DE LA HISTORIA CLÍNICA PARA DETERMINAR LA PRESENCIA DE EPOC	116
6.5.1	SIGNOS Y SÍNTOMAS	116
6.5.2	REGISTRO EN LA HISTORIA CLÍNICA	118
6.6	EPOC Y ACTIVIDAD FÍSICA	120
6.7	EPOC Y CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD	124
7.	DISCUSIÓN	129
7.1	CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS GENERALES	129
7.2	SINTOMATOLOGÍA RESPIRATORIA Y PATRÓN FUNCIONAL RESPIRATORIO	130
7.3	PREVALENCIA DE EPOC Y CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS	132
7.3.1	PREVALENCIA GENERAL	132
7.3.2	PREVALENCIA DE EPOC POR GRUPOS DE EDAD, SEXO Y HÁBITO TABÁQUICO	135
7.3.3	SINTOMATOLOGÍA RESPIRATORIA Y OTRAS CARACTERÍSTICAS RELACIONADAS CON LA EPOC	137
7.4	VALIDEZ DE LOS SINTOMATOLOGÍA RESPIRATORIA Y REGISTRO EN LA HISTORIA CLÍNICA PARA PREDECIR EPOC	140
7.4.1	SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, VALORES PREDICTIVOS Y COCIENTES DE PROBABILIDADES DE LA SINTOMATOLOGÍA RESPIRATORIA	140
7.4.2	CONCORDANCIA CON EL DIAGNÓSTICO REGISTRADO EN LA HISTORIA CLÍNICA	140
7.5	EPOC Y ACTIVIDAD FÍSICA	143
7.5.1	ACTIVIDAD FÍSICA EN PERSONAS CON CUALQUIER GRADO DE EPOC	143
7.5.2	ACTIVIDAD FÍSICA EN GRADOS MODERADOS/AVANZADOS DE LA EPOC	145
7.5.3	FACTORES QUE INCIDEN SOBRE EL GRADO DE ACTIVIDAD FÍSICA	146
7.6	EPOC Y CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD	147
7.6.1	EPOC Y SF-36	147
7.6.2	EPOC Y SF-12	148
7.6.3	FACTORES RELACIONADOS CON PEOR CALIDAD DE VIDA	149
7.7	FORTALEZAS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO	151
7.8	APORTACIONES DEL ESTUDIO	153

8. CONCLUSIONES	155
9.MEMORIA ECONÓMICA	158
10. BIBLIOGRAFÍA	160
11.ANEXOS	203

GLOSARIO

ABC	Área bajo la curva
ATS	"American Thoracic Society"
B	Coefficiente de regresión
BTPS	Condiciones a temperatura corporal y presión ambiental saturada de vapor de agua
BOLD	"Burden of Obstructive Lung Disease" (Carga de enfermedad pulmonar obstructiva)
CAT	"COPD Assessment Test" (Prueba de valoración de la EPOC)
CCAA	Comunidades autónomas
CQC	"COPD Control Questionnaire" (Cuestionario de control de la EPOC)
CEIC	Comité Ético de Investigación de Galicia
CRQ	Cuestionario de enfermedad respiratoria crónica
CSF	Componente sumario físico del cuestionario SF-36
CSM	Componente sumario mental del cuestionario SF-36
CVRS	Calidad de vida relacionada con la salud
DT	Desviación típica
EPOC	Enfermedad obstructiva crónica
EQ-5D	"EuroQol 5 Dimensions"
ECV	Capacidad vital espiratoria
ERS	European Respiratory Society
ERV	Volumen de reserva espiratorio
EVC	Capacidad vital espiratoria
FEF _{25-75%}	Flujo espiratorio forzado entre el 25% y el 75% de la FVC.
FEV ₁	Volumen expulsado máximo en el primer segundo de la espiración forzada.
FEV ₆	Volumen expulsado en el primer segundo de la espiración forzada.
FEV ₁ /FVC	Relación entre FEV ₁ y FVC.
FIVC	Capacidad vital inspiratoria forzada
FRC	Capacidad funcional residual
FVC	Capacidad vital forzada.
GOLD	"Global Initiative on Obstructive Lung Disease" (Iniciativa global para la enfermedad pulmonar obstructiva)
GOLD 1	Grado 1 ó leve según la clasificación de la "Global Initiative on Obstructive Lung Disease"
GOLD 2	Grado 2 ó moderado según la clasificación de la "Global Initiative on Obstructive Lung Disease"
GOLD 3	Grado 3 ó severo según la clasificación de la "Global Initiative on Obstructive Lung Disease"
GOLD 4	Grado 4 ó muy severo según la clasificación de la "Global Initiative on Obstructive Lung Disease"
H _a	Hipótesis alternativa

H ₀	Hipótesis nula
H ₂ O	Agua
IMC	Índice de masa corporal
l	Litro/s
INE	Instituto Nacional de Estadística
IC	Intervalo de confianza
IRV	Volumen de reserva inspiratorio
IVC	Capacidad vital inspiratoria
Kg	Kilogramo/s
LIN	Límite inferior de la normalidad
m	Metro/s
MOS	"Medical Outcomes Study"
MET	Equivalente metabólico
mg	milligramos
ml	mililitros
MET	Equivalente metabólico
min	Minutos
mMRC	Escala modificada del "Bristish Medical Research Council"
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds Ratio
PEF	Flujo pico espiratorio o flujo espiratorio máximo conseguido durante la espiración forzada.
RI	Rango intercuartílico
r	Coefficiente de correlación de Pearson
R ²	Coefficiente de determinación
RV	Volumen residual
s	Segundo/s
SF-36/SF-20/SF-12	Cuestionario SF-36/SF-20/SF-12, de calidad de vida relacionada con la salud
SpO ₂	Saturación de oxígeno
SVC	Capacidad vital lenta
TLC	Capacidad pulmonar total
VC	Capacidad vital
Vs.	versus
V _t	Volumen corriente o tidal
µg	Microgramo/s

RESUMEN Y RESUMEN ABREVIADO DEL ESTUDIO EN CASTELLANO, GALLEGO E INGLÉS

Resumen:

Objetivo: el presente estudio pretende determinar la prevalencia de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en una región rural gallega, según edad, sexo y hábito tabáquico.

Los objetivos secundarios son: identificar el nivel de consumo de tabaco, determinar la relación de los factores sociodemográficos y clínicos con la presencia de EPOC y su severidad; definir la validez de la sintomatología respiratoria para el diagnóstico de EPOC; determinar el nivel de discordancia del patrón funcional respiratorio con la historia clínica; describir el nivel de actividad física y su relación con la EPOC y su severidad; y, identificar la calidad de vida relacionada con la salud y su relación con la existencia o no de EPOC y su severidad.

Material y métodos: estudio observacional de prevalencia, con muestra aleatoria poblacional de 952 adultos de entre 40 y 64 años. Los participantes rellenaron un cuestionario para recoger la información sociodemográfica (datos de identificación, variables antropométricas) y clínica (índice de comorbilidad de Charlson, síntomas y signos respiratorios). Además, se recogió la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) (SF-36), la actividad física (IPAQ) y la función pulmonar mediante espirometría forzada siguiendo los criterios de la ATS. La EPOC se definió según el criterio GOLD como el valor posbroncodilatador $FEV_1/FVC < 0,7$ y su severidad se midió con el porcentaje del FEV_1 sobre el valor de referencia. El análisis estadístico fue mediante estudio descriptivo, comparación de medias por medio de la T de Student o test de Mann-Whitney según procediese. La asociación de variables cualitativas se estimó por medio del estadístico Chi-cuadrado. Para determinar la asociación de diferentes variables entre sí se utilizaron modelos de regresión logística.

El proyecto se realizó tras la aprobación por el Comité Ético de Investigación Clínica de la Comunidad Autónoma de Galicia (Código de CEIC 2008/264). Se solicitó el consentimiento informado por parte de los pacientes incluidos.

Resultados: la media de edad fue de $51,7 \pm 6,7$ años, con un rango que osciló entre los 41 y los 64 años. Había un mayor

porcentaje de mujeres (56%) que de hombres (44%). El 51,4 % de la población estudiada no tenía estudios o sólo eran de carácter primario. En relación a los aspectos clínicos, tenían sobrepeso el 44% y el 33% padecían obesidad. Más de la mitad (57,5 %) eran o habían sido fumadores y un 26% tenían un índice de 20 paquetes-año o más. La media del índice de comorbilidad de Charlson, ajustado por edad, fue de $1,9 \pm 1,7$.

La prevalencia de tabaquismo era mayor en hombres que en mujeres (28,2% versus 24,3%).

El síntoma más frecuente fue la disnea de grado 1 (18,2%) y, el menos frecuente, la tos crónica (6,0%). El 2,8% indicó que había acudido a urgencias o había ingresado en el hospital en el último año por problemas respiratorios. El 97,5% presentaba púioximetría con valores normales

De los 880 participantes con patrón respiratorio previo a la broncodilatación, el 9,3 % presentó un patrón obstructivo, el 6,4 % un patrón restrictivo y el 1,7 % un patrón mixto.

De los 867 participantes que tenían espirometría correcta, incluida la posbroncodilatadora de haber sido necesaria, la prevalencia de EPOC fue del 5,7% (95% IC, 4,0% a 7,1%), superior en hombres (8,6%) que en mujeres (3,3%). La prevalencia de la EPOC se incrementó con la edad (13,6% en el grupo de 60-64 años) y con el consumo de cigarrillos (11,7% en fumadores, 6,6% en ex-fumadores y 1,3% en no fumadores).

La prevalencia de EPOC GOLD 2-3 fue del 3 %, mayor para los hombres (4,4%) que para las mujeres (1,8%) y mayor en el grupo de edad de 60 a 64 años (8,2%), así como en los fumadores (5,8%) con respecto a ex-fumadores (4,2%) y no fumadores (0,5%).

En el análisis multivariado, teniendo en consideración la edad, el sexo, el IMC y el consumo de tabaco, las variables que tenían capacidad para predecir el riesgo de EPOC fueron: la edad y el consumo tabáquico. Al añadir las variables consecuencia de la EPOC al modelo, la edad, el sexo (masculino), nº de paquetes-año, disnea y tos /expectoración crónicas se asociaron de forma estadísticamente significativa a la presencia de EPOC.

Teniendo en consideración la edad, el sexo, el IMC y el consumo de tabaco, las variables que se asocian a la probabilidad de tener EPOC GOLD 2-3 fueron la edad y el consumo de tabaco. Si añadimos las variables consecuencia de la EPOC al modelo, las variables asociadas de manera estadísticamente significativa a la presencia de EPOC GOLD2-3 fueron la edad, el consumo de tabaco y la disnea.

La sensibilidad y valor predictivo de la sintomatología fue baja, con mayor valor en la especificidad y en el valor predictivo

negativo, sobre todo en la disnea grado 2-4, de 99,2% y 99,6%, respectivamente. También a este síntoma le corresponde el mayor valor del cociente de probabilidades positivo, de un 13.7.

El diagnóstico previo de EPOC sólo se encontraba en el 20,4% de los casos y casi en la mitad de los reflejados en la historia clínica como EPOC no tenían signos espirométricos de EPOC.

La EPOC se relacionó con una menor actividad física tanto medida en equivalentes metabólicos por minuto a la semana como por nivel de actividad (alta, moderada o baja). Aunque se observó una mayor reducción con la mayor afectación funcional del patrón respiratorio, no llegó a ser estadísticamente significativa.

La calidad de vida de las personas sin EPOC estaba en valores próximos a los de la población de referencia. En presencia de EPOC se reducía la calidad de vida en su componente físico y era aún menor en la mayor afectación del patrón respiratorio. Sin embargo, no se detectaron diferencias significativas. Las variables que tenían un efecto independiente para disminuir el componente físico del SF-36 fueron la disnea, la comorbilidad y el IMC. La única variable asociada a un efecto decreciente en el componente sumario mental del SF-36 era la edad.

Conclusiones:

- La prevalencia de EPOC es consistente con los estudios nacionales y es mayor en hombres que en mujeres, en una relación de casi el triple.
- Existe una elevada prevalencia de tabaquismo, consistente con lo publicado con la literatura, en mayor medida en los hombres que en las mujeres. Casi la mitad de los fumadores tiene una historia de consumo elevado.
- El patrón respiratorio obstructivo previo a la broncodilatación es el patrón anómalo más frecuente, seguido de cerca por el patrón restrictivo.
- El síntoma respiratorio más frecuente es la disnea de grado I, aunque son la expectoración y la tos crónicas las que se relacionan de manera significativa con el tabaquismo. No existen diferencias según el sexo.
- Las variables relacionadas con la probabilidad de padecer EPOC, tras ajustar a un modelo de regresión múltiple teniendo en consideración las variables edad, sexo, IMC e índice paquetes-año, son la edad y el índice paquetes-año. Si además añadimos a dicho modelo las variables consecuencia de EPOC (grado de disnea, tos y/o expectoración crónica, ingreso hospitalario a urgencias)

objetivamos que están asociadas la edad, el sexo, el índice paquetes-año, la disnea y la tos y/o expectoración crónica.

- En relación a la EPOC grados 2-3, tras ajustar a un modelo de regresión logística teniendo en consideración las variables edad, sexo, IMC e índice paquetes-año, objetivamos que todas ellas se encuentran asociadas con dicha prevalencia a excepción del sexo. Al incluir las variables grado de disnea, tos y/o expectoración crónica e ingreso hospitalario a urgencias, las variables asociadas a la presencia de EPOC son la edad, el índice paquetes-año y el grado de disnea.
- La sintomatología de la EPOC (grado de disnea, tos crónica y expectoración crónica) tienen una baja sensibilidad y valor predictivo positivo y una alta especificidad y valor predictivo negativo. La disnea grado 2-4 es el síntoma con mayor cociente de probabilidad positivo y su presencia confirma en alta medida la presencia de la enfermedad, aunque su ausencia no lo descarta.
- Existe una baja concordancia entre el registro de la historia clínica y el resultado espirométrico de EPOC. Hay una elevada tasa de infradiagnóstico y, en cuanto al sobrediagnóstico, casi la mitad de los diagnosticados de EPOC en la historia clínica no tenían signos espirométricos compatibles.
- Las personas con EPOC tienen menor actividad física que las personas sin EPOC, tanto medida en MET min/semana como clasificada por nivel de actividad (bajo, moderado o alto).
- Los componentes sumario físico y mental de calidad de vida relacionada con la salud de la muestra estudiada sin patrón espirométrico obstructivo es similar a la media poblacional española. Las personas con EPOC presentan peor puntuación en el componente sumario físico del SF-36 en relación a las que no lo padecen, y las personas con EPOC grados 2-3 también presentan peor puntuación que las que no lo padecen o tienen EPOC leve, situándose la diferencia en ambos casos en el límite de la significancia estadística.
- Tras tener en consideración las variables edad, sexo, IMC, hábito tabáquico, comorbilidad, EPOC y grado de disnea, se objetivan que las variables que predicen peor calidad de vida en el componente sumario físico son el grado de disnea 2-4, la comorbilidad y el IMC; y que la única

variable relacionada con la calidad de vida en el componente sumario mental es la edad, como factor protector.

Resumen abreviado

Resumen:

Se pretende determinar la prevalencia de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), y describir la calidad de vida, la actividad física, y el nivel de discordancia con la historia clínica.

Se recogió información sociodemográfica/clínica, de calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) (SF-36), de actividad física (IPAQ) y de la función pulmonar (espirometría).

La prevalencia de EPOC fue del 5,7%, superior en hombres (8,6%), y se incrementó con la edad (13,6% en el grupo de 60-64 años) y con el consumo de cigarrillos (11,7% en fumadores). El diagnóstico previo de EPOC sólo se encontraba en el 20,4% de los casos. La edad, el sexo (masculino), nº de paquetes-año, disnea y tos/expectoración crónicas se asociaron a la presencia de EPOC. La EPOC se relacionó con una menor actividad física. Aunque en presencia de EPOC en el componente físico se reducía la CVRS, no era significativo.

La prevalencia de EPOC es del 5,7%, y se acrecienta con la mayor edad, el tabaco y en el sexo masculino. La tasa de discordancia con la historia clínica es alta. La EPOC se relaciona con una afectación significativa en la actividad física y con un menor nivel de CVRS en el área física.

Resumo:

Pretendese determinar a prevalencia da enfermidade pulmonar obstrutiva crónica (EPOC), e describir a calidade de vida relacionada coa saúde, a actividade física e o nivel de discordancia coa historia clínica.

Recolleuse información sociodemográfica/clínica, da calidade de vida relacionada coa saúde (CVRS) (SF-36), da actividade física (IPAQ) e da función pulmonar (espirometría forzada).

A prevalencia da EPOC foi do 5,7%, máis elevada nos homes (8,6%) e aumentou coa idade (13,6% na franxa de poboación 60-64 anos) e co consumo de tabaco (11,7% en fumadores). O diagnóstico previo de EPOC só estaba presente no 20,4% dos casos. A idade, sexo (masculino), paquetes-ano, disnea e tose/expectoración crónica estaban asociadas coa presenza de EPOC. A EPOC relacionouse coa menor actividade física. Aínda que en presenza da EPOC se reducía a CVRS no compoñente físico, non foi significativo.

A prevalencia da EPOC en adultos é do 5,7%, e aumenta coa maior idade, consumo de tabaco e no sexo masculino. O

nível de discordância co diagnóstico é moi alto. A EPOC relacionase, significativamente, con unha menor actividade física e unha menor calidade de vida no compoñente físico.

Abstract:

The aim is to determine the prevalence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and to describe the quality of life, the physical activity and the level of misdiagnosis.

Social, demographic and clinical information were collected; also health-related quality of life (HRQL) (SF-36), physical activity (IPAQ) and pulmonary function (spirometry tests) were also undertaken.

The COPD prevalence was 5,7%, was higher in men (8,6%) and increased with age (13,6% in 60-64 years group) and with cigarette smoking (11,7% in smokers). Age, sex (male), pack-years, dyspnea and chronic cough/sputum production were associated with the presence of COPD. A previous diagnosis or COPD was presented only in 20,4% of those with COPD. COPD was significantly related to a lower physical activity. Although the presence of COPD reduced the HRQL in the physical component summary, it did not do so significantly.

The prevalence of COPD in adults is 5,7%, which raises with increased age, tobacco consumption and in male sex. The rate of misdiagnosis in COPD is very high. Individuals with COPD already have a significant impairment in physical activity performance and a lower HRQL.

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Patrones respiratorios y principales valores espirométricos	56
Tabla 2. Población por parroquias del municipio de Cambre.	76
Tabla 3. Términos de búsqueda	79
Tabla 4. Sintaxis de búsqueda a partir de los términos asignados a cada concepto	80
Tabla 5. Sintaxis de búsqueda por asociación de palabras clave sin y con filtros	82
Tabla 6. Características socio-demográficas y clínicas	94
Tabla 7. Detalle del índice de comorbilidad de Charlson ajustado por edad	95
Tabla 8. Características socio-demográficas y clínicas de los pacientes incluidos, según sexo	96
Tabla 9. Sintomatología respiratoria y atención hospitalaria, auto-referidos	97
Tabla 10. Signos y síntomas respiratorios auto-referidos, según características socio-demográficas y clínicas.	98
Tabla 11. Resultados de la pulsioximetría	98
Tabla 12. Actividad física medida en MET min/semana (IPAQ)	99
Tabla 13. Nivel de actividad física según el cuestionario IPAQ	99
Tabla 14. Componentes sumario físico y mental del SF-36 en la muestra estudiada	100
Tabla 15. Resultados de la espirometría pre-broncodilatador	102
Tabla 16. Patrón espirométrico en la espirometría pre- broncodilatador	103
Tabla 17. Patrón espirométrico en la espirometría pre- broncodilatador según diferentes variables	104
Tabla 18. Resultados de la espirometría pos-broncodilatador en pacientes con patrón espirométrico obstructivo-mixto	105
Tabla 19. Prevalencia de EPOC y grado según criterios GOLD.	105
Tabla 20. Prevalencia de EPOC y grado GOLD según edad, sexo y hábito tabáquico.	107
Tabla 21. Prevalencia de EPOC, según sexo y grupos de edad.	108
Tabla 22. Comparación de la edad y el índice de masa corporal según cumplan o no criterios diagnósticos de EPOC	109
Tabla 23. Comparación de características de la muestra estudiada según cumplan o no criterios diagnósticos de EPOC	109
Tabla 24. Comparación de la edad, índice de masa corporal según cumplan o no criterios diagnósticos de EPOC GOLD 2-3	110

Tabla 25. Comparación de las características de la muestra estudiada según cumplan o no criterios diagnósticos de EPOC GOLD 2-3	111
Tabla 26. Análisis de regresión logística múltiple de factores asociados al diagnóstico de EPOC tras la espirometría. Modelo 1	112
Tabla 27. Análisis de regresión logística múltiple de factores asociados al diagnóstico de EPOC tras la espirometría. Modelo 2	113
Tabla 28. Análisis de regresión logística múltiple de factores asociados al diagnóstico de EPOC GOLD 2-3 tras la espirometría. Modelo 1.	114
Tabla 29. Análisis de regresión logística múltiple de factores asociados al diagnóstico de EPOC GOLD 2-3 tras la espirometría. Modelo 2	115
Tabla 30. Capacidad predictiva de la disnea	116
Tabla 31. Capacidad predictiva de la disnea grados 2-4	117
Tabla 32. Capacidad predictiva de la expectoración crónica	117
Tabla 33. Capacidad predictiva de la tos crónica	118
Tabla 34. Concordancia entre el diagnóstico de EPOC por pruebas funcionales y el diagnóstico de EPOC en la historia clínica	118
Tabla 35. Capacidad predictiva de la historia clínica	119
Tabla 36. Actividad en MET min/semana según patrón respiratorio pre-broncodilatador	120
Tabla 37. Actividad en MET según se cumpla o no con los criterios diagnósticos de EPOC	120
Tabla 38. Actividad en MET min/semana según se tenga EPOC leve/no EPOC vs EPOC GOLD 2-3	122
Tabla 39. Nivel de actividad física según se cumpla o no con los criterios diagnósticos de EPOC	123
Tabla 40. Nivel de actividad física según se tenga EPOC leve/no EPOC vs EPOC GOLD 2-3.	123
Tabla 41. Componente sumario físico y mental de calidad de vida (SF-36), ajustados por normas poblacionales españolas, según patrón respiratorio previo al broncodilatador	124
Tabla 42. Componente sumario físico y mental de calidad de vida (SF-36) según la presencia o no de EPOC y los grados de la enfermedad.	125
Tabla 43. Componente sumario físico y mental de calidad de vida (SF-36), ajustados por normas poblacionales españolas, según la presencia o no de EPOC y los grados de la enfermedad.	125

Tabla 44. Componente sumario físico y mental de calidad de vida (SF-36), ajustados por normas poblacionales españolas, según EPOC leve/no EPOC vs EPOC GOLD 2-3.	125
Tabla 45. Calidad de vida relacionada con la salud según exposición y dosis de tabaco	126
Tabla 46. Modelo de regresión logística para predecir puntuación menor que 50 (componente sumario físico)	127
Tabla 47. Modelo de regresión logística para predecir puntuación menor que 50 (componente sumario mental)	127
Tabla 48. Prevalencia de EPOC por países	133

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Volúmenes y capacidades pulmonares	50
Figura 2. Curva volumen-tiempo	52
Figura 3. Curva flujo-volumen	53
Figura 4. Morfología del patrón respiratorio obstructivo en relación al normal	54
Figura 5. Morfología del patrón respiratorio restrictivo en relación al normal	54
Figura 6. Morfología del patrón respiratorio mixto en relación al normal	55
Figura 7. Diferentes errores en la ejecución en la curva flujo-volumen	55
Figura 8. Diagrama de flujo de criterios de aceptabilidad y reproducibilidad	61
Figura 9. Mapa de la situación de Cambre	75
Figura 10. Población del municipio de Cambre	78
Figura 11. Espirómetro empleado y jeringa de calibración	86
Figura 12. Actividad física medida en MET min/semana (IPAQ)	99
Figura 13. Componente sumario físico del SF-36, normalizado a la población española	100
Figura 14. Componente sumario mental del SF-36, normalizado a la población española	101
Figura 15. Diagrama de flujo de resultados de la espirometría	106
Figura 16. Área bajo la curva para predecir EPOC según MET min/semana (IPAQ)	121
Figura 17. Área bajo la curva para predecir EPOC GOLD 2-3 según MET min/semana (IPAQ)	122

1.

INTRODUCCIÓN

1 INTRODUCCIÓN

1.1 EPIDEMIOLOGÍA DE LA EPOC

1.1.1 Definición e impacto de la EPOC

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se define como una enfermedad prevenible y tratable, caracterizada por una limitación persistente del flujo aéreo. La limitación es generalmente progresiva y se asocia a una respuesta inflamatoria pulmonar anómala a partículas o gases nocivos. Las exacerbaciones y la comorbilidad contribuyen a la severidad global en el paciente individual(1).

La EPOC es frecuente, incapacitante en estadios avanzados, conduce a la muerte del paciente y se espera que en el 2020 llegue a ser la tercera causa de muerte(2) y en el 2030 la 4ª causa de muerte en el mundo y la 7ª de pérdida de años ajustados por discapacidad (DALYs)(3). La EPOC es, actualmente, una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo(4). Sin embargo, está infradiagnosticada y es bastante desconocida por la población a nivel internacional(5), y también en España(6)(7).

1.1.1.1 Prevalencia

La prevalencia de EPOC en una región específica varía debido a diferencias en los métodos de obtención de los datos, criterios diagnósticos y enfoques analíticos, con el menor porcentaje detectado por la pregunta de si ha sido diagnosticado de EPOC(8). Se han obtenido mayores porcentajes de afectación en fumadores y ex-fumadores que en no fumadores, en mayores de 40 años que en menores de 40, en hombres que en mujeres(8)(9) y en residentes urbanos que en rurales(8). Se ha sugerido un punto de corte en la edad de 40 años, a propuesta de la iniciativa del "Burden of Obstructive Lung Disease Initiative" (BOLD)(10). Debido a que la EPOC es definida como la obstrucción del flujo aéreo, se requiere de una espirometría para identificar la EPOC.

En una revisión sistemática(8) se ha obtenido una prevalencia de entre el 9 y el 10% para la EPOC definida de manera fisiológica en adultos de 40 o más años, aunque una iniciativa a nivel mundial(2) ha encontrado diferencias significativas entre países, desde el 11,4% en China al 26,1% en Austria. En el Proyecto Latinoamericano para la Investigación de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva (PLATINO), realizado en personas de 40 y más años a nivel urbano en 5 países latinoamericanos encontraron tasas desde 7,8% al 19,7%(11). Encuestas epidemiológicas iniciales sacaron a la

luz un alto porcentaje de personas con obstrucción, llegando en Polonia a ser incluso del 14% entre los no fumadores(12). A lo largo de la experiencia acumulada, se aprecia un ascenso en los últimos estudios epidemiológicos tanto de carácter sólo clínico(13) como funcional mediante espirometría(2)(5)(11).

Se han desarrollado dos grandes proyectos para determinar la prevalencia en España: IBERPOC(14) y EPI-SCAN(15). El estudio IBERPOC, realizado en 7 ciudades españolas (ninguna gallega), sugirió que la prevalencia de EPOC en España era a finales del siglo XX del 9,1% para personas de entre los 40 y 69 años de edad(6). Desglosando por hábito tabáquico, la prevalencia era del 15% en fumadores, 12,8% en ex-fumadores y del 4,1% en no fumadores; y por sexo, las mujeres presentaron una prevalencia del 3,9% y los hombres del 14,3%(6).

En el estudio EPI-SCAN, más reciente, que incorporó Vigo como ciudad estudiada, encontró una prevalencia del 10,2% en los sujetos de 40 a 80 años, que se incrementaba con la edad, con el consumo de tabaco y con el menor nivel educativo(16). Se hallaron grandes variaciones entre las diferentes regiones y una caída con respecto al estudio de IBERPOC realizado 10 años antes, con población más joven y diferentes criterios espirométricos(17).

Por otro lado, se han llevado a cabo encuestas telefónicas que han obtenido un 24% de personas con algún síntoma respiratorio y un 21% de diagnóstico respiratorio auto-referido, siendo el más frecuente (14%) la bronquitis. Se encontró también un bajo nivel de consulta al médico (el 60,8%), y de estos, sólo un 28,6% habían realizado una espirometría en atención primaria. Además, el desconocimiento de la enfermedad era manifiesto, pues sólo un 8,6% de las personas entrevistadas mostraban conocimiento de la EPOC de modo espontáneo. La prevalencia real, pues, podría ser mayor(7).

Si en lugar de la prevalencia general se muestra la prevalencia en el nivel de atención de primaria, se observa unas cifras más bajas y hay que tener en cuenta que un 50% de la población tratada con inhaladores no había sido sometido a una espirometría(18). Se ha hallado una prevalencia de EPOC en atención primaria en personas mayores de 40 años del 3,2%, correspondiendo a un 5,3% para los hombres y a un 1,4% para las mujeres(19).

1.1.1.2 Morbilidad

Las medidas habituales de morbilidad incluyen las visitas médicas, las urgencias y las hospitalizaciones que están detrás de las exacerbaciones. Otra posible forma de medir las exacerbaciones, además de por la detección en la historia clínica, es mediante la encuesta al paciente(20). La evidencia

disponible apunta a que la morbilidad debida a la EPOC aumenta con la edad(11)(21).

La exacerbación en la EPOC se define como un evento agudo caracterizado por un empeoramiento de los síntomas respiratorios en un paciente que está por debajo de las variaciones normales día a día y que conduce a un cambio en la medicación(22)(20)(23). El nivel de exacerbaciones es muy variable entre los pacientes con EPOC(24)(25) y las admisiones hospitalarias parecen seguir un patrón estacional siendo más frecuentes en invierno(26) y primavera(27)(28).

Los predictores de las exacerbaciones y de las admisiones hospitalarias incluyen una historia previa de exacerbaciones, mayor severidad de la enfermedad, calidad de vida disminuida y comorbilidades(29). En un estudio longitudinal se encontró que el mejor factor pronóstico de exacerbaciones frecuentes (dos o más por año) era un historial de episodios previos tratados(30), aunque el riesgo también se incrementa a medida que se agrava la limitación del flujo aéreo. La clasificación según las categorías establecidas por la "Global Initiative on Obstructive Lung Disease" (GOLD), a partir de los resultados espirométricos, relaciona el empeoramiento de la limitación del flujo aéreo con el aumento en el riesgo de exacerbaciones y hospitalización, además de la muerte(31)(32)(30). La hospitalización por exacerbación en la EPOC genera mayores probabilidades para más exacerbaciones, y se asocia a un pronóstico adverso(33), además de la afectación de calidad de vida y de un mayor declive sobre la función respiratoria(34). Otro estudio longitudinal, danés informó de un riesgo aumentado de readmisión hospitalaria con cada hospitalización durante el primer año de seguimiento. La tasa de readmisión era al menos el doble en el primer año de seguimiento en un 9,0% de los enfermos de EPOC, relacionándose con la mayor edad, el sexo masculino, la obesidad, el asma, la osteoporosis, la depresión, el infarto de miocardio, la diabetes, cualquier malignidad, y la hospitalización en el año previo. Se empleó la ventilación mecánica en el 2,9% de los pacientes y ventilación no invasiva en el 7,2%. La duración de la estancia fue de 6 días (mediana). La mortalidad intrahospitalaria fue del 5,6% y tras el alta fue del 4,2%, 7,8%, 10,5%, y 17,4% a los 30, 60, 90, y 180 días, respectivamente(35). En el Reino Unido se halló que más del 50% de los pacientes dados de alta del hospital tras una exacerbación son readmitidos en el transcurso de un año(36).

En Europa central y occidental ha habido una cierta disminución en el número total de camas hospitalarias como resultado de cambios en la estructura sanitaria(29). En España se ha encontrado una tendencia decreciente en el ingreso hospitalario por exacerbación aguda en la EPOC tanto en hombres como en mujeres, disminuyendo de 2,9 por 10.000 habitantes en el 2006 a 2,4 por 10.000 habitantes en el 2010. En cuanto al tratamiento, hubo un aumento significativo en el oxígeno no invasivo (del 2,1% en el 2006 al 5,3% en el 2010) y una disminución en la ventilación

mecánica (del 0,8% en 2006 al 0,6% en 2010). La duración hospitalaria permaneció igual (mediana de 7 días), aunque se incrementó la descarga a instituciones socio-sanitarias(26).

En relación a la carga social, la utilización del indicador Disability-Adjusted Life Year (DALY o AVAD en español, de año de vida ajustados por discapacidad) posibilita la comparación del nivel de salud entre distintas poblaciones, entre procesos mórbidos y entre diversas intervenciones teniendo en cuenta la discapacidad que generan y no solo a la mortalidad que ocasionan. Un DALY representa la pérdida del equivalente a un año de salud completa, de modo que combina los años de vida potencialmente perdidos (años que se han dejado de vivir por muerte después del primer año de vida en relación a un valor de referencia - generalmente los 70 años) con los años de vida saludables perdidos por la enfermedad y la discapacidad, ajustados por la severidad del proceso. En el año 2002 la EPOC suponía la 11ª causa de DALYs perdidos en el mundo y las estimaciones para el 2030 suponen un ascenso al 7º puesto y el 3,1 % de los DALYs perdidos(3).

En España se ha encontrado que un total del 26% de los pacientes con EPOC y comorbilidades eran dependientes de las actividades de la vida diaria, 47% necesitaban un cuidador y el 54% estaban en riesgo de problemas sociales(37).

1.1.1.3 Comorbilidad

La comorbilidad en pacientes con EPOC es muy alta, existente en el 65-90% de los sujetos(8)(19)(38)(39) y es aún más frecuente con la mayor gravedad de la enfermedad(4)(40), aunque se presenta ante cualquier grado de severidad de la EPOC(24). Por ejemplo, en pacientes con EPOC leve o moderada se ha encontrado mayor prevalencia de condiciones psiquiátricas, alcoholismo, enfermedad cardiovascular y diabetes que afectan a la calidad de vida(41). La comorbilidad asociada a la EPOC afecta significativamente a la calidad de vida(42)(43)(44), la sintomatología(45), el uso de los recursos y coste de los mismos(45)(46)(47)(48)(49)(50)(51) y la mortalidad(37)(52)(53)(54). Además, determinadas patologías se relacionan con la derivación a rehabilitación pulmonar y con los resultados obtenidos(50).

La comorbilidad asociada a la EPOC puede deberse a que se comparte un mismo factor de riesgo, a las consecuencias del avance de la enfermedad o a relaciones entre factores de riesgo que se potencian entre sí(1). La EPOC debe concebirse como una entidad no meramente restringida al ámbito respiratorio sino ligada a efectos sistémicos, tras los que puede estar la inflamación sistémica crónica(55). Se ha encontrado que el denominado síndrome metabólico es más frecuente en pacientes con EPOC consistentemente en diferentes partes del mundo(56), incluida España(57). Este síndrome consiste en cambios inflamatorios en la circulación sistémica,

incluyendo evidencia de estrés oxidativo, células inflamatorias activadas y aumento en el plasma de las citoquinas proinflamatorias(58). La inactividad física, la disfunción de la musculatura esquelética, el hipogonadismo y el uso de esteroides, pueden también ser causa del síndrome metabólico en la EPOC(56). Otras enfermedades aumentan su presencia como consecuencia de los efectos de la EPOC. La hipoxemia crónica que se incrementa con el empeoramiento en la EPOC se asocia al desarrollo de secuelas como la hipertensión pulmonar, la policitemia secundaria, la inflamación sistémica y la disfunción de la musculatura esquelética(59), con lo que se establece un círculo vicioso.

Las enfermedades más comunes que coexisten con la EPOC son: la enfermedad cardíaca(52)(60)(61)(62) el tumor de pulmón(52)(60), la osteoporosis, la anemia, la depresión y la diabetes(52). Más recientemente se está incidiendo en aspectos clínicos como la función cognitiva(63)(64)(65) y en los trastornos digestivos, sobre todo de reflujo gastro-esofágico(66). Si bien la enfermedad cardiovascular es la más frecuente en ambos sexos hay diferencias entre hombres y mujeres. Los trastornos metabólicos, digestivos y osteoarticulares son más frecuentes en mujeres mientras que en hombres hay mayor presencia de enfermedad cardiovascular. En lo concerniente a los problemas respiratorios, los más comunes ligados a la EPOC son la neumonía, la efusión pleural y el fallo respiratorio crónico en hombres y en mujeres las bronquioectasias y el síndrome de superposición asma-EPOC. En cuanto a tumores, el tumor de pulmón está el primero en hombres, y el segundo en mujeres. En relación a los trastornos neuropsiquiátricos, la demencia y signos de degeneración cerebral son más comunes en el sexo masculino mientras que la depresión lo es en el femenino(4).

Enfermedad cardíaca

La patología cardíaca en pacientes con EPOC es superior a lo esperado por edad y por factores clásicos de riesgo cardiovascular(61), suponiendo entre 2 y 5 veces más riesgo que en la población general(67). Es la más frecuentemente asociada a la EPOC(68) e incluye la cardiopatía isquémica, el fallo cardíaco, la fibrilación auricular y la hipertensión.

La cardiopatía isquémica está infradiagnosticada en estos pacientes(69), mientras que su impacto es grande pues es frecuente, afecta a la calidad de vida(70), y en conexión con la EPOC incrementa la morbilidad y la mortalidad(62).

Se ha encontrado que más de una cuarta parte de personas con fallo cardíaco tenían EPOC, la mayoría sin diagnosticar(71). En un estudio empleando una muestra de población general de más de 14.000 personas, se encontró un porcentaje de fallo cardíaco del 12,1% en diagnosticados de EPOC vs el 3,9% en la población de referencia(72). Además, el FEV₁ es un fuerte predictor de la mortalidad por fallo cardíaco(73).

La fibrilación auricular es la arritmia cardíaca más común y está aumentada en la EPOC, en relación con un menor FEV₁(74)(75).

La hipertensión es una de las comorbilidades más frecuentes(4), sitúandose entre el 6 y el 50% de los casos(56) y tiene implicaciones en el pronóstico de la enfermedad(76).

Cáncer de pulmón

La EPOC aumenta el riesgo de cáncer pulmonar y un metaanálisis encontró una relación inversa fuerte entre el nivel de función pulmonar y el riesgo de cáncer de pulmón(77), con posteriores estudios que refuerzan esta conexión(4). El riesgo existe, independientemente de la historia de consumo de tabaco, de modo que una reducción en el FEV₁ en la población general aumenta el riesgo del cáncer de pulmón. Esta relación, es dependiente de la severidad, a peor función, mayor riesgo, aunque diferencias relativamente pequeñas del FEV₁ que son generalmente consideradas dentro del rango de la normalidad (por ejemplo, del 90% al 100% del FEV₁ predicho), aumentan el riesgo de cáncer de pulmón de un 30 a un 60 %. Además, sigue un patrón dependiente del sexo, pues las mujeres tienen dos veces más probabilidades que los hombres de desarrollar cáncer de pulmón(77). El patrón diferenciador por sexo existe no sólo para el caso del cáncer de pulmón, si no en general para la comorbilidad asociada a la EPOC(4).

Osteoporosis y disfunción de la musculatura esquelética

Se ha encontrado una prevalencia de osteoporosis en personas diagnosticadas de EPOC mayores de 45 años del 16,9%(72) al 35%(78) o incluso del 40%(79). A pesar de ser frecuente(76), con una prevalencia mayor que en sujetos sanos y que en otras enfermedades crónicas está infradiagnosticada en la EPOC(78). Se relaciona con varios factores de riesgo como: la deficiencia de vitamina D, el uso de corticoesteroides, menor porcentaje de masa libre de grasa, sarcopenia e inactividad física, el consumo de tabaco, la hipoxia e hipercapnia y las exacerbaciones(80). Se ha obtenido mayor prevalencia de osteoporosis en mujeres que en hombres(4).

La disfunción de la musculatura esquelética se produce por sarcopenia y por disfunción de las células musculares sanas, seguramente por inactividad, dieta pobre, inflamación e hipoxia(1). La musculatura esquelética en general, y de los miembros inferiores en particular, muestran menor resistencia y fuerza en los pacientes de EPOC, con cambios estructurales similares a los producidos en la musculatura con denervación o desuso(81).

Deficiencia de hierro, diabetes y obesidad

La deficiencia de hierro es más frecuente en pacientes con EPOC(82). En un estudio sobre una muestra amplia de población general, se ha

encontrado una tasa del 9,3% en personas diagnosticadas de EPOC frente al 6,2% en el resto(72). A pesar de que es común, no suele ser tratada(83). La anemia es más frecuente en mujeres(4) y se asocia a una menor supervivencia en pacientes con EPOC estable(84) y en pacientes con ingreso por exacerbación(85).

La prevalencia de la diabetes en la EPOC se sitúa entre el 3 y el 12%(86) con más riesgo que la población general(67). En un estudio sobre una amplia muestra de población general, se encontró una prevalencia del 16,3% en pacientes diagnosticados de EPOC frente al 12,8% en el resto(72). Los enfermos de EPOC con grados GOLD 3 (moderado) y 4 (severo) tienen un mayor riesgo de desarrollar diabetes(87). Marcadores inflamatorios que están elevados en pacientes diabéticos y pacientes con EPOC, están incrementados aún en mayor grado en los enfermos de EPOC con sobrepeso o con obesidad(88). La diabetes es un factor de riesgo de mortalidad tras la hospitalización por exacerbación de EPOC(89).

La relación entre obesidad y EPOC está siendo cada vez más estudiada, aunque la asociación todavía no se conoce bien(56). En pacientes con enfermedad leve o moderada es muy frecuente la obesidad(90). Se ha encontrado una prevalencia total de obesidad en pacientes con EPOC del 18%, con el mayor porcentaje en las personas con grados GOLD 1 (leve) y 2 (moderado)(90). En estudios longitudinales, no se ha apreciado una relación clara de la EPOC con el índice de masa corporal o IMC(91). Existe una relación paradójica entre IMC y mortalidad por EPOC; parece que la obesidad puede ser un factor de riesgo en grados 1 y 2, mientras que IMC indicativo de sobrepeso y la obesidad se constituye como factor protector en los grados 3 y 4(92).

Depresión y ansiedad

Tanto la ansiedad como la depresión son comorbilidades importantes en la EPOC(93)(94). La prevalencia de la ansiedad ha sido estimada en valores de más de un 40%(95), mayor en pacientes ingresados y en mujeres(96). En una muestra estadounidense de población general de más de 1400 personas, se ha hallado un 20,6% de depresión y un 8,6% de ansiedad en pacientes con diagnóstico de EPOC frente al 12,5% y 3,8%, respectivamente, en las personas sin diagnóstico de EPOC(72). En un metaanálisis se ha obtenido que mientras que 1 de cada 4 pacientes con EPOC experimentaban clínica de depresión, en el grupo control lo hacían 1 de cada 8(97). Un estudio prospectivo realizado en 12 países ha encontrado de dos a tres veces mayor prevalencia de depresión en pacientes con EPOC (26%), con respecto a fumadores (12%) y no fumadores (7%), sin EPOC, sugiriendo que su relación es mayor con la enfermedad en sí que con el consumo de tabaco. Se ha observado una alta correlación entre la depresión y la calidad de vida, la disnea y la fatiga, así como con el uso de servicios sanitarios(98). También se ha relacionado la depresión con la menor adherencia al tratamiento(99).

Deterioro cognitivo

Se ha encontrado un déficit considerable en las áreas cognitivas de memoria y atención en los pacientes con EPOC(100) y mayor deterioro en áreas de procesamiento visual, reproducción de secuencias numéricas, flexibilidad cognitiva y capacidad de cambio en personas con EPOC e hipoxia sin tratamiento regular de oxígeno(101). La disfunción cognitiva empieza a edades tempranas en los pacientes con EPOC(102), encontrándose el mayor deterioro en los sujetos de 40 a 69 años. También se ha encontrado deterioro cognitivo, aunque menor, en pacientes con bronquitis crónica pero sin obstrucción del flujo aéreo(103). Parece que el deterioro cognitivo y la demencia es hasta dos veces mayor en pacientes con enfermedad pulmonar(104). Resulta llamativo que el déficit cognitivo se inicie en estadios tempranos del daño crónico de las vías aéreas, incluso en fumadores jóvenes sin afectación funcional, con el mayor deterioro con respecto a la normalidad en el grupo de 40 a 69 años. Luego, progresa conforme empeora la condición respiratoria, de forma que el mayor deterioro cognitivo se aprecia en los sujetos con EPOC y puede contribuir a explicar la insuficiente adherencia al tratamiento(103).

Problemas respiratorios

Las infecciones respiratorias son frecuentes en personas con EPOC(105). Tanto los pacientes con EPOC como las personas fumadoras tienen mayor riesgo de neumonías que la población general y también mayor número de complicaciones y mortalidad por ellas(106). El asma es una enfermedad difícil de distinguir de la EPOC, sobre todo cuando se presenta de forma crónica, lo que ha dado lugar a la denominación del síndrome de superposición de asma y EPOC(1).

Situación en España

En España se ha estudiado la comorbilidad en personas con EPOC mayores de 40 años, tanto en el nivel de primaria como en especializada. En general se ha encontrado una alta comorbilidad en los pacientes con EPOC aunque el grado GOLD no se ha mostrado como factor independiente en la comorbilidad(24)(107).

En el nivel de especializada hubo mayor prevalencia de cardiopatía isquémica (12.5% versus 4.7%), enfermedad cerebrovascular (10% versus 2%) y enfermedad vascular periférica (16,4% versus 4,1%) en pacientes con EPOC que sin ella, siendo el EPOC un factor predictor independiente del riesgo de enfermedad cardiovascular(61).

En los pacientes ingresados por exacerbación de la EPOC se ha observado una incidencia más elevada del nivel de comorbilidad, sobre todo en hombres, siendo las patologías más frecuentes la hipertensión arterial (55%), las arritmias (27%), la diabetes (26%), el fallo cardíaco crónico (27%) y la cardiopatía isquémica (17%). Las mujeres presentaron menor prevalencia de cardiopatía isquémica y alcoholismo y mayor prevalencia de

fallo cardíaco crónico, osteoporosis y diabetes sin complicaciones(108). La comorbilidad se vió incrementada en un estudio realizado dos años más tarde y confirmó la alta prevalencia de hipertensión, patología cardíaca y diabetes, entre otras(109). En otro estudio hospitalario, las comorbilidades más frecuentes fueron el fallo cardíaco (59%), la diabetes (48%), el infarto de miocardio (29%), el fallo renal (22%), la enfermedad cerebrovascular (19%), la hipertensión (71%), la anemia (62%), la fibrilación auricular (34%), la dislipidemia (28%) y la obesidad (21%)(37). En mayores e 45 años con EPOC ingresadas en el hospital por la primera exacerbación, Ballcells et al.(110) identificaron la enfermedad cardiovascular, la diabetes y la úlcera péptica como las enfermedades más frecuentes. Los pacientes con síndrome metabólico tienen mayor asociación con padecimiento de diabetes, osteoporosis y fallo cardíaco(57).

En atención primaria, las enfermedades más prevalentes en pacientes con EPOC son la hipertensión arterial (52%), la dislipemia (34%), la obesidad (25%), la diabetes (20%), la arritmia (15%) y la patología tiroidea (14%)(19). Se han encontrado diferencias en la comorbilidad según el sexo del paciente, tanto en el nivel de especializada(111) como en la atención primaria(19). Tras controlar por edad y sexo, la prevalencia de las siguientes 10 enfermedades crónicas era mayor de la esperada: fallo cardíaco; hepatitis crónica; asma; arteriosclerosis generalizada; osteoporosis; cardiopatía isquémica; enfermedad tiroidea; ansiedad/depresión; arritmia y obesidad(19). Se ha observado que enfermedad cardíaca asociada a la EPOC tiene grandes repercusiones, tanto en la severidad de la enfermedad, como en la calidad de vida del pacientes y en el uso y costes sanitarios(45).

1.1.1.4 Mortalidad

La mortalidad debida a la EPOC es difícil de concretar. En algunos pacientes no se relaciona con la causa de muerte mientras que otros mueren debido a ella o por causas relacionadas con ella. Los certificados de muerte pueden subestimar la muerte por EPOC(112). Además, la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) se ha desarrollado con el tiempo, con lo que se han incorporado maneras diferentes de codificar la muerte por EPOC(113).

La EPOC es una de las principales causas de muerte en el mundo, pasando de ser la sexta causa en 1990 a la quinta en el 2002, ocasionando 3 millones de muertes en el mundo, el 5,1 % del porcentaje total de muertes. Las proyecciones para el 2030 son que la EPOC alcance el cuarto puesto, seguida de las infecciones del tracto respiratorio inferior (principalmente neumonía), estimándose que el total de muertes atribuibles al tabaco ascenderán de los 5,4 millones en 2004 a los 8,3 millones en el 2030, un 10% del global de las causas de muerte(3). Para el año 2020 existen estimaciones incluso más pesimistas, considerando para la EPOC el tercer puesto en el ranking por causa de muerte(2).

En Europa en 2008 se produjeron 250.000 muertes atribuidas a la EPOC (2,5% de la población)(114). La hospitalización por exacerbación en la EPOC se asocia a un pronóstico adverso con un incremento en el riesgo de muerte(33). La mortalidad intrahospitalaria en un estudio danés fue del 5,6% y tras el alta fue del 4,2%, 7,8%, 10,5%, y 17,4% a los 30, 60, 90, y 180 días, respectivamente(35). En el Reino Unido se mostró una mortalidad intrahospitalaria del 7% y una mortalidad del 15% a los 90 días tras la admisión por exacerbación de la EPOC. Los pacientes con enfisema son los que tuvieron las tasas de mortalidad más altas(36). Parece que la mortalidad ha ido sufriendo una tendencia ascendente hasta los últimos años, que ha bajado en los hombres y se ha estabilizado o incrementado en las mujeres(115).

En España, la muerte en el hospital se ha reducido significativamente del 5,1% en el 2006 al 4,5% en el 2010, a pesar del aumento en la comorbilidad(26). Otro estudio encontró una tasa de mortalidad del 4,5% a los 3 meses tras una exacerbación(116).

Existen diferencias según se atiende a la mortalidad intrahospitalaria o a la mortalidad tras el alta. La mortalidad intrahospitalaria está más claramente relacionada con el estado agudo del paciente y el desarrollo de comorbilidad mientras que la mortalidad tras el alta refleja particularmente la severidad de la EPOC así como comorbilidades específicas, especialmente la enfermedad cardíaca(117). Resultados similares han encontrado otros autores que han diferenciado la mortalidad en el corto, medio y largo plazo tras el ingreso por urgencias por exacerbación, encontrando diferentes factores en todos ellos(118).

Se ha encontrado que la muerte tras ingreso por urgencias en los pacientes con EPOC mayores de 40 años se relaciona con la mayor edad, el sexo masculino, menor IMC, mayor severidad de la disnea, menor nivel de consciencia, peor capacidad para las actividades de la vida diaria y mayor comorbilidad(54). El FEV₁ se ha asociado con la mortalidad(119) y la clasificación según las categorías GOLD de resultados espirométricos relaciona el empeoramiento de la limitación del flujo aéreo con el aumento en el riesgo de muerte(31)(32)(30). Destacan como factores relacionados con la muerte tras exacerbación que motiva ingreso por urgencias, la severidad en la EPOC, la comorbilidad cardíaca y la caquexia(120).

En España se ha encontrado una mortalidad a los 3 meses tras hospitalización por exacerbación de la EPOC del 4,5%(116), aunque con una ligera mejora en el pronóstico tras el alta hospitalaria en la década del 2000 que en los años 90, que puede estar asociado a mejor tratamiento y manejo de la EPOC y las comorbilidades(121).

1.1.1.5 Coste económico

La EPOC y el conjunto de enfermedades respiratorias se asocian con una importante carga económica que, en la Unión Europea, suponen al

menos 96 billones de euros al año(114). La mayor proporción de los costes lo representan los cuidados hospitalarios y la medicación, suponiendo España el país con mayor coste directo por tratamiento de pacientes con EPOC(122). Cuanto mayor es la gravedad de la EPOC, mayor es el coste de la enfermedad, debida sobre todo a la hospitalización y al oxígeno domiciliario, cuyos costes se disparan conforme la severidad de la enfermedad se incrementa(1).

Los costes directos sufren una tendencia creciente por el éxito del envejecimiento y por la mejora y ampliación de las estrategias terapéuticas(123). En España la media global de los costes directos de la bronquitis crónica y la EPOC en un entorno ambulatorio fue de 1.733 euros. En el caso de los pacientes con EPOC severa el coste era de 2690 euros frente a algo más de la mitad (1371 euros) de la EPOC de grado leve. Los costes hospitalarios representaron el 43,8% de los costes, mientras que la medicación supuso el 40,8%, representando las visitas clínicas y pruebas diagnósticas tan sólo el 15,4%(124). En otro estudio español(125) se encontró que la media de costes directos anual era de 2.061 euros, 1.657 euros en el GOLD 1 (grado leve), 2.425 euros en el GOLD 2 (grado moderado) y 3.303 euros en el GOLD 3 (grado severo). La medicación suponía el 38% del coste medio, desde el 43% del GOLD 1 al 28,4% del GOLD 3. Los costes totales por admisión hospitalaria por exacerbación aguda en España fueron de 167,92 millones de euros en 2010. El coste medio por persona fue de 4.129 euros, suponiendo un incremento con respecto al coste medio en el 2006(26).

Los costes indirectos son aún mayores. Se halló que los costes anuales por el cuidado informal de personas con alguna discapacidad y con EPOC ascendía a un valor entre 4,981 y 8,254 millones de euros, dependiendo del valor asignado a la hora, suponiendo entre 24.549 y 40.681 euros por año por persona. El valor anual por persona variaba significativamente entre los no dependientes y los grandes dependientes(126).

1.1.2 Factores de riesgo y variables asociadas

La EPOC se ha asociado fundamentalmente a factores de riesgo como la edad, el sexo, la genética, la exposición al humo del tabaco, la exposición a determinados polvos y sustancias químicas laborales, la contaminación ambiental y las infecciones, entre otros. La edad puede reflejar la mayor acumulación de efectos de los factores de riesgo. En el caso del sexo, los últimos estudios epidemiológicos están recogiendo una mayor aproximación de las mujeres a la tasa de EPOC de los hombres, quizás por el aumento en el consumo de tabaco. Otra explicación puede ser la mayor susceptibilidad de las mujeres a los efectos del tabaco(24)(127)(128)(129)(130) aunque otros investigadores han encontrado menor riesgo de EPOC en mujeres(131). Se han encontrado diferencias entre composiciones genéticas

por distintos acerbos ancestrales(127)(132)(133)(134), aunque el factor de riesgo de tipo genético mejor documentado es la deficiencia hereditaria severa de alfa-1 antitripsina(135). Los factores de tipo adquirido se refieren a la carga total de partículas inhaladas a las que está expuesta una persona a lo largo de su vida. Entre estas partículas destaca el humo del tabaco (consumo directo y humo ambiental), pero no es el único ya que también se presenta EPOC en los no fumadores(136)(137) y se detectan diferentes factores de riesgo entre fumadores y no fumadores, hombres y mujeres(138).

1.1.2.1 Tabaco

A finales de los años 70 se estimó que aproximadamente de un 15 a un 20% de los fumadores desarrollaban EPOC, habiéndose atribuido un porcentaje de riesgo al tabaco del 39%(91). Se ha encontrado que los fumadores presentan una prevalencia más alta de anormalidad en la función pulmonar, de sintomatología respiratoria, de mayor reducción anual de FEV₁ y superior tasa de muerte por EPOC que los no fumadores. Parece que fumar en pipa o puros incrementa la morbimortalidad por EPOC en comparación con no fumar, pero en menor medida que para los consumidores de cigarrillos(139). Parece plausible que además del número de cigarrillos también sea importante el patrón de inhalación del humo, pues se ha encontrado que aquellos fumadores que desarrollan EPOC, además de consumir más tabaco lo fuman con un patrón particular de inhalación, más profunda y ampliamente(140). Otros han encontrado una elevada frecuencia de obstrucción en no fumadores por el hecho de que los sujetos declaraban un alto nivel de exposición al humo del tabaco (fumadores pasivos)(141). La exposición pasiva al humo del tabaco tanto en el hogar como en el trabajo aumenta el riesgo de padecer obstrucción del flujo aéreo(142). Se ha encontrado que ser fumador pasivo en la infancia se relaciona en la edad adulta con la EPOC(143), mayor sintomatología respiratoria(144), con un patrón diferente según el sexo(145). También fumar durante el embarazo puede suponer un riesgo para el feto, al afectar al desarrollo pulmonar y crecimiento en el útero y, la exposición posnatal en la infancia temprana posiblemente afecta al sistema inmunológico(146).

Dada la íntima relación de la EPOC con el tabaco y la necesidad de un contacto prolongado con el agente inflamatorio, su aparición se produce en la edad media de la vida. Por este motivo, suele asociarse con problemas asociados al tabaquismo o al envejecimiento(147) que contribuyen al agravamiento de la calidad de vida del paciente.

1.1.2.2 Exposición a otras partículas inhaladas

La exposición ocupacional es un factor de riesgo que ha ido creciendo en importancia(148)(149)(150). El estudio NHANES III, que consiste en una encuesta de casi 10.000 adultos estadounidenses estimó que la fracción de EPOC atribuible al trabajo era de un 19,2% en el global, llegando al 31,1 % en los no fumadores(151). En la misma línea se expresan las estimaciones de la "American Thoracic Society", contabilizando la exposición ocupacional de un 15% de los síntomas o de la disfunción pulmonar consistente con la EPOC(152). Numerosos estudios han encontrado relación entre la exposición intensa y prolongada a polvos y sustancias químicas ocupacionales (vapores, irritantes y humos) y EPOC(148)(153)(154), con efecto acumulativo con el tabaco(155). Se ha encontrado asociación entre EPOC y carbón y sílice(156), así como con ocupaciones relacionadas con los residuos del diesel(157). La exposición ocupacional también empeora el curso de la EPOC (mayor sintomatología, discapacidad, exacerbaciones y peor calidad de vida)(158).

Otras partículas derivadas del estiércol de los animales, residuos de los cultivos(159), la lana(160), y el carbón, sobre todo en fuegos abiertos o en estufas con funcionamiento deficiente, conducen a niveles muy altos de polución interior. La evidencia sobre el riesgo del uso de biomasa para cocinar y como fuente de calor en sitios pobremente ventilados sigue en aumento(153)(161)(162)(163)(164)(165)(166)(167).

A nivel de espacios abiertos, la polución ambiental parece que influye en las personas con afectación pulmonar aumentando la mortalidad(168) pero el nivel exacto de riesgo para las personas sanas es confuso. En un estudio longitudinal se ha obtenido que la exposición prolongada a la contaminación por combustible fósil de los vehículos a motor puede incidir en la aparición de EPOC(169).

1.1.2.3 Condiciones clínicas y enfermedades de las vías respiratorias

El asma es una condición que puede conducir a una limitación irreversible del flujo aéreo en el 20% de los pacientes asmáticos(170), incrementando el riesgo en hasta 12 veces con respecto a los sujetos sanos(171). El porcentaje de riesgo para desarrollar EPOC atribuido al asma ha sido de un 15%(91).

En cuanto a la bronquitis crónica, existe cierta controversia aunque los estudios más actuales han mostrado una relación entre la bronquitis crónica y el declive en el FEV₁ incluso en no fumadores(172), y entre la bronquitis crónica y el aumento en la probabilidad de desarrollo de EPOC en fumadores jóvenes(173)(174)(175).

Se ha encontrado que la tuberculosis es un factor de riesgo de la EPOC(176) que aumenta en 1,35 veces el riesgo de padecerla(177).

1.1.2.4 Desarrollo de las vías respiratorias

El desarrollo pulmonar está sujeto a influencia de procesos ocurridos no sólo durante la gestación sino también en el nacimiento, la infancia y la adolescencia(178)(179). Se ha encontrado un mayor riesgo de sibilancias en los dos primeros años de vida en relación con resultados adversos al nacimiento(180). La fracción atribuible de riesgo de asma al nacimiento pre-término es de al menos 3,1%(181). El peso al nacer se ha asociado también con mayor probabilidad de sibilancias en la infancia y a la adolescencia(182) y con el FEV₁ en la edad adulta(183)(184). Se ha encontrado en prematuros con obstrucción pulmonar crónica que se puede producir en la adolescencia la gradual normalización del atrapamiento aéreo aunque la obstrucción puede persistir sin empeorar.

El historial severo de infecciones en la infancia se ha asociado con disminución en la función pulmonar y aumento de síntomas respiratorios en la edad adulta(178). En un estudio se encontró que los factores tempranos en la vida, codificados como “factores de desventaja en la infancia” eran tan importantes como el consumo intenso de tabaco en la predicción de la función pulmonar en la edad adulta temprana(185). Tanto la hiperreactividad bronquial, como la historia familiar de asma o las enfermedades respiratorias en la primera infancia son determinantes importantes en la aparición de la EPOC(91).

1.1.2.5 Estatus socioeconómico

Se ha encontrado una relación inversa del estatus socioeconómico con el declive de la función pulmonar en hombres(186) y con la EPOC (187) aunque no se ha aclarado si de manera independiente o asociado a condiciones identificadas con el riesgo de EPOC (mayor exposición a partículas nocivas, a infecciones, menor realización de ejercicio físico...)(1).

1.2 Fisiopatología

La EPOC es una enfermedad heterogénea y compleja en la que los mecanismos fisiopatológicos básicos permanecen en gran parte desconocidos(188). Se caracteriza por una serie de alteraciones anatomopatológicas en diversos niveles, a saber, las vías aéreas centrales y periféricas, el parénquima y la circulación pulmonar. Las partículas nocivas inhaladas -principalmente el tabaco- ocasionan una respuesta inflamatoria e inmunológica pulmonar que al volverse crónica puede inducir la interrupción de los mecanismos normales de defensa -ocasionando fibrosis de las pequeñas vías aéreas-, que se suman a la afectación de la vascularización pulmonar. También pueden acabar dando lugar a la destrucción del parénquima pulmonar generando el enfisema(189)(190). La destrucción del parénquima pulmonar conduce a la pérdida de alvéolos ligados a las pequeñas vías y a la disminución del retroceso elástico del pulmón. Todo ello reduce la capacidad de las vías aéreas de mantenerse abiertas durante la espiración. Se puede caracterizar más específicamente el proceso fisiopatológico atendiendo a los siguientes apartados: limitación del flujo aéreo y atrapamiento gaseoso, anormalidad en el intercambio gaseoso, exacerbaciones, hipersecrección mucosa, hipertensión pulmonar y efectos sistémicos(1).

1.2.1 Limitación del flujo aéreo y atrapamiento gaseoso

El engrosamiento de las paredes, la reducción del lumen y la hipersecreción generados por la inflamación conduce a la obstrucción del flujo aéreo. La extensión de la inflamación, fibrosis y el exudado en las pequeñas vías aéreas se correlaciona con la reducción en el volumen del flujo espiratorio en el primer segundo (FEV_1) y en el cociente FEV_1/FVC (189). Esta obstrucción de la vía aérea periférica deriva progresivamente en el atrapamiento de aire durante la espiración y, consecuentemente, a la hiperinsuflación. Aunque el enfisema se asocia más a las anormalidades de intercambio gaseoso que a la reducción de FEV_1 , también contribuye al atrapamiento aéreo durante la espiración especialmente cuando al avanzar la enfermedad se destruyen los alveolos adjuntos a las pequeñas vías aéreas. La hiperinsuflación reduce la capacidad inspiratoria hasta el punto de que la capacidad funcional residual se incrementa, particularmente durante el ejercicio. Esto ocasiona aumento en la disnea y limitación de la capacidad de ejercicio. El incremento en el umbral de fuerza deriva en la disparidad entre la señal eferente motora y la información aferente de los mecanorreceptores de la musculatura respiratoria, parrilla costal y pulmones(191).

1.2.2 Anormalidades en el intercambio gaseoso

Se genera una disparidad entre la ventilación alveolar y el flujo sanguíneo pulmonar (perfusión). Las anormalidades en el intercambio gaseoso resultan en hipoxemia e hipercapnia, que empeoran conforme se agrava la enfermedad. Se puede llegar a la retención de dióxido de carbono cuando se combina con ventilación reducida por un trabajo respiratorio exigente debido a la obstrucción severa y a la hiperinsuflación combinada con la disfunción de la musculatura respiratoria. A ello se le suma la reducción en el lecho vascular(192).

1.2.3 Exacerbaciones

En el transcurso de la EPOC son frecuentes las exacerbaciones respiratorias por virus, bacterias, contaminantes ambientales o factores desconocidos. Se produce entonces un aumento de la hiperinsuflación y atrapamiento gaseoso, con reducción del flujo espiratorio, lo que aumenta la disnea(193). Sin embargo, se han encontrado dos tipos de exacerbaciones, de aparición repentina o de aparición rápida, siendo las primeras las que mayor repercusión tienen sobre la sintomatología(25).

1.2.4 Hipersecreción mucosa

La barrera epitelial protege del daño ante los irritantes inhalados mediante la producción de moco que forma un gel viscoelástico que se extiende por toda la superficie epitelial. Su función en el pulmón sano es la de atrapar las partículas y expulsarlas por la tos una vez son transportadas por el movimiento mucociliar. En los pacientes con alteración pulmonar crónica, se produce una elevada secreción mucosa ante la irritación constante, que no es adecuadamente aclarada y que puede conducir a la tos productiva característica de la bronquitis crónica. Se han encontrado mediadores y proteasas que estimulan la hipersecreción mucosa en gran parte a través de la activación del receptor del factor epidérmico de crecimiento, que también está implicado en la reparación epitelial de las vías aéreas dañadas(194).

1.2.5 Hipertensión pulmonar

Los cambios circulatorios (estructurales y funcionales) en la EPOC consisten en engrosamiento y aumento de resistencia de las pequeñas arteriolas pulmonares, respuesta inflamatoria en los vasos y disfunción endotelial, y se produce desde las fases tempranas de la enfermedad. Todo ello puede alterar la respuesta a la hipoxia ante la mayor exigencia física y

acabar generando hipertensión pulmonar en las fases más avanzadas(195). La pérdida del lecho capilar en el enfisema también puede contribuir al aumento en la presión de la circulación pulmonar. Progresivamente, la hipertensión pulmonar puede derivar en una hipertrofia del ventrículo derecho o "Cor pulmonale"(196).

1.2.6 Efectos sistémicos

Como se ha comentado existen numerosas enfermedades y disfunciones facilitadas en su aparición o gravedad por el desarrollo de la EPOC. La severidad de la obstrucción y la destrucción alveolar (enfisema) afectan a la función cardíaca(197), pero también existen otros elementos como el estrés oxidativo, la pérdida de peso (relacionada con el aumento de mediadores inflamatorios en la circulación, el aumento del metabolismo y la pérdida de masa muscular) y la debilidad muscular (secundaria a la hipoxia crónica, inmovilidad y la tasa metabólica aumentada) que exacerba la disnea y que pueden iniciar o empeorar comorbilidades como la isquemia cardíaca, insuficiencia cardíaca, osteoporosis, anemia normocítica, síndrome metabólico y depresión(1).

1.3 Diagnóstico de la EPOC

Hay más personas con obstrucción del flujo aéreo sin diagnosticar que diagnosticadas(198)(199). Diversos estudios han encontrado una prevalencia de casos sin diagnosticar de entre el 3 y el 12% de la población general(200)(201)(202)(203), a expensas sobre todo del grado leve-moderado(204). En atención primaria, pueden descubrirse en torno a un 10-20% de nuevos casos en fumadores mayores de 40 años(205). Incluso de las personas que acudieron a urgencias en atención primaria por una infección respiratoria, el 27% tenían EPOC no diagnosticada(206). Las cifras de infradiagnóstico varían entre el 45% y más del 95% de los casos(153)(201)(202)(207)(208)(209). En un estudio de 7 regiones españolas un 78,2% de las personas de 40 a 69 años estaban sin diagnosticar y el 49,3% de los pacientes con EPOC severo, el 11,8% con EPOC moderado y el 10% con EPOC leve estaban recibiendo algún tipo de tratamiento para el EPOC. Las personas que tenían mayor probabilidad de estar diagnosticados eran las que vivían en áreas urbanas, de género masculino, mayores de 60 años, con nivel educativo más alto, historia de tabaco de más de 15 paquetes año o con síntomas de bronquitis crónica(210). En un trabajo más reciente, se encontró que el infradiagnóstico era del 73%, pero sin que la reducción con respecto a los resultados previos fuera significativa(17).

La espirometría mide la severidad de la limitación del flujo aéreo y se constituye, junto a otros factores, como factor predictor de la prognosis. Se requiere de un diagnóstico multidimensional que tenga en cuenta los síntomas como la disnea, la limitación de ejercicio y las exacerbaciones(1). El principal diagnóstico diferencial es con el asma, aunque es, a menudo, difícil(211). Los criterios de diagnóstico de EPOC hasta el año 2015 dependían exclusivamente de los resultados espirométricos pos-broncodilatador, siendo la espirometría la prueba que respaldaba el diagnóstico de EPOC. GOLD 2015(1) ha matizado el criterio diagnóstico que mantenía hasta ese año, manteniendo en la actualidad que el diagnóstico de EPOC se sospecha en base a los síntomas y signos y se emplea la espirometría para realizar un diagnóstico seguro, es decir, para confirmarlo. Se van a exponer aquí los criterios existentes cuando se llevó a cabo el estudio y se inició el análisis de los datos.

1.3.1 Síntomas y signos

1.3.1.1 Relevancia y sintomatología frecuente

En el año 2001 la Iniciativa Global para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (GOLD) había incluido un estadio 0 ("en riesgo"), definido exclusivamente por la tos crónica y producción de esputo, que después fue eliminado. Hasta el año 2015 los signos y síntomas respiratorios podían hacer sospechar la EPOC, pero eran prescindibles para

definirla(212). La importancia de la sintomatología ha quedado demostrada en varios aspectos. En primer lugar, los pacientes tienden a buscar ayuda médica cuando la sintomatología empieza a impactar de manera importante en sus vidas(213). En segundo lugar, se ha mostrado una mayor relación de la sintomatología (especialmente de la disnea) con la calidad de vida que el FEV₁(214)(215)(216)(217)(218). En tercer lugar, se ha asociado con mayor número de exacerbaciones y utilización de recursos sanitarios y costes(219). Por último, se ha encontrado una asociación positiva entre la sintomatología respiratoria y la mortalidad en personas tanto con enfermedades cardiopulmonares como sin ellas, destacando la disnea severa ante el ejercicio y el efecto acumulativo de los síntomas(220). En el caso de las personas con obstrucción crónica, la relación de la sintomatología respiratoria con la mortalidad es aún mayor(221)(222).

En las fases tempranas puede haber mínimos síntomas o incluso ninguno y, a medida que la enfermedad progresa, la sintomatología varía en los pacientes a nivel individual llegando a ser muy dispar la experiencia personal de la enfermedad a pesar de su gravedad(24)(223). La sintomatología es variable a lo largo del día, siendo las mañanas la peor parte del día(224)(225)(226), aunque síntomas como las sibilancias son peores por la noche(227) y las perturbaciones del sueño son comunes(219).

Los pacientes refieren *la sensación de falta de aire o disnea* como el síntoma más molesto y frecuente(7)(225)(227) de la EPOC y suele ser(228), junto con la tos(213) de las primeras razones para buscar atención médica. En una encuesta telefónica en las 17 CCAA españolas se encontró un gran desconocimiento de la EPOC, pero la disnea era el síntoma más frecuentemente relacionado con la enfermedad(7). En otro estudio, se hallaron la disnea, la fatiga y la tos como los tres elementos señalados tanto por los médicos como por los propios pacientes como los más relevantes(229). La aparición de la disnea es gradual y llega a ser muy influyente en la sensación de bienestar(230)(231)(232) y en la discapacidad percibida(233)(234)(235) a medida que progresa la enfermedad, pues es una de las causas de ansiedad(236)(237)(238). También se asocia a mayor riesgo de muerte tras ingreso por urgencias(54). Se ha encontrado que la disnea, incluso la leve, se asocia en las personas diagnosticadas de EPOC en atención primaria a un aumento en la severidad de la enfermedad, a mayor riesgo de exacerbaciones durante el seguimiento(239) y a la muerte(240).

La *tos* suele ser el primero en desarrollarse entre los signos y síntomas de la EPOC(213). La tos crónica está asociada con peor calidad de vida en comparación con otras enfermedades crónicas en las que la tos es un elemento predominante(241).

La *producción de esputo* es frecuente en pequeñas cantidades tras episodios de tos. La producción regular de esputo durante 3 o más meses en dos años consecutivos es la definición de bronquitis crónica(242). La producción de grandes volúmenes de esputo puede estar reflejando la presencia de bronquiectasias. Si el esputo es purulento, esto indica el

aumento de los mediadores inflamatorios(243) y puede identificar el inicio de una exacerbación de origen bacteriano(244). La tos crónica y la producción de esputo son factores predictivos del progreso del declive funcional(245)(246), de la morbilidad por EPOC(246)(247) y de la mortalidad(248)(249). También se ha relacionado con el futuro desarrollo de EPOC en sujetos jóvenes(173)(175). Se ha encontrado mayor importancia de la bronquitis crónica que lo esperado, pues la calidad de vida es peor en los pacientes que presentan sólo criterios de bronquitis crónica que aquellos con sólo obstrucción del flujo aéreo(250).

Las *sibilancias* y la *opresión torácica* son síntomas no específicos muy variables y cuya ausencia no excluye el diagnóstico de EPOC ni confirma el de asma. Se ha visto mayor porcentaje de sibilancias en personas con síndrome restrictivo frente a EPOC(251). Recientemente, se ha observado mayor disnea, sibilancias, tos y producción de esputo en personas con síndrome de superposición asma-EPOC (ACOS son sus siglas en inglés)(252). En ancianos con EPOC moderada a severa la existencia previa de sibilancias a la exacerbación se ha relacionado con peores resultados(253).

Un signo ligado a la mayor severidad de la EPOC es la *hipoxemia*, que contribuye al desarrollo de secuelas adversas en la EPOC, empeorando la calidad de vida y predisponiendo a exacerbaciones, morbilidad cardiovascular y aumento del riesgo de muerte(59). Se ha encontrado que la hipoxemia se relaciona con mayor hospitalización y urgencias, menor función pulmonar, capacidad de ejercicio y nivel de actividad física(254).

Otros síntomas y signos son debidos al impacto extrapulmonar de la EPOC y son de corte sistémico como la fatiga, la debilidad muscular, la pérdida de peso y de masa muscular, la osteoporosis y la merma en la capacidad física en general que conduce al sedentarismo en estos pacientes(58). En pacientes con afectación severa y muy severa, la fatiga, la pérdida de peso y la depleción nutricional son problemas comunes(255)(256), sobre todo en mujeres(257). Se ha encontrado relación del IMC con el pronóstico, pero se ha visto que, sobre todo, se debe a la masa libre de grasa que es un factor más sensible(255)(256) (258). Ambos elementos no son específicos de la EPOC avanzada pues también pueden ser signo de otras enfermedades(259)(fallo cardíaco, tumor pulmonar...)(260) o disfunciones respiratorias(256). Los síntomas de depresión o ansiedad son comunes en la EPOC y se asocian a un aumento en el riesgo de exacerbaciones y pobre nivel de salud(98), como ya se ha comentado previamente.

1.3.1.2 Valoración de los signos y síntomas más frecuentes

Para la valoración de la sintomatología más frecuente e íntimamente ligada a la EPOC, GOLD(1) recomienda usar la escala modificada del British Medical Research Council (mMRC), el test de evaluación de la enfermedad pulmonar crónica ("COPD Assessment Test"- CAT) o el Cuestionario Clínico para la EPOC(CQC).

La escala modificada del Consejo Británico de Investigación Médica (mMRC –modified British Medical Research Council scale) proporciona exclusivamente una evaluación subjetiva de la disnea. Valora qué tareas habituales puede desarrollar la persona sin que aparezca la disnea, cuantificando 5 niveles de esfuerzo. Se ha propuesto un punto de corte de 2 como indicativo de moderada a severa disnea ante el esfuerzo físico(233), aunque otros autores han detectado que incluso el valor de 1 se asocia de manera significativa e importante con la calidad de vida(234). La mMRC se considera adecuada para la valoración de los síntomas pues correlaciona bien con otras medidas del estado de salud(233), con el grado de severidad de la obstrucción(261) y parece ser uno de los factores más importantes a la hora de percibir menor bienestar(230). Además, predice el riesgo de mortalidad(261)(262) con mayor capacidad que las otras dos escalas sintomatológicas propuestas por GOLD, el test de evaluación de la EPOC o COPD Control Questionnaire (CAT) y el Cuestionario Clínico para la EPOC "COPD Assessment Test" (CCQ)(263). Como limitaciones se ha argumentado que, al ser una escala unidimensional, puede ser incapaz de proporcionar una valoración completa del tipo de circunstancias que ocasionan la disnea y puede no tener en consideración la variación en el esfuerzo que el paciente puede hacer para completar una actividad determinada(264).

Para medir el nivel de oxigenación, el método ampliamente utilizado es la pulsioximetría. Los pulsioxímetros miden la saturación de oxígeno (SpO_2), es decir, el porcentaje de oxígeno presente en la hemoglobina en sangre arterial, a través de la espectrofotometría. Se basa en la diferente respuesta preferente de la hemoglobina oxigenada y la desoxigenada ante la luz de una determinada longitud de onda. El microprocesador que incluye el pulsioxímetro analiza los cambios en la absorción de luz recogidos por un fotodetector.

Aunque la disfunción temprana no causa hipoxia y, por ello, la pulsioximetría no puede ser usada para la detección temprana, sirve como guía para determinar la necesidad de oxígeno a largo-plazo en enfermos de EPOC(265). El SpO_2 por sí mismo, parece ser tan altamente específico como una combinación de otros test en la evaluación de hipoxemia. Se ha propuesto un valor de corte del SpO_2 de $\leq 88,5\%$ como criterio para la detección de hipoxemia(264)(265)(266) y del $SpO_2 < 92\%$ como factor predictor de hospitalización por exacerbaciones agudas de EPOC(267). Otros autores, han utilizado caída en los valores por debajo de 90 durante

el ejercicio para indicar desaturación y lo han relacionado con mayor tasa de mortalidad. Dada su simplicidad, el pulsioxímetro parece ser un método particularmente útil para medir oxigenación en pacientes de EPOC durante una exacerbación pues no requiere entrenamiento especial y es fiable en el rango del 80 al 100% de saturación, además de proporcionar información continua de la tasa cardíaca que puede alertar de un descenso de la perfusión de los tejidos(268). Lo que no está claro es su relación con el FEV₁. Un estudio ha encontrado que parece ser independiente del grado de obstrucción cuantificado por el FEV₁, aunque se encontró una correlación fuerte entre el porcentaje del FEV₁/FVC predicho y los valores de saturación de oxígeno en sangre arterial(269).

1.3.2 Valoración funcional: espirometría forzada

Aunque los síntomas y su impacto en la vida diaria son los que determinan la búsqueda de ayuda médica, se requiere de la espirometría para el diagnóstico y monitorización de la evolución de la EPOC. Es la prueba de función pulmonar más ampliamente disponible y reproducible(1). Se han diseñado cuestionarios que permiten hacer un cribado previo de las personas que más probablemente padecen EPOC, que en fumadores contemplan los siguientes aspectos: edad, paquetes-año, índice de masa corporal, tos afectada por el tiempo, flema sin un resfriado, frecuencia de sibilancias e historia de cualquier alergia(270). También se ha intentado discriminar entre personas con EPOC y con asma obteniéndose que las cuestiones más discriminativas eran el índice de masa corporal, la historia de consumo tabáquico y el diagnóstico previo de asma(271). En general, se recomienda realizar una espirometría a las personas mayores de 40 años que presenten disnea, tos crónica o producción de esputo, historia de exposición a factores de riesgo o historia familiar de EPOC(1).

1.3.2.1 Ventilación pulmonar: volúmenes y capacidades

La respiración tiene como objetivo el suministro de oxígeno a los tejidos y la eliminación del dióxido de carbono. Una de las fases funcionales de la respiración es la ventilación pulmonar. Consiste en el intercambio sistemático de flujo de aire entre la atmósfera y los alvéolos pulmonares. La entrada de flujo de aire rico en oxígeno corresponde a la inspiración y el flujo de salida de gas con mayor concentración de dióxido de carbono corresponde a la espiración.

Los volúmenes pulmonares más comunes son el volumen corriente(V_t), el volumen de reserva inspiratorio (IRV), el volumen de reserva espiratorio (ERV) y el volumen residual (RV) y constituyen la capacidad pulmonar total (TLC), la capacidad vital (VC), la capacidad vital inspiratoria (IVC), la capacidad vital espiratoria (EVC) y la capacidad funcional residual (RFC)(Figura 1).

Volumen Corriente o Volumen Tidal (V_t): es el volumen movilizado en una respiración normal.

Volumen de Reserva Inspiratorio (IRV): es el volumen de aire que se puede inspirar desde el final de una inspiración normal.

Volumen de Reserva Espiratorio (ERV): es el volumen de aire que se puede exhalar a partir de la posición de reposo espiratorio.

Volumen residual (RV): es una cantidad de aire no movilizable y permanece en el pulmón tras la espiración forzada.

Capacidad Pulmonar Total (TLC): es el volumen de gas contenido en el pulmón al final de una inspiración máxima.

Capacidad Vital (VC): es el máximo volumen gaseoso que una persona puede espirar tras una inspiración máxima (o inspirar tras una espiración máxima) hasta que se llega al volumen residual (RV) y no es posible expulsar más aire.

Capacidad vital inspiratoria (IVC): es el máximo volumen de aire inhalado partiendo de la máxima exhalación, ejecutado en una maniobra lenta.

Capacidad Vital Espiratoria (EVC). es el máximo volumen de aire exhalado partiendo de la máxima inspiración, ejecutado en una maniobra lenta.

Capacidad Residual Funcional (FRC): es el volumen presente en los pulmones tras una espiración normal y está compuesto por el volumen de reserva espiratorio (ERV) y por el volumen residual (RV). El volumen de reserva espiratorio es un volumen movilizable en una espiración forzada más allá del volumen tidal.

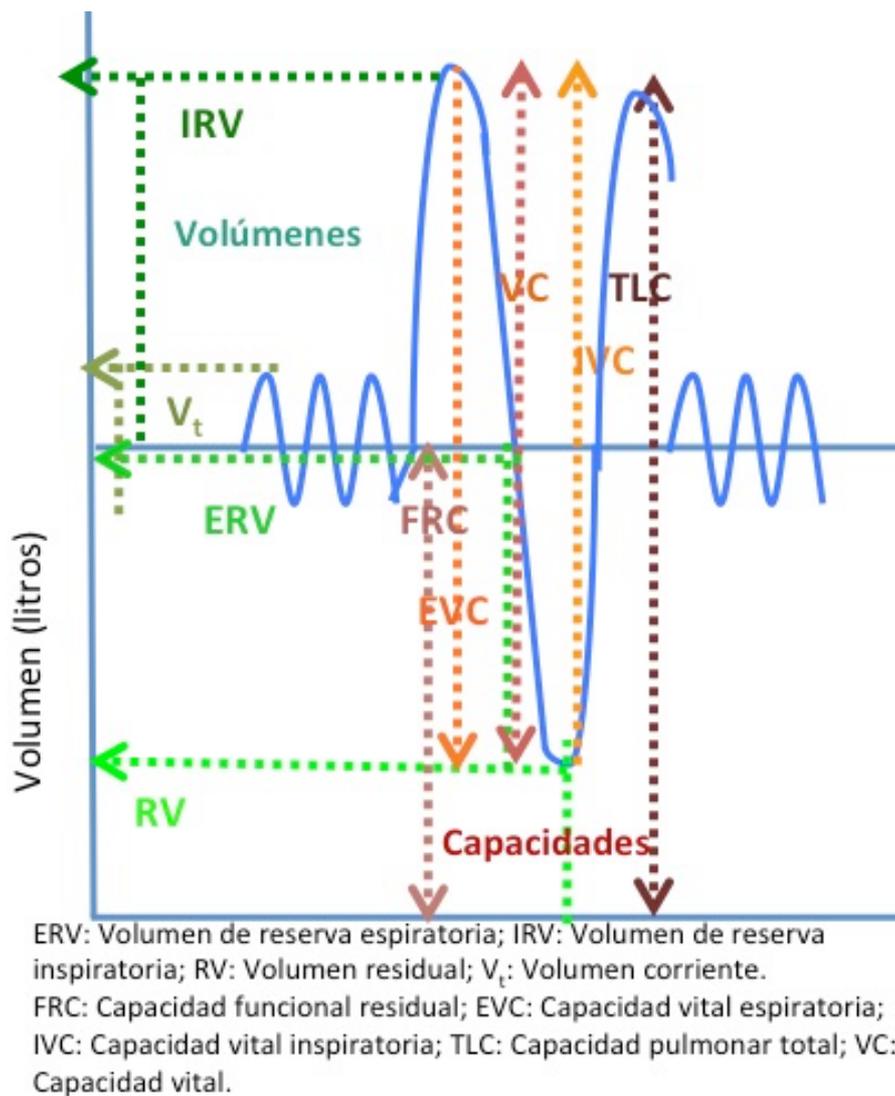


Figura 1. Volúmenes y capacidades pulmonares

1.3.2.2 Espirometría forzada

La espirometría consiste en la realización de una valoración funcional respiratoria a partir de la medición de los volúmenes pulmonares y la rapidez de su movilización (flujos). La espirometría puede ser simple o forzada. La espirometría simple emplea maniobras respiratorias lentas, no dependientes del tiempo, para obtener datos de algunas capacidades y volúmenes. Básicamente, permite la medición de la capacidad vital lenta (SVC) y sus subdivisiones. La maniobra espiratoria forzada se efectúa con el máximo esfuerzo desde la capacidad pulmonar total (TLC) hasta el volumen residual (VR).

Mediante la curva volumen-tiempo se puede extraer la siguiente información (Figura 2):

- Capacidad Vital Forzada (FVC): es el volumen de aire exhalado, con el máximo esfuerzo posible, partiendo desde el punto de máxima inspiración. Se expresa como volumen (l) a temperatura corporal y presión ambiental saturada de vapor de agua (BTPS).
- Volumen Espirado Máximo en el primer segundo de la espiración forzada (FEV_1): es el volumen de aire que se expulsa durante el primer segundo de la espiración forzada en condiciones BTPS. Se expresa como volumen pero, como se relaciona con el tiempo, en la práctica se trata de una medida de flujo. Depende de la edad y la talla de la persona.
- Relación FEV_1/FVC ($FEV_1\%$): es el porcentaje de la proporción de la FVC que se expulsa durante el primer segundo de la maniobra de espiración forzada. Es el parámetro más importante para valorar si existe una obstrucción.
- Volumen espirado máximo en los primeros 6 segundos de la maniobra (FEV_6): es el volumen de aire exhalado en los primeros 6 segundos de una maniobra forzada en condiciones BTPS. Puede emplearse como sustituto de la FVC.
- Capacidad Vital Forzada Inspiratoria (FIVC): volumen máximo de aire que puede ser inspirado en una inspiración forzada partiendo de la máxima espiración.

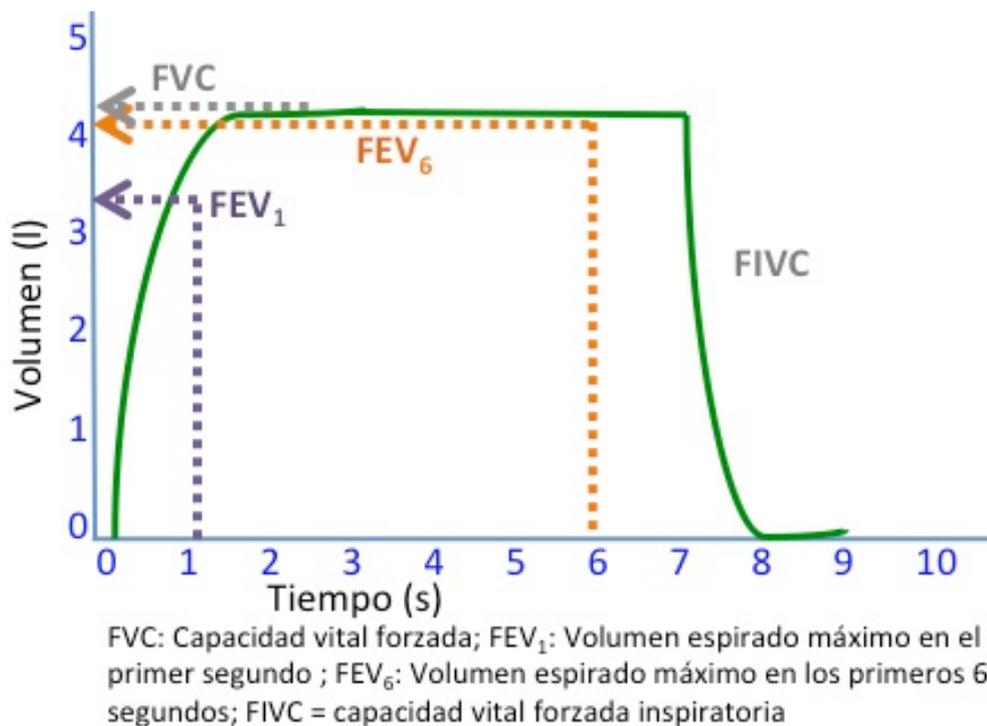


Figura 2. Curva volumen-tiempo

De la curva flujo-volumen se pueden extraer (Figura 3):

- el Pico de Flujo Espiratorio (PEF): es el flujo espiratorio máximo obtenido en la espiración forzada desde la máxima inspiración. Se origina antes de haber expulsado el 15% de la FVC, generalmente en la primera décima de segundo de la maniobra de la FVC, y se expresa en $\text{litros}\cdot\text{s}^{-1}$.
- el Flujo Espiratorio Forzado entre el 25% y el 75% de la Capacidad Vital Forzada (FEF_{25%-75%}): indica el flujo cuando ha sido exhalado el porcentaje correspondiente de la FVC y teóricamente refleja el estado de las pequeñas vías aéreas (las de menos de 2 mm de diámetro).

Además, el análisis de la morfología de la curva flujo-volumen permite distinguir visualmente una curva con patrón normal de los patrones obstructivo (Figura 4), restrictivo (Figura 5) o mixto (Figura 6), así como detectar obstrucciones intra-extratorácicas, y los errores en la ejecución, como fugas, tos, esfuerzo variable o terminación temprana (Figura 7).



PEF: Pico de flujo espiratorio; FEF_{25%/50%/75%}: flujo espiratorio forzado cuando se ha espirado el 25%/50%/75% de la FVC; FVC: Capacidad vital forzada;

Figura 3. Curva flujo-volumen

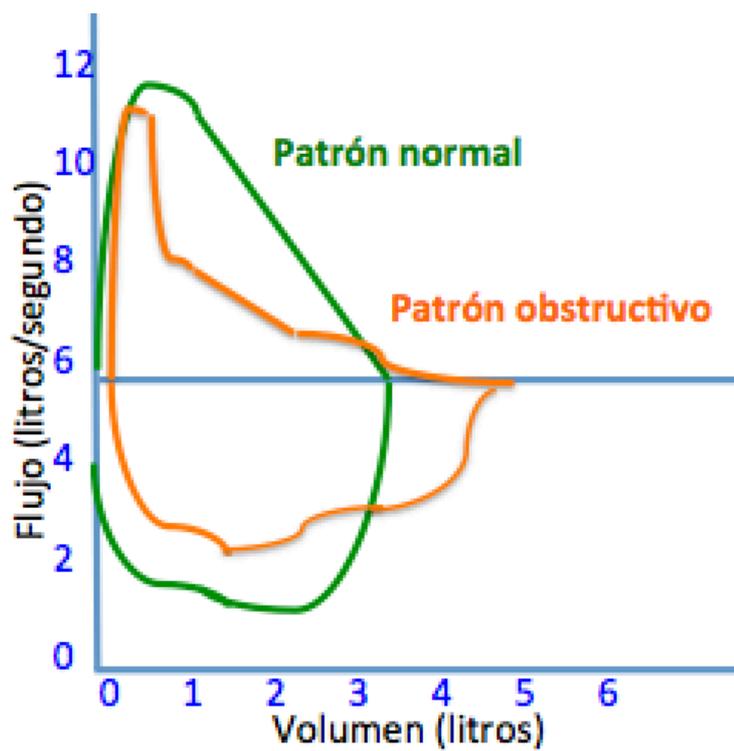


Figura 4. Morfología del patrón respiratorio obstructivo en relación al normal

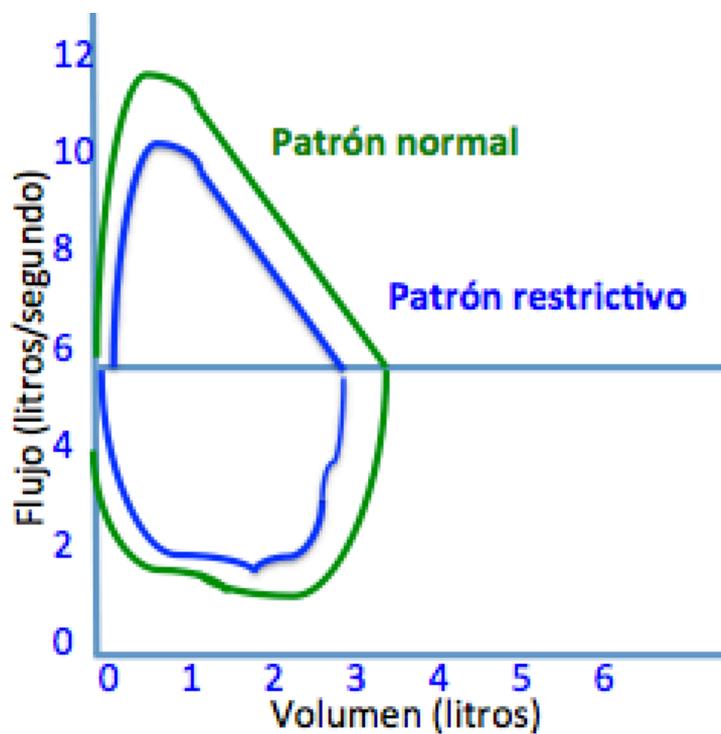


Figura 5. Morfología del patrón respiratorio restrictivo en relación al normal

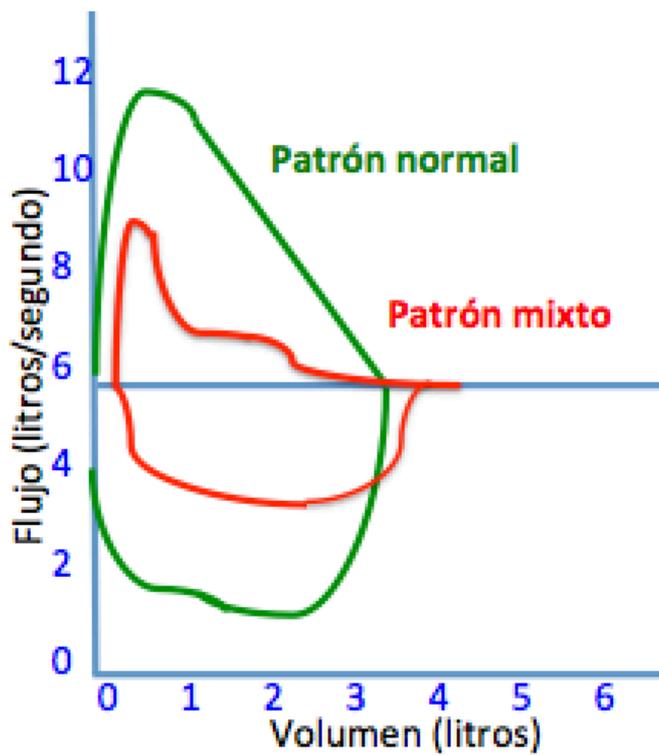


Figura 6. Morfología del patrón respiratorio mixto en relación al normal

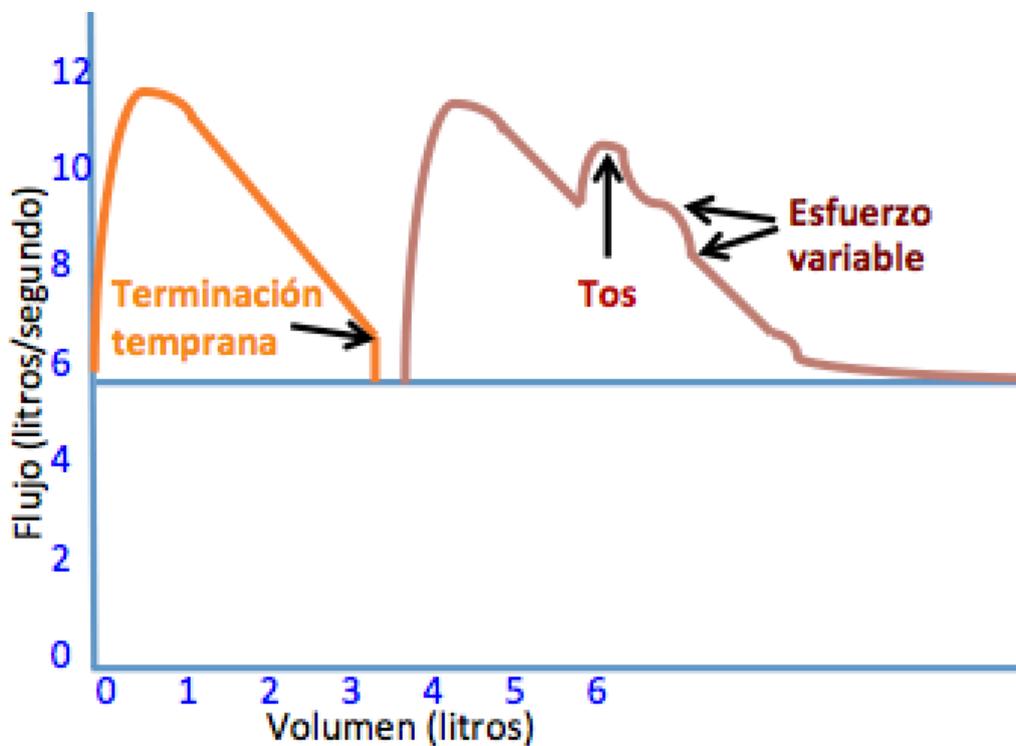


Figura 7. Diferentes errores en la ejecución en la curva flujo-volumen

Las mediciones espirométricas se evalúan por comparación con valores de referencia basados en la edad, altura, sexo y etnia(272). Según los criterios de la "Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease", la espirometría pos-broncodilatadora que arroja valores de FEV₁/FVC por debajo de 0,7 es confirmatoria de EPOC. El realizar el test pos-broncodilatador incrementa la especificidad de la prueba para la detección de personas con EPOC(273) y se ha mostrado más sensible que el pre-broncodilatador para la evaluación de la severidad de la EPOC y para predecir el riesgo de muerte(274).

Los parámetros fundamentales son la capacidad vital forzada (FVC) y el flujo espiratorio durante el primer segundo (FEV₁). Se consideran valores normales de la FVC si se supera el 80% de su valor teórico. En lugar de emplear la FVC se puede usar la capacidad vital lenta (SVC) de modo que se maximiza la cantidad de volumen espirado sobre todo en personas con afectación del flujo aéreo. También se ha introducido el FEV₁/FEV₆ como otra ecuación cuando la reproducibilidad es más complicada (personas mayores, más afectadas) para detectar EPOC y se han encontrado valores similares a los recogidos con FEV₁/FVC(275). En la Tabla 1 se puede observar la relación entre los patrones respiratorios y los valores de los principales parámetros espirométricos. El pico de flujo espiratorio por sí solo no se puede usar como el único test diagnóstico a pesar de su buena sensibilidad ya que tiene una especificidad débil(276).

Tabla 1: Patrones respiratorios y principales valores espirométricos

Patrón espirométrico	CVF	FEV ₁	FEV ₁ /FVC
Normal	Normal	Normal	Normal
Obstrutivo	Baja a normal	Bajo	Bajo
Restrictivo	Baja	Bajo	Normal
Mixto	Baja	Bajo	Bajo

La gravedad de la limitación del flujo aéreo en la EPOC se mide por el porcentaje del FEV₁ en relación al valor teórico correspondiente por edad, sexo y etnia. De este modo se considera leve (GOLD 1) cuando el FEV₁ es $\geq 80\%$ del valor teórico; moderado (GOLD 2) si el FEV₁ se encuentra entre el 50 y el 80% del valor teórico; severo (GOLD 3) cuando el FEV₁ se encuentra entre el 30 y el 50% del valor teórico; y muy severo (GOLD 4) cuando es $< 30\%$ del valor teórico(1).

Existen diversos criterios para considerar que existe un problema de obstrucción, por lo que el diagnóstico de EPOC es altamente dependiente de qué guía se use para definir el problema(113)(277)(278)(279). La definición espirométrica más comúnmente usada es la establecida por la "Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease" (GOLD)(280). GOLD aconseja el uso de un valor fijo a partir de la ecuación FEV₁/FVC $< 0,70$. El uso de una ratio fija FEV₁/FVC para definir la limitación aérea tiene como resultado un diagnóstico más frecuente de EPOC en los mayores (sobre

todo de más de 70 años)(280) mientras que es menos frecuente en los adultos menores de 45 años(281)-55 años(277), especialmente en la enfermedad leve, y en mujeres(279). Esto es así si lo comparamos con criterios diagnósticos que usan un punto de corte basado en el límite inferior de la normalidad (LIN), como es el caso de los criterios de la European Respiratory Society (ERS)(272). Estos valores LIN están basados en la distribución normal y clasifican al percentil 5 de la población sana como anormal y se recomiendan en sujetos jóvenes, sobre todo menores de 50 años(277), y mujeres(273). Sin embargo, no existen estudios longitudinales que comparen los diagnósticos clínicos basados en los dos enfoques. Los valores LIN son altamente dependientes de la elección de las ecuaciones de referencia válidas del FEV₁ pos-broncodilatador, no habiendo suficientes estudios longitudinales que validen su uso ni estudios que usen ecuaciones de referencia en poblaciones donde el tabaco no es la mayor causa de EPOC. Un estudio retrospectivo a 1 año, encontró que los pacientes clasificados por el criterio LIN tenían más repercusión clínica, funcional y de consumo de recursos sanitarios. Sin embargo, con este criterio, quedaban excluidos pacientes clasificados por GOLD con niveles significativos de disnea y con elevado consumo de recursos sanitarios(282). Aunque la prevalencia de EPOC es mayor usando la ratio fija de FEV₁/FVC en comparación con el LIN(283) - sobre todo para los hombres de mayor edad(284)- se han encontrado diversos aspectos positivos en la adopción de los valores establecidos por la Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD): utilidad probada en la predicción del estado de salud(285)(286)-aunque básicamente en los grados de mayor gravedad(287)(288), en la comorbilidad(4), en el desarrollo de exacerbaciones y utilización de recursos sanitarios(276)(289), y en la mortalidad(222)(289)(290), aunque también se ha identificado gran disparidad en la sintomatología, calidad de vida y exacerbaciones usando el criterio GOLD de grados de severidad(24). En comparación directa de los criterios GOLD y ERS, los que fueron diagnosticados de EPOC por el valor fijo pero estaban por encima del LIN parecían tener mayor patología pulmonar, riesgo de hospitalización y mortalidad(283). Un estudio longitudinal comparó entre sí los criterios GOLD y el LIN, con los criterios de expertos clínicos (que incluían toda la información clínica disponible así como pletismografía) en personas mayores de 65 años. En este estudio se confirmó una mayor número de falsos positivos con el criterio fijo (GOLD) y mayor nº de falsos negativos con el criterio de LIN. Sin embargo, se encontró menor riesgo de mala clasificación en GOLD (sobre todo en grados 1 y 2) y mayor relación con las exacerbaciones, que con el LIN, aunque menor que con el criterio clínico(291). Además, el uso de una ratio fija propuesto por GOLD (FEV₁/FVC<0,70) para determinar la presencia de EPOC identifica mejor a los pacientes con peor calidad de vida(284) y se trata de un criterio simple, independiente de valores de referencia y usado en numerosos ensayos

clínicos que conforman la evidencia a partir de la que se han diseñado la mayoría de las recomendaciones de tratamiento(1) .

1.3.2.3 Técnica espirométrica

Espirómetro

Para realizar la espirometría es necesario un espirómetro. Los espirómetros más empleados son de flujo tipo neumotacógrafo, turbina, o por ultrasonidos. El neumotacógrafo más habitual es el tipo Fleisch, que mide inicialmente el flujo a partir de una resistencia conocida que produce una diferencia de presión entre uno y otro lado del paso del aire. Un transductor piezoeléctrico transforma la señal de presión diferencial en eléctrica, que luego es ampliada y procesada. Se puede obtener información de volumen en relación al tiempo y de flujo en conexión con el volumen de aire. El espirómetro debe ser capaz de acumular volumen durante ≥ 15 s o más y medir volúmenes de ≥ 8 l (BTPS) con una precisión de al menos $\pm 3\%$ del valor ó $\pm 0,050$ l, el mayor de los dos valores, con flujos entre 0 y $14 \text{ l}\cdot\text{s}^{-1}$. La resistencia total al flujo de aire a $14 \text{ l}\cdot\text{s}^{-1}$ debe ser $< 1,5 \text{ cm H}_2\text{O}\cdot\text{l}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$ ($0,15 \text{ kPa}\cdot\text{l}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$); y los requerimientos de precisión deben cumplirse bajo condiciones BTPS para hasta ocho maniobras de FVC consecutivas(292).

Los valores obtenidos en la prueba se han de comparar con los de referencia, relacionándolos con los parámetros de la edad, peso, talla, sexo y grupo étnico. Cada laboratorio utiliza los valores de referencia que haya decidido previamente. Los valores de referencia obtenidos en un estudio multicéntrico en Barcelona(293) han sido validados y utilizados en estudios españoles y se mantiene su recomendación por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) para sujetos de 20 a 65 años(294).

Prueba espirométrica

La realización de la espirometría debe seguir una serie de consideraciones en su preparación, ejecución, empleo de broncodilatadores y evaluación. Destaca la necesidad de la formación previa de los evaluadores, la calibración sistemática del equipo, la dosis y tiempo pos-aplicación del broncodilatador para repetir la prueba y los estándares de la ejecución en relación a: la ausencia de irregularidades, la valoración de la espiración hasta alcanzar una meseta, la obtención de al menos 3 curvas satisfactorias con los mayores valores de FVC y FEV_1 con una variación entre ellos menor de 150 ml o el 5%. El criterio GOLD supone la extracción del ratio FEV_1/FVC de la curva con mejor suma de ambos(1). Se detallan a continuación la preparación, ejecución, evaluación de las maniobras y empleo de broncodilatador, siguiendo los criterios ATS/ERS(295)(296).

Preparación de la prueba

Previamente a la ejecución de las maniobras hay que cerciorarse que se cumplen con las normas de seguridad y de que la persona conoce en qué va a consistir. Se ha de:

- Calibrar el equipo mediante jeringa de 3 l.
- Realizar la higiene de las manos.
- Medir el peso y la talla de la persona.
- Indagar acerca de contraindicaciones absolutas y relativas, así como datos que pueden influenciar la espirometría y explicitarlo en el informe (por ejemplo, postura).
- Instruir adecuadamente a la persona sobre las maniobras que van a realizarse y qué se espera de su colaboración.
- Cerciorarse de que la persona este cómodamente sentada y situada frente al espirómetro, erguida y con cabeza recta.
- Solicitarle que se desabroche el cinturón, la faja o cualquier elemento que pueda comprometer su respiración.
- Mantener la dentadura postiza, en el caso de utilizarla, a menos que impida la realización de la prueba.

Ejecución

Se puede realizar en modo de circuito cerrado o abierto. La diferencia radica en que la colocación de la boquilla se efectúe antes (cerrado) o después (abierto) de la inhalación hasta la TLC.

En el método del circuito cerrado se llevan a cabo los siguientes pasos:

- Comprobar la posición correcta en la silla.
- Colocar las pinzas nasales.
- Colocar la boquilla en el interior de la boca, con los labios alrededor y la lengua por debajo, sin que ni ésta ni los dientes obstruyan la boquilla.
- Realizar una maniobra inspiratoria máxima, lenta y progresivamente, no de manera forzada (la pausa a capacidad pulmonar total TLC debe ser <1 s).
- Realizar una maniobra espiratoria máxima, de forma rápida y forzada, hasta completar el vaciado de los pulmones (flujo 0). El/la técnico/a debe animar verbalmente para la continuación del esfuerzo hasta el final.
- Realizar una maniobra inspiratoria máxima, también de forma rápida y con esfuerzo máximo (esta maniobra sólo será necesaria en el caso de querer disponer de inspirometría).
- Repetir las instrucciones las veces que sean necesarias y conseguir un mínimo de tres maniobras (con un máximo de 8 intentos) que sean técnicamente satisfactorias, dos de ellas reproducibles.

Evaluación

Se debe comprobar la corrección de los trazados y obtener los registros. El diagrama de flujo de los criterios de aceptabilidad y reproducibilidad de la ATS/ERS se recogen en la Figura 8.

Los criterios de aceptabilidad son, esencialmente, un inicio de prueba aceptable y un final de prueba satisfactorio, es decir: una meseta en la curva de volumen-tiempo. Más detalladamente, según las recomendaciones ATS y ERS (American Thoracic Society; European Respiratory Society):

- Los trazados no deben contener artefactos (tos, cierre de glotis, fugas, esfuerzo variable en la maniobra, obstrucción en la boquilla).
- Debe incluirse el trazado de los 0,25 segundos iniciales anteriores a la espiración, para poder evaluar la calidad de la maniobra. El volumen extrapolado deberá ser menor del 5% FVC o 150 ml. En este punto, la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) difiere, pues señala que el volumen extrapolado debe ser menor del 10% de la capacidad vital y menor de 100 ml.
- No debe producirse amputación en el final de la espiración. El final de la maniobra debe producirse cuando el cambio de volumen en un segundo no supere los 25 ml.
- Tiempo de espiración preferiblemente superior a 6 segundos, aunque tiempos inferiores no invalidan la prueba siempre que se alcance una meseta.

Los criterios de reproducibilidad de una maniobra son:

Una vez que se dispone de un mínimo de 3 pruebas aceptables, se deben afrontar los siguientes criterios:

- Diferencia de ≤ 150 ml entre los dos mayores valores de FVC.
- Diferencia de ≤ 150 ml entre los dos mayores valores de FEV₁.

También en este punto, los criterios de la Sociedad Española de SEPAR difieren al indicar una variación máxima entre las dos mejores de 150 ml(294) y previamente recomendaba menos de 100 ml ó el 5%. GOLD recomienda una variación máxima de 5% ó 150 ml(1) y recomendó previamente menos del 5% ó 100 ml(212). Se han establecido grados de calidad de la espirometría forzada(296)(297)(298) con 6 categorías, desde la A a la F. Se consideran espirometrías de buena calidad las de los grados A (3 maniobras aceptables, con diferencia ≤ 150 ml entre las dos mejores FVC y FEV₁) y B (3 maniobras aceptables y una diferencia ≤ 200 ml entre los dos mejores FVC y FEV₁), de calidad suficiente las C (2 maniobras aceptables y una diferencia ≤ 200 ml entre los dos mejores FVC y FEV₁). Las espirometrías de grado D, E y F no se consideran válidas para la interpretación.

Broncodilatador

Se recomienda para no afectar a la prueba que los fármacos inhalados de acción corta (por ejemplo el β - agonista albuterol/salbutamol o el agente anticolinérgico bromuro de ipratropio) no se tomen durante las 4 horas anteriores. Los broncodilatadores β - agonistas de larga acción (por ejemplo el salmeterol o formoterol) y los tratamientos orales con aminofilina o β -agonistas de liberación lenta deben suspenderse 12 horas antes de la prueba. Así mismo, debe evitarse fumar al menos 1 hora antes de la prueba y durante el desarrollo de la misma.

Para realizar la espirometría pos-broncodilatador, el documento de referencia establecía la administración de 4 dosis de 100 μ g de albuterol/salbutamol o 4 dosis de 40 μ g del agente anticolinérgico bromuro de ipratropio; cada una de las dosis tras una espiración suave e incompleta en una sola respiración hasta la TLC, a través de una cámara espaciadora con válvula. Entonces se aguanta la respiración durante unos 5-10 s antes de exhalar. El intervalo entre las dosis debe ser de unos 30 s. Esta dosis asegura que la respuesta esté en la parte alta de la curva de dosis-respuesta al salbutamol. Se puede utilizar una dosis inferior si existe preocupación por los posibles efectos secundarios sobre la frecuencia cardíaca del sujeto o temblores. También pueden utilizarse otros fármacos. Deben registrarse tres pruebas aceptables a los ≥ 10 min, y como máximo a los 15 min, para los β 2-agonistas de corta acción, y 30 min para los agentes anticolinérgicos de corta acción.

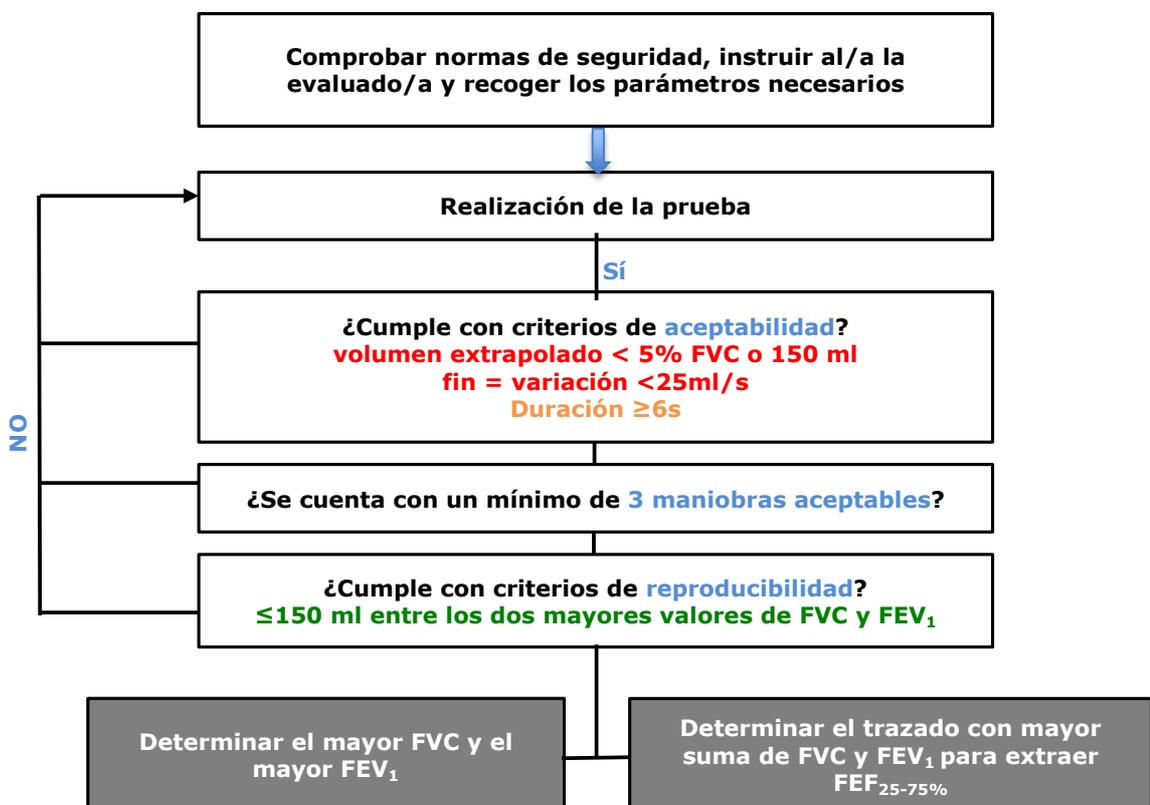


Figura 8. Diagrama de flujo de criterios de aceptabilidad y reproducibilidad

1.4 Actividad física

1.4.1 Definición y prevalencia

La actividad física se define como cualquier movimiento del cuerpo producido por la musculatura esquelética que requiere de un gasto energético más allá del gasto en reposo(299). La actividad física regular conduce a importantes beneficios en salud y disminuye el riesgo de muerte(300), pero se ha encontrado que aproximadamente un tercio de la población mundial (adultos) son sedentarios.

La inactividad física ha sido identificada por la Organización Mundial de la Salud como uno de los principales factores de riesgo para la salud de las personas en todo el mundo, atribuyéndole la 4ª posición en la mortalidad en el 2004 con 3,2 millones de muertes(301).

La prevalencia de inactividad física es incluso mayor en los pacientes con EPOC que en la población sana(302)(303)(304) y que en personas con otras patologías como diabetes mellitus y artritis(305). La actividad física se ve reducida incluso en personas con limitación del flujo aéreo baja o moderada y empeora significativamente conforme se agrava la severidad de la obstrucción del flujo aéreo(306)(307). Se ha hallado que los enfermos de EPOC pasan la mayor parte del tiempo en sedestación o decúbito(302)(308).

1.4.2 Impacto de la actividad física en personas con EPOC y factores predictores

Los pacientes con EPOC refieren a menudo disnea con las tareas físicas y esto hace que disminuyan o eviten las actividades físicas(223)(307), lo que conduce a una espiral de inhibición motora por la sintomatología y, consecuentemente, peor acondicionamiento físico que agrava la disnea(309). La inactividad física se ha relacionado con la hipoxemia(254), es determinante en las exacerbaciones(310) y mortalidad(311)(312)(310) en los pacientes con EPOC. Incluso, se constituye como el más fuerte predictor de la mortalidad por todas las causas en la EPOC(313). Se ha encontrado, a su vez, una relación de menor consistencia(310) entre la inactividad física y la severidad de la disnea(314)(315) y la calidad de vida(314)(316).

En la población general (adultos), los predictores de bajo nivel de actividad física son la mayor edad(317), mayor IMC(318), el sexo femenino, historia de bajo nivel de actividad física, condición de salud o entornos favorables(319) y condiciones climatológicas(320). En los pacientes con EPOC, existe evidencia de baja calidad de que la hiperinflación, la capacidad de ejercicio, la disnea, las exacerbaciones previas, el intercambio gaseoso, la inflamación sistémica, la calidad de vida y la auto-eficacia se relacionan

de manera consistente con la actividad física(310). Los datos provenientes de los estudios transversales sugieren que un nivel bajo de actividad física se asocia con un menor FEV₁, mientras que los estudios longitudinales sugieren que la actividad física reduce el declive del FEV₁ y, por tanto, la progresión de la enfermedad(321).

1.4.3 Recomendaciones de actividad física

Las actividades físicas frecuentemente se clasifican por su intensidad, usando el MET como referencia(322). El número de MET procede de la ratio de la tasa metabólica de trabajo de una persona en relación a la tasa metabólica en reposo. Un MET es definido como el coste energético de estar sentado sin moverse y es equivalente al consumo calórico de 1 Kcal/kg por hora. Las recomendaciones de actividad física normalmente utilizadas son las establecidas por el Colegio Médico Americano de Medicina Deportiva. Se recomienda (además de otras actividades complementarias) un mínimo de actividad aeróbica de moderada intensidad de 30 minutos durante al menos 5 días a la semana o un mínimo de 20 minutos de intensidad vigorosa tres días a la semana hasta completar 75 minutos, o una combinación de ambas hasta alcanzar 500-1000 equivalentes metabólicos (MET) a la semana(323). La Organización Mundial de la Salud recomienda 150 minutos de actividad de moderada intensidad por semana o 75 minutos de actividad vigorosa por semana o la combinación equivalente de ambas acumulando al menos 600 equivalentes metabólicos por semana (MET)(322). No hay recomendaciones claras para los enfermos de EPOC(321). En los programas de rehabilitación parece que el incluir el entrenamiento de al menos los miembros inferiores y no sólo de la musculatura respiratoria hace mejorar la capacidad de ejercicio(315), pero no se han determinado expresamente ni el tipo de ejercicios ni su frecuencia y duración idóneas para este colectivo.

1.4.4 Sistemas de medición de la actividad física

La actividad física puede ser medida por observación directa, gasto energético, diarios, cuestionarios y sensores de movimiento(324).

Empleando medios objetivos como los acelerómetros, se han evidenciado correlaciones modestas entre la actividad física y el grado de afectación pulmonar. La mayor correlación entre actividad física y FEV₁ la refirieron Steele et al.(325) ($r = 0,62$). Pitta et al.(302) encontraron que el tiempo diario dedicado a caminar se correlacionaba débilmente con el FEV₁ ($r = 0,28$), pero estaba fuertemente correlacionado con el test de 6 minutos marcha ($r = 0,76$). Mantoani et al.(326), identificaron una correlación modesta entre el nivel de actividad física en la vida diaria y la severidad de la EPOC medida de forma más global (a través de IMC, disnea, FEV₁ y test

de 6 minutos marcha), reflejando sólo diferencias entre el grupo de pacientes con afectación baja/moderada y el de severa/muy severa. Pitta et al.(327) sólo encontraron diferencias significativas del FEV₁ con las actividades físicas vigorosas ($r = 0,31$) y no encontraron diferencias entre los grados según GOLD. Otros autores sí han observado relación entre la afectación medida por el grado GOLD y la actividad física. Troosters et al.(328), informaron de una reducción gradual en la actividad física conforme se avanzaba en la afectación de EPOC desde el grado GOLD 2, aunque la correlación con la función pulmonar resultó débil ($R^2 = 0,26$ para número de escalones/día y $0,11$ para actividad física de intensidad ligera de 2,5 a 4,5 MET). Watz et al. observaron también relación entre la reducción del nivel de actividad física y el grado GOLD de afectación ($R^2 = 0,24$), en grado 3 y 4 comparado con el grado 1, además de con el grado de inflamación sistémica y afectación cardíaca izquierda.(329) Un estudio posterior confirmó la reducción de la actividad física en pacientes con EPOC ($r = -0,58$; $r = -0,46$ y $r = -0,52$, para los escalones/día, minutos en al menos actividades moderadas y nivel de actividad física, respectivamente) con respecto a personas con bronquitis crónica (tos y expectoración crónica sin signos espirométricos de EPOC): la disminución fue significativa desde el grado GOLD 2 aunque más marcada en los grados GOLD 3-4. De hecho, los grados GOLD 3 ó 4 fueron los mejores predictores para la inactividad(306).

Si bien los cuestionarios son a veces la única metodología posible y proporcionan la perspectiva del paciente, reflejan mejor la intensidad alta que la leve o moderada (324).

Un cuestionario empleado en medir la actividad física en adultos menores de 65 años es el "International Physical Activity Questionnaire" (IPAQ)(330). Se ha comprobado la validez y la fiabilidad de la forma corta del IPAQ a nivel internacional en su versión de los últimos 7 días, por lo que se recomienda su uso(331).

Con este cuestionario se ha encontrado mayor prevalencia de inactividad en personas con EPOC que sin ella, y con diferentes predictores. En las personas con EPOC los factores más fuertemente asociados con el bajo nivel de actividad física fueron la mayor edad, la enfermedad cardíaca y fatiga clínicamente relevante, mientras que en la población sin EPOC el único factor significativo fue la obesidad(318). Saglam et al.(332) encontraron que los enfermos de EPOC con hipoxemia tenían peores puntuaciones en el IPAQ que los pacientes sin hipoxemia.

1.5 Calidad de vida relacionada con la salud

La supervivencia y las medidas fisiológicas por sí solas no representan la experiencia completa de los pacientes con EPOC; de ahí que se requiera contemplar la sintomatología, el estado funcional y la calidad de vida relacionada con la salud. Se ha comprobado que las medidas fisiológicas como el FEV₁ no correlacionan de manera fuerte con el estatus funcional, lo que indica que la misma limitación fisiológica puede ser experimentada por distintas personas de manera diferente a nivel del estado de salud(333).

1.5.1 Definición de Calidad de Vida Relacionada con la Salud y EPOC

El estatus de salud se puede definir como "el impacto de la salud sobre la capacidad de una persona para realizar y desarrollar de manera plena las actividades de la vida diaria". Por tanto, incluye la calidad de vida relacionada con la salud y el estatus funcional(333). La calidad de vida relacionada con la salud puede definirse como el grado en que el estatus de salud de un paciente afecta a su auto-evaluación de satisfacción, o calidad de vida. El estatus funcional se refiere a la capacidad de una persona para desarrollar una variedad de actividades físicas, emocionales y sociales. Son diferentes conceptos aunque puede haber cierto solapamiento la mayoría de las veces(334).

Las personas con EPOC experimentan una peor calidad de vida en comparación con la población general(16)(303). El componente físico se ve más afectado en la EPOC que el mental(335). En mujeres con EPOC hay aún un menor funcionamiento físico(303)(336), aunque, en general, se encuentra peor calidad de vida en afectadas de EPOC mujeres que en hombres(335).

La sintomatología de la EPOC está fuertemente relacionada con la calidad de vida en la EPOC(335)(337), sobre todo en pacientes con EPOC avanzada(338). La disnea es uno de los síntomas que mejor predicen el estatus de salud de estos enfermos(235).

La calidad de vida en los pacientes con EPOC se ve afectada no sólo por la enfermedad en sí, sino también por patología concomitante(335)(41)(44). En aquéllos con EPOC leve o moderada se ha encontrado que diferentes comorbilidades afectan a la calidad de vida, mientras que el nivel de obstrucción bronquial no es factor determinante de la calidad de vida hasta que no hay una obstrucción importante(41).

1.5.2 Cuestionarios de calidad de vida genéricos y específicos

Existen tanto cuestionarios específicos como genéricos para medir la repercusión de la EPOC en la calidad de vida. Se ha encontrado mayor capacidad discriminativa en los cuestionarios específicos que en los

genéricos en diversas enfermedades(102)(339)(340)(341)(342), pero los cuestionarios genéricos permiten comparar entre distintos procesos mórbidos(335) y con la población general, reflejando mejor otros problemas de salud(343) y la salud general(344). Además los cuestionarios genéricos permiten realizar el análisis de *utilidad en salud*, es decir, la medida de las preferencias individuales y el valor otorgado a diferentes estados de salud a lo largo de un período de tiempo determinado. Por ello, las *utilidades en salud* se usan como una medida de los beneficios de las intervenciones sanitarias en términos de años de vida ajustados por calidad de vida.

Se han utilizado numerosos cuestionarios para determinar la calidad de vida en la EPOC, incluyendo el "St George's Respiratory Questionnaire" (SGRQ) como cuestionario específico y el SF-36 como instrumento genérico(335).

El SGRQ contiene 50 ítems y fue específicamente diseñado para los pacientes con limitación del flujo aéreo (EPOC y asma). Se puede obtener una puntuación global o por tres componentes (síntomas, actividad e impacto en la vida diaria). Va de 0 a 100 con mayor puntuación indicando peor calidad de vida(345).

El "Medical Outcomes Study" (MOS) en su versión de 36 ítems (SF-36) es uno de los cuestionarios más comúnmente empleados en pacientes con EPOC(286)(346)(347). Consta de 8 dominios y de dos puntuaciones resumen: componente sumario físico y componente sumario mental. Las ventajas de este cuestionario es que puede ser autoadministrado, que se puede completar en algo más de 5 minutos y que ha sido traducido y validado en numerosos idiomas. Además, se han desarrollado métodos para crear un índice simple para calcular los QALYs(348) que se ha mostrado muy eficiente en detectar diferencias entre subgrupos de pacientes con diferente nivel de salud(349). El SF-36 se ha mostrado ser un instrumento fiable(346)(350) y sensible(343)(351)(352) en la EPOC. El componente sumario físico predice las hospitalizaciones y la mortalidad entre los pacientes que refieren tener EPOC(353). Las dimensiones Rol Físico, Función Física y Salud General del SF-36 son las que presentan mayor relación con la puntuación de la disnea y con el FEV₁(354). En cuanto a la diferencia en la calidad de vida por sexo, se han encontrado peores valores en mujeres en la mayoría de los dominios del SF-36(355).

Recientemente, se están empleando cuestionarios más cortos como "COPD Control Questionnaire" (CCQ) y el "COPD Assessment Test" (CAT) en cuanto a los específicos, y el "EuroQol 5Dimensions" (EQ-5D) o el el SF-12 como cuestionarios genéricos(335).

El CCQ es un cuestionario autoadministrado que consta de 10 ítems, inicialmente diseñado con la idea de medir el control clínico en los pacientes de EPOC. Proporciona una medida del impacto de la sintomatología en el paciente(356)(357).

El CAT es un cuestionario de 8 ítems que evalúa la afectación del estado de salud por la EPOC(358) y se ha validado en numerosas lenguas. La puntuación va de 0 a 40 y correlaciona altamente con el SGRQ.

El EQ-5D es un instrumento genérico muy empleado en la EPOC(359) preferiblemente para el cálculo de *utilidad*. Incluye un clasificador de la descripción de la salud y una escala visual analógica(360).

El SF-36 se ha comparado con el cuestionario genérico EQ-5D y con el cuestionario específico SGRQ, encontrándose menor capacidad para discriminar entre los estadios de EPOC que en el SGRQ(102)(346)(361). Aunque el cuestionario genérico SF-36 es menos eficiente que el SGRQ en la discriminación entre los grados de EPOC, sí mostró una tendencia decreciente en la calidad de vida conforme se incrementaba la severidad de la EPOC, resultando estadísticamente significativo en el componente sumario físico(286)(361). Además, hubo una correlación alta con la escala de disnea(361).

El SF-12 es un cuestionario derivado del SF-36, a partir de la selección de 12 ítems. Existe también una versión de 20 ítems, el SF-20, menos empleada. Permiten el cálculo de una puntuación de componente mental (CSM) y componente físico (CSF). Los 12 ítems del SF-12 explican más del 90% de la varianza del SF-36 y las puntuaciones medias de los componentes sumario reflejan íntimamente las del SF-36(362)(363). El SF-12 ha sido comparado con otros cuestionarios en pacientes con EPOC GOLD 3 y 4 hospitalizados por una exacerbación, al ingreso y al alta. Al ser autoadministrado y de pocos ítems, su mayor problema fue un alto porcentaje de valores perdidos y la incapacidad para calcular su utilidad, aunque los cuestionarios completos mostraron buenas propiedades (sensibilidad al cambio y utilidad)(364). Empleando el SF-20, se ha encontrado que la calidad de vida en pacientes sintomáticos está más influenciada por la disnea que por los valores espirométricos. El único predictor estadísticamente significativo para las dimensiones Rol Físico, Salud Mental y Salud General del SF-20 era la disnea. A su vez, tanto la disnea como el FEV₁, se mantuvieron como predictores independientes de las dimensiones Función Física y Función Social(214).

2.

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

2 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La enfermedad obstructiva crónica es una enfermedad frecuente en los países desarrollados, con repercusiones muy graves para la salud, para la sociedad en general y para el sistema sanitario en particular(1). Se ha propuesto el diagnóstico precoz como la mejor estrategia para reducir el coste de la enfermedad(365), pero los pacientes subestiman sus síntomas(13) y en muchos casos no consultan al médico, o no se les ha practicado una espirometría(366).

Al inicio del estudio los datos disponibles sobre la prevalencia de la EPOC en España eran - en personas de 40 a 69 años- de un 9,1%. Según el hábito tabáquico, las cifras eran de un 15% de fumadores, un 12,8% de ex-fumadores y un 4,1% de no fumadores. Se encontró una prevalencia del 14,3% en hombres y del 3,9% en mujeres y un alto nivel de infradiagnóstico. Entre las regiones estudiadas, Oviedo era la más cercana a Galicia, pero se apreció una gran variabilidad entre las áreas geográficas españolas, que podrían responder a diferencias biológicas o genéticas en el riesgo de padecer de enfermedad obstructiva pulmonar(210).

En cuanto al contexto de atención, se ha encontrado que en atención primaria sólo el 29,3% de los pacientes estaban correctamente clasificados como EPOC y que no se les había realizado un estudio funcional (espirometría) en el 38,6% de los casos. En cuanto al nivel de residencia, la espirometría estaba menos disponible en el medio rural que en el urbano(367). En la encuesta de Miravittles et al. (2006) se encontró que las personas con sintomatología respiratoria que consultaban a un médico suponían el 60% del total y que sólo el 28,6% de los que habían consultado a un médico general, referían haber realizado una espirometría. En el mismo estudio se encontró un alto desconocimiento de la enfermedad en España por parte de la población mayor de 40 años y por parte de los sujetos fumadores(7).

Resumiendo, a pesar de la importancia e impacto de la EPOC, en el momento del inicio del presente trabajo, el único estudio sistemático español- entre cuyas regiones analizadas no se incluyó ninguna gallega- identifica una prevalencia de EPOC del 9% de la población general de 40 a 69 años, con diferencias geográficas importantes y elevado nivel de infradiagnóstico sobre todo en atención primaria y en el ámbito rural, en gran parte por la ausencia de un criterio funcional (espirométrico). Por ello, se requiere de un estudio que analice la prevalencia de EPOC en una región gallega y su relación con la sintomatología respiratoria, la comorbilidad y la calidad de vida. Además, realizarlo en la población general adscrita al servicio gallego de salud, posibilita conocer el grado de infradiagnóstico y

abre la puerta a una intervención informativa simple que ayude a considerar el abandono de tabaco.

3.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO

3 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO

3.1 Hipótesis

Para la ejecución del estudio partimos de varias hipótesis:

H₀:

- La prevalencia de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es similar a la encontrada a nivel nacional .
- La presencia de EPOC no se relaciona con el tabaquismo ni el sexo.
- La EPOC es una enfermedad correctamente diagnosticada.
- Los síntomas y signos respiratorios no se correlacionan con la EPOC.
- No hay relación dosis-dependiente entre el tabaco y el riesgo de EPOC.
- La presencia de EPOC no se correlaciona ni con la calidad de vida ni con la comorbilidad.
- Las personas que padecen EPOC no tienen un menor nivel de actividad física.

H_a:

- La prevalencia de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) difiere de la encontrada a nivel nacional .
- La presencia de EPOC se relaciona con el tabaquismo y el sexo.
- La EPOC es una enfermedad infradiagnosticada.
- Los síntomas y signos respiratorios se correlacionan con la EPOC.
- El consumo de tabaco es un factor de riesgo dosis-dependiente para el riesgo de EPOC.
- La presencia de EPOC se correlaciona con la calidad de vida y con la comorbilidad.
- Las personas que padecen EPOC tienen un menor nivel de actividad física.

3.2 Objetivo principal

Determinar la prevalencia de EPOC en la población del municipio de Cambre de 40 a 64 años, según sexo, edad y hábito tabáquico.

3.3 Objetivos secundarios

- Identificar el nivel de consumo de tabaco en fumadores.
- Identificar el patrón respiratorio -previo al broncodilatador- y el tipo de síntomas y signos respiratorios más frecuentes.

- Determinar los factores socio-demográficos y clínicos que se asocian a la presencia de EPOC y su severidad.
- Determinar la validez (sensibilidad-especificidad) y la seguridad (valores predictivos) de los síntomas y signos y de la información de la historia clínica para el diagnóstico de la EPOC.
- Determinar el grado de concordancia entre el diagnóstico reflejado en la historia clínica y el patrón funcional respiratorio de EPOC.
- Identificar el nivel de actividad física y su relación con la existencia o no de la EPOC y su severidad.
- Identificar el nivel de calidad de vida relacionada con la salud y su relación con la existencia o no de EPOC y su severidad.

4.

MATERIAL Y MÉTODOS

4 MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Ámbito de estudio

El término municipal de Cambre está situado al noroeste de Galicia, en la provincia de A Coruña, a 12 Km en dirección sureste, de la capital de la provincia (Figura 9). Forma parte de la comarca de As Mariñas y está constituido por 12 parroquias: Anceis, Andeiro, Brexo-Lema, Bribes, Cambre, Cecebre, Cela, Pravio, San Lorenzo, Sigrás, O Temple y St^a Ma^a de Vigo. La población es de 23.373 habitantes (Enero 2008) agrupados en asentamientos básicos de convivencia (Tabla 2), los cuales al mismo tiempo se distribuyen en más de 120 núcleos de población denominados aldeas o lugares. La superficie total del municipio es de 41 km².

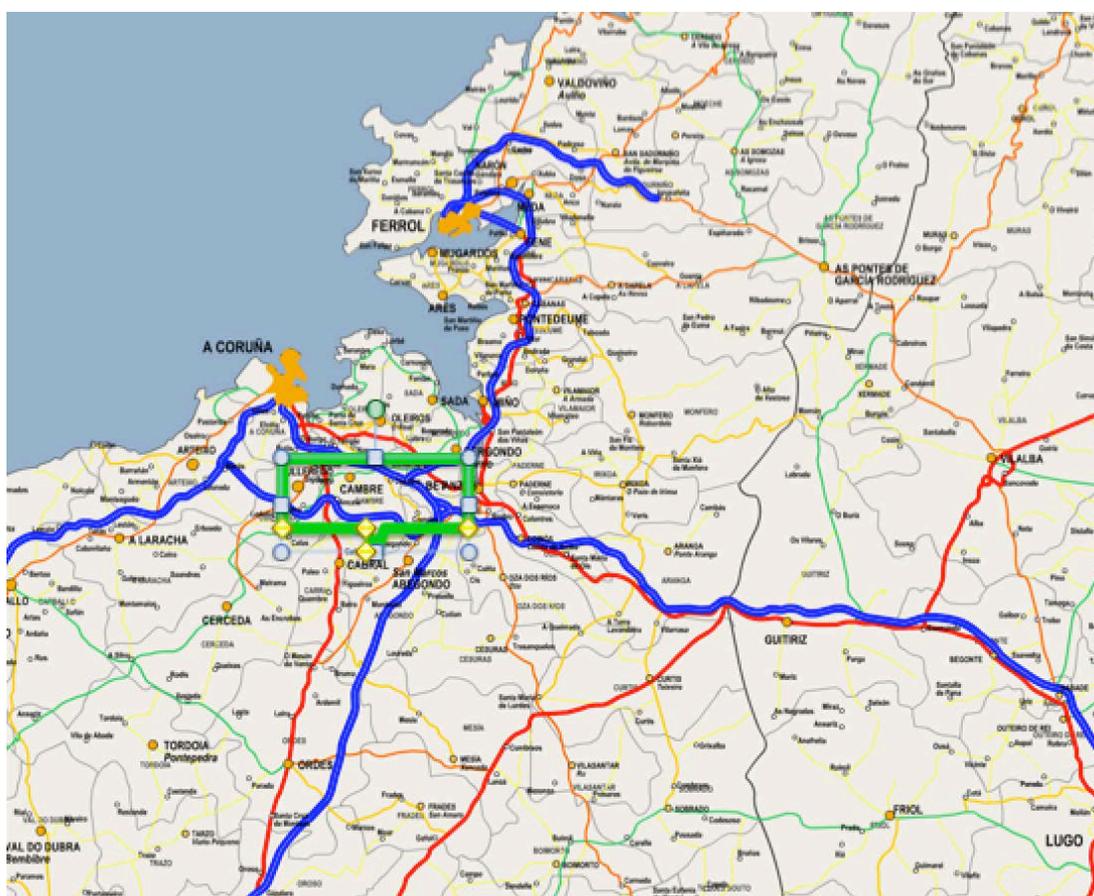


Figura 9. Mapa de la situación de Cambre

Tabla 2. Población por parroquias del municipio de Cambre.

Parroquia	Nº de habitantes	Porcentaje	Media de edad
Anceis	1.303	5,6%	45
Andeiro	317	1,4%	44
Brexo-Lema	906	3,9%	43
Bribes	839	3,6%	45
Cambre	6.840	29,3%	37
Cecebre	1.441	6,2%	45
Cela	446	1,9%	40
San Lorenzo	224	1%	42
Pravio	899	3,8%	45
Sigrás	1.541	6,6%	44
O Temple	8.290	35,5%	36
Sta. María de Vigo	327	1,4%	49

4.2 Período de estudio

El proyecto se inició en noviembre de 2009. Durante tres meses se realizó la gestión de los permisos, la obtención del censo poblacional y la confección de la muestra, así como el adiestramiento del grupo de trabajo. Durante el mes siguiente se comenzó con el estudio de campo a partir del contacto de las primeras personas seleccionadas y la realización de todas las pruebas y entrevistas y se efectuó la reunión de coordinación del grupo para evaluar su desarrollo. Se continuó con la recogida de datos hasta junio de 2013 mediante el estudio y exploración de toda la muestra incluida.

4.3 Tipo de estudio

Estudio epidemiológico observacional de prevalencia con selección probabilística de los participantes a partir de la información recogida en el censo o de la contenida en la tarjeta sanitaria.

4.4 Criterios de inclusión y de exclusión

Como *criterios de inclusión*: población de 40 a 64 años empadronada en el municipio de Cambre que, seleccionados aleatoriamente, han proporcionado su consentimiento a participar en el estudio.

Los *criterios de exclusión* han sido:

- Imposibilidad de desplazamiento al centro de salud.
- Falta de colaboración en la realización de la prueba.
- Presentación de alguna de las siguientes contraindicaciones absolutas para la misma:
 - desprendimiento de retina en el último mes
 - neumotórax en el último mes
 - angor inestable o dolor de pecho sin causa justificada en el último mes.
- Asimismo, se excluyeron las pruebas que no pudieron iniciarse o concluirse correctamente por contraindicaciones relativas, consistentes en: deterioro físico o cognitivo; falta de comprensión de las maniobras; traqueostomía; parálisis facial; náuseas por la boquilla; problemas bucales que impidieran sujetar la boquilla; otras (gripe, intervención quirúrgica....).

4.5 Justificación del tamaño muestral y selección de la muestra

Teniendo en cuenta la población del Ayuntamiento de Cambre (23.372 personas) según datos del instituto nacional de estadística (INE)(Figura 10). A partir de los datos de la tarjeta sanitaria se realizó un muestreo estratificado por grupos de edad y sexo, para una seguridad del 95% ($\alpha=0.05$) y una precisión $\pm 3,4\%$, asumiendo un porcentaje de pérdidas del 15%; se precisaba estudiar 944 personas de 40 a 64 años.

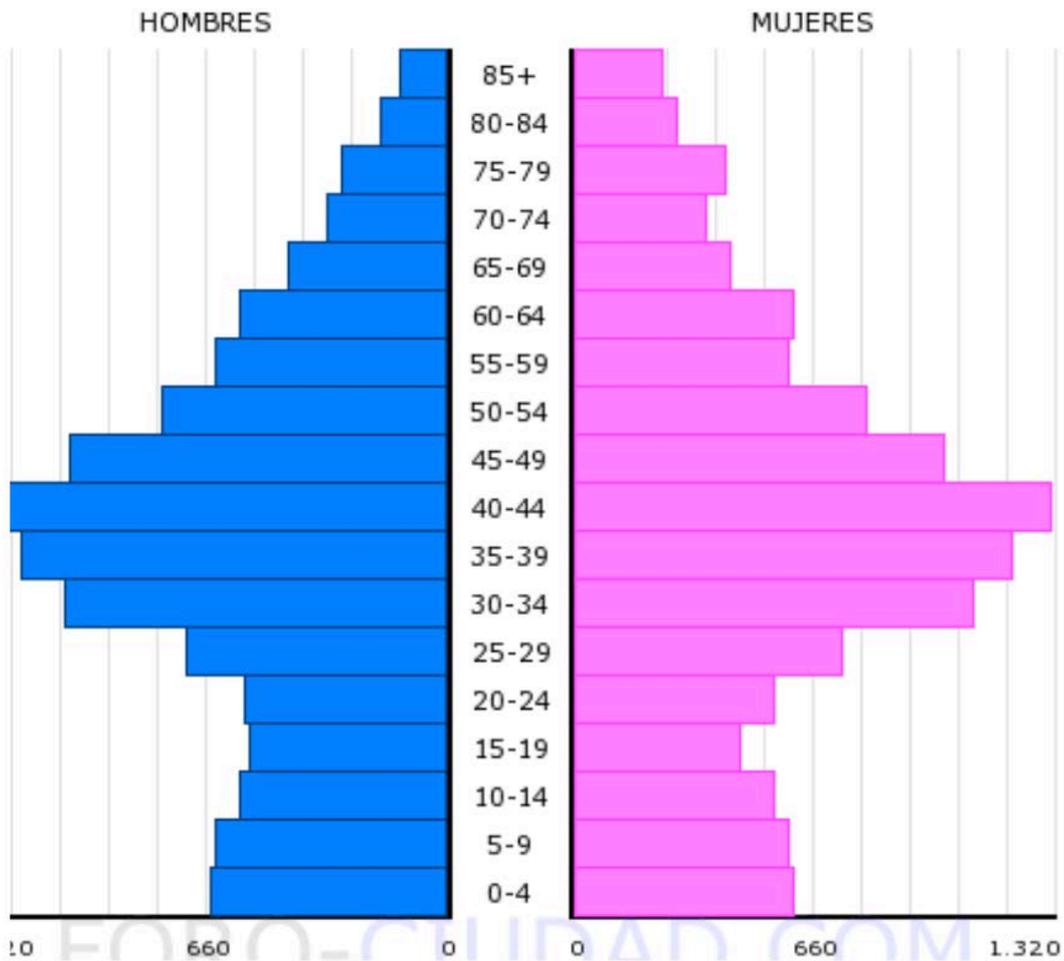


Figura 10. Población del municipio de Cambre

4.6 Estrategia de búsqueda bibliográfica

La búsqueda se inició en noviembre de 2009 y su última actualización se produjo en agosto de 2015. Primero se procedió a la identificación de palabras clave (MESH) para realizar posteriormente la sintaxis de búsqueda en PubMed. Los límites aplicados fueron documentos con resumen disponible e idioma inglés, español, italiano o portugués.

4.6.1 Búsqueda de palabras clave

Se identifican los términos MESH relacionados con las palabras clave del estudio: EPOC, espirometría, población general, comorbilidad (Charlson), epidemiología, calidad de vida relacionada con la salud (cuestionario SF-36) y actividad física (IPAQ). En la Tabla 3 se exponen los términos de búsqueda.

Tabla 3. Términos de búsqueda

CONCEPTOS	TÉRMINOS	CARÁCTER
EPOC	Pulmonary Disease, Chronic Obstructive COPD Chronic Airflow Obstruction	MESH
ESPIROMETRÍA	Spirometry Forced Expiratory Volume Forced Expiratory Flow Rates Spirometric* Forced Expiratory Flow FEV1	MESH MESH MESH
CONTEXTO: POBLACIÓN GENERAL/ATENCIÓN PRIMARIA	Primary Health Care General Practice "General Population"	MESH MESH
EPIDEMIOLOGÍA: DETECCIÓN, FACTORES DE RIESGO, SIGNOS Y SÍNTOMAS	Prevalence Epidemiology Epidemiologic Factors Cross-Sectional Studies Risk Early Diagnosis Diagnosis, Differential Detection Diagnostic/ Diagnostics/ Diagnostical/ Diagnosis	MESH MESH MESH MESH MESH MESH MESH
COMORBILIDAD	Comorbidity	MESH

	Charlson Charlson index Charlson Score	
CALIDAD DE VIDA	Health Status Quality of Life Health Surveys SF-36/ SF 36/ SF36	MESH MESH MESH
ACTIVIDAD FÍSICA	Physical Activity IPAQ	

4.6.2 Sintaxis de búsqueda

Primero se ha realizado la búsqueda por los términos asignados a cada concepto (Tabla 4).

A continuación, se ha organizado la sintaxis y se han incluido los límites para dar respuesta a las siguientes cuestiones (Tabla 5):

- Cuál es la prevalencia de EPOC en la población general de 40 a 64 años según la prueba espirométrica.
- Qué morbilidad (medida con el índice de Charlson) se asocia a la EPOC.
- Cuál es el nivel de actividad física (según el IPAQ) en enfermos/as de EPOC.
- Qué relación hay entre EPOC y calidad de vida (evaluada con el SF-36).

Tabla 4. Sintaxis de búsqueda a partir de los términos asignados a cada concepto

TÉRMINOS Y CONCEPTOS	SINTAXIS	RESULTADO
EPOC		
Pulmonary Disease, Chronic Obstructive	pulmonary disease, chronic obstructive = ("pulmonary disease, chronic obstructive"[MeSH Terms] OR ("pulmonary"[All Fields] AND "disease"[All Fields] AND "chronic"[All Fields] AND "obstructive"[All Fields]) OR "chronic obstructive pulmonary disease"[All Fields] OR ("pulmonary"[All Fields] AND "disease"[All Fields] AND "chronic"[All Fields] AND "obstructive"[All Fields]) OR "pulmonary disease, chronic obstructive"[All Fields])	56736
COPD[TiAb]	"COPD"[TiAb]	29172
"Chronic Airflow Obstruction"[TiAb]	"Chronic Airflow Obstruction"[TiAb]	9528
EPOC TOTAL	((pulmonary disease, chronic obstructive) OR "Chronic Airflow Obstruction"[TiAb]) OR COPD[TiAb]	61025
ESPIROMETRÍA		
Spirometry	"spirometry"[MeSH Terms] OR "spirometry"[All Fields]	25340
Forced Expiratory	Forced expiratory volumen= "forced expiratory	29867

Volume	volume"[MeSH Terms] OR ("forced"[All Fields] AND "expiratory"[All Fields] AND "volume"[All Fields]) OR "forced expiratory volume"[All Fields]	
Forced Expiratory Flow Rates	"forced expiratory flow rates"[MeSH Terms] OR ("forced"[All Fields] AND "expiratory"[All Fields] AND "flow"[All Fields] AND "rates"[All Fields]) OR "forced expiratory flow rates"[All Fields]	9385
Spirometric*[TiAb]	spirometric[TiAb] OR spirometrical[TiAb] OR spirometrically[TiAb] OR spirometrics[TiAb]	4965
FEV1	FEV1[TiAb]	18599
ESPIROMETRÍA TOTAL	(((Spirometry) OR Forced expiratory volumen) OR Forced expiratory flow rates) OR Spirometric*[TiAb]) OR FEV1[TiAb]	59042
CONTEXTO: POBLACIÓN GENERAL /ATENCIÓN PRIMARIA		
Primary Health Care	"primary health care"[MeSH Terms] OR ("primary"[All Fields] AND "health"[All Fields] AND "care"[All Fields]) OR "primary health care"[All Fields]	187996
General Practice	"general practice"[MeSH Terms] OR ("general"[All Fields] AND "practice"[All Fields]) OR "general practice"[All Fields]	153774
"General Population"	"General Population"[All Fields]	69715
POBLACIÓN GENERAL TOTAL	(("primary health care") OR "general practice") OR "General Population"[All Fields]	379711
EPIDEMIOLOGÍA: DETECCIÓN, FACTORES DE RIESGO, SIGNOS Y SÍNTOMAS, COMORBILIDAD		
Prevalence	"epidemiology"[Subheading] OR "epidemiology"[All Fields] OR "prevalence"[All Fields] OR "prevalence"[MeSH Terms]	2017384
Epidemiology	"epidemiology"[Subheading] OR "epidemiology"[All Fields] OR "epidemiology"[MeSH Terms]	1819958
Epidemiologic Factors	"epidemiologic factors"[MeSH Terms] OR ("epidemiologic"[All Fields] AND "factors"[All Fields]) OR "epidemiologic factors"[All Fields]	1215774
Cross-Sectional Studies	"cross-sectional studies"[MeSH Terms] OR ("cross-sectional"[All Fields] AND "studies"[All Fields]) OR "cross-sectional studies"[All Fields] OR ("cross"[All Fields] AND "sectional"[All Fields] AND "studies"[All Fields]) OR "cross sectional studies"[All Fields]	225061
Risk	"risk"[MeSH Terms] OR "risk"[All Fields]	1791658
Early Diagnosis	"early diagnosis"[MeSH Terms] OR ("early"[All Fields] AND "diagnosis"[All Fields]) OR "early diagnosis"[All Fields]	265063
Diagnosis, Differential	"diagnosis, differential"[MeSH Terms] OR ("diagnosis"[All Fields] AND "differential"[All Fields]) OR "differential diagnosis"[All Fields] OR ("diagnosis"[All Fields] AND "differential"[All Fields]) OR "diagnosis, differential"[All Fields]	454437
Detection[TiAb]	detection[TiAb]	642635
Diagnostic[TiAb]	Diagnostic[TiAb] OR Diagnostics[TiAb]	1512691
OR	Diagnostical[TiAb] OR Diagnosis[TiAb]	
diagnostics[TiAb]		
OR		

diagnostical[TiAb] OR diagnosis[TiAb]			
EPIDEMIOLÓGIA TOTAL	((((((((prevalence) OR epidemiology) OR Epidemiologic Factors) OR Cross-Sectional Studies) OR Risk) OR Early Diagnosis) OR Diagnosis, Differential) OR Detection[TiAb]) OR (Diagnostic[TiAb] OR diagnostics[TiAb] OR diagnostical[TiAb] OR diagnosis[TiAb])		5353131
COMORBILIDAD			
Comorbidity	"comorbidity"[MeSH Terms] OR "comorbidity"[All Fields]		96101
Charlson	Charlson[All Fields]		4160
Charlson	Charlson[All Fields] AND ("comorbidity"[MeSH Terms]		3224
Comorbidity	OR "comorbidity"[All Fields])		
Charlson index	charlson[All Fields] AND ("abstracting and indexing as topic"[MeSH Terms] OR ("abstracting"[All Fields] AND "indexing"[All Fields] AND "topic"[All Fields]) OR "abstracting and indexing as topic"[All Fields] OR "index"[All Fields])		3288
Charlson score	charlson[All Fields] AND score[All Fields]		1855
COMORBILIDAD TOTAL	((Charlson AND Comorbidity)) OR Charlson index) OR Charlson score		3900
ACTIVIDAD FÍSICA			
"physical activity"[TiAb]	"physical activity"[TiAb]		65684
IPAQ	IPAQ[All Fields]		538
ACTIVIDAD FÍSICA TOTAL	("Physical activity"[TiAb] OR IPAQ)		65717
CALIDAD DE VIDA			
Health Status	"health status"[MeSH Terms] OR ("health"[All Fields] AND "status"[All Fields]) OR "health status"[All Fields]		330460
Quality of Life	"quality of life"[MeSH Terms] OR ("quality"[All Fields] AND "life"[All Fields]) OR "quality of life"[All Fields]		250084
SF-36 OR SF36 OR SF 36	"SF36"[All Fields] OR "SF-36"[All Fields] OR "SF 36"[All Fields]		15233
Health Survey	"health surveys"[MeSH Terms] OR ("health"[All Fields] AND "surveys"[All Fields]) OR "health surveys"[All Fields] OR ("health"[All Fields] AND "survey"[All Fields]) OR "health survey"[All Fields]		628586
CALIDAD DE VIDA TOTAL	((Health Status OR Quality of Life OR Health Survey)) AND (SF-36 OR SF36 OR SF 36)		13842

Tabla 5. Sintaxis de búsqueda por asociación de palabras clave sin y con filtros

CUESTIONES	SINTAXIS	RESULTADO	
		s/filtro	c/filtros
Prevalencia y EPOC y espirometría y población general	((((((pulmonary disease, chronic obstructive) OR "COPD"[TiAb]) OR "Chronic Airflow Obstruction"[TiAb])) AND (((((spirometry) OR forced expiratory volume) OR forced expiratory flow rates) OR spirometric*) OR FEV1[TiAb])) AND (((((((prevalence) OR epidemiology) OR epidemiologic factors) OR cross-sectional studies) OR risk) OR early diagnosis) OR	833	770

		diagnosis, differential) OR detection[TiAb]) OR diagnostic[TiAb]) OR diagnostical[TiAb]) OR diagnosis[TiAb])) AND (((Primary Health Care) OR General Practice) OR "General Population")		
EPOC comorbilidad de Charlson	y	(((pulmonary disease, chronic obstructive) OR "COPD"[TiAb]) OR "Chronic Airflow Obstruction"[TiAb])) AND (((((Charlson) AND Comorbidity)) OR Charlson score) OR Charlson index)	181	180
EPOC actividad física	y	(((("Physical activity"[TiAb] OR IPAQ))) AND (((pulmonary disease, chronic obstructive) OR "COPD"[TiAb]) OR "Chronic Airflow Obstruction"[TiAb]))	686	615
EPOC calidad de vida	y de	(((Health Status OR Quality of Life OR Health Survey)) AND (SF-36 OR SF36 OR SF 36))) AND (((pulmonary disease, chronic obstructive) OR "COPD"[TiAb]) OR "Chronic Airflow Obstruction"[TiAb]))	283	264

4.6.3 Otras fuentes

Una vez identificados los documentos relevantes en PubMed, se realizó una búsqueda manual inversa a partir de los mismos sin acotar por fecha.

4.7 Mediciones e intervenciones

4.7.1 Recogida de la información

Este estudio forma parte de un estudio más amplio. La información es recogida por médicos y enfermeras de atención primaria y por una fisioterapeuta, previamente entrenados. Tras la selección aleatoria, se publicita el estudio (Anexo 1) y se contacta por correo postal y/o telefónicamente para una cita en el Centro de Salud y para solicitar el consentimiento informado (Anexo 2). Una vez se produce la aceptación a participar, se procede a la exploración del paciente y recogida de información. A todos los participantes en el estudio se le recogen:

- Variables de identificación del paciente: edad, sexo, lugar de residencia, teléfono y nivel de estudios (Anexo 3).
- Variables antropométricas: peso, talla (Anexo 3). El índice de masa corporal se obtuvo dividiendo el peso en kg entre la talla en m al cuadrado y estratificados en 3 grupos: menor de 25 (bajo peso o peso normal), 25-29,9 (sobrepeso) e igual o mayor de 30 (obesidad).
- La comorbilidad se estudió por: i) revisión de la historia clínica del paciente; ii) por la exploración del paciente; iii) y determinaciones analíticas. Los parámetros analíticos se recogen de la historia clínica siempre que haya algún análisis disponible con menos de un año de antigüedad. En otro caso, se solicita el consentimiento del paciente para realizar una analítica. Específicamente, las variables recogidas de la analítica fueron: colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, triglicéridos, glucemia basal, creatinina (el aclaramiento de creatinina se estimó según los métodos MDRD y Cocroft-Gault). Con la información obtenida se calculó el Índice de Charlson (Anexo 4); infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca, enfermedad vascular periférica, enfermedad vascular cerebral, demencia, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad del tejido conectivo, úlcera péptica, hepatopatía (leve, moderada o grave), diabetes mellitus, hemiplejía, diabetes con afectación orgánica, insuficiencia renal (moderada o grave), cáncer, leucemia, linfoma, SIDA.
- Hábito tabáquico (no fumador, fumador o ex-fumador) e índice paquetes-año mediante pregunta directa. Se consideró ex-fumador/a si había dejado de fumar más de 12 meses antes de entrar en el estudio y fumador/a si fumaba o había fumado en los 12 últimos meses, al menos 1 cigarrillo ó 1 pipa ó 1 puro al día. El número de paquetes-año se calculó según el número de años fumando multiplicado por la media de paquetes de cigarrillos fumados por día, dividido entre 20.

- Signos y síntomas respiratorios relacionados con la EPOC (Anexo 5). La saturación de oxígeno en los tejidos se midió con un pulsioxímetro. La sintomatología respiratoria se indagó mediante pregunta directa y, para el grado de disnea, se empleó la escala modificada de disnea del "British Medical Council" (mMRC)(368), que es una escala de 5 puntos (0-4) basada en la severidad de la disnea(212) (Anexo 5).
- Espirometría para medir el flujo aéreo y el volumen espiratorio.
- Medición de la actividad física mediante el Cuestionario Internacional de Actividad Física (IPAQ) (Anexo 6).
- Valoración de la calidad de vida relacionada con la salud con el SF-36 (Anexo 7).

4.7.2 Realización de la espirometría

A todos los participantes en el estudio se les había informado en la carta de invitación y se les recordaba por teléfono la conveniencia de no fumar en la hora previa y la necesidad de tomar los broncodilatadores de acción corta en las 4 horas previas y los de acción larga en las 12 horas anteriores a la prueba.

4.7.2.1 Procedimiento

El equipo utilizado fue un espirómetro DATOSPIR 120C de la casa Sibel Group (Barcelona) (Figura 11). El fabricante indica que el espirómetro DATOSPIR 120C de neumotacógrafo con transductor tipo Fleisch tiene una escala de medida de un flujo de 0 a $\pm 16 \text{ l}\cdot\text{s}^{-1}$ y de un volumen de 0 a 10 l. La duración de medida para la FVC es de hasta 25 s. La exactitud en el flujo- volumen va de 0 a $\pm 16 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}$ - 3% ó 50 ml, el que sea mayor. La resistencia al flujo es de $<0,95 \text{ cm H}_2\text{O l}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$ a $14 \text{ l}\cdot\text{s}^{-1}$.

La verificación de la calibración, dentro del 3% mediante el uso de una jeringa de 3l (modelo 5121, Sibel Group, Barcelona), se realizaba a diario. Los valores de temperatura, humedad relativa y presión atmosférica requeridos para la calibración fueron registrados previamente al inicio de la prueba. Como valores de referencia se emplearon las ecuaciones predictivas recomendadas por la SEPAR(294), tomadas de un estudio multicéntrico realizado en población mediterránea(293).



Figura 11. Espirómetro empleado y jeringa de calibración

Se siguieron las recomendaciones vigentes en el momento de proceder a la primera recogida de datos. Para la identificación de la EPOC se adoptó el criterio GOLD(212) de ratio fija FEV_1/FVC . Para la ejecución de las maniobras se siguieron las recomendaciones de la ATS/ERS(295). El espirómetro proporcionaba avisos acerca del inadecuado inicio de la espiración (volumen extrapolado superior al 5% de la FVC o a 0,15 l), la incorrecta finalización de la espiración (la variación en el volumen acumulado durante el último segundo de la maniobra es superior a 0,03 l) y la duración de la misma (inferior a 6 s).

Todas las personas realizaron la prueba en posición sedente, en silla con respaldo para mantener la espalda apoyada, con pies apoyados en el suelo y hombros relajados. Para permitir un descanso inicial de al menos 5 minutos en posición sedente, después de pesar y tallar al individuo, se le formulaban las preguntas del cuestionario. A continuación se le explicaba la técnica y se ejemplificaba. Se emplearon pinzas nasales y las boquillas eran desechables con filtro. La prueba se realizó en circuito cerrado (sin inspirometría), de modo que, con la boquilla bien sellada alrededor de los labios, se le pedía que inspirara lo máximo posible, de manera rápida pero no forzada. A continuación, con una apnea inferior a 1 segundo en TLC, se le pedía la espiración máxima, de forma rápida y forzada, hasta completar el vaciado pulmonar. Al inicio se le motivaba para un inicio brusco y se le animaba para que continuara vaciando los pulmones hasta llegar al volumen residual.

4.7.2.2 Criterios de ejecución correcta de la prueba

Se intentaba alcanzar 3 maniobras técnicamente aceptables (según criterios internacionales)(295)(296), con el refuerzo de los avisos proporcionados por el propio espirómetro, 2 de ellas reproducibles. Para ello, la diferencia debía ser preferentemente de ≤ 100 ml ó del 5% en la FVC y en el FEV₁ entre los dos mejores valores observados de la FVC y los dos mejores valores del FEV₁ (100 ml en caso de FVC menor o igual a 1 l). Se permitieron un máximo de 8 intentos. Aunque no alcanzaran un tiempo mínimo de 6 segundos, las pruebas no eran descartadas de inicio, siempre y cuando se cumpliera el resto de criterios de validez y reproducibilidad. Los resultados seleccionados fueron tomados de las maniobras aceptables. Se seleccionaron los valores más altos de la FVC y del FEV₁, aunque perteneciesen a trazados diferentes. Los flujos medios y el PEF se obtuvieron de la curva que cumplía los criterios de aceptabilidad con el valor más alto como suma de FVC+FEV₁.

4.7.2.3 Criterios de EPOC

Se asumieron los criterios de definición y estadiaje de la EPOC según GOLD en la fecha de inicio del estudio y hasta la finalización del trabajo de campo. Estos criterios eran consistentes con los criterios de 2005 de la American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS).

La espirometría pos-broncodilatador se realizó tras la administración del broncodilatador por una enfermera. Se solicitaba una espiración suave e incompleta, y tras ella, se inhalaba una dosis de 100 µg de salbutamol (Ventolín®) en una sola respiración hasta la TLC, a través de una cámara espaciadora con válvula. Entonces se pedía aguantar la respiración durante unos 5-10 s antes de exhalar. Se administraron cuatro dosis separadas (una dosis total de 400 µg) a intervalos de ≈ 30 s.

Se utilizó un cronómetro para controlar que la prueba pos-broncodilatador se iniciaba entre 10 y 15 minutos después.

Se definió la EPOC como el valor FEV₁/FVC pos-broncodilatador menor de 0,7. El porcentaje del FEV₁ previsto se usa para definir el grado (estadio) de EPOC, del siguiente modo:

- grado 1 (leve): FEV₁ \geq 80%
- grado 2 (moderado): $\geq 50\%$ FEV₁ < 80%
- grado 3 (severo): $\geq 30\%$ FEV₁ < 50%
- grado 4 (muy severo): < 30%
- Se definió el asma como la recuperación en la relación FEV₁/FVC de los valores normales.

4.7.3 PCuestionario Internacional de Actividad Física (IPAQ)

El cuestionario empleado – la versión corta de los últimos siete días – se encuentra en el Anexo 6. El IPAQ requiere la estimación del tiempo empleado en diversos niveles de actividad física durante la semana previa. Se calculan las puntuaciones de las caminatas, actividades moderadas y vigorosas, así como su duración y su frecuencia, en función de los equivalentes metabólicos (MET) reconocidos por actividad, siendo 1 MET el gasto energético en reposo, es decir $1\text{Kcal} \times \text{Kg}^{-1} \times \text{h}^{-1}$. Los resultados de todos los ítem basados en la actividad se suman para dar el total de la puntuación de actividad física, en MET por minutos a la semana (MET min/semana). Adicionalmente, se clasifica la intensidad o nivel de la actividad en tres niveles: baja, moderada y alta(331).

Las asignaciones de MET y la clasificación por nivel o intensidad de actividad física se hizo siguiendo las recomendaciones originales(330).

A las caminatas se les asignó 3,3 MET x minutos de caminata x días a la semana; a la actividad física moderada se le asignó 4 MET x minutos x días a la semana; a la actividad física vigorosa se le asignó 8 MET x minutos x días a la semana. Una vez obtenidos los MET de cada una de los tipos de actividades, se estableció la puntuación global con la suma global.

Los criterios de clasificación para el nivel o intensidad de “actividad física baja/nula” fueron cualquiera de los siguientes:

- No se refiere actividad alguna.
- La actividad referida no es suficiente para su inclusión en las categorías moderada o alta.

Los criterios de clasificación para el nivel o intensidad de “actividad física moderada” fueron cualquiera de los siguientes:

- 3 o más días de actividad física vigorosa al menos 20 minutos por día.
- 5 o más días de actividad física moderada y/o caminata al menos 30 minutos por día.
- 5 o más días de cualquiera de las combinaciones de caminata, actividad física moderada o vigorosa logrando como mínimo un total de 600 MET min/semana.

Los criterios de clasificación para el nivel o intensidad de “actividad física vigorosa” fueron los siguientes:

- Actividad física vigorosa por lo menos 3 días a la semana logrando un total de al menos 1500 MET min/semana.
- 7 días de cualquier combinación de caminata, con actividad física moderada y/o actividad física vigorosa, logrando un total de al menos 3000 MET min/semana.

4.7.4 Calidad de vida relacionada con la Salud: cuestionario SF-36.

Para la determinación de una forma válida del impacto de la situación de salud-enfermedad en la vida diaria y sensación de bienestar, se empleó un cuestionario genérico de calidad de vida relacionada con la salud, el SF-36 (Anexo 7). La versión empleada, tras autorización para su uso, ha sido la española en su versión 1.4, en su formato estándar que recoge el estado de salud de las cuatro últimas semanas(363)(369). Se ha aplicado a población general(363)(370) y a pacientes con EPOC(316)(354)(363), considerándose válida para estos casos de enfermedad pulmonar crónica(353).

Contiene 35 ítems que cubren 8 dimensiones del estado de salud: Función física (PF); Rol físico (RP); Dolor corporal (BP); Percepción de salud general (GH); Vitalidad (VT); Función Social (SF); Rol emocional (RE); Salud Mental (MH). Se incluye un ítem de transición que recoge el cambio percibido con respecto al año anterior y que no se contabiliza en ninguna de las dimensiones anteriores.

Por otro lado, se puede realizar una puntuación sumario en su faceta física y mental, correspondiendo a los componentes sumario físico y al componente sumario mental, respectivamente. En las puntuaciones sumario la población de referencia tiene una media de 50 con una desviación estándar de 10, por lo que valores superiores o inferiores a 50 indican un mejor o peor estado de salud, respectivamente, que la población de referencia.

En el presente estudio se eligieron los dos componentes sumario en lugar de las 8 subescalas del SF-36 para determinar las variables asociadas al estado de salud porque permiten reducir el número de análisis estadísticos sin que desaparezcan las diferencias clínicas. Por otra parte, la interpretación de un único resultado sumario físico y de un único resultado sumario mental es más directo, provee mayor precisión y es menos complejo que la interpretación de cada una de las 8 subescalas(371), y los componentes sumario calculados con pesos españoles son fiables y válidos(372). De este modo, se obtuvieron el componente sumario físico y el componente sumario mental, primero de forma cruda y después de forma estandarizada con los valores de las normas poblacionales (50 ± 10).

4.8 Análisis estadístico

Se realizó un estudio descriptivo de todas las variables incluidas en el estudio. Las variables cuantitativas se expresaron como media \pm y desviación típica (D.T.). Las variables cualitativas se expresaron como valor absoluto (n) y porcentaje con la estimación de su 95% intervalo de confianza (IC).

La comparación de medias se realizó por medio de la T de Student o test de Mann-Whitney según procediera tras comprobación de la normalidad con el test de Kolgomorov-Smirnov. La comparación múltiple de medias se realizó por medio del ANOVA o test de Kruskal- Wallis.

La asociación de variables cualitativas se estimó por medio del estadístico Chi-cuadrado (χ^2) y Odds Ratio (OR) con su 95% de IC.

Para determinar la asociación de diferentes variables entre sí se utilizaron modelos de regresión logística.

A su vez se estimó la validez de la información contenida en la historia clínica; se cuantificó calculando la sensibilidad y la especificidad, y la seguridad se midió a través de los valores predictivos (software de www.fisterra.com).

El procesamiento y análisis de los datos se realizó mediante el programa estadístico SPSS, versión 19.0.

5.

**ASPECTOS
ÉTICO-LEGALES**

5 ASPECTOS ÉTICO-LEGALES

5.1 Confidencialidad de la información

La confidencialidad de la información se garantiza en cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999, de Protección de Datos de Carácter Personal.

5.2 Consentimiento informado

Se solicitó el consentimiento informado (Anexo 2) por parte de las personas incluidas. En caso de deterioro cognitivo, se solicitó autorización de los tutores legales.

5.3 Comité ético

El proyecto se realizó tras la aprobación por el Comité Ético de Investigación Clínica de la Comunidad Autónoma de Galicia (Cod.Rex 2008/264) (Anexo 8).

6.

RESULTADOS

6 RESULTADOS

6.1 Características socio-demográficas y clínicas generales

Las características socio-demográficas y clínicas del total de la muestra estudiada (n=880) se encuentran en la Tabla 6. La media de edad fue de 51,7 ±6,7 años, con un rango que osciló entre los 41 y los 64 años. Había un mayor porcentaje de mujeres (56%) que de hombres (44%). El 51,4 % de la población estudiada no tenía estudios o sólo eran de carácter primario. En relación a los aspectos clínicos, tenían sobrepeso el 44% y el 33% padecían obesidad. Más de la mitad (57,5 %) eran o habían sido fumadores y un 26% tenían un índice de 20 paquetes-año o más. La media del índice de comorbilidad de Charlson, ajustado por edad, fue de 1,9 ±1,7.

Tabla 6. Características socio-demográficas y clínicas

Variables	n	% (95% IC)	Media(DT)	Mediana	RI	Rango
Edad (años)	880	100	51,7(6,7)	51,0	11,0	23,0
Sexo						
Hombres	387	44,0 (40,2-47,8)				
Mujeres	493	56,0 (52,7-49,4)				
Total	873	99,2				
Nivel de estudios						
Ninguno	201	23,0 (20,0-25,7)				
Primarios	274	31,4 (28,2-34,5)				
Secundarios	271	31 (27,9-34,2)				
Universitarios	127	14,5 (12,2-16,9)				
Total	873	99,2				
Peso (Kg)	880	100	76,7(15,7)	74,5	20,5	143,1
Talla (cm)	880	100	163,5(9,7)	163,0	13,0	60,0
Índice de Masa Corporal (Kg/m²)	880	100	28,6(4,8)	28,0	5,8	46,6
<25	198	22,5 (19,7-25,3)				
25-29.9	389	44,2 (40,9-47,5)				
≥30	293	33,3 (30,1-36,5)				
Hábito tabáquico						
No fumador	374	42,5 (39,2-45,8)				
Exfumador	277	31,5 (28,4-34,6)				
Fumador	229	26,0 (23,0-29,0)				
Paquetes-año						
<10	132	15,8 (13,2-18,3)				
10-20	113	13,5 (11,1-15,9)				
≥20	219	26,1 (23,1-29,2)				
Total	838	95,2				
Índice de comorbilidad de Charlson	866	98,4	0,25(0,6)	0,0	0,0	5
Índice de comorbilidad de Charlson ajustado por edad	866	98,4	1,9(1,1)	2,0	1,0	7

DT = Desviación típica; RI = Rango intercuartílico

Además (datos no incluidos en la tabla), la media de índice de paquetes-año fue de $21,7 \pm 18,3$ en los fumadores. La comorbilidad en detalle, ajustada por edad, puede verse en la Tabla 7. El 2,3% estaban diagnosticados de EPOC que es una de las tres enfermedades más frecuentes medidas por el índice de Charlson, situada tras la diabetes mellitus (6%) e igualada con la enfermedad vascular periférica (2,3%).

Tabla 7. Detalle del índice de comorbilidad de Charlson ajustado por edad

Variablen	n	% (95% IC)	Media(DT)	Mediana	RI	Rango
Índice de comorbilidad de Charlson ajustado por edad	866	98,4	1,9(1,1)	2,0	1,0	7
SIDA	0	0 (0,0-0,43)				
Enfermedad cerebrovascular	8	0,9 (0,23-1,6)				
EPOC	20	2,3 (1,3-3,4)				
Insuficiencia cardiaca congestiva	2	0,2 (0,03-0,83)				
Enfermedad del tejido conectivo	7	0,8 (0,15-1,5)				
Demencia	1	0,1 (0,00-0,64)				
Hemiplejia	1	0,1 (0,00-0,64)				
Leucemia	0	0 (0,0-0,43)				
Linfoma	0	0 (0,0-0,43)				
Infarto de miocardio	15	1,7 (0,81-2,7)				
Enfermedad vascular periférica	20	2,3 (1,3-3,4)				
Úlcus péptico	17	2,0 (0,98-3,0)				
Diabetes Mellitus	52	6,0 (4,4-7,7)				
Sin afectación de órganos	46	5,3 (3,8-6,9)				
Con afectación de órganos	6	0,7 (0,08-1,3)				
Enfermedad hepática	16	1,8 (0,89-2,8)				
Leve	12	1,4 (0,55-2,2)				
Moderada/severa	4	0,46 (0,13-1,2)				
Enfermedad renal	5	0,6 (0,19-1,3)				
Leve	4	0,46 (0,13-1,2)				
Moderada/severa	1	0,1 (0,00-0,64)				
Tumor maligno	16	1,8 (0,89-2,8)				
Sin metástasis	16	1,8 (0,89-2,8)				
Con metástasis	0	0 (0,0-0,43)				

En la Tabla 8 se muestran las características socio-demográficas según el sexo del paciente. Existen diferencias significativas entre los hombres y las mujeres en las variables nivel de estudios, IMC y hábito tabáquico. El nivel de estudios era más elevado en los hombres que en las mujeres. Presentaban estudios universitarios el 17,7% de los hombres en comparación con el 12,1% de las mujeres. Tanto la obesidad como el sobrepeso eran más prevalentes en los hombres. A su vez, la prevalencia de tabaquismo era mayor en hombres que en mujeres (28,2% versus 24,3%). En relación con este aspecto, las mujeres tenían un índice paquetes-año (igual o mayor de 20) inferior al de los hombres (30,9% en mujeres frente a 60,1 % en hombres). No se asocian de forma significativa con el sexo ni la edad, ni el diagnóstico previo de EPOC, ni la comorbilidad.

Tabla 8. Características socio-demográficas y clínicas de los pacientes incluidos, según sexo

Variables	Hombres			Mujeres			p
	n (%)	Media (DT)	Mediana	n (%)	Media (DT)	Mediana	
Edad (años)	387 (44)	51,7 (6,8)	51,0	493 (56,0)	51,6 (6,6)	51,0	0,836
Nivel de estudios	384 (44)			489 (56,0)			<0,001
Ninguno	76 (19,8)			125 (25,5)			
Primarios	99 (25,8)			175 (35,8)			
Secundarios	141 (36,7)			130 (26,6)			
Universitarios	68 (17,7)			59 (12,1)			
Peso (Kg)	387 (44)	85,2 (14,9)	83,0	493 (56,0)	69,9 (12,9)	68,0	<0,001
Talla (cm)	387 (44)	171,2 (7,0)	171,0	493 (56,0)	157,4 (6,7)	158,0	<0,001
IMC (Kg/m²)	387 (44)	29,0 (4,3)	28,5	493 (56,0)	28,3 (5,1)	27,3	0,018
IMC (Kg/m ²)							<0,001
<25	59 (15,2)			139 (28,2)			
25-29.9	192 (49,6)			197 (40,0)			
≥30	136 (35,1)			157 (31,8)			
Hábito tabáquico							<0,001
No fumador	110 (28,4)			264 (53,5)			
Exfumador	168 (43,4)			109 (22,1)			
Fumador	109 (28,2)			120 (24,3)			
Paquetes-año	258 (100)			207 (100)			<0,001
<10	53 (20,5)			80 (38,6)			
10-20	50 (19,4)			63 (30,4)			
≥20	155 (60,1)			64 (30,9)			
Diagnóstico previo de EPOC (Charlson)	6 (1,6)			14 (2,9)			0,195
Score de comorbilidad de Charlson ajustado por edad	383 (44,2)	1,94 (1,13)	2,0	483 (55,8)	1,88 (1,02)	2,0	0,853

6.2 Sintomatología y consecuencias de problemas respiratorios

La prevalencia de síntomas respiratorios, así como el haber sido ingresado o acudido a urgencias por problemas respiratorios se muestran en la Tabla 9. El síntoma más frecuente fue la disnea de grado 1 y, el menos frecuente, la tos crónica. El 2,8% indicó que había acudido a urgencias o había ingresado en el hospital en el último año por problemas respiratorios.

Tabla 9. Sintomatología respiratoria y atención hospitalaria, auto-referidos

Variables	n	%
Disnea*		
Grado 0	684	80,5
Grado 1	155	18,2
Grado 2	8	0,9
Grado 3	2	0,2
Grado 4	1	0,1
Tos crónica	52	6,0
Expectoración crónica	57	6,5
Ingreso hospitalario o urgencias por problemas respiratorios en el último año	24	2,8

* Escala de disnea modificada del British Medical Research Council

La sintomatología respiratoria se presenta por sexo, IMC y hábito tabáquico en la Tabla 10. La prevalencia de tabaquismo y su intensidad de consumo se relacionan de forma significativa con los síntomas de tos crónica y expectoración, de modo que estos se ven incrementados en comparación con los no fumadores. El 11,1 % y el 12,4% de los que fumaban presentaban tos crónica y expectoración crónica, respectivamente, frente al 4,0% y el 4,3% de los no fumadores. Aunque la presencia de tabaquismo incrementa la prevalencia en el grado de disnea, no lo hace de forma estadísticamente significativa.

Ni el sexo, ni el IMC se asocian con los síntomas y signos previamente descritos de grado de disnea, de tos crónica y de expectoración.

Tabla 10. Signos y síntomas respiratorios auto-referidos, según características socio-demográficas y clínicas.

Variables	Grado disnea 2-4*		Tos crónica		Expectoración crónica	
	n (%)	p	n (%)	p	n (%)	p
Sexo		1,000		0,936		0,599
Hombres	5 (1,3)		23 (6,0)		23 (6,0)	
Mujeres	6 (1,3)		29 (5,9)		34 (6,9)	
<i>Total</i>	11 (1,3)		52(6,0)		57(6,5)	
IMC (Kg/m²)		0,312		0,873		0,506
<25	2 (1,0)		11 (5,6)		10 (5,1)	
25-29,9	3 (0,8)		22 (5,7)		29 (7,5)	
≥30	6 (2,1)		19 (6,6)		18 (6,2)	
<i>Total</i>	11 (1,3)		52 (6,0)		57 (6,5)	
Hábito tabáquico		0,302		0,001		<0,001
No fumador	4 (1,1)		15 (4,0)		16 (4,3)	
Exfumador	2 (0,8)		12 (4,4)		13 (4,7)	
Fumador	5 (2,3)		25 (11,1)		28 (12,4)	
<i>Total</i>	11(1,3)		52(6,0)		57 (6,5)	
Paquetes-año				<0,001		<0,001
No fumador	4 (1,1)		15 (4,0)		16 (4,3)	
<10	1 (0,8)		6 (4,6)		6 (4,6)	
10-20	0 (0,0)		3 (2,7)		6 (5,4)	
≥20	4 (1,9)		27 (12,4)		28 (12,9)	
<i>Total</i>	9 (1,1)		51 (6,1)		56 (6,7)	

* Escala de disnea modificada del British Medical Research Council

Se realizó pulsioximetría a 875 personas. En la Tabla 11 se pueden observar sus valores. El 97,5% presentaba valores normales (por encima del 95%) no habiéndose detectado ningún sujeto con saturación de oxígeno menor del 90%.

Tabla 11. Resultados de la pulsioximetría

SPO2	n (%)	Media	DT	Mediana	RI	Rango
	875 (100)	98,1	1,3	98	2,0	9,0
>95%	853 (97,5)					
90%-95%	22 (2,5)					
<90%	0 (0,0)					

6.3 Actividad física y calidad de vida

6.3.1 Actividad física

La actividad física medida en MET min/semana (cuestionario IPAQ) se muestra en la Tabla 12 y en la Figura 12. Se puede apreciar una gran variabilidad en los datos, con un rango de entre 0 y 41.706 MET min/semana.

Tabla 12. Actividad física medida en MET min/semana (IPAQ)

	n	Media (DT)	Mediana	Rango
Actividad física (MET min/semana)	926	2076,3 (2763,1)	1386,0	41.706

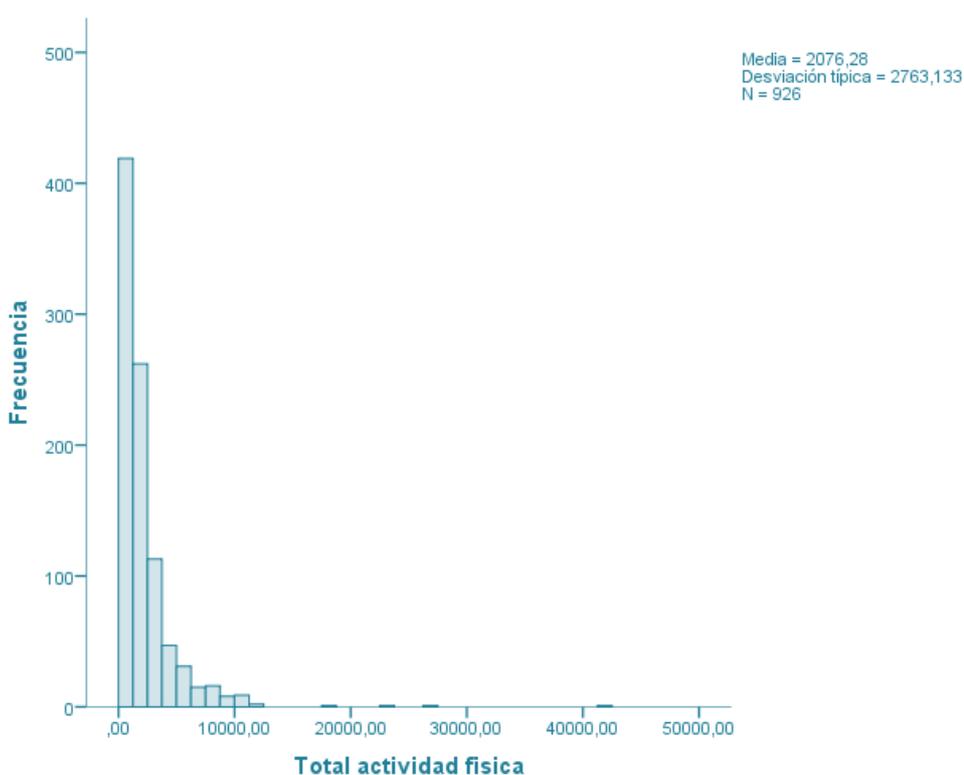


Figura 12. Actividad física medida en MET min/semana (IPAQ)

La intensidad de actividad física se refleja en la Tabla 13. En su mayoría era de carácter moderado, mientras que casi una tercera parte realizaba un nivel bajo de actividad física o inactivo.

Tabla 13. Nivel de actividad física según el cuestionario IPAQ

Nivel de actividad física	n	% (95% IC)
Bajo o inactivo	277	29,9 (26,9-32,9)
Moderada	459	49,6 (46,3-52,8)
Alta	190	20,5 (17,9-23,2)
Total	926	100

6.3.2 Calidad de vida

La distribución de la calidad de vida según los componentes sumario físico y mental del SF-36 ajustado por normas poblacionales españolas se muestra en la Tabla 14 y las gráficas (Figura 13 y Figura 14). Los valores medios son próximos a la media española.

Tabla 14. Componentes sumario físico y mental del SF-36 en la muestra estudiada

SF-36	n	Media (DT)	Mediana	Rango
Componente sumario físico	932	52,1 (8,6)	53,9	72,71
Componente sumario mental	932	49,4 (8,9)	50,7	63,93

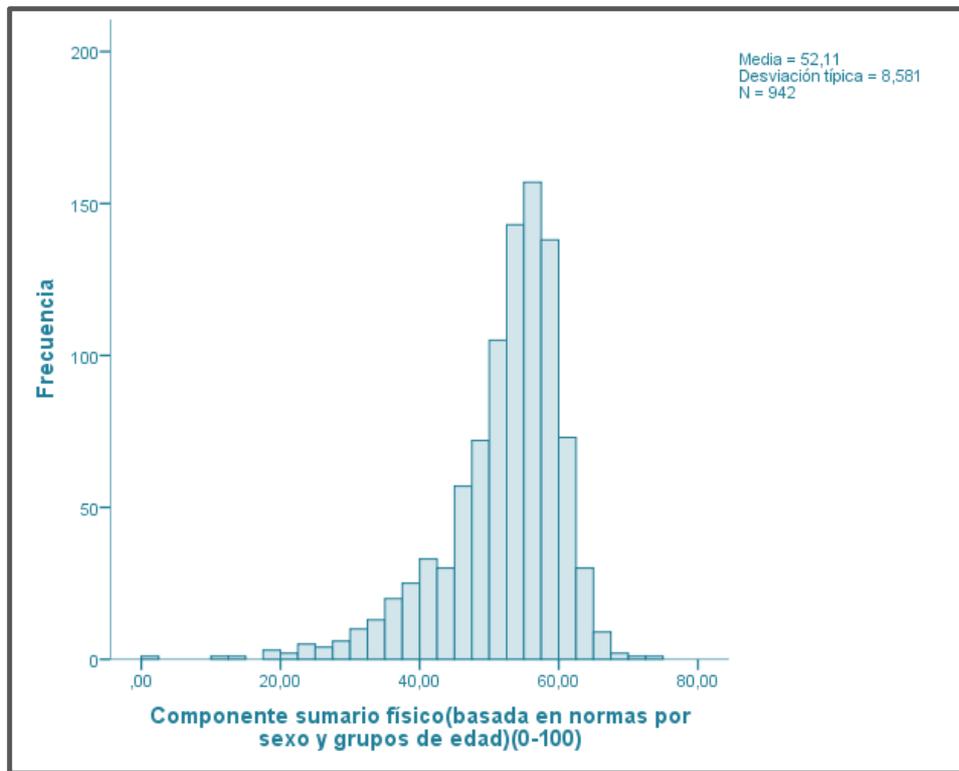


Figura 13. Componente sumario físico del SF-36, normalizado a la población española

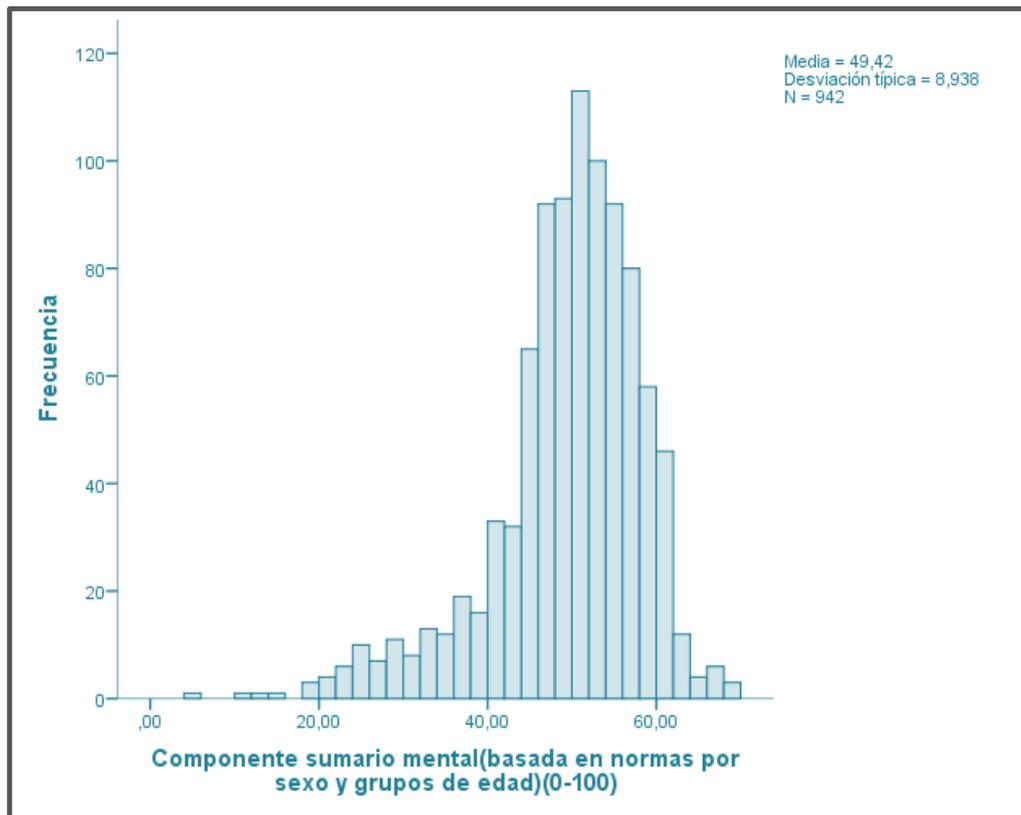


Figura 14. Componente sumario mental del SF-36, normalizado a la población española

6.4 Exploración funcional del patrón respiratorio: espirometría

Se presentan los datos de la exploración funcional respiratoria mediante espirometría. Se determina la obstrucción del flujo aéreo en la espirometría inicial y tras la inhalación de broncodilatador, esta última en aquellos sujetos susceptibles de presentar un patrón de obstrucción crónica (EPOC).

6.4.1 Estudio pre-broncodilatador

Tras descartar las curvas no válidas y los pacientes que presentaban alguna contraindicación para realizar la espirometría (7,6%), se obtuvieron un total de 880 patrones espirométricos.

En la Tabla 15 se encuentran los datos de la espirometría pre-broncodilatador en valores absolutos y en porcentaje sobre el valor de referencia. El valor medio de la capacidad vital forzada (FVC) fue de $3,9 \pm 0,97$ litros y el del volumen máximo espirado en el primer segundo (FEV_1) fue de $3,0 \pm 0,76$ litros, suponiendo el 99,9% y el 99,8% de los valores de referencia, respectivamente. La relación media FEV_1/FVC fue de $78,2 \pm 7,2$.

Tabla 15. Resultados de la espirometría pre-broncodilatador

Valores absolutos	Media	DT	Mediana	RI	Rango
FVC (litros)	3,9	0,97	3,7	1,3	7,3
FEV1 (litros)	3,0	0,8	2,9	1,0	5,1
FEV1/FVC	78,2	7,2	79,1	9,1	66,2
PEF (litros/s)	7,0	2,3	6,7	3,1	13,9
FEF ₂₅₋₇₅ (litros/s)	2,9	1,2	2,8	2,5	10,8
Valores en % sobre el valor de referencia					
FVC (% referencia)	99,9	14,9	99,7	19,4	113,3
FEV1 (% referencia)	99,8	16,0	99,7	20,4	114,6
FEV1/FVC (% referencia)	103,5	9,6	104,1	10,9	87,0
PEF (% referencia)	95,5	22,0	94,9	30,5	131,9
FEF ₂₅₋₇₅ (% referencia)	105,6	39,0	102,2	50,1	351,8

FVC: Capacidad vital forzada; FEV_1 : Volumen máximo expulsado en el primer segundo de la espiración forzada; FEV_1/FVC : relación entre FEV_1 y FVC; PEF: flujo pico espiratorio o flujo espiratorio máximo conseguido durante la espiración forzada; $FEF_{25-75\%}$: flujo espiratorio forzado entre el 25% y el 75% de la FVC.

El patrón espirométrico previo a la inhalación de broncodilatador se refleja en la Tabla 16. El 9,3 % presentó un patrón obstructivo, el 6,4 % un patrón restrictivo y el 1,7 % un patrón mixto, según los criterios GOLD.

Tabla 16. Patrón espirométrico en la espirometría pre-broncodilatador

Patrón espirométrico	FEV ₁ /FVC	FVC	FEV ₁	n	%	95%IC
Normal	≥0,7	>80%	-	727	82,6	80,1-85,2
Obstructivo	<0,7	>80%	-	82	9,3	7,3-11,3
Ligero	<0,7	>80%	>65%	80	9,1	7,1-11,1
Moderado	<0,7	>80%	50-64%	0	0	0-0,42
Severo	<0,7	>80%	35-49%	2	0,2	0,03-0,82
Muy severo	<0,7	>80%	<35%	0	0	0-0,42
Restrictivo	≥0,7	≤80%	-	56	6,4	4,7-8,0
Ligero	≥0,7	>65%	-	50	5,8	4,2-7,4
Moderado	≥0,7	50-64%	-	6	0,7	0,08-1,3
Severo	≥0,7	35-49%	-	0	0	0-0,42
Muy severo	≥0,7	<35%	-	0	0	0-0,42
Mixto	<0,7	≤80%	-	15	1,7	0,8-2,6
			>65%	1	0,1	0,0-0,63
			50-64%	10	1,1	0,38-1,9
			35-49%	4	0,5	0,12-1,2
			<35%	0	0	

FVC: Capacidad vital forzada; FEV₁: Volumen máximo expulsado en el primer segundo de la espiración forzada; FEV₁/FVC: relación entre FEV₁ y FVC.

En la Tabla 17 se presenta el patrón espirométrico pre-broncodilatador según el sexo, IMC y hábito tabáquico. Todas las variables se asocian con el patrón espirométrico. Los hombres presentaron menor porcentaje de patrón espiratorio normal (75,5%) que las mujeres (88,2%), con mayor porcentaje en todos los patrones anormales: patrón obstructivo, restrictivo y mixto. Las personas con un IMC ≥30 presentaban, a su vez, menor porcentaje de patrón espiratorio normal (79,2%) que las personas con IMC <25 o entre 25 y 29.9 (84,3% en ambos casos). Si embargo, eran las personas con IMC <25 las que presentaban un porcentaje mayor de obstrucción del flujo espiratorio. Las personas fumadoras presentaron el mayor porcentaje de patrón obstructivo y mixto, con respecto a los no fumadores. Los que fumaban más de 20 paquetes-año, fueron los que presentaron mayor porcentaje de obstrucción, restricción y patrón mixto.

Tabla 17. Patrón espirométrico en la espirometría pre-broncodilatador según diferentes variables

Variables	Normal		Obstrutivo		Restrictivo		Mixto		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Sexo									<0,001
Hombre	292	75,5	45	11,6	41	10,6	9	2,3	
Mujer	435	88,2	37	7,5	15	3,0	6	1,2	
Total	727	82,6	82	9,3	56	6,4	15	1,7	
IMC (Kg/m²)									0,002
<25	167	84,3	21	10,6	7	3,5	3	1,5	
25-29.9	328	84,3	40	10,3	18	4,6	3	0,8	
≥30	232	79,2	21	7,2	31	10,6	9	3,1	
Total	727	82,6	82	9,3	56	6,4	15	1,7	
Hábito tabáquico									<0,001
No fumador	340	90,9	12	3,2	19	5,1	3	0,8	
Exfumador	215	77,6	32	11,6	25	9,0	5	1,8	
Fumador	172	75,1	38	16,6	12	5,2	7	3,1	
Total	727	82,6	82	9,3	56	6,4	15	1,7	
Paquetes-año									<0,001
No fumador	340	90,9	12	3,2	19	5,1	3	0,8	
<10	115	87,1	10	7,6	6	4,5	1	0,8	
10-20	92	81,4	15	13,3	5	4,4	1	0,9	
≥20	149	68,0	39	17,8	22	10,0	9	4,1	
Total	696	83,1	76	9,1	52	6,2	14	1,7	

6.4.2 Estudio pos-broncodilatador: obstrucción crónica del flujo aéreo- prevalencia de EPOC.

Las personas en las que se constató un patrón obstructivo o mixto se sometieron a una prueba pos-broncodilatador. Se dispone de 84 curvas válidas de los 97 pacientes que realizaron espirometría pos-inhalador. El valor medio de la capacidad vital forzada (FVC) fue de $4,0 \pm 1,1$ litros y el valor medio de volumen máximo expulsado en el primer segundo (FEV_1) fue de $2,7 \pm 0,83$ litros, suponiendo el 99,6% y el 86,8% de los valores de referencia, respectivamente (Tabla 18). La relación media de FEV_1/FVC fue de $67,1 \pm 7,0$. La prevalencia de EPOC constituyó el 5,7% en el total de la muestra estudiada (Tabla 19).

Tabla 18. Resultados de la espirometría pos-broncodilatador en pacientes con patrón espirométrico obstructivo-mixto

	Media	DT	Mediana	RI	Rango
Valores absolutos					
FVC (litros)	4,0	1,1	4,0	1,3	5,2
FEV1 (litros)	2,73	0,8	2,7	1,0	4,5
FEV1/FVC	67,1	7,0	68,4	8,9	40,6
PEF (litros/s)	6,5	2,3	6,3	3,9	9,1
FEF ₂₅₋₇₅ (litros/s)	1,7	0,7	1,7	1,0	3,9
Valores en % sobre el valor de referencia					
FVC (% referencia)	99,6	16,5	99,9	24,2	76,8
FEV1 (% referencia)	86,8	18,3	87,3	25,4	81,7
FEV1/FVC (% referencia)	89,5	9,2	90,0	11,4	53,9
PEF (% referencia)	84,4	24,4	86,2	33,5	128,5
FEF ₂₅₋₇₅ (% referencia)	59,6	24,2	59,2	35,3	154

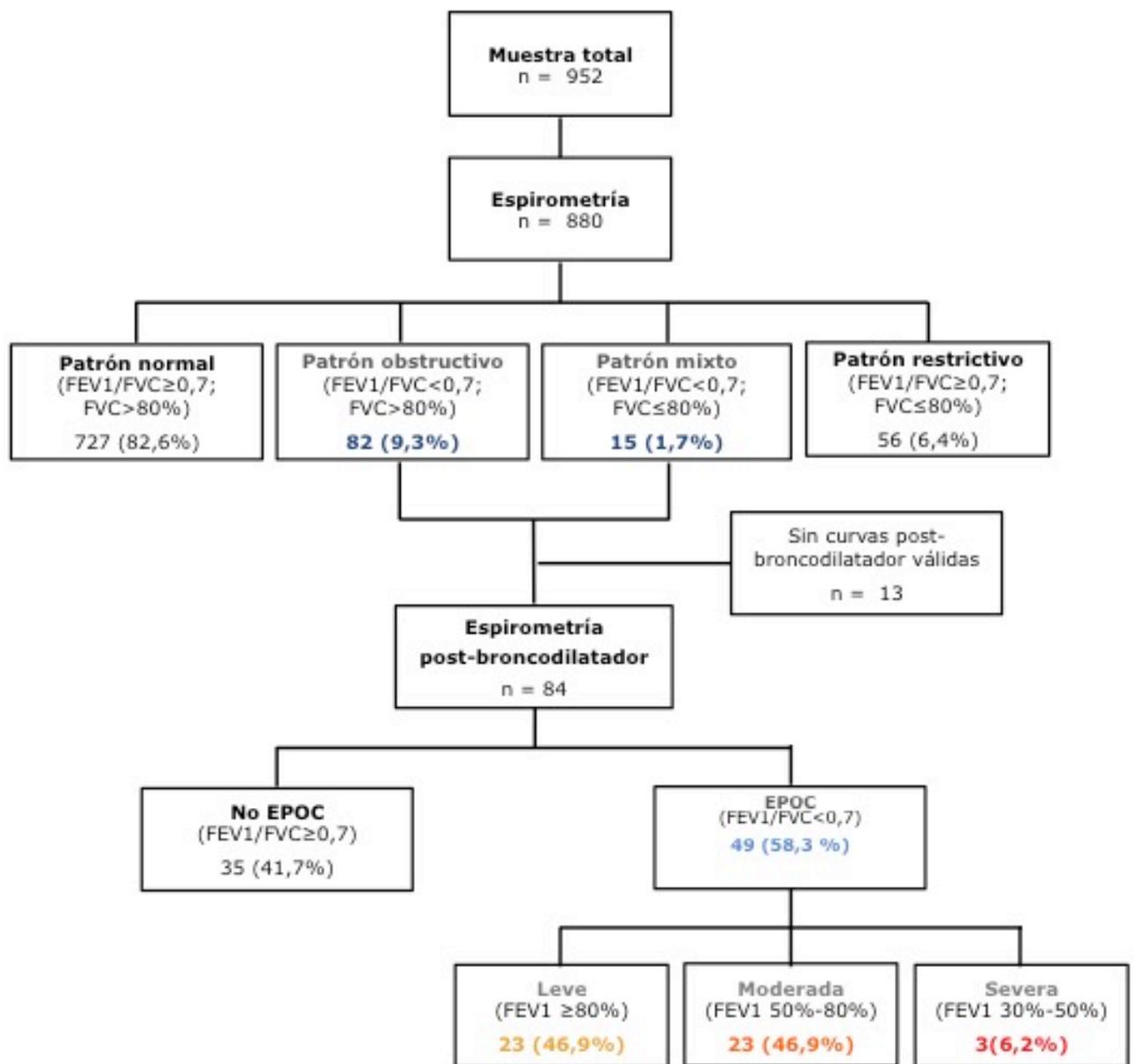
FVC: Capacidad vital forzada; FEV₁: Volumen máximo expulsado en el primer segundo de la espiración forzada; FEV₁/FVC: relación entre FEV₁ y FVC; PEF: flujo pico espiratorio o flujo espiratorio máximo conseguido durante la espiración forzada; FEF_{25-75%}: flujo espiratorio forzado entre el 25% y el 75% de la FVC.

Tabla 19. Prevalencia de EPOC y grado según criterios GOLD.

	n	%	95% IC
EPOC (FEV1/FVC pos-broncodilatador < 0,7)	49	5,7	4,0-7,1
Leve (FEV1 ≥ 80%)	23	2,6	1,5-3,7
Moderado (50% ≥ FEV1 < 80%)	23	2,6	1,5-3,7
Severo (30% ≤ FEV1 < 50%)	3	0,3	0,07-0,99

FVC: Capacidad vital forzada; FEV₁: Volumen máximo expulsado en el primer segundo de la espiración forzada; FEV₁/FVC: relación entre FEV₁ y FVC.

En el diagrama de flujo se reflejan los resultados obtenidos tras la espirometría pre y pos-broncodilatador (Figura 15)



Prevalencia de EPOC (Criterios GOLD): 5,7%; 95% IC= (4,1%-7,3%)

Figura 15. Diagrama de flujo de resultados de la espirometría

La prevalencia de EPOC y sus grados según sexo, grupos de edad, hábito tabáquico y de índice paquetes-año se refleja en la Tabla 20. Prevalencia de EPOC y grado GOLD según edad, sexo y hábito tabáquico. La prevalencia de EPOC fue mayor en hombres (8,6%) que en mujeres (3,3%) y en el grupo de mayor edad (60-64 años) con respecto a los otros grupos de edad. También se observaron mayores valores en fumadores (11,7%) seguidos de los ex-fumadores (6,6%), con respecto a los no fumadores (1,3%). Según se incrementaba el índice de paquetes-año, aumentaba también la prevalencia de EPOC (del 1,5% para un índice de menos de 10 paquetes-año al 15,7% para un índice de 20 o más paquetes-año). Ninguna persona presentó EPOC grado 4 (muy severo).

Tabla 20. Prevalencia de EPOC y grado GOLD según edad, sexo y hábito tabáquico.

	Total EPOC (FEV1/FVC<0,7)			EPOC leve (FEV1≥80%)			EPOC moderado (50%≤FEV1<80%)			EPOC severo (30%≤FEV1<50%)		
	n	%	95% IC	n	%	95% IC	n	%	95% IC	n	%	95% IC
Total	49/867	5,7	4,1-7,3	23	2,7	1,5-3,8	23	2,7	1,5-3,8	3	0,3	0,1-1,0
Sexo												
Hombres	33/382	8,6	5,7-11,6	16	4,2	2,1-6,3	15	3,9	1,9-6,0	2	0,5	0,1-1,9
Mujeres	16/485	3,3	1,6-5	7	1,4	0,3-2,6	8	1,6	0,4-2,9	1	0,2	0,0-1,1
Edad												
40-44 años	7/156	4,5	0,9-8,1	5	3,2	1,1-7,3	2	1,3	0,2-4,6	0	0	0,0-2,3
45-49 años	7/210	3,3	0,7-6,0	4	1,9	0,5-4,8	2	1,0	0,1-3,4	1	0,5	0,0-2,6
50-54 años	9/199	4,5	1,4-7,7	4	2,0	0,6-5,1	5	2,5	0,8-5,8	0	0	0,0-1,8
55-59 años	6/155	3,9	0,5-7,2	2	1,3	0,2-4,6	4	2,6	0,7-6,5	0	0	0,0-2,4
60-64 años	20/147	13,6	7,7-19,5	8	5,4	1,4-9,5	10	6,8	2,4-11,2	2	1,4	0,2-4,8
Hábito tabáquico												
No fumador	5/371	1,3	0,4-3,1	3	0,8	0,2-2,4	2	0,5	0,1-1,9	0	0	0,0-1,0
Ex fumador	18/273	6,6	3,5-9,7	8	2,9	0,8-5,1	9	3,3	1,0-5,6	2	0,9	0,1-2,6
Fumador	26/223	11,7	7,2-16,1	12	5,4	2,2-8,6	12	5,4	2,2-8,6	1	0,4	0,0-2,5
Paquetes-año												
No fumador	5/371	1,3	0,4-3,1	3	0,8	0,2-2,4	2	0,5	0,1-1,9	0	0	0,0-1,0
<10	2/130	1,5	0,2-5,5	1	0,8	0,0-4,2	1	0,8	0,0-4,2	0	0	0,0-2,8
10-20	5/109	4,6	1,5-10,4	3	2,8	0,6-7,8	2	1,8	0,2-6,5	0	0	0,0-3,3
≥20	34/217	15,7	10,6-20,7	14	6,5	3-10	17	7,8	4,0-11,6	3	1,4	0,3-4

En la Tabla 21 se observa la prevalencia de EPOC y de EPOC grados 2-3 según criterios GOLD en función del sexo y los grupos de edad. La prevalencia tanto de EPOC como de EPOC GOLD 2-3 era mayor para los hombres que para las mujeres en todos los grupos de edad, habiendo una mayor proximidad en los porcentajes entre hombres y mujeres en el grupo de edad de 55 a 59 años. En ambos sexos, la prevalencia de EPOC y de EPOC GOLD 2-3 fue mayor en el grupo de edad de 60 a 64 años.

Tabla 21. Prevalencia de EPOC, según sexo y grupos de edad.

	Total			Hombres			Mujeres		
	n	%	95% IC	n	%	95% IC	n	%	95% IC
EPOC GOLD 1-3									
40-44 años	7/156	4,5	0,9-8,1	4/62	6,1	1,7-14,8	3/87	3,3	0,7-9,4
45-49 años	7/210	3,3	0,7-6	5/94	5,1	1,7-11,4	2/109	1,8	0,2-6,4
50-54 años	9/199	4,5	1,4-7,7	7/71	9,0	2,0-16,0	2/119	1,7	0,2-5,8
55-59 años	6/155	3,9	0,5-7,2	3/71	4,1	0,8-11,4	3/78	3,7	3,7-10,4
60-64 años	20/147	13,6	7,7-19,5	14/51	21,5	10,8-32,3	6/76	7,3	1,1-13,6
Total	49/867	5,7	4,1-7,3	33/349	8,6	5,7-11,6	16/469	3,3	1,6-5,0
EPOC GOLD 2-3									
40-44 años	2/156	1,3	0,2-4,6	1/65	1,5	0,0-8,2	1/89	1,1	0,03-6,0
45-49 años	3/210	1,4	0,3-4,1	2/97	2,0	20,3-7,1	1/110	0,9	0,02-4,9
50-54 años	5/199	2,5	0,8-5,9	4/74	5,1	1,4-12,6	1/120	0,8	0,02-4,5
55-59 años	4/155	2,6	0,7-6,6	2/72	2,7	0,3-9,4	2/79	2,5	0,30-8,6
60-64 años	12/147	8,2	8,9-3,7	8/57	12,3	3,6-21,1	4/78	4,9	1,4-12,0
Total	26/867	3,0	1,8-4,2	17/36	4,5	2,3-6,5	9/476	1,9	0,6-3,2

6.4.3 Variables asociadas a la presencia de obstrucción crónica del flujo aéreo (EPOC)

Para conocer qué diferencias hay entre las personas que tienen EPOC y las que no lo tienen según los resultados espirométricos (criterios GOLD), se realizó un *análisis bivariante*.

En la Tabla 22 se observa que la presencia de EPOC se asocia significativamente a la edad (55 vs 51,5 años) y no al IMC. En la Tabla 23 se aprecia relación estadísticamente significativa con el sexo masculino (OR = 2,8; 95% IC: 1,5-5,1), hábito tabáquico e índice paquetes-año. La probabilidad de presentar EPOC se asocia con ser fumador (OR = 9,7%; 95% IC: 3,7-25,6), al igual que ser ex-fumador (OR = 5,2; 95% IC: 1,9-4,1). A su vez, la presencia de EPOC se asocia al índice paquetes-año, en concreto el consumo de 20 o más paquetes-año (OR=13,6; 95% IC: 5,2-35,4). La sintomatología que se asocia significativamente a tener EPOC son la presencia de disnea (OR = 2,9; 95% IC: 1,5-5,4 para grado 1 y OR = 20; 95% IC: 5,8-69,8 para grados 2-4), la tos crónica (OR = 4,8; 95% IC: 2,2-10,3) y expectoración crónica (OR = 4,9; 95% IC: 2,4-10,3).

Tabla 22. Comparación de la edad y el índice de masa corporal según cumplan o no criterios diagnósticos de EPOC

Variables	EPOC NO		EPOC SÍ		p
	Media (DT)	Mediana	Media (DT)	Mediana	
Edad	51,5 (6,6)	51,0	55,0 (7,8)	57,0	0,001
IMC	28,6 (4,7)	28	28,9 (6,7)	28,5	0,991

Tabla 23. Comparación de características de la muestra estudiada según cumplan o no criterios diagnósticos de EPOC

	EPOC				p	OR (95% IC)
	No		Si			
	n	%	n	%		
Edad					<0,001	
41-44 años	149/156	95,5	7/156	4,5		1
45-49 años	203/210	96,7	7/210	3,3		0,7 (0,3-2,1)
50-54 años	190/199	95,5	9/199	4,5		1,0 (0,4-2,8)
55-59 años	149/155	96,1	6/155	3,9		0,9 (0,3-2,6)
60-64 años	127/147	86,4	20/147	13,6		3,4 (1,4-8,2)
Sexo					0,01	
Mujer	469/485	96,7	16/485	3,3		1
Hombre	349/382	91,4	33/382	8,6		2,8 (1,5-5,1)
IMC					0,459	
<25	181/195	92,8	14/195	7,2		1
25-29.9	368/384	95,3	18/384	4,7		0,6 (0,3-1,3)
≥30	271/288	94,1	17/288	5,9		0,8 (0,4-1,7)
Hábito tabáquico					<0,001	
No fumador	366/371	98,7	5/371	1,3		1
Ex fumador	255/273	93,4	18/273	6,6		5,2 (1,9-4,1)
Fumador	197/223	88,3	26/223	11,7		9,7 (3,7-25,6)
Paquetes-año					<0,001	
No fumador	366/371	98,7	5/371	1,3		1
<10	128/130	98,5	2/130	1,5		1,1 (0,2-6,0)
10-20	104/109	95,4	5/109	4,6		3,5 (1,0-12,4)
≥20	183/217	84,3	34/217	15,7		13,6 (5,2-35,4)
Grado de disnea					<0,001	
Grado 0	649/676	96,0	27/676	4,0		1
Grado 1	135/151	89,4	16/151	10,6		2,9 (1,5-5,4)
Grado 2-4	6/11	54,5	5/11	45,5		20,0 (5,8-69,8)
Tos crónica					<0,001	
No	769/808	95,2	39/808	4,8		1
Si	41/51	80,4	10/51	19,6		4,8 (2,2-10,3)
Expectoración crónica					<0,001	
No	765/803	95,3	38/803	4,7		1
Si	45/56	80,4	11/56	19,6		4,9 (2,4-10,3)
Ingreso hospitalario o urgencias*					0,747	
No	776/823	94,3	47/823	5,7		1
Si	23/24	95,8	1/24	4,2		0,7 (0,1-5,4)

* Ingreso hospitalario o urgencias por problemas respiratorios en el último año

En cuanto a la comorbilidad (información no incluida en la tabla), la media del índice de Charlson fue de $0,2 \pm 0,6$, $p < 0,001$ ($1,9 \pm 1,0$, ajustado por edad) en las personas sin EPOC y de $0,7 \pm 0,9$, ($2,8 \pm 1,4$ ajustado por edad) en las personas con EPOC ($p < 0,001$ en ambos casos). Si descontamos el diagnóstico de EPOC, los valores fueron prácticamente idénticas en las personas sin EPOC y de $0,5 \pm 0,9$ ($2,6 \pm 1,3$ ajustado por edad) en las personas con EPOC ($p < 0,001$ en ambos casos). La enfermedad más frecuente medida por el índice de Charlson en las personas con EPOC (excluyendo ésta) fue la diabetes (18,4%), el infarto de miocardio (6,1%) y el ulcus péptico (6,1%), En no enfermos de EPOC la frecuencia de diabetes fue del 5,4%, la de infarto de miocardio fue del 1,4%, la del ulcus péptico fue de 1,7%

La prevalencia de tabaquismo en personas con EPOC fue del 53,1% fumadores, 36,7% ex-fumadores. En los no enfermos, la prevalencia fue del 24,1% fumadores y del 31,2% ex-fumadores. La media de paquetes-año fue de $20,0 \pm 17,0$ en personas sin EPOC, de $40,0 \pm 22,2$ en personas con EPOC, de $44,3 \pm 23,1$ en personas con EPOC GOLD 2-3.

Además (datos no incluidos en la tabla), el diagnóstico de EPOC se asoció con la presencia de algún síntoma respiratorio (disnea, tos crónica o expectoración crónica). Así, en el 12,6% ($n=26$) de las personas que presentaban alguno de estos síntomas, se confirmó el diagnóstico de EPOC, mientras que este porcentaje fue del 3,5% ($n=22$) en sujetos sin síntomas respiratorios ($p < 0,0001$) (OR=4,0; 95% IC=2,2-7,2).

Si en el conjunto de los síntomas dentro de la disnea sólo consideramos la de grado 2-4, el porcentaje de personas con algún síntoma respiratorio que fueron identificados como EPOC fue del 19,3% ($n = 16$), frente al 4,3% ($n=32$) de los individuos sin sintomatología respiratoria ($p < 0,0001$) (OR=5,4; 95% IC=2,8-10,3).

La comparación de las características de los sujetos estudiados según cumplan o no con los criterios diagnósticos de **EPOC GOLD 2-3** se muestra en las Tabla 24 y Tabla 25.

Se encontró asociación significativa (Tabla 24) con la edad (56,5 vs. 51,5 años). Las personas con EPOC grados 2-3 tenían un mayor IMC, aunque las diferencias no son significativas.

Tabla 24. Comparación de la edad, índice de masa corporal según cumplan o no criterios diagnósticos de EPOC GOLD 2-3

Variables	EPOC GOLD 2-3				p
	No		Sí		
	Media (DT)	Mediana	Media (DT)	Mediana	
Edad	51,5	51,0	56,5 (7,1)	58,0	<0,001
IMC	28,5 (4,7)	28,0	30,7 (8,3)	30,6	0,146

Las variables sexo, hábito tabáquico, índice paquetes-año, disnea, tos crónica y expectoración crónica se encontraron también relacionadas con la

EPOC GOLD 2-3 (Tabla 25): sexo masculino (OR=2,5; 95% IC: 1,1-5,6), hábito tabáquico (OR=7,0; 95% IC: 1,5-32,3 para ex-fumadores y OR=12,4; 95% IC: 2,8-54,9 para fumadores) e índice de paquetes-año (índice de 20 o más OR=18,8; 95% IC: 4,3-81), disnea (grado 1 OR = 3,5; 95% IC: 1,5-8,5; grado 2-4 OR = 31,6; 95% IC: 8,2-122,5), tos crónica (OR=4,1; 95% IC: 1,5-11,3) y expectoración crónica (OR=5,9; 95% IC: 2,4-14,7). Se encontró, además, asociación estadísticamente significativa con el IMC.

Tabla 25. Comparación de las características de la muestra estudiada según cumplan o no criterios diagnósticos de EPOC GOLD 2-3

	EPOC GOLD 2-3				p	OR (95% IC)
	No		Sí			
	n	%	n	%		
Edad					0,02	
41-44 años	154/156	98,7	2/156	1,3		1
45-49 años	207/210	98,6	3/210	1,4		1,1 (0,2-6,8)
50-54 años	194/199	97,5	5/199	2,5		2 (0,4-10,4)
55-59 años	151/155	97,4	4/155	2,6		2,1 (0,4-11,3)
60-64 años	135/147	91,8	12/147	8,2		6,8 (1,5-31,1)
Sexo					0,026	
Mujer	476/484	98,1	9/485	1,9		1
Hombre	365/382	95,5	17/382	4,5		2,5 (1,1-5,6)
IMC					0,024	
<25	188/195	96,4	7/195	3,6		1
25-29.9	379/384	98,7	5/384	1,3		0,4 (0,1-1,1)
≥30	274/288	95,1	14/288	4,9		1,4 (0,5-3,5)
Hábito tabáquico					<0,001	
No fumador	369/371	99,5	2/371	0,5		1
Ex fumador	209/223	93,7	14/223	6,3		7,0 (1,5-32,3)
Fumador	263/273	96,3	10/273	3,7		12,4 (2,8-54,9)
Paquetes-año					<0,001	
No fumador	369/371	99,5	2/371	0,5		1
<10	129/130	99,2	1/130	0,8		1,4 (0,1-15,9)
10-20	107/109	98,2	2/109	1,8		3,5 (0,5-24,8)
≥20	197/217	90,8	20/217	9,2		18,8 (4,3-81,0)
Grado de disnea					<0,001	
Grado 0	664/676	98,2	12/676	1,8		1
Grado 1	142/151	94,0	9/151	6,0		3,5 (1,5-8,5)
Grado 2-4	7/11	63,6	4/11	36,4		31,6 (8,2-122,5)
Tos crónica					0,004	
No	787/808	97,4	21/808	2,6		1
Si	46/51	90,2	5/51	9,8		4,1 (1,5-11,3)
Expectoración crónica					<0,001	
No	784/803	97,6	19/803	2,4		1
Si	49/56	87,5	7/56	12,5		5,9 (2,4-14,7)
Ingreso hospitalario o urgencias*					0,721	1,5 (0,2-11,2)
No	799/823	97,1	24/823	2,9		1
Si	23/24	95,8	1/24	4,2		1,5 (0,2-11,2)

* Ingreso hospitalario o urgencias por problemas respiratorios en el último año

Además (datos no incluidos en la tabla), el diagnóstico de EPOC GOLD 2-3 se asoció con la presencia de algún síntoma respiratorio (disnea, tos crónica o expectoración crónica). Así, en el 6,8% (n = 14) de las personas que presentaban alguno de estos síntomas, se confirmó la presencia de EPOC GOLD 2-3, mientras que este porcentaje fue del 1,7% (n=11) en sujetos sin síntomas respiratorios ($p < 0,0001$) (OR=4,1,0; 95% IC=1,8-9,2).

Si en el conjunto de los síntomas dentro de la disnea sólo consideramos la de grado 2-4, el porcentaje de personas con algún síntoma respiratorio que fueron identificados como EPOC GOLD 2-3 fue del 10,8% (n = 9), frente al 2,1% (n = 16) de los individuos sin sintomatología respiratoria ($p < 0,0001$) (OR=5,6; 95% IC=2,4-13,1).

Tras realizar un *análisis multivariado de regresión logística* ajustando por las variables que se muestran en la Tabla 26, las variables que tenían capacidad para predecir el riesgo de **EPOC** son: la edad y el consumo tabáquico. El grupo de mayor edad tiene mayor riesgo (grupo de 60-64 años, OR=4,2; 95 % IC: 1,5-11,8) y el aumento en la exposición al tabaco también incrementa el riesgo (índice de 10 a 20 paquetes año, OR=4,0; 95% IC: 1,1-14,5; índice de 20 o más paquetes-año, OR=12,0; 95% IC: 4,3-33,4). El sexo y el IMC no resultan estadísticamente significativos.

Tabla 26. Análisis de regresión logística múltiple de factores asociados al diagnóstico de EPOC tras la espirometría. Modelo 1

VARIABLES	B	ET	p	OR	95% IC (OR)
Edad					
41-44 años			0,002	1	
45-49 años	-0,23	0,59	0,698	0,8	0,25-2,5
50-54 años	0,18	0,56	0,749	1,2	0,4-3,6
55-59 años	0,18	0,62	0,775	1,2	0,36-4
60-64 años	1,44	0,53	0,006	4,2	1,5-11,8
Sexo (Hombre)	0,6	0,38	0,119	1,8	0,86-3,9
IMC					
<25			0,177	1	
25-29.9	-0,71	0,42	0,089	0,5	0,22-1,1
≥30	-0,71	0,44	0,106	0,49	0,21-1,2
Paquetes-año					
No fumador			<0,001	1	
<10 paquetes-año	0,16	0,86	0,849	1,2	0,22-6,3
10-20 paquetes-año	1,38	0,66	0,036	4,0	1,1-14,5
≥20 paquetes-año	2,49	0,52	<0,001	12,0	4,3-33,4
Constante	-4,46	0,65	<0,001	0,012	

Si se añaden las variables consecuencia de la EPOC (modelo 2) como la sintomatología respiratoria y el ingreso hospitalario o asistencia en urgencias por problemas respiratorios en el último año (Tabla 27) se observa que las variables asociadas de manera estadísticamente

significativa a la presencia de EPOC son la edad, el sexo, el consumo de tabaco, la disnea y la tos y/o expectoración crónica. De este modo, existe un mayor riesgo de EPOC en el grupo de 60 a 64 años (OR=4,0; 95% IC: 1,3-12,5); el sexo masculino (OR=2,7; 95% IC: 1,2-6,2); el índice de 10 a 20 paquetes-año (OR=5,6; 95% IC: 1,4-22,5) y el de 20 o más paquetes-año (OR=10,9; 95% IC: 3,5-33,8); la disnea tanto de grado 1 (OR=3,5; 95% IC: 1,6-7,7) como de grado 2-4 (OR=75,1; 95% IC: 9,9-568,6); y en la existencia de tos y/o expectoración crónica (OR=2,3; 95% IC: 1,0-5,4).

Tabla 27. Análisis de regresión logística múltiple de factores asociados al diagnóstico de EPOC tras la espirometría. Modelo 2

VARIABLES	B	ET	p	OR	95% IC (OR)
Edad					
41-44 años			0,025	1	
45-49 años	-0,37	0,62	0,952	0,96	0,3-3,2
50-54 años	0,46	0,60	0,441	1,6	0,5-5,2
55-59 años	0,07	0,68	0,918	1,1	0,3-4,1
60-64 años	1,4	0,58	0,015	4,0	1,3-12,5
Sexo (Hombre)	1,0	0,42	0,018	2,7	1,2-6,2
IMC					
<25			0,215	1	
25-29.9	-0,67	0,47	0,148	0,51	0,2-1,3
≥30	-0,83	0,5	0,093	0,44	0,2-1,2
Paquetes-año					
No fumador			<0,001	1	
<10 paquetes-año	0,35	0,88	0,689	1,4	0,3-8
10-20 paquetes-año	1,73	0,71	0,015	5,6	1,4-22,5
≥20 paquetes-año	2,39	0,58	<0,001	10,9	3,5-33,8
Grado de disnea					
Grado 0			<0,001	1	
Grado 1	1,26	0,4	0,001	3,5	1,6-7,7
Grado 2-4	4,32	1,03	<0,001	75,1	9,9-568,6
Tos y/o expectoración crónica	0,84	0,43	0,048	2,3	1,0-5,4
Ingreso hospitalario o urgencias*	-1,43	1,31	0,277	0,24	0,2-3,2
Constante	-5,31	0,76	<0,001	0,01	

* Ingreso hospitalario o urgencias por problemas respiratorios en el último año

Los resultados del análisis multivariado de regresión logística para identificar las variables predictoras de **EPOC GOLD 2-3** según el modelo 1 se expresan en la Tabla 28. Teniendo en consideración la edad, el sexo, el IMC y el consumo de tabaco, las variables que se asocian a la probabilidad de tener EPOC GOLD 2-3 son la edad y el consumo de tabaco. Se observa que, a mayor edad, mayor riesgo (grupo de 60-64 años, OR=6,83; 95 % IC: 1,4-33,9) y que el aumento en la exposición al tabaco también incrementa el riesgo (fumadores de 20 o más paquetes-año, OR=21,0; 95% IC: 4,4- 100,9). Se incorpora como variable predictiva el IMC de 25 a 29,9 (OR=0,26; 95% IC: 0,76-0,90), como factor que disminuye el riesgo

de EPOC. No son estadísticamente significativas ni el sexo ni el hábito tabáquico en el grupo de 10 a 20 paquetes-año.

Tabla 28. Análisis de regresión logística múltiple de factores asociados al diagnóstico de EPOC GOLD 2-3 tras la espirometría. Modelo 1.

Variables	B	ET	p	OR	95% IC (OR)
Edad					
41-44 años			0,20	1	
45-49 años	0,55	0,94	0,953	1,1	0,17-6,7
50-54 años	0,66	0,86	0,442	1,9	0,36-10,5
55-59 años	0,89	0,90	0,328	2,4	0,41-14,2
60-64 años	1,92	0,82	0,019	6,8	1,4-33,9
Sexo (Hombre)	1,46	0,51	0,772	1,2	0,43-3,1
IMC					
<25			0,052	1	
25-29.9	-1,34	0,63	0,034	0,26	0,76-0,90
≥30	-0,11	0,53	0,841	0,90	0,32-2,54
Paquetes-año					
No fumador			<0,001	1	
<10 paquetes-año	0,66	1,23	0,597	1,9	0,17-22,6
10-20 paquetes-año	1,56	1,03	0,13	4,8	0,63-36,0
≥20 paquetes-año	3,04	0,8	<0,001	21,0	4,4-100,9
Constante	-5,82	1,05	<0,001	0,003	

Si se incorporan las variables consecuencia de la EPOC (modelo 2) como la sintomatología respiratoria y el ingreso hospitalario o asistencia en urgencias por problemas respiratorios en el último año (Tabla 29) se observa que las variables asociadas de manera estadísticamente significativa a la presencia de EPOC GOLD2-3 son la edad, el consumo de tabaco y la disnea. Se incrementa el riesgo en el grupo de 60 a 64 años (OR=6,1; 95% IC: 1,1-34,6), en el grupo con el índice de 20 o más paquetes-año (OR=19,2; 95% IC: 3,5-105,6), y en el grupo con disnea tanto de grado 1 (OR=2,9; 95% IC: 1,0-7,9) como de grado 2-4 (OR=68; 95% IC: 6,9-670,3).

Tabla 29. Análisis de regresión logística múltiple de factores asociados al diagnóstico de EPOC GOLD 2-3 tras la espirometría. Modelo 2

	B	ET	p	OR	95% IC (OR)
Edad					
41-44 años			0,128	1	
45-49 años	0,31	0,98	0,750	1,4	0,2-9,3
50-54 años	1,01	0,93	0,276	2,8	0,5-17,1
55-59 años	0,68	1,00	0,495	2	0,3-14,2
60-64 años	1,81	0,88	0,040	6,1	1,1-34,6
Sexo (Hombre)					
	0,47	0,56	0,406	1,6	0,5-4,8
IMC					
<25			0,083	1	
25-29.9	-1,27	0,73	0,082	0,28	0,1-1,2
≥30	0,58	0,61	0,923	1,1	0,3-3,5
Paquetes-año					
No fumador			0,003	1	
<10 paquetes-año	0,74	1,29	0,567	2,1	0,2-26,0
10-20 paquetes-año	1,96	1,09	0,072	7,1	0,8-59,6
≥20 paquetes-año	2,95	0,87	0,001	19,2	3,5-105,6
Grado de disnea					
Grado 0			0,001	1	
Grado 1	1,05	0,52	0,042	2,9	1,0-7,9
Grado 2-4	4,22	1,17	<0,001	68,0	6,9-670,3
Tos y/o expectoración crónica					
	0,44	0,6	0,462	1,55	0,5-5,0
Ingreso hospitalario o urgencias por problemas respiratorios en el último año					
	-0,31	1,28	0,811	0,74	0,1-9,0
Constante					
	-6,71	1,19	<0,001		

6.5 Validez de los síntomas y del registro de la historia clínica para determinar la presencia de EPOC

Se analizó la validez de la sintomatología respiratoria y del registro en la historia clínica para la presencia de EPOC según el resultado pos-broncodilatador siguiendo los criterios GOLD.

6.5.1 Signos y síntomas

En las tablas siguientes (Tabla 30, Tabla 31, Tabla 32 y Tabla 33) se recogen los valores de la sensibilidad, especificidad, valores predictivos y cocientes de probabilidad de la disnea y disnea grado 2-4, tos crónica y expectoración crónica, respectivamente. Se observa que la sensibilidad tiene valores de entre el 10 y el 20%, y el valor predictivo positivo asume valores de entre el 13% y el 45%. En cambio, la especificidad y el valor predictivo negativo asumen valores altos, correspondiendo la mayor especificidad (99,2%) a la disnea grados 2-4 y el mayor valor predictivo negativo (96,0%) a la disnea. En cuanto al cociente de probabilidades positivo: en la disnea es de 2,5 y en la disnea de grados 2-4 alcanza un valor de 13,7. Esto indica que las personas con EPOC tienen 2,5 veces y 13,7 veces más probabilidades de tener disnea o disnea grado 2-4, respectivamente, que los pacientes sin EPOC. Tener expectoración crónica y tos crónica es 4 veces más probable en personas con EPOC. El cociente de probabilidades negativo de menor valor es el de la disnea (0,68), que indica que las personas sin EPOC tienen 0,68 veces menos probabilidades de padecer disnea que las personas sin EPOC.

Tabla 30. Capacidad predictiva de la disnea

		EPOC espirometría		
		Positivo	Negativo	Total
Disnea	Positivo	21	141	162
	Negativo	27	649	676
Total		48	790	838
		95 % IC		
		Límite inferior	Límite superior	
Prevalencia de la enfermedad	5,7%	4,3%		7,6%
Pacientes correctamente diagnosticados	80,0%	77,1%		82,6%
Sensibilidad	43,8%	29,8%		58,7%
Especificidad	82,2%	79,3%		84,7%
Valor predictivo positivo	13,0%	8,4%		19,4%
Valor predictivo negativo	96,0%	94,2%		97,3%
Cociente de probabilidades positivo	2,5	1,7		3,5
Cociente de probabilidades negativo	0,68	0,53		0,88

Tabla 31. Capacidad predictiva de la disnea grados 2-4

		EPOC espirometría		
		Positivo	Negativo	Total
Disnea grados 2-4	Positivo	5	6	11
	Negativo	43	784	827
	Total	48	790	838
		95 % IC		
		Límite inferior	Límite superior	
Prevalencia de la enfermedad	5,7%	4,3%	7,6%	
Pacientes correctamente diagnosticados	94,2%	92,3%	95,6%	
Sensibilidad	10,4%	3,9%	23,4%	
Especificidad	99,2%	98,3%	99,7%	
Valor predictivo positivo	45,5%	18,1%	75,4%	
Valor predictivo negativo	94,8%	93,0%	96,2%	
Cociente de probabilidades positivo	13,7	4,3	43,3	
Cociente de probabilidades negativo	0,90	0,90	0,99	

Tabla 32. Capacidad predictiva de la expectoración crónica

		EPOC espirometría		
		Positivo	Negativo	Total
Expectoración crónica	Positivo	11	45	56
	Negativo	38	765	803
	Total	49	810	859
		95 % IC		
		Límite inferior	Límite superior	
Prevalencia de la enfermedad	5,7%	4,3%	7,5%	
Pacientes correctamente diagnosticados	90,4%	88,1%	92,2%	
Sensibilidad	22,5%	12,3%	37,0%	
Especificidad	94,5%	92,6%	95,9%	
Valor predictivo positivo	19,6%	10,7%	32,8%	
Valor predictivo negativo	95,3%	93,5%	96,6%	
Cociente de probabilidades positivo	4,0	2,2	7,3	
Cociente de probabilidades negativo	0,8	0,71	0,96	

Tabla 33. Capacidad predictiva de la tos crónica

		EPOC espirometría		
		Positivo	Negativo	Total
Tos crónica	Positivo	10	41	51
	Negativo	39	769	808
	Total	49	810	859
		95 % IC		
		Límite inferior	Límite superior	
Prevalencia de la enfermedad	5,7%	4,3%	7,5%	
Pacientes correctamente diagnosticados	90,7%	88,5%	92,5%	
Sensibilidad	20,4%	10,7%	34,8%	
Especificidad	94,9%	93,1%	96,3%	
Valor predictivo positivo	19,6%	10,3%	33,6%	
Valor predictivo negativo	95,2%	93,4%	96,5%	
Cociente de probabilidades positivo	4,0	2,2	7,6	
Cociente de probabilidades negativo	0,8	0,73	0,97	

6.5.2 Registro en la historia clínica

Se compararon los resultados de la prueba funcional (espirometría) con la información recopilada de la historia clínica de cada participante. Se puede observar en la Tabla 34 que de los pacientes previamente diagnosticados de EPOC, se confirmó con la espirometría en 10 casos (52,6%), mientras que en 9 casos (47,4%) fue descartado. A su vez, en 39 (4,7%) personas sin diagnóstico clínico de EPOC, se presentaron resultados espirométricos compatibles con EPOC. El índice Kappa de concordancia entre ambas fuentes es de 0,271.

Tabla 34. Concordancia entre el diagnóstico de EPOC por pruebas funcionales y el diagnóstico de EPOC en la historia clínica

		Espirometría					
		No EPOC		Sí EPOC			
Historia clínica	No EPOC	795	95,3%	39	4,7%	834	100%
	Sí EPOC	9	47,4%	10	52,6%	19	100%
Total		804	94,3%	49	5,7%	853	100%

Índice Kappa=0,271 p < 0,001

La sensibilidad del diagnóstico de EPOC reflejado en la historia clínica es del 20,4% y la especificidad es del 98,9% (Tabla 35). El valor predictivo negativo de la historia clínica es del 95,3%, por lo que la probabilidad de que una persona sin diagnosticar esté sana es muy alta. En cambio, la probabilidad de padecer EPOC apareciendo este diagnóstico en la historia clínica es del 52,6%.

El cociente de probabilidades positivo es de 18,2, lo que indica que es 18,2 veces más probable estar registrado en la historia clínica como enfermo de EPOC si se padece la enfermedad.

Tabla 35. Capacidad predictiva de la historia clínica

		Verdadero diagnóstico o criterio de referencia		
		Positivo	Negativo	Total
Resultado de la historia clínica	Positivo	10	9	19
	Negativo	39	795	834
Total		49	804	853

		95% IC	
		Límite superior	Límite inferior
Prevalencia de la enfermedad	5,7%	4,3%	7,6%
Pacientes correctamente diagnosticados	94,4%	92,6%	95,8%
Sensibilidad	20,4%	10,7%	34,8%
Especificidad	98,9%	97,8%	99,5%
Valor predictivo positivo	52,6%	29,5%	74,8%
Valor predictivo negativo	95,3%	93,6%	96,6%
Cociente de probabilidades positivo	18,2	7,8	42,8
Cociente de probabilidades negativo	0,8	0,7	0,9

6.6 EPOC y actividad física

Los resultados del cuestionario internacional de actividad física (IPAQ) se presentan por sus valores medios en MET min/semana y por el nivel o intensidad de actividad (bajo/inactivo, moderado o alto).

Los valores medios de actividad física en MET min/semana se expresan diferenciando por:

- patrón respiratorio pre-broncodilatador
- presencia o ausencia de EPOC
- por grado de EPOC (EPOC/EPOC leve vs. EPOC GOLD 2-3).

Además se expone el nivel o intensidad de actividad física según:

- presencia o ausencia de EPOC
- por grado de EPOC (EPOC/EPOC leve vs. EPOC GOLD 2-3).

En la Tabla 36 se reflejan los valores de actividad física del cuestionario IPAQ según el patrón respiratorio previo al inhalador. Se aprecian menores valores de actividad física en todos los patrones anormales (especialmente en el mixto) con respecto al patrón normal, con un valor próximo al de la significancia estadística. Existe una elevada variabilidad en los datos.

Tabla 36. Actividad en MET min/semana según patrón respiratorio pre-broncodilatador

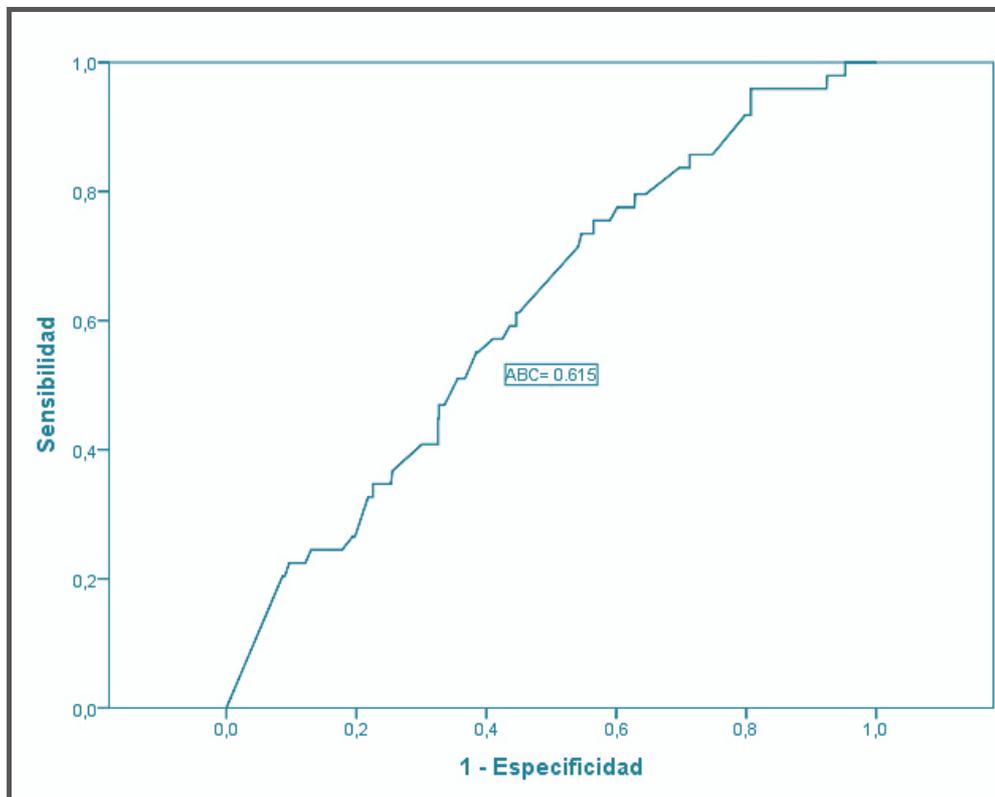
	n	Actividad física (MET min/semana)		p
		Media (DT)	95% IC de la media	
Patrón normal	740	2153,0 (2824,7)	1949,2-2356,9	0,097
Patrón obstructivo	91	1731,9 (1816,8)	1353,5-2110,3	
Patrón restrictivo	58	2075,2 (3616,2)	1124,4-3026,1	
Patrón mixto	17	667,3 (750,4)	281,5-1053,1	
Total muestra	906	2077,9 (2780,5)	1954,7-2442,0	

En la Tabla 37 se muestra que las personas que cumplían con los criterios espirométricos de EPOC tenían menor valor de actividad física expresado en MET min/semana que las personas sin EPOC ($p < 0,01$).

Tabla 37. Actividad en MET según se cumpla o no con los criterios diagnósticos de EPOC

	n	Actividad física (MET min/semana)		p
		Media (DT)	95% IC de la media	
NO EPOC	798	2134,9 (2884,1)	1949,2-2356,9	<0,001
SÍ EPOC	49	1260,3 (1425,4)	1353,5-2110,3	
Total muestra	847	2084,3 (2827,2)	1893,7-2275,0	

El área bajo la curva para predecir la presencia de EPOC utilizando los valores obtenidos por el IPAQ según MET min/semana se observa en la Figura 16.



ABC= Área bajo la curva

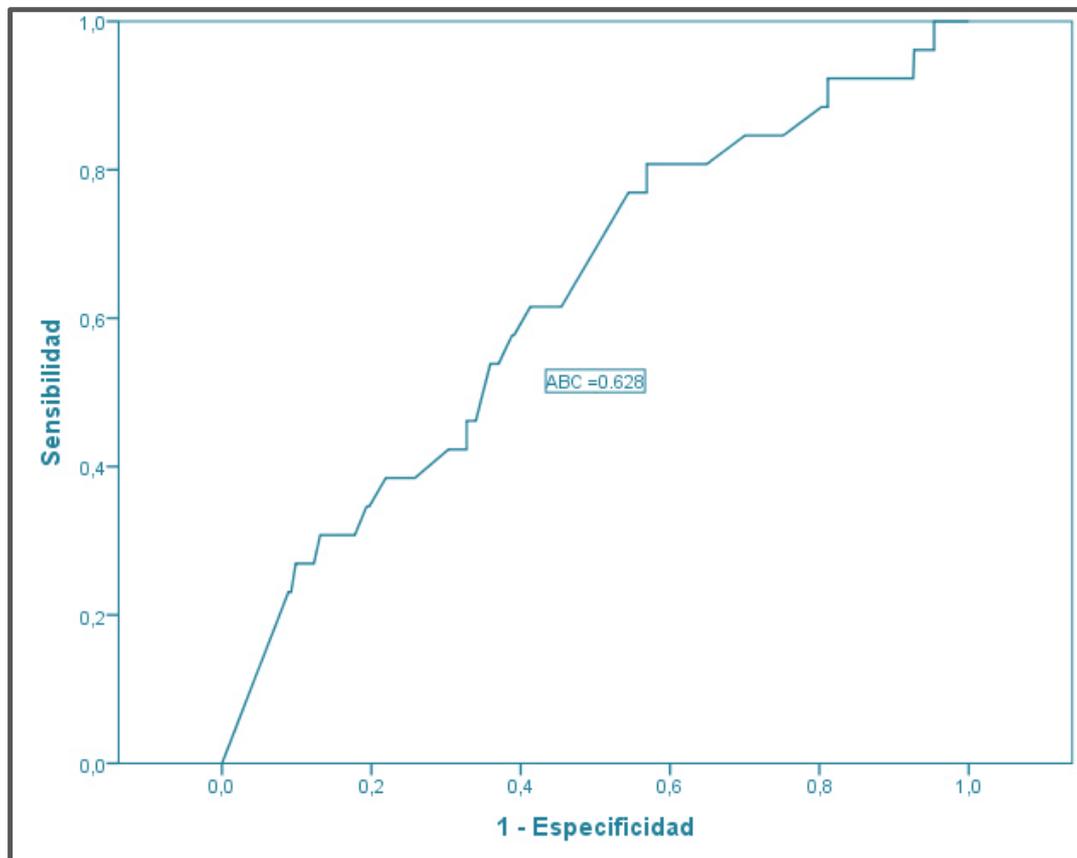
Figura 16. Área bajo la curva para predecir EPOC según MET min/semana (IPAQ)

Las personas con EPOC GOLD 2-3 tienen menor valor medio de actividad física que las personas sin EPOC/EPOC leve, aunque la diferencia no es estadísticamente significativa (Tabla 38).

Tabla 38. Actividad en MET min/semana según se tenga EPOC leve/no EPOC vs EPOC GOLD 2-3

	n	Actividad física (MET min/semana)		p
		Media (DT)	95% IC de la media	
No EPOC/EPOC leve	821	2108,2 (2851,8)	1944,1-2303,6	0,167
EPOC GOLD 2-3	26	1330,3 (1770,2)	615,3-2045,2	

El área bajo la curva para predecir la presencia de EPOC GOLD 2-3 vs no EPOC/EPOC leve se representa en la Figura 17.



ABC= Área bajo la curva

Figura 17. Área bajo la curva para predecir EPOC GOLD 2-3 según MET min/semana (IPAQ)

En la Tabla 39 se recoge el nivel (intensidad) de actividad física (bajo/inactivo, moderado y alto) según la presencia o no de EPOC. Hay mayor porcentaje de personas con inactividad/actividad baja o moderada en presencia de EPOC, de modo estadísticamente significativo.

Tabla 39. Nivel de actividad física según se cumpla o no con los criterios diagnósticos de EPOC

	EPOC				p
	NO		Sí		
	n	%	n	%	
Nivel de actividad física					0,043
Bajo o inactivo	236	29,6	16	32,7	
Moderado	397	49,7	30	61,2	
Alto	165	20,7	3	6,1	
Chi cuadrado	6,283				

En la siguiente tabla (Tabla 40) se identifica el nivel de actividad física según se padezca EPOC leve/No EPOC vs. EPOC GOLD 2-3. Las personas con EPOC 2-3 (moderado y severo) tenían menor valor de actividad física alta a expensas de la actividad moderada o baja/inactiva.

Tabla 40. Nivel de actividad física según se tenga EPOC leve/no EPOC vs EPOC GOLD 2-3.

	EPOC		p
	No EPOC/EPOC leve	EPOC GOLD 2-3	
	n (%)	n (%)	
Nivel de actividad física			0,254
Bajo o inactivo	242 (29,5)	10 (38,5)	
Moderado	413 (50,3)	14 (53,8)	
Alto	166 (20,2)	2 (7,7)	
Chi cuadrado	2,74		

6.7 EPOC y calidad de vida relacionada con la salud

Se utilizó el componente sumario físico y mental del SF-36, para ver cómo se comporta en:

- Personas con patrón obstructivo, con patrón restrictivo y con patrón mixto (previo al broncodilatador) vs patrón normal (Tabla 41), con datos del SF-36 normalizados a la población española.
- Pacientes con EPOC vs. personas sin EPOC y según el grado de EPOC con datos crudos (Tabla 42) y normalizados (Tabla 43) del SF-36.
- Personas sin EPOC o EPOC leve (GOLD 1) vs. pacientes con EPOC GOLD 2-3 (Tabla 44), con datos del SF-36 normalizados.

Se observa que tanto en el componente sumario físico como en el componente sumario mental la peor valoración de calidad de vida se produce en el patrón mixto, seguida del patrón restrictivo. Aunque no alcanza la significancia estadística, se queda cerca en el caso del componente sumario físico (Tabla 41).

Tabla 41. Componente sumario físico y mental de calidad de vida (SF-36), ajustados por normas poblacionales españolas, según patrón respiratorio previo al broncodilatador

	Componente sumario físico		Componente sumario mental	
	Media (DT)	Mediana	Media (DT)	Mediana
Patrón respiratorio				
Normal	52,4 (8,5)	54,1	49,4 (8,8)	50,8
Obstructivo	52,2 (7,6)	53,0	50,0 (9,9)	51,4
Restrictivo	50,4 (8,2)	51,9	49,5 (7,8)	50,4
Mixto	48,0 (11,9)	50,9	48,1 (11,8)	49,2
p	0,070		0,863	

La calidad de vida en las personas que no tienen EPOC se encuentra en valores cercanos a la media española, tanto en su componente físico (ligeramente superior) como en su componente mental (unas décimas por debajo). Se observa que el componente sumario físico adquiere menor puntuación en las personas con EPOC frente a las que no padecen dicha enfermedad. Además, va disminuyendo conforme empeora la EPOC (valor más bajo en las personas con EPOC severo) con respecto a las personas de la muestra sin EPOC (Tabla 42), pero pierde la significancia estadística al ajustarlo a las normas poblacionales españolas (Tabla 43).

Tabla 42. Componente sumario físico y mental de calidad de vida (SF-36) según la presencia o no de EPOC y los grados de la enfermedad.

	Componente sumario físico		Componente sumario mental	
	Media (DT)	Mediana	Media (DT)	Mediana
EPOC				
No	51,8 (7,8)	53,6	49,4 (9,2)	50,8
Si	49,4 (9,2)	52,0	50,5 (9,5)	48,8
p	0,082		0,417	
Grados				
No EPOC	51,8 (7,8)	53,6	49,4 (9,2)	50,8
EPOC leve	51,3 (7,1)	53,2	50,7 (8,9)	48,5
EPOC moderado	48,3 (10,9)	49,3	50,3 (10,9)	49,2
EPOC severo	42,9 (8,6)	42,3	50,8 (2,3)	50,4
p	0,043		0,878	

Tabla 43. Componente sumario físico y mental de calidad de vida (SF-36), ajustados por normas poblacionales españolas, según la presencia o no de EPOC y los grados de la enfermedad.

	Componente sumario físico		Componente sumario mental	
	Media (DT)	Mediana	Media (DT)	Mediana
EPOC				
No	52,4 (8,4)	54,0	49,5 (8,7)	50,9
Si	50,4 (9,2)	52,8	50 (9,9)	49,6
p	0,1		0,729	
Grados				
No EPOC	52,4 (8,4)	54,0	49,5 (8,7)	50,9
EPOC leve	51,7 (7,6)	52,9	49,9 (9,5)	46,2
EPOC moderado	49,7 (10,9)	53,1	50,0 (11,1)	49,7
EPOC severo	44,9 (5,8)	44,8	50,2 (3,5)	52
p	0,192		0,989	

En la Tabla 44 se reflejan los valores de los componentes sumario del SF-36 según EPOC GOLD 2-3 o no EPOC/EPOC leve. Se aprecia menor puntuación en los pacientes con EPOC GOLD 2-3 en el componente sumario físico, que no alcanza -pero roza-la significancia estadística.

Tabla 44. Componente sumario físico y mental de calidad de vida (SF-36), ajustados por normas poblacionales españolas, según EPOC leve/no EPOC vs EPOC GOLD 2-3.

	Componente sumario físico		Componente sumario mental	
	Media (DT)	Mediana	Media (DT)	Mediana
Grados				
No EPOC o EPOC leve	52,4 (8,3)	54,0	49,5 (8,8)	50,8
EPOC GOLD 2-3	49,2(10,5)	51,0	50,0 (10,5)	50,5
p	0,054		0,779	

En la Tabla 45 se muestra el comportamiento del componente sumario mental y físico en cuanto a la exposición previa al tabaco y dosis, no encontrando relación entre ambas variables.

Tabla 45. Calidad de vida relacionada con la salud según exposición y dosis de tabaco

	Componente sumario físico	Componente sumario mental
	Media (DT)	Media (DT)
Hábito tabáquico		
No fumador	52,6 (8,6)	49,0 (9,1)
Fumador	51,6 (8,7)	49,2 (9,3)
Exfumador	50,2 (8,4)	50,2 (8,3)
p	0,327	0,188
Paquetes-año		
No fumador	52,6 (8,6)	49,0 (9,1)
<10 paquetes-año	52,8 (7,6)	50,6 (8,7)
10-20 paquetes-año	50,6 (9,0)	50,0 (8,1)
≥20 paquetes-año	51,7 (8,4)	49,4 (9,3)
p	0,096	0,324

Para conocer qué variables se encuentran asociadas a una menor puntuación que la media poblacional (50) en cada uno de los componentes sumario del SF-36 se llevó a cabo una regresión logística ajustando por diferentes covariables (Tabla 46 y Tabla 47).

Las variables que se relacionan con una peor calidad de vida, en su dimensión física (componente sumario físico) son la disnea de grados 2-3 (OR=6,08; 95% IC: 1,23-30,09), la comorbilidad (OR=1,35; 95% IC: 1,07-1,70) y el IMC (OR=1,04; 95% IC: 1,00-1,07). Ni la edad, ni el sexo, ni el tabaco, ni el diagnóstico espirométrico de EPOC tienen relación con puntuaciones por debajo de la media poblacional en el componente suamario físico del SF-36 (Tabla 46).

Tabla 46. Modelo de regresión logística para predecir puntuación menor que 50 (componente sumario físico)

Variables	B	ET	p	OR	95% IC (OR)
Edad	-0,022	0,012	0,067	0,978	0,71-1,34
Sexo	-0,024	0,160	0,881	0,976	0,96-1,00
IMC	0,035	0,017	0,032	1,036	1,00-1,07
Hábito tabáquico					
No fumador			0,742	1	
Fumador	-0,059	0,199	0,767	0,943	0,64-1,39
Exfumador	0,095	0,185	0,607	1,100	0,77-1,58
Charlson	0,297	0,120	0,013	1,346	1,07-1,70
EPOC espirometría	0,376	0,330	0,255	1,457	0,76-2,78
Grado disnea	1,805	0,816	0,027	6,079	1,23-30,09
Constante	-0,680	0,768	0,376	0,507	

La variable que se relaciona con peor calidad de vida en su dimensión de salud mental (componente sumario mental) es la edad, como factor protector (OR=0,97; 95% IC: 0,95-0,99). No mantienen relación con tal dimensión ni el sexo, ni el IMC, ni el hábito tabáquico, ni la comorbilidad, ni la EPOC, ni el grado de disnea (Tabla 47).

Tabla 47. Modelo de regresión logística para predecir puntuación menor que 50 (componente sumario mental)

Variables	B	ET	p	OR	95% IC (OR)
Edad	-0,027	0,011	0,019	0,974	0,95-0,99
Sexo	0,219	0,149	0,141	1,245	0,93-1,67
IMC	0,015	0,015	0,329	1,015	0,99-1,05
Hábito tabáquico			0,162		
No fumador				1	
Fumador	-0,167	0,185	0,365	0,846	0,59-1,22
Exfumador	-0,332	0,174	0,057	0,718	0,51-1,01
Charlson	0,160	0,117	0,170	1,173	0,93-1,48
EPOC espirometría	0,330	0,320	0,302	1,391	0,74-2,60
Grado disnea	-0,568	0,649	0,381	0,567	0,159-2,02
Constante	0,953	0,721	0,186	2,594	

7.

DISCUSIÓN

7 DISCUSIÓN

7.1 Características sociodemográficas y clínicas generales

La distribución por sexos es acorde con la población estudiada (56% mujeres) y similar a la referida por los dos grandes estudios españoles(17)(210). La mitad de las personas no tenía estudios o sólo eran de carácter primario, lo que supone un porcentaje superior al de estudios internacionales(222), que se sitúa en torno al 14-20% pero similar al encontrado en los estudios españoles, del 57,6% en 1997(210) y del 46,1% en 2007(17).

En relación a los aspectos clínicos, tales como sobrepeso y obesidad, los valores de la muestra, con un IMC medio de $28,6 \pm 4,8$, están en línea con las cifras correspondientes para los grupos de edad de 40-69 años, (17)(210), que es la franja de edad que más se aproxima a la de nuestro estudio. Los hombres tienen más obesidad y sobrepeso que las mujeres y ambos en mayor medida que en el conjunto que los datos procedentes de encuestas en España y que en Galicia. El 36% de los españoles señalan tener sobrepeso y el 17% obesidad y, en Galicia, refieren sobrepeso el 48,2% de los hombres y el 32,5% de las mujeres; mientras que el 20,0% de los hombres y el 18,4% de las mujeres indican tener obesidad(373). Estudios que han medido directamente el IMC han encontrado mayor porcentaje de sobrepeso y obesidad en cifras similares a las nuestras, como el estudio de Soriano et al.(374), del 45,1% de sobrepeso y 27,9% de obesidad. Se ha identificado una relación inversa del IMC con el nivel de estudios(375) y con la edad llegando al 35% de las personas de 65 o más años(376). También la prevalencia de diabetes del 6,0% de nuestra muestra es compatible con las cifras nacionales, situadas entre el 4,8 y el 18,7%(377).

En cuanto al consumo de tabaco, mediante entrevista directa, un alto porcentaje (57,5 %) manifiestan historia de tabaquismo anterior o vigente. Encontramos un 26% de fumadores (22,8% en mujeres y 28,2% en hombres), mientras que se autoconsideraron ex-fumadores el 31,5% (24,3% en mujeres y 43,3% en hombres). En una encuesta telefónica- en la que el 53,1% eran mujeres y la media de edad era de 59,8 años- se encontró un porcentaje algo menor de historia de consumo de tabaco, pues el 19,4% se manifestaban fumadores (17,9% mujeres y 21,1% hombres), mientras que el 27,9% informaron de ser ex-fumadores (18,1% en mujeres y 38,9% en hombres). Concretamente, en Galicia el porcentaje de fumadores fue del 18,6% en mujeres y el 18,9% en hombres, mientras que el porcentaje de ex-fumadores se situó en el 16,7% en mujeres y el 38,9% en hombres(378). En el primer gran estudio a nivel nacional sobre EPOC, se publicaron cifras de fumadores similares a las nuestras, del 25,4%, y algo

menores en ex-fumadores, del 24,5%(210). Otro estudio español más reciente y con inclusión de una ciudad gallega, ha encontrado datos parecidos a los nuestros, en población general de 40 a 80 años, con una tasa de fumadores del 26% y de ex-fumadores del 30,9 %(16). En la submuestra de población entre 40 y 69 años, el 29,1% eran fumadores y el 31,3% ex-fumadores(17). Según la última Encuesta Nacional de Salud disponible (11-12), desde el 2006 ha habido un descenso en fumadores (31,6% vs. 27,9% en hombres y 21,5% vs. 20,2% en mujeres) y ex-fumadores (28,14 vs. 26,8 en hombres y 13,2 vs. 12,7 en mujeres)(373). Datos más recientes, del eurobarómetro del 2014, también informan de un descenso del consumo a nivel europeo desde el año 2006. Esta fuente refiere un porcentaje de fumadores en la población española del 29% y de ex-fumadores del 19%, aunque los valores aumentan en la mediana edad y con el menor nivel educativo (aspectos de nuestra muestra), así como con el sexo masculino(379).

En cuanto al índice de consumo, una cuarta parte de nuestra muestra (fumadores/as y ex-fumadores/as) tenían un índice de 20 o más paquetes-año y la media de consumo era 21,7 paquetes-año, datos muy similares a los $24,4 \pm 19,9$ del estudio español de los años 2000(16) y menores que el índice de $27,8 \pm 22,9$ de estudio nacional de los años 90(210). Se ha señalado mayor índice de consumo en hombres y en personas con menor nivel educativo, lo que respalda nuestros datos(379).

La consistencia en los aspectos sociodemográficos y clínicos con los datos publicados a nivel nacional y regional en muestras poblacionales aleatorias, sustenta la representatividad de la muestra.

7.2 Sintomatología respiratoria y patrón funcional respiratorio

En lo referente a a la presencia de sintomatología respiratoria, el 24,9% de la muestra presenta alguno (18,2% disnea, 6% tos crónica y 6,5% expectoración crónica). En otros estudios han encontrado que el 26,7 % tiene al menos un síntoma respiratorio (disnea grado 2 o superior, tos crónica, expectoración crónica, sibilancias) y su presencia se incrementa en las personas con patrón restrictivo y con EPOC, de manera significativa en la EPOC grados 3-4(222). En los estudios nacionales, la tos presenta una prevalencia del doble que en nuestro caso, pues supone el 13,5%. La expectoración, también es superior a lo que hemos hallado, siendo, aproximadamente, del 10,8%. En cambio la disnea, aparece en menor medida que en nuestra población, pues otros estudios refieren porcentajes en torno al 10%(17)(210). La importancia de la sintomatología ha quedado de manifiesto en su relación con la mortalidad en ausencia de afectación pulmonar, al mismo nivel que la EPOC GOLD 2(380).

En relación al patrón respiratorio previo a la broncodilatación, además de una prevalencia del patrón obstructivo de un 9,3%, hemos identificado que el 6,4% presentaban un patrón restrictivo. El patrón restrictivo es una disfunción habitual hallada en la espirometría que incluso puede llegar a superar la prevalencia de EPOC(374), situándose entre el 5(381) y el 12%(382) o incluso más en ciertos subgrupos de personas(222)(383)(384) o países(385). En España, la prevalencia del patrón espirométrico restrictivo se ha situado en torno al 12% para personas entre 40 y 80 años (9% en Vigo)(374).

El patrón restrictivo está adquiriendo mayor relevancia últimamente y ha sido asociado a mayor discapacidad(384) y mortalidad(222)(382)(383). El patrón restrictivo se ha asociado al sexo femenino(381)(382)(385), a edad de 50-69 años(381)(383)(385), a anomalías/desviaciones del raquis(383)(384), a enfermedad respiratoria, a la sintomatología respiratoria, a mayor comorbilidad como enfermedad cardíaca, ACV y diabetes(382)(383), a la obesidad abdominal y al consumo actual de tabaco(381)(383). Otros autores no han encontrado relación del patrón restrictivo con el tabaco(384), resaltando un estudio longitudinal(382) segmentando por personas que consistentemente mostraban un patrón restrictivo en mediciones a lo largo de más de 20 años. Algo más de la tercera parte de sujetos con patrón inicialmente restrictivo podían desarrollar con el tiempo uno obstructivo, sobre todo si eran fumadores o estaban diagnosticados de asma. Por otro lado, se ha encontrado relación del patrón restrictivo con las anomalías pulmonares intersticiales (y con un menor porcentaje de enfisema), presentes en el 8% de los fumadores(386). En un estudio español(374), el patrón restrictivo era en su mayoría leve (50%-80% de FVC predicho) y refirieron más flemas y disnea y mayor índice de Charlson que las personas sanas, y menos sintomatología respiratoria que las personas con EPOC aunque más sibilancias. Además, puntuaron peor en la calidad de vida y en las actividades de la vida diaria que el grupo de referencia y de modo similar que las personas con EPOC(374). El patrón restrictivo se asoció con la mayor edad (casi 63 años de media vs casi 56 años), sexo masculino, consumo de tabaco ≥ 30 paquetes-año, bajo nivel educativo (sin estudios primarios) e IMC ≥ 30 Kg/m²(374). En la muestra del presente estudio, se dan estos aspectos salvo que se trata de una población más joven (media de casi 52 años), lo que justifica una prevalencia menor del patrón restrictivo (6,4%) y su condición de ligero ($>65\%$ FVC predicha) en casi el 90% de los casos. Sin embargo, se observa que el porcentaje de personas con patrón restrictivo se incrementa en el grupo de los hombres, en el de mayor edad, el de mayor IMC (≥ 30 Kg/m²) y en el de mayor consumo de tabaco (índice de ≥ 20 paquetes-año), en consonancia con el estudio descrito.

La actividad física manifestada por los sujetos estudiados es baja en el 30%, moderada en casi el 50% y alta en el 21%. En encuestas nacionales

utilizando cuestiones del IPAQ han encontrado que la actividad es baja en el 41% de los casos, moderada en el 34% y alta en el 25%. En el caso concreto de Galicia la actividad ligera o nula, la referían el 45,3%, la moderada el 34,7% y la intensa el 20,3%(373). En comparación con nuestro estudio, observamos diferencias especialmente en los niveles de actividad moderada y baja/inactividad, dado que se superaron los porcentajes de actividad moderada a expensas de la baja/nula de la encuesta realizada por el Instituto Nacional de Estadística para Galicia. Los resultados de los componentes sumario físico y mental indican que la calidad de vida relacionada con la salud referida por el conjunto de la muestra es similar al conjunto de la población española.

7.3 Prevalencia de EPOC y características asociadas

7.3.1 Prevalencia general

En nuestro estudio la prevalencia de EPOC ha sido del 5,7% (4,0%-7,1%). Esta cifra concuerda con las de estudios nacionales(17)(210)(387) y con la estimación de un metaanálisis de en torno al 9-10% en adultos de 40 o más años, concretamente del 9,8% (5,9%-15,8%) empleando los mismos criterios que en nuestro estudio)(8). A nivel internacional, si lo comparamos con estudios similares (población general de 40 o más años y criterios GOLD), algunos estudios refieren valores parecidos(153)(209)(388)(389) y otros presentan datos más elevados, como los del proyecto internacional "Burden of Obstructive Lung Disease" (BOLD)(2)(21)(390), que indican una prevalencia de entre el 12-27% según el país. Sin embargo, hay que recordar la gran variabilidad entre países ya identificada, incluso con los mismos baremos y ajustando por variables confusoras(11). Además, nuestra muestra tiene una edad media algo menor que en la mayoría de los estudios analizados. Se ha encontrado un gradiente con la mayor prevalencia de EPOC identificada a partir de los 70 años(21)(391), población que no incluimos o incluso con el doble desde los 65 años(11). En la Tabla 48 se puede observar la comparación con nuestro estudio de la prevalencia de EPOC usando criterios GOLD (FEV_1/FVC pos-broncodilatador $<0,7$) en adultos, para diferentes países y regiones.

En referencia a los valores obtenidos por encuestas sin realización de test funcionales, una encuesta multinacional realizada en población general en riesgo de EPOC (ampliamente definido por diagnóstico autorreferido y sintomatología crónica o medicación regular) de 40 años o más, ha identificado un rango para la mayoría de los países de entre el 7 y el 9% de prevalencia de EPOC(13). Otra encuesta, la Encuesta Nacional de Salud encontró en su última edición (2011-12) que el 3,9% de las personas en Galicia referían padecer bronquitis crónica, EPOC o enfisema, resultando el 4,2% en hombres y el 3,6 en mujeres(373).

Tabla 48. Prevalencia de EPOC por países

Estudio	Lugar (tamaño muestral)	Edad ^a (años)	Tabaco ^b y paquetes-año	Reversibilidad ^c	Prevalencia
Nacional					
Nuestro estudio	Cambre (880)	51,7±6,7	57,5% 21,7±18,3	Sí	5,7%
Marco Jordán et al., 1998(387)	Gupúzcoa (600)	40-60	50,8%	ND	6,8%
Miravittles et al., 2009(16)	España (3802): Barcelona, Burgos, Córdoba, Huesca, Madrid, Oviedo, Sevilla, Valencia, Vic y Vigo	56,6±10,7	56,9% 26,01±21,5	Sí	10,2%
Soriano et al. ^c , 2010(17)	España (3191): ídem que Miravittles et al.2009	53,3±8,2	60,3% 24,4±19,9	Sí	7,7%
Internacional					
Arsian et al., 2013(391)	Turquia (946)	≥40	41,2%	No	13,3%
Daldoul et al., 2013(209)	Túnez (661)	≥40	80,4% -	No	7,8%
Danielson et al.2012(390)	Suecia (548)	≥40	ND	No	16,2%
Sharifi et al. 2014(388)	Iran (ND pero <271)	≥40	ND	ND	7,4%
Schirnhofer et al.,2007(21)	Austria (1258)	≥40	52,7%	No	26,1%
Vanfleteren et al.2012(392)	Holanda (592)	≥40	66%	No	24%
Waatevik et al., 2013(393)	Noruega (1664)	54,7±13	62% 37%<10; 30%10-19 34%≥20	No	14%
Wilson et al., 2005(389)	Australia (2501)	18-	ND	No(Sí)	5,4%(3,0%)
Zhong et al., 2007(153)	China (20.245)	≥40	38,4% 37%1-14; 30%15-29 34%≥30	No	8,2%

Estudio	Lugar (tamaño muestral)	Edad ^a (años)	Tabaco ^b y Reversibilidad ^c paquetes-año	Prevalencia	
Multinacional					
Menezes et al. 2005(11)	Brasil (1000)	55,2±11,3	57,0% 11,9±18,8	No	15,8
	Chile (1208)	57,0±12,0	66,7% 9,4±15,0	No	16,9
	Mejico (1063)	55,9±11,9	44,2% 5,1±12,3	No	7,8%
	Uruguay (943)	60,3±12,7	57,0% 15,9±25,2	No	19,7%
	Venezuela (1357)	55,1±11,2	47,4% 10,8±19,8	No	12,1%
Tinkelman et al., 2007	EEUU y Escocia	58,2±11,2	100% 25,6±24,3	No	18,9%

^aLa edad se reflejó de varias formas, como sigue: como media y desviación típica "x±y"; o como rango de edad "x-y". ^bEl tabaco se expresó como porcentaje de personas con historial de tabaco "x%"; y como índice paquetes-año, en media y desviación típica "x±y", o como porcentaje por índice de consumo "x%<10"; "x% 10-19"; "x%≥20", menos en China que se expresó en otras categorías (1-14, 15-29 ó ≥29 paquetes-año). ^cLa existencia de un criterio de reversibilidad para descartar asma se expresó como "Si". Abreviaturas usadas: FVC, capacidad vital forzada; FEV₁, volumen espiratorio máximo en un segundo; ND, no disponible;

La prevalencia de EPOC GOLD 2-3 según nuestros datos es del 3%, suponiendo estos casos el 59,2% del total de casos de EPOC según los resultados espirométricos. Se ha observado menor variabilidad en el grado de severidad por los criterios GOLD que en la prevalencia total de EPOC. En los países europeos el porcentaje de EPOC moderado a muy severo fue del 55% de la totalidad de los casos de EPOC con el criterio GOLD(113). En España en concreto, la prevalencia de GOLD 2-4 fue del 4.4% para los adultos desde 40 años(16) y para el grupo de 40 a 69 años de edad fue de, aproximadamente, el 50%(17).

Según nuestros datos, la edad y el consumo de tabaco se relacionaron con el riesgo de EPOC, y cuando se incorporaban las variables respiratorias consecuencia de la EPOC, también lo hacían el sexo, la disnea y la tos y/o expectoración crónica. En la EPOC GOLD 2 y 3 la edad, el IMC y el consumo de tabaco eran las variables asociadas; al incorporar la sintomatología respiratoria y las consecuencias de la EPOC, sólo se mantenían como variables relacionadas con la EPOC 2 y 3 la edad y el consumo de tabaco, sumándose el grado de disnea.

A continuación se discuten los resultados relativos a la prevalencia de EPOC en relación a la edad, sexo y hábito tabáquico, así como al resto de variables que han mostrado su asociación con la presencia de patrón obstructivo crónico pos-broncodilatador.

7.3.2 Prevalencia de EPOC por grupos de edad, sexo y hábito tabáquico

Se ha identificado relación entre la EPOC y la mayor edad, el sexo masculino(390)(391)(392) (393) y el consumo de tabaco, tanto en estudios nacionales previos(16) como en trabajos internacionales(205)(388)(393), (394)(395) aunque estudios en los países nórdicos no han apreciado diferencias entre sexos(2)(21)(390). Se ha encontrado asociación con el tabaco tanto en fumadores como en ex-fumadores(396).

Por tramos de edad, hemos hallado prevalencias del 3,8% en el grupo de 40 a 49 años y del 4,2% para el grupo de 50-59. En el grupo de 60-64 años es donde identificamos la mayor prevalencia, de más del triple que en los grupos anteriores (13,6%). Una encuesta multinacional realizada en población general en riesgo de EPOC de 40 años o más, ha identificado una prevalencia de entre el 7 y el 9% aumentando en los hombres en todos los países menos EEUU, y con la edad. En concreto la prevalencia era en España del 3,5% entre 40 y 49 años, del 5,1% entre los 50 y 59 y del 6,6% entre los 60 y 69 años(13). Son porcentajes similares a los nuestros salvo para el grupo de mayor edad, que resulta menor, a pesar de tratarse de población en riesgo y con mayor rango de edad. Al tratarse de una encuesta, es probable que se extraiga menor prevalencia que por métodos espirométricos(8). Cuanto mayor es la población, más casos pueden encontrarse y, por tanto, donde mayor diferencia puede establecerse entre métodos directos indirectos de estimación de la prevalencia. En cuanto a resultados espirométricos, un estudio español(16), que empleó el mismo criterio de determinación de obstrucción crónica que nosotros, presentaron EPOC el 3,8% en el grupo de 40 a 49 años; el 7,0% en el de 50-59 años y el 14,5% en el de 60-69 años. La prevalencia es similar que la encontrada en nuestro estudio para el grupo de hasta 49 años y para el de 60 a 64 años; apreciándose mayor diferencia para el grupo de 50 a 59 años, aunque es en este grupo donde hubo el mayor porcentaje pérdidas en la espirometría pos-broncodilatadora.

En lo referente a la distribución por sexos identificamos mayor porcentaje de hombres (8,6%) que mujeres (3,3%) con EPOC, suponiendo entre 2 (a edades más jóvenes) y 3 veces más (a mayores edades). Así, tenían EPOC el 5,7% de los hombres y el 2,6% de mujeres de entre 40-49 años; el 7,7% de los hombres y el 2,5% de mujeres de entre 50-59 años; y el 21,5% de los hombres y el 7,3% en mujeres de entre 60-64 años. Dicha relación de menor prevalencia de mujeres con respecto a hombres es menor que en estudios internacionales(393) pero mantiene una gran similitud con el trabajo de Miravittles et al.(16) para los grupos de 40 a 49 años (el 4,4% de hombres y el 3,3% de mujeres) y de 60-69 años (el 21,7% de hombres y el 7,5% de mujeres). No obstante, para la franja de

50-59 años obtuvieron mayor prevalencia de EPOC tanto en hombres (10,2%) como en mujeres (4,4%).

Los resultados relativos a la EPOC GOLD 2 y 3 (hasta 49 años: 1,4%; de 50-59 años: 2,5%; 60-64 años: 8,2%) son similares a los encontrados en el estudio anteriormente citado(16) (de 40-49 años: 1,4%; 50-59 años: 2,2%; 60-69 años: 6,6%). En cuanto al sexo, al igual que con la prevalencia de EPOC, hallamos mayor prevalencia de EPOC GOLD 2-3 en hombres que en mujeres. Si desglosamos por sexo y tramos de edad, también en esta ocasión nuestros resultados GOLD 2-3 (40-49 años: 1,9% en hombres y 1,0% en mujeres; 50-59 años: 4,1% en hombres y 1,5% en mujeres; 60-64 años: 12,3% en hombres y 4,9% en mujeres) concuerdan con los revelados por Miravittles et al. (2009) en EPOC GOLD 2-4 (40-49 años: 2,1% en hombres y 0,8% en mujeres; 50-59 años: 3,3% en hombres y 1,3% en mujeres; 60-69 años: 9,8% en hombres y 3,5% en mujeres)(16).

En cuanto a la exposición al tabaco, hemos obtenido que, entre los fumadores, el porcentaje de EPOC era del 11,7%, frente al 6,5% de los ex-fumadores y el 1,3% de la población no fumadora.

Sólo el 10% de los casos de EPOC se encontraba en los no fumadores, lo que supone un porcentaje menor que en otros estudios, donde se erigen entre el 16%(393) y algo más del 25%(137)(138). Los estudios españoles(16)(210) también coinciden en señalar que alrededor de la cuarta parte del total de casos de EPOC se encuentran entre los no fumadores, aunque con gran variabilidad entre las diferentes regiones geográficas(210). Los resultados de estos trabajos están en consonancia con el cálculo de un riesgo de EPOC del 23% atribuible a no fumadores de 30 a 80 años- efectuado sin test broncodilatador-(397). Sin embargo, la mayoría de sujetos no fumadores identificados con EPOC son personas mayores(16). Nuestra muestra es comparativamente más joven, y se ha encontrado que, con el criterio fijo de EPOC, suele haber una sobreestimación en población mayor de 65 años, normalmente de no fumadores, y se recoge una menor prevalencia en menores de 45 años(281) sobre todo en la afectación leve y mujeres(279). Los no fumadores que desarrollan EPOC en relación a los no fumadores sin EPOC tienden a ser mayores y mujeres, y los predictores son la edad, la educación, la exposición ocupacional, historia de afecciones respiratorias en la infancia con ingreso hospitalario e IMC<20. Sólo en mujeres, un IMC entre 30 y 35 ejercía un factor protector(137). Los no fumadores que desarrollan EPOC tienen, con respecto a los fumadores, otros factores de riesgo como la historia infantil de hospitalización por problemas respiratorios y la exposición pasiva al tabaco y a calefacción por biomasa en el hogar (esto último en mujeres)(138). En nuestro estudio no hemos recogido información sobre problemas respiratorios en la infancia, exposición a irritantes, a biomasa, o al consumo pasivo de tabaco. Los

datos de que disponemos proceden de una encuesta nacional, donde Galicia es la 5ª comunidad autónoma con menor exposición al humo de tabaco en espacios cerrados o transporte público(373). En cambio, sí tenemos una población femenina con bajo nivel educativo pero con alto índice de obesidad y más jóvenes, lo que puede contribuir a explicar, al menos en parte, el menor porcentaje de casos de EPOC hallados en el sector femenino, que es mayoritariamente no fumador.

En cuanto a los fumadores activos, el porcentaje de ellos que mostraban EPOC es algo menor que el hallado por Jiménez et al.(140) en sujetos de 40 a 69 años. Los mismos autores identificaron que los fumadores con EPOC frente a los fumadores sin EPOC eran más frecuentemente hombres, de 46 o más años, con menor nivel educativo e historia de más de 30 paquetes-año. Con respecto a nuestros datos, el que tuvieran un grupo de rango de edad algo mayor podría explicar la diferencia, pues no podemos comparar con otros aspectos como con el patrón particular de inhalación, que no hemos estudiado en el presente trabajo.

El efecto dosis-respuesta del tabaco se apreció en que incluso las personas con un consumo de 10 a 20 paquetes-año tenían 3,5 veces más riesgo de tener EPOC que los no fumadores o personas con menor historial de consumo; a su vez, el riesgo de desarrollar EPOC era casi 4 veces mayor en el grupo de 20 o más paquetes-año que en el de 10 a 20 paquetes-año. Este efecto dosis-dependiente ha sido relatado por otras publicaciones nacionales(140) e internacionales(21)(113)(153)(392)(398).

7.3.3 Sintomatología respiratoria y otras características relacionadas con la EPOC

En nuestro estudio hemos hallado la disnea como síntoma más frecuente y que la EPOC se relacionaba con la disnea y con la tos y/o expectoración crónica. La disnea también se ha mostrado como síntoma más frecuente que la tos y la expectoración en personas con EPOC(153)(208).

Al categorizarlo por las personas que al menos presentan un síntoma respiratorio, obtuvimos que se producía en el 53,1% de las personas con EPOC y que el riesgo de EPOC se incrementaba entre 2 y 4 veces (según se incluyera la disnea en todos sus grados o desde el grado 2). Lo mismo sucedió al comparar no EPOC/EPOC GOLD 1 con EPOC GOLD 2-3. Incluso en no fumadores, las personas con EPOC presentaron algún síntoma respiratorio con una frecuencia doble de la de los no afectados de EPOC. Otros estudios han encontrado similares resultados(137)(203). En la literatura se hace referencia, además, a que la sintomatología respiratoria se asocia a la EPOC tanto en fumadores como en no fumadores(173)(208). Hay mayor número de síntomas en pacientes con EPOC que en fumadores sin alteración de la función pulmonar o no fumadores(24).

La relevancia de la sintomatología para el riesgo de EPOC queda de manifiesto en estudios longitudinales: la combinación de un síntoma y la menor funcionalidad pulmonar es un factor predictor de la EPOC; la hipersecreción mucosa predice el desarrollo de EPOC moderada(395). En personas jóvenes, la tos productiva se establecía como predictor de EPOC, independientemente del consumo de tabaco(173).

Hemos observado en el análisis multivariado que la EPOC GOLD 2-4 se asocia a un IMC indicativo de sobrepeso. La relación es de protección, de modo que en personas con sobrepeso existe menor riesgo de presentar EPOC. Sin embargo, este efecto desaparece al incluir la sintomatología respiratoria, por lo que puede estar mediada por ella. La literatura no ha encontrado una relación clara entre IMC y EPOC(91).

En relación a la comorbilidad, hemos encontrado que la media del índice de Charlson ajustado por edad fue de $1,8 \pm 1,0$ en las personas sin EPOC y de $2,6 \pm 1,3$ en las personas con EPOC, excluyendo el diagnóstico de EPOC de tal índice. Las enfermedades más frecuentes medidas por el índice de Charlson (sin contar la EPOC) fueron la diabetes (18,4%), el infarto de miocardio (6,1%) y el úlcus péptico (6,1%), suponiendo más de 3 veces la frecuencia mostrada por las personas sin EPOC.

Estos hallazgos parecen razonables puesto que la evidencia demuestra que la comorbilidad es más frecuente en personas con EPOC que sin ella(24) y existe en el 65-90% de los sujetos(8)(19)(38)(39). Se ha encontrado que la mortalidad por exacerbación del EPOC conducente a ingreso hospitalario está determinada, entre otros factores, por el índice de Charlson(120)(399). En personas con EPOC se ha encontrado mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular(41)(400) y diabetes(401) que en personas sin EPOC, incluso en aquéllos con EPOC leve o moderada, además de alcoholismo y condiciones psiquiátricas(41), entre otras. En un estudio español, el fallo cardíaco y la diabetes se han mostrado como las enfermedades más frecuentes medidas con el índice de Charlson en pacientes con EPOC hospitalizados(116). La enfermedad cardíaca es una de las afecciones más comúnmente ligadas a la EPOC(52)(60)(61)(62)(402). Los enfermos de EPOC presentan mayores factores de riesgo cardiovascular además de mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular que los correspondientes a sus grupos de edad(403). Las personas con EPOC tienen mayor riesgo de presentar diabetes que la población general(67)(72). Las enfermedades digestivas se están revelando como un problema frecuente en la EPOC(402), con mayor presencia que en personas sin EPOC(404); sobre todo en cuanto al reflujo gastroesofágico(405)(406). Parece que existe una relación entre las enfermedades crónicas respiratorias y el *helicobacter pylori*(407).

Destacamos, a su vez, la importancia del índice de Charlson en los pacientes con EPOC, ya que se ha encontrado que la mortalidad por

exacerbación de la EPOC conducente a ingreso hospitalario está determinada, entre otros factores, por dicho índice(116).

7.4 Validez de los síntomas respiratoria y registro en la historia clínica para predecir EPOC

7.4.1 Sensibilidad, especificidad, valores predictivos y cocientes de probabilidades de la sintomatología respiratoria

Hemos detectado que la sintomatología de la EPOC (grado de disnea, tos crónica y expectoración crónica) tienen una baja sensibilidad y valor predictivo positivo y una alta especificidad y valor predictivo negativo. Esto mismo ha sucedido con el uso de cuestionarios que engloban varios síntomas(408). Comprobar la validez de las decisiones en la práctica clínica es importante para el manejo del paciente. Una de las herramientas que se emplean en la toma de decisiones para medir el valor de una prueba o condición es el cociente de probabilidades positivo y negativo. Un valor superior a 10 indica que la condición puede usarse para considerar la enfermedad; mientras que valores inferiores a 0,1, pueden descartarla. Valores próximos a 1 indican que la prueba o condición no proporciona información útil para considerar o descartar la enfermedad(409). Hemos identificado que la disnea grado 2-4 es el síntoma con mayor cociente de probabilidad positivo (13,7) y su presencia confirma en alta medida la presencia de la enfermedad, aunque su ausencia no la descarta por el poco definitorio cociente de probabilidad negativo (0,9). Una revisión sistemática ha obtenido que, dentro de la sintomatología, los factores más consistentemente relacionados con la EPOC eran la tos, las sibilancias, la disnea y el esputo(410).

7.4.2 Concordancia con el diagnóstico registrado en la historia clínica

En nuestro estudio, hemos hallado una prevalencia de EPOC en la muestra estudiada según registro en la historia clínica del 2,2%. Las cifras de diagnóstico según la historia clínica son inferiores a las presentadas por otros autores, del 5,3% en población general, diagnosticada en alguno de los dos niveles asistenciales(16) y del 3,2 % en atención primaria, atendiendo al registro en la historia clínica(18), como en nuestro caso. Analizando los pacientes con medicación respiratoria en Italia se objetivó una prevalencia del 3,6% en mayores de 45 años(402). Hay que tener en cuenta que en estos estudios no había a priori acotación superior por edad, por lo que tienen una edad media mayor al incluir ancianos y pueden esperarse valores superiores. La prevalencia es superior en hombres tanto en el caso de población general(16) (15,1% vs 5,6%) como en el registro de atención primaria (5.3% vs. 1.4%)(18), aunque en este caso es sensiblemente menor en ambos sexos.

Cabe señalar que el nivel de atención sanitaria parece tener relevancia en cuanto al nivel de diagnóstico de EPOC, dado que se ha

encontrado un peor nivel de diagnóstico de EPOC en la atención primaria que en la atención especializada(211) que se magnifica en el ámbito rural frente al urbano(367). La evidencia revela que la fiabilidad del diagnóstico de EPOC en España es baja. En un estudio se encontró que sólo el 29,3% de los pacientes estaban clasificados de forma correcta; y que casi el 40% de los pacientes diagnosticados de EPOC lo eran por criterios clínicos radiológicos, sin confirmación funcional mediante espirometría(367). En otro estudio sobre pacientes a tratamiento con broncodilatadores en atención primaria se encontró un nivel bajo de precisión diagnóstica(18). Una de las causas de esta imprecisión diagnóstica es la baja realización de espirometrías. Sólo se le había practicado a un 58% de diagnosticados de EPOC por médicos de primaria; de ellos, sólo un 31,8% con resultados pos-broncodilatador y menos de la mitad no presentaban valores plausibles de FVC ó FEV₁(411). Parece que el uso de espirometría se ha incrementado en los últimos años para aquellas personas que han consultado al médico por problemas respiratorios, llegando al 62% en el 2012(412), aunque los datos no son todavía uniformes. En otro estudio, al 64% de los pacientes mayores de 40 años diagnosticados de EPOC por médicos de atención primaria no le habían realizado una espirometría, y los que habían sido derivados, en casi la mitad los resultados eran normales o no obstructivos(413). En esta misma línea, un estudio regional mostró que, a pesar de la disponibilidad de un espirómetro en atención primaria, estaba infrutilizado y la calidad de las mediciones era baja(414).

El índice Kappa de concordancia entre el registro en la historia clínica y los resultados espirométricos es bajo en nuestra investigación, de 0,27. Es aún inferior al 0,41 encontrado en atención primaria por Miratvilles et al.(211), pero este estudio se realizó en población de 40 o más años, con historia de síntomas respiratorios crónicos y tratamiento previo con corticoesteroides inhalados, y con resultados espirométricos indicativos de mayor grado de obstrucción. Estos aspectos pueden condicionar una mejor adecuación entre ambas fuentes que en nuestro caso.

Los problemas en el diagnóstico pueden ser tanto por defecto (infradiagnóstico) como por exceso (sobrediagnóstico). Un aspecto a considerar es la similitud entre asma y EPOC, que hace difícil la diferenciación entre ambos procesos(415), especialmente en personas mayores de 40 años o aquellos que no muestran reversibilidad completa de la obstrucción en la espirometría(211).

En relación al infradiagnóstico, hemos identificado 39 personas sin diagnóstico previo de EPOC, que suponen el 79,6% del total de casos encontrados(49) según la espirometría y el 6,8% de la muestra. Estos datos concuerdan con los hallados en los estudios españoles, mostrando que sólo en el 22-27% de las personas con EPOC existía un diagnóstico previo(16) (17). También este nivel del 79,6% de infradiagnóstico se corresponde con el espectro de infradiagnóstico a nivel mundial, entre un 44 y más de un

95% de los casos: 44,6%(207); 65%(153), 70-82%(202); 74% en fumadores-82% en no fumadores(137); 76%(393); 81,4%(201); 91,4%(208); 93,0%(389) 97,4% en ≥ 55 años(388). En EEUU se ha estimado que entre existe un infradiagnóstico de entre el 54% y el 86%(198). Si lo observamos bajo la óptica del total de la muestra, concuerda con el rango de casos sin diagnóstico previo de entre el 3 y el 12% de la población general(200)(201)(202)(203), a expensas sobre todo del grado leve-moderado(204). El ser mayor de 70 años, tener una historia de más de 30 paquetes-año de consumo tabáquico, tener mayor grado de afectación y peor calidad de vida de asoció a mayor probabilidad de tener un diagnóstico previo de EPOC(16). En la población que hemos estudiado, menores de 65 años, con calidad de vida conservada y poca afectación pulmonar, es menos probable que hubieran sido diagnosticados previamente.

En lo relativo al sobrediagnóstico de la EPOC, en nuestro estudio, se produjo en cerca del el 47,4% de los resistrados como EPOC, pues los datos espirométricos no eran compatibles. Esto concuerda con los datos nacionales y con otros estudios internacionales en atención primaria, donde se hallado alto porcentaje de diagnóstico incorrecto (sobrediagnóstico) de EPOC. En España, se encontraron cifras de pacientes incorrectamente clasificados como EPOC de entre el 9% y el 70% en atención primaria debido al alto porcentaje de personas diagnosticadas de EPOC sin espirometría realizada(367). En Noruega, el 25,8% estaban sobrediagnosticados(416), en el Reino Unido el 27,2%(417), en Tasmania el 30% de los pacientes diagnosticados por EPOC, lo estaban incorrectamente(418), en Australia el 42%(419), en EEUU el 42,5 %(420), en Grecia el 49,8%(421), y en un estudio englobando Escocia y EEUU, el 51,6%(415).

En el trabajo que presentamos, hay un alto porcentaje de personas con IMC alto y jóvenes. La mayor edad(418)(419), el mayor número de paquetes-año(413), la mayor disnea y la afectación funcional(418) se asociaron a un menor porcentaje de diagnóstico incorrecto, mientras que la comorbilidad(413)(419), la obesidad y el sobrepeso(413)(418) se asociaron a mayor diagnóstico incorrecto. En cuanto a aspectos relativos al sistema, el ámbito rural, que es el contexto en el que se ha llevado a cabo nuestro trabajo, se ha asociado a peor diagnóstico(413).

Existe por tanto una vasta evidencia de que el infradiagnóstico y el sobrediagnóstico son aspectos importantes en la EPOC, lo que justifica la importancia de mejorar la utilización de la espirometría pos-broncodilatadora en atención primaria y la formación para su correcta utilización.

7.5 EPOC y actividad física

Hay evidencia que justifica la importancia de mantener un buen nivel de actividad física partiendo de que la práctica regular de actividad física moderada se relaciona con la mejor función pulmonar y puede reducir el declive de la misma(422), el riesgo de desarrollar EPOC entre los fumadores(423), así como, ralentizar la progresión de la enfermedad(321).

En cuanto a la evidencia nacional sobre el grado de actividad física de las personas con EPOC, la información disponible apunta hacia una escasa actividad: un estudio encontró afectación de las actividades de la vida diaria, entre ellas, la actividad física, incluso en personas con EPOC no diagnosticada(16). En una encuesta nacional ante la pregunta de si se realizaba ejercicio en el tiempo libre, el 64,2% de los adultos que referían bronquitis crónica frente al 54,4% de los libres de la enfermedad, decían no realizarlo, aunque las diferencias no resultaron significativas(424).

7.5.1 Actividad física en personas con cualquier grado de EPOC

En nuestro estudio hemos encontrado que la actividad física es menor en personas con signos espirométricos de EPOC, con respecto a las que no lo presentan, tanto en cantidad -medida en número de equivalentes metabólicos por minutos de actividad a la semana (MET min/semana)- como por intensidad de la actividad (niveles moderado y alto).

Cantidad de actividad física

En relación a la actividad física en equivalentes metabólicos, hallamos que las personas con EPOC realizaban un total de $1260,3 \pm 1425,4$ MET min/semana frente a $2134,9 \pm 2884,1$ de las personas sin EPOC. El porcentaje de actividad física de las personas con EPOC con respecto a las personas sin EPOC constituye, por tanto, el 59%. Este hallazgo está en línea con lo publicado por otros autores, que señalan que las personas con EPOC tienen un menor nivel de actividad física medida tanto por medios objetivos como subjetivos(304).

Mediante acelerómetros y podómetros se ha establecido que el porcentaje de actividad de las personas con EPOC con respecto a las no afectadas, es del 57%(308), valor que es similar al nuestro. También a través de medios objetivos, Van Remoortel et al.(425), identificaron que, incluso en pacientes con EPOC leve y moderado hay menor de actividad física que en fumadores sin EPOC. Una explicación podría residir en que, aún en la afectación leve, el sistema respiratorio alcanza su límite fisiológico a menor carga de trabajo y ventilación; hay mayor disnea y limitaciones mecánicas ventilatorias(426).

Parada et al.(427) han informado de valores próximos a los nuestros en pacientes con EPOC, de 1823 ± 2598 MET min/semana, frente a $2920 \pm$

3040 MET min/semana en los controles. Esto supone que la actividad física semanal de los pacientes representaba el 62% de la actividad realizada por los controles. Se aproxima bastante a la relación identificada por nosotros que también concuerda con el porcentaje del 57% de estudios que compararon la actividad física diaria de personas con EPOC y sin EPOC mediante acelerómetros y podómetros(308).

Sin embargo, el nivel medio de actividad física referido por los sujetos de nuestra muestra es, en general inferior a lo publicado en otros estudios, aunque hay que tener prudencia al comparar tales resultados entre los diferentes países(428). Uno de dichos estudios(429) se componía en un 20% por personas diagnosticadas de EPOC y en un 80% por personas en riesgo de EPOC. En nuestro caso, sólo hemos incluido a las personas diagnosticadas de EPOC con la prueba espirométrica pos-broncodilatadora positiva, con lo que es esperable haber obtenido niveles inferiores. Además, cabe señalar que la población con patrón respiratorio normal de nuestra muestra refiere también poca actividad media, quizás en parte, por el elevado porcentaje de obesidad, aspecto que ha sido asociado a un menor nivel de actividad física en personas sin EPOC(318). En pacientes diagnosticados de EPOC sin signos de hipoxemia, Saglam et al(254) encontraron cifras medias de actividad física medida en MET min/semana ($2,844.02 \pm 3,164.01$) algo más bajas aunque siguen estando por encima de nuestros resultados. Las cifras eran menores ($1,012.44 \pm 890.93$ MET min/semana) en pacientes con hipoxemia ($PaO_2 < 60$ mmHg), algo que es poco probable en nuestro caso puesto que los valores de saturación de oxígeno se mantenían altos, como corresponde a personas con escasa afectación ventilatoria (94% de grado leve o moderado).

Nivel de actividad física

En cuanto al nivel de actividad física, nosotros apreciamos mayor suma de inactividad y actividad moderada en las personas con EPOC (93,9%) con respecto a las no clasificadas como EPOC (79,3%). Consecuentemente, el nivel de actividad alta era considerablemente menor en los afectados de EPOC, suponiendo menos del 30% de la actividad alta realizada por las personas sin EPOC. Vonrink et al., midieron la actividad física con medios objetivos observando que los pacientes con EPOC tenían de media un 75% de la intensidad de actividad de las personas sin EPOC(308). Parada et al.(427), mediante el cuestionario IPAQ, identificaron en los pacientes con EPOC un porcentaje con respecto a los controles en las actividades altas y moderadas del 61 y 74%, respectivamente, y mayor inactividad en los pacientes con EPOC.

Tanto las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud de al menos 600 MET minutos a la semana(322), como las del Colegio Médico Americano de Medicina Deportiva, de al menos 500-1000 MET a la semana, (323) se corresponderían con los niveles de actividad física alta y moderada del IPAQ. De este modo, la proporción de personas con EPOC que

alcanzarían el nivel recomendado de actividad física (moderada y alta) sería del 67,3 % frente al 70,4% de las personas sin EPOC.

García-Aymerich et al.(430) recomiendan específicamente para el colectivo de enfermos de EPOC un umbral de mayor exigencia en el nivel de actividad bajo-establecido en caminata diaria de al menos 60 minutos-, al identificar que, tras el ingreso por una exacerbación, se reducía el riesgo de readmisiones en un 50%. Esto supondría que, como mínimo, el 33% de los sujetos de nuestro estudio podrían estar en riesgo (actividad baja). En cambio, trabajos más recientes y con seguimiento a más largo plazo, disminuyen el nivel de exigencia mínimo para que la actividad física revele efectos beneficiosos en pacientes con EPOC, resaltando la importancia de factores como la regularidad y la progresión. García-Aymerich et al.(431) observaron que realizar sólo 2 horas a la semana de una actividad poco exigente como caminar se relacionaba con una reducción del 30-40% en el riesgo de hospitalización y de muerte por problemas respiratorios o por todas las causas. Los cambios hacia un mayor nivel de actividad física o mantener un nivel moderado o alto de actividad física a lo largo del tiempo pueden reducir la tasa de hospitalización por exacerbaciones en enfermos de EPOC(432), incluso con una intensidad tan baja como la de pasear al menos 3-6 Km/día(433). Por el contrario, mantener un bajo nivel de actividad física o disminuirlo se asocia a mayor hospitalización por exacerbaciones(433) y a un mayor declive en la calidad de vida(316) y discapacidad(434).

7.5.2 Actividad física en grados moderados/avanzados de la EPOC

En la comparación entre personas con EPOC GOLD 2-3 vs. no EPOC/EPOC GOLD 1, a pesar de detectar menor nº de MET min/semana (1330,3 ±1770,2 vs. 2108,2±2851,8) y menor actividad física de grado alto (7,7% vs. 20,2%), no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas. Esto posiblemente se haya debido a que el grado de afectación no era muy importante ni frecuente, pues la mayoría eran del grado GOLD 1 y 2, y no detectamos a nadie con GOLD 4.

Parada et al.(427) sí encontraron diferencias entre pacientes con GOLD 2-4 y controles sanos, y entre pacientes con GOLD 2-4 y GOLD 1 con el IPAQ. Mientras que las personas sin EPOC o con GOLD 1 referían algo menos de 3000 MET min/semana, los pacientes con EPOC GOLD 2 indicaban menos de 2000, y los de EPOC GOLD 3 y 4, sobre 1300-1200 MET min/semana. También mediante el IPAQ, Andersson et al.(318) evidenciaron menor actividad física en pacientes con EPOC 2 o superior vs. no EPOC. Sin embargo, no encontraron diferencias en el nivel (la intensidad) de actividad física. Nyssen et al.(435), no encontraron correlación de la actividad física con el FEV₁, aunque sí entre ésta y los escalones/día medidos con un podómetro ($r = 0,399$), diferencia que no fue percibida con otros cuestionarios de actividad física empleados. En este

sentido, empleando medios objetivos, como acelerómetros, tampoco se ha obtenido una relación clara entre el grado de afectación pulmonar y la actividad física, (302)(327)(328), quizás en mayor medida comparando los grupos de mayor afectación con los menos afectados a nivel pulmonar(306)(326)(329), mientras que sí se ha identificado entre ésta y la capacidad de ejercicio(302)(326)(327).

7.5.3 Factores que inciden sobre el grado de actividad física

Por último, queremos destacar que la relación entre actividad física y EPOC, puede estar influenciada por varios factores, la disnea entre ellos. La sensación de disnea se ha mostrado como la mayor barrera a la hora de realizar ejercicio, independientemente del nivel de severidad de la EPOC(436). La disnea de grado 1 se relacionó con menor actividad física (306), además de con la menor capacidad de difusión pulmonar y capacidad de ejercicio(425). Si se establece el punto de corte en el grado 2, la disnea se establece como predictor de inactividad, por detrás de la función pulmonar y en similar rango que la capacidad de ejercicio(306). Parada et al., relacionaron una disnea de grado 1 o superior con la menor actividad física e intensidad de la misma(427). Otros factores citados en la literatura, que se asocian a un nivel de actividad físico bajo medido con el IPAQ son la fatiga severa, la peor capacidad de ejercicio y el mayor consumo de tabaco medido en número de paquetes-año(437).

Tales factores podrían justificar los bajos niveles de actividad física encontrados en nuestra muestra, dado que el 43,4% de las personas con EPOC tenían disnea grado 1 o superior y el 73,9 % tenían una historia de 20 o más paquetes año.

7.6 EPOC y calidad de vida relacionada con la salud

7.6.1 EPOC y SF-36

En lo relativo a la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) hemos encontrado que las personas con EPOC presentan una peor puntuación (aunque no estadísticamente significativa) en el componente sumario físico respecto a las que no la padecen; similarmente sucede en sujetos con EPOC GOLD 2-3 frente a las personas sin EPOC o con EPOC GOLD 1 (al borde de la significancia estadística). La peor puntuación la mostraron las personas con EPOC grado GOLD 3, pero al ser sólo 3 casos, no resultó significativo.

Por otra parte, la diferencia encontrada en el sumario físico, de 8 puntos, en las personas con EPOC severo con respecto a las personas sin EPOC supera la diferencia mínima importante (equivalente a 5 puntos) según Norman et al.(438). Tal diferencia indica que la salud física de las personas con EPOC severo presentan un cambio clínico real percibido por la persona más allá de la significancia estadística.

Por el contrario, no hemos encontrado diferencias en el componente sumario mental entre los diferentes grupos de personas tomando como criterio la presencia o no de EPOC, o los grados más avanzados de EPOC.

En línea con nuestros resultados, otros autores han encontrado una asociación estadísticamente significativa entre las puntuaciones del componente sumario físico del SF-36 y la severidad de la EPOC, pero no para las puntuaciones del componente sumario mental(286).

Si bien, se han identificado relaciones entre el sumario físico y ciertos aspectos relevantes de la EPOC, como la mortalidad respiratoria o por todas las causas(119); no parece ocurrir lo mismo con la capacidad del cuestionario SF-36 para discriminar los aspectos relativos a la salud mental(315)(345). De hecho, varios autores no consideran al SF-36 un cuestionario apropiado para detectar el estado afectivo de los pacientes con EPOC(102) ya que los problemas emocionales pueden no ser cubiertos tan bien por el SF-36 como por cuestionarios específicos para la EPOC(346) o cuestionarios de funciones y actividades mentales(100).

Por tanto, diferentes estudios han identificado que la salud física está afectada en los pacientes con EPOC, aunque la relación de la afectación pulmonar con la calidad de vida depende del criterio empleado para clasificar la EPOC(389). La heterogeneidad de las muestras también dificulta la comparación directa de los resultados.

En un estudio multinacional en población con EPOC, encontraron desviaciones de -4,4 puntos sobre la población de referencia(439). En un estudio realizado en población mayor (66,3±9,2 años) y con afectación grave (77,3% EPOC GOLD 4 y el resto GOLD 3) con oxigenoterapia en su mayoría, encontraron valores en el CSF de 22,4±9,6 y en el CSM de

47,13±14,1, que lógicamente, debido a la gravedad de los pacientes, están por debajo de nuestros resultados, sobre todo en el componente sumario físico(440). También en personas mayores (69,1±9,7 años), en estado avanzado de la enfermedad (% FEV₁ de la población de referencia de 34,3±13,9), tras una exacerbación con ingreso hospitalario, se encontraron valores en el CSF de 30,2±7,8 y en el CSM de 38,8±14,3(441).

En el ámbito de la atención primaria, los 917 pacientes (66,1±10,57 años y 47% mujeres) diagnosticados de EPOC que contestaron a una encuesta, puntuaron 39,07±10,16 en el CSF y 47,52±10,95 en el CSM. Sin embargo, no aportan datos de la función pulmonar, por lo que no podemos establecer una comparación con nuestros resultados(442).

Esteban et al.(433), realizado en población española, encontraron diferentes puntuaciones del SF-36 según el nivel de actividad física de los pacientes a tratamiento por EPOC. En concreto, valores del CSF de 47,9±26,2 en personas sin actividad física regular; 50,1±21,8 con nivel bajo de actividad física; y valores superiores a 60 en personas con actividad física moderada o alta. En este caso, nuestros resultados sí son coincidentes con los de estos autores para el grupo de nivel bajo de actividad física, predominante en nuestra muestra.

7.6.2 EPOC Y SF-12

Debido a la gran concordancia entre los valores del componente sumario del SF-36 y del SF-12, incluimos a su vez la discusión de nuestros resultados en relación a varios estudios que han utilizado la versión abreviada del cuestionario.

Con el SF-12 se han observado también menores valores en el componente sumario físico (sobre todo) y en el mental en sujetos con EPOC en comparación con personas sin EPOC(335)(443) y en relación a la población general(444). Janson et al.(335) obtuvieron menor puntuación en pacientes con EPOC que en personas sin dicha enfermedad, tanto en el componente sumario físico (44±10 vs. 48±10) como en el componente sumario mental (51±10 vs. 52±10). Carrasco et al.(443) han hallado menores valores en personas con EPOC, siendo en el CSF de entre 34,6±9,6 y 38,9±9,8 en personas de mayor edad y severidad de EPOC que en nuestro estudio. Miravittles et al.(444) en un estudio para identificar el efecto de las exacerbaciones sobre la calidad de vida, refirieron valores similares que en el estudio anterior en el CSF y valores en torno a la media poblacional en el CSM. Estos valores eran los de los pacientes con exacerbaciones infrecuentes, pero de mayor edad (66,5±7,9 años) y con mayor porcentaje de severidad de EPOC que en nuestro caso. Resultados, prácticamente idénticos, fueron los observados por de Miguel-Diez et al., en pacientes con EPOC y sin afectación cardíaca, de la misma edad que en el estudio anterior(444).

Estos resultados son nuevamente respaldados por otro estudio dirigido a mujeres con EPOC ($\%FEV_1$ de la población de referencia= 58,4), y también mayores ($66,5 \pm 11$ años) y en sus controles hombres. Los valores del componente físico eran de $36,5 \pm 10,3$ en mujeres y $38,3 \pm 10,4$ en hombres en el CSF; y de $44,1 \pm 11,8$ en mujeres y $48,7 \pm 10,3$ en hombres en el CSM (336).

7.6.3 Factores relacionados con peor calidad de vida

Hemos identificado la disnea, la comorbilidad y el IMC como factores relacionados con un nivel inferior de calidad de vida relacionada con la salud en su CSF con respecto a la media poblacional.

En consonancia con nuestros hallazgos, se ha evidenciado que la calidad de vida en personas con EPOC se relaciona con la comorbilidad(41)(44)(334) y no tanto con la funcionalidad pulmonar, al menos hasta que no es una afectación importante(41).

También se ha encontrado relación de estas variables con la CVRS medida por el cuestionario MOS en sus diversas versiones.

Janson et al. mostraron que la sintomatología respiratoria (la disnea como el factor más importante), la comorbilidad y el IMC indicativo de obesidad se relacionaba con el CSF del SF-12(335). Sin embargo, estos autores también han identificado relación con el FEV_1 , aspecto que no compartimos, quizás por la escasa representación de personas con mayor afectación. La relación con la calidad de vida se ha encontrado a niveles avanzados de obstrucción(41).

En relación a la importancia de la disnea, ya en 1992 se encontró que la calidad de vida medida con el SF-20 se predecía mejor por la disnea que por medidas fisiológicas(214). Hajiro et al.(215) mostraron que el nivel de disnea separaba más claramente a los pacientes de EPOC por su nivel de calidad de vida (medido tanto con el SF-36 como con el SGRQ), que la graduación por severidad de EPOC según criterios de la ATS. En otro estudio también la disnea jugó un papel importante en la calidad de vida de las personas con EPOC, medida con el SF-12(234).

En España, se ha identificado relación de la calidad de vida con la disnea y la comorbilidad, pero a través de otros cuestionarios. Miravittles et al encontraron asociados a una peor calidad de vida medida con el SGRQ la sintomatología crónica (especialmente la disnea), la mayor edad, la morbilidad cardíaca y disfunción pulmonar(445). Usando el cuestionario EQ-5D en personas con EPOC mayores de 40 años, los principales factores asociados con menores valores de utilidad son el sexo femenino, las exacerbaciones frecuentes y un nivel elevado de disnea(446). De Torres et al.(131) encontraron que la disnea era el factor predictor común de hombres y mujeres para una peor calidad de vida medida con el SGRQ. Estudios de otros países, refrendan la relevancia de la disnea para la calidad de vida en personas con EPOC. Ferrari et al 2010(447) también identificaron la disnea como factor predictor de la calidad de vida común a

ambos sexos, además de la edad, empleando el SGRQ. Con idéntico cuestionario, se ha encontrado relación con la disnea y el nº de exacerbaciones(231).

7.7 Fortalezas y limitaciones del estudio

En el presente estudio se pueden haber presentado diferentes fortalezas y debilidades:

Sesgos de selección, derivados de cómo se seleccionaron las personas de la muestra. La realización de un estudio aleatorio poblacional, con una muestra representativa constituye la principal fortaleza del estudio. Además, de ser un estudio poblacional, los datos de prevalencia encontrados son similares a otros estudios, por lo que la muestra goza de validez externa.

En cuanto a la prevalencia de EPOC según los criterios empleados, podría resultar mayor, porque hubo 13 pérdidas en la realización de la espirometría pos-broncodilatador de aquéllos con patrón respiratorio obstructivo pre-broncodilatador. El mayor porcentaje de pérdida fue en el grupo de 55 a 59 años (21,4%). Precisamente en este grupo cayó la prevalencia de EPOC con respecto al grupo de edad de 50 a 54 años. La prevalencia real, por tanto, podría ser mayor y no haberse materializado por este hecho.

Sesgos de información, derivados de cómo se obtuvieron los datos: se han empleado utilización de herramientas validadas e instrumentos de medición calibrados por parte de profesionales previamente adiestrados con un período previo de actuación conjunta para la unificación de criterios. No sólo se estudió la enfermedad respiratoria sino que también se recabó la información de algunas variables por diferentes scores y las patologías cardiovasculares concomitantes. Además, se han empleado cuestionarios autoadministrados que evitan la modificación del comportamiento por el hecho de sentirse observados (efecto Hawthorne). Para asegurarnos de que no se cometieron errores en el proceso de introducción de la información en la base de datos, se seleccionaron aleatoriamente historias clínicas para comprobar que no existían errores en la introducción de los mismos (se seleccionó un 1% de las historias clínicas).

Como limitación principal el haber realizado la definición de EPOC en base al valor pos-broncodilatador FEV_1/FVC por debajo de un valor fijo. Aunque ha sido y es la más aceptada hasta el momento, representa una definición simplificada para objetivos epidemiológicos más que un diagnóstico clínico definitivo. Así mismo, la diferenciación del asma se ha basado en la reversibilidad medida por la recuperación en la relación FEV_1/FVC pos-broncodilatador de valores superiores a 0,7, aunque esto por sí solo no asegura que se trate de asma. Anthonisen et al(447) ya demostraron que un número amplio de pacientes diagnosticados de EPOC mostraban una respuesta positiva ante la repetición del test; O'Donnell et al encontraron respuesta modesta pero consistente en pacientes con EPOC leve(191). En relación a los criterios de referencia para clasificar la

severidad de afectación, se emplearon los inicados por Roca et al.(292) que, aunque específicos para la población española, pueden haber quedado obsoletos.

Otra limitación es que no se ha comprobado la veracidad del autoinforme de exposición al tabaco (fumadores podrían haberse autodenominado como ex-fumadores, por ejemplo) ni se ha validado el autoinforme de la sintomatología respiratoria. Además, no hemos obtenido información de cómo se realizó el diagnóstico de EPOC en la historia clínica; la existencia de diferentes criterios diagnósticos de EPOC puede haber dificultado la comparación de diagnóstico previo de EPOC con la espirometría realizada en el presente estudio. Tampoco se han llevado a cabo estudios posteriores de plestismografía ni imagen pulmonar ni se han realizado controles específicos de calidad o posteriores análisis estadísticos en aquellos casos que no fueron capaces de realizar la espirometría.

Sesgos de confusión: se ha tratado también de minimizar los sesgos de confusión, derivados de la presencia de terceras variables relacionadas con las diferentes características de los pacientes y los eventos de interés. Para ello, hemos estudiado no sólo la patología respiratoria sino también la comorbilidad de los pacientes. A su vez, se realizaron modelos de regresión múltiple para controlar el efecto confusor de las diferentes variables entre sí.

7.8 Aportaciones del estudio

El presente estudio, ha permitido lo siguiente:

- a. Identificar la prevalencia de EPOC en un ayuntamiento de A Coruña. Según nuestro conocimiento, se trata del primer estudio realizado en el ámbito rural gallego. Además, hasta el momento de su puesta en marcha, no existía publicado ningún dato funcional de una muestra poblacional en Galicia.
- b. Destacar el efecto dosis respuesta entre la exposición al tabaco y la presencia de EPOC.
- c. Mostrar la validez de algunos síntomas como predictores de la presencia de la enfermedad estudiada.
- d. Presentar la discordancia entre los datos contenidos en la historia clínica y la realización de pruebas funcionales.
- e. Mostrar la asociación entre la presencia de EPOC y la realización de actividad física y la calidad de vida.

8.

CONCLUSIONES

8 CONCLUSIONES

1. La prevalencia de EPOC es consistente con los estudios nacionales y es mayor en hombres que en mujeres, en una relación de casi el triple.

CARACTERÍSTICAS GENERALES, CLÍNICA RESPIRATORIA Y PATRÓN RESPIRATORIO

2. Existe una elevada prevalencia de tabaquismo, consistente con lo publicado con la literatura, en mayor medida en los hombres que en las mujeres. Casi la mitad de los fumadores tiene una historia de consumo elevado.
3. El patrón respiratorio obstructivo previo a la broncodilatación es el patrón anómalo más frecuente, seguido de cerca por el patrón restrictivo.
4. El síntoma respiratorio más frecuente es la disnea de grado I, aunque son la expectoración y la tos crónicas las que se relacionan de manera significativa con el tabaquismo. No existen diferencias según el sexo.

EPOC Y FACTORES ASOCIADOS

5. Las variables relacionadas con la probabilidad de padecer EPOC, tras ajustar a un modelo de regresión múltiple teniendo en consideración las variables edad, sexo, IMC e índice paquetes-año, son la edad y el índice paquetes-año. Si además añadimos a dicho modelo las variables consecuencia de EPOC (grado de disnea, tos y/o expectoración crónica, ingreso hospitalario a urgencias) objetivamos que están asociadas la edad, el sexo, el índice paquetes-año, la disnea y la tos y/o expectoración crónica.
6. En relación a la EPOC grados 2-3, tras ajustar a un modelo de regresión logística teniendo en consideración las variables edad, sexo, IMC e índice paquetes-año, objetivamos que todas ellas se encuentran asociadas con dicha prevalencia a excepción del sexo. Al incluir las variables grado de disnea, tos y/o expectoración crónica e ingreso hospitalario a urgencias, las variables asociadas a la presencia de EPOC son la edad, el índice paquetes-año y el grado de disnea.

VALIDEZ DE SIGNOS Y SÍNTOMAS Y REGISTRO EN LA HISTORIA

7. La sintomatología de la EPOC (grado de disnea, tos crónica y expectoración crónica) tienen una baja sensibilidad y valor predictivo positivo y una alta especificidad y valor predictivo negativo. La disnea grado 2-4 es el síntoma con mayor cociente de probabilidad positivo y su presencia confirma en alta medida la presencia de la enfermedad, aunque su ausencia no lo descarta.
8. Existe una baja concordancia entre el registro de la historia clínica y el resultado espirométrico de EPOC. Hay una elevada tasa de infradiagnóstico y, en cuanto al sobrediagnóstico, casi la mitad de los diagnosticados de EPOC en la historia clínica no tenían signos espirométricos compatibles.

EPOC Y ACTIVIDAD FÍSICA

9. Las personas con EPOC tienen menor actividad física que las personas sin EPOC, tanto medida en MET min/semana como clasificada por nivel de actividad (bajo, moderado o alto).

EPOC Y CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD

10. Los componentes sumario físico y mental de calidad de vida relacionada con la salud de la muestra estudiada sin patrón espirométrico obstructivo es similar a la media poblacional española. Las personas con EPOC presentan peor puntuación en el componente sumario físico del SF-36 en relación a las que no lo padecen, y las personas con EPOC grados 2-3 también presentan peor puntuación que las que no lo padecen o tienen EPOC leve, situándose la diferencia en ambos casos en el límite de la significancia estadística.
11. Tras tener en consideración las variables edad, sexo, IMC, hábito tabáquico, comorbilidad, EPOC y grado de disnea, se objetivan que las variables que predicen peor calidad de vida en el componente sumario físico son el grado de disnea 2-4, la comorbilidad y el IMC; y que la única variable relacionada con la calidad de vida en el componente sumario mental es la edad, como factor protector.

9.

MEMORIA ECONÓMICA

9 Memoria económica

Este estudio ha sido parcialmente subvencionado gracias a la concesión de una ayuda económica dentro de las "Axudas e subvencións para o apoio á execución de programas sobre igualdade no ámbito universitario e dos organismos públicos de investigación, convocadas por resolución de 18 de xaneiro de 2011 (Diario Oficial de Galicia do 24 de xaneiro) e cofinanciadas polo Fondo Social Europeo (Número de expediente: SI427C 2011/56-0)".

10.

BIBLIOGRAFÍA

10 BIBLIOGRAFÍA

1. The Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (updated 2015) [Internet]. 2015 [citado 1 de agosto de 2015]. Recuperado a partir de: <http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html>
2. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, et al. International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study): a population-based prevalence study. *The Lancet*. 1 de septiembre de 2007;370(9589):741-50.
3. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. noviembre de 2006;3(11):e442.
4. Dal Negro RW, Bonadiman L, Turco P. Prevalence of different comorbidities in COPD patients by gender and GOLD stage. *Multidiscip Respir Med* [Internet]. 5 de agosto de 2015 [citado 9 de agosto de 2015];10(1). Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4525744/>
5. Park H, Jung SY, Lee K, Bae WK, Lee K, Han J-S, et al. Prevalence of chronic obstructive lung disease in Korea using data from the fifth Korea national health and nutrition examination survey. *Korean J Fam Med*. mayo de 2015;36(3):128-34.
6. Sobradillo Peña VS, Miravittles M, Gabriel R, Jiménez-Ruiz CA, Villasante C, Masa JF, et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest*. octubre de 2000;118(4):981-9.
7. Miravittles M, de la Roza C, Morera J, Montemayor T, Gobartt E, Martín A, et al. Chronic respiratory symptoms, spirometry and knowledge of COPD among general population. *Respir Med*. 1 de noviembre de 2006;100(11):1973-80.
8. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. septiembre de 2006;28(3):523-32.
9. Fukuchi Y, Nishimura M, Ichinose M, Adachi M, Nagai A, Kuriyama T, et al. COPD in Japan: the Nippon COPD Epidemiology study. *Respirol Carlton Vic*. noviembre de 2004;9(4):458-65.
10. Buist AS, Vollmer WM, Sullivan SD, Weiss KB, Lee TA, Menezes AMB, et al. The Burden of Obstructive Lung Disease Initiative (BOLD): Rationale and Design. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis*. 1 de

enero de 2005;2(2):277-83.

11. Menezes AMB, Perez-Padilla R, Jardim JB, Muiño A, Lopez MV, Valdivia G, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *The Lancet*. 26 de noviembre de 2005;366(9500):1875-81.

12. Zieliński J, Bednarek M, Group the K the A of YLS. Early Detection of COPD in a High-Risk Population Using Spirometric Screening*. *CHEST J*. 1 de marzo de 2001;119(3):731-6.

13. Landis SH, Muellerova H, Mannino DM, Menezes AM, Han MK, van der Molen T, et al. Continuing to Confront COPD International Patient Survey: methods, COPD prevalence, and disease burden in 2012–2013. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 6 de junio de 2014;9:597-611.

14. Miravitlles M, Sobradillo V, Villasante C, Gabriel R, Masa JF, Jiménez CA, et al. Estudio epidemiológico de la EPOC en España (IBERPOC): reclutamiento y trabajo de campo. *Arch Bronconeumol*. abril de 1999;35(4):152-8.

15. Ancochea J, Badiola C, Duran-Tauleria E, Garcia Rio F, Miravitlles M, Muñoz L, et al. Estudio EPI-SCAN: resumen del protocolo de un estudio para estimar la prevalencia de EPOC en personas de 40 a 80 años en España. *Arch Bronconeumol*. enero de 2009;45(1):41-7.

16. Miravitlles M, Soriano JB, García-Río F, Muñoz L, Duran-Tauleria E, Sanchez G, et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax*. 10 de enero de 2009;64(10):863-8.

17. Soriano JB, Ancochea J, Miravitlles M, García-Río F, Duran-Tauleria E, Muñoz L, et al. Recent trends in COPD prevalence in Spain: a repeated cross-sectional survey 1997-2007. *Eur Respir J*. octubre de 2010;36(4):758-65.

18. Izquierdo JL, Martín A, de Lucas P, Rodríguez-González-Moro JM, Almonacid C, Paravisini A. Misdiagnosis of patients receiving inhaled therapies in primary care. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2010;5:241-9.

19. García-Olmos L, Alberquilla Á, Ayala V, García-Sagredo P, Morales L, Carmona M, et al. Comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease in family practice: a cross sectional study. *BMC Fam Pract*. 16 de enero de 2013;14:11.

20. Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J Suppl*. junio de 2003;41:46s - 53s.

21. Schirnhofner L, Lamprecht B, Vollmer WM, Allison MJ, Studnicka

- M, Jensen RL, et al. COPD prevalence in Salzburg, Austria: results from the Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) Study. *Chest*. enero de 2007;131(1):29-36.
22. Rodríguez-Roisin R. Toward a consensus definition for copd exacerbations*. *Chest*. 1 de mayo de 2000;117(5_suppl_2):398S - 401S.
23. Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. junio de 2007;29(6):1224-38.
24. Agustí A, Calverley PM, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas DA, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res*. 2010;11(1):122.
25. Aaron SD, Donaldson GC, Whitmore GA, Hurst JR, Ramsay T, Wedzicha JA. Time course and pattern of COPD exacerbation onset. *Thorax*. marzo de 2012;67(3):238-43.
26. de Miguel-Díez J, Jiménez-García R, Hernández-Barrera V, Puente-Maestu L, Rodríguez-Rodríguez P, López de Andrés A, et al. Trends in hospital admissions for acute exacerbation of COPD in Spain from 2006 to 2010. *Respir Med*. mayo de 2013;107(5):717-23.
27. Fuhrman C, Roche N, Vergnenègre A, Zureik M, Chouaid C, Delmas M-C. Hospital admissions related to acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in France, 1998–2007. *Respir Med*. 1 de abril de 2011;105(4):595-601.
28. Husebø GR, Bakke PS, Aanerud M, Hardie JA, Ueland T, Grønseth R, et al. Predictors of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease--results from the Bergen COPD cohort study. *PLoS One*. 2014;9(10):e109721.
29. European Lung white book. Chronic obstructive pulmonary disease - ERS [Internet]. [citado 18 de agosto de 2015]. Recuperado a partir de: <http://www.erswhitebook.org/chapters/chronic-obstructive-pulmonary-disease/>
30. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 16 de septiembre de 2010;363(12):1128-38.
31. Jenkins CR, Jones PW, Calverley PM, Celli B, Anderson JA, Ferguson GT, et al. Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study. *Respir Res*. 2009;10(1):59.
32. Decramer M, Celli B, Kesten S, Lystig T, Mehra S, Tashkin DP, et al. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate

chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 3 de octubre de 2009;374(9696):1171-8.

33. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MÁ, Sánchez PR, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 11 de enero de 2005;60(11):925-31.

34. Halpin DMG, Decramer M, Celli B, Kesten S, Liu D, Tashkin DP. Exacerbation frequency and course of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012;7:653-61.

35. Johannesdottir SA, Christiansen CF, Johansen MB, Olsen M, Xu X, Parker JM, et al. Hospitalization with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and associated health resource utilization: a population-based Danish cohort study. *J Med Econ*. julio de 2013;16(7):897-906.

36. Geelhoed EA, Brameld KJ, Holman CDJ, Thompson PJ. Readmission and survival following hospitalization for chronic obstructive pulmonary disease: long-term trends. *Intern Med J*. febrero de 2007;37(2):87-94.

37. Díez Manglano J, Bernabeu-Wittel M, Escalera-Zalvide A, Sánchez-Ledesma M, Mora-Rufete A, Nieto-Martín D, et al. [Comorbidity, disability and mortality in patients with multiple conditions and chronic obstructive pulmonary disease]. *Rev Clínica Esp*. noviembre de 2011;211(10):504-10.

38. van der Molen T. Co-morbidities of COPD in primary care: frequency, relation to COPD, and treatment consequences. *Prim Care Respir J J Gen Pract Airw Group*. diciembre de 2010;19(4):326-34.

39. Fumagalli G, Fabiani F, Forte S, Napolitano M, Balzano G, Bonini M, et al. INDACO project: COPD and link between comorbidities, lung function and inhalation therapy. *Multidiscip Respir Med*. 2015;10(1):4.

40. Areias V, Carreira S, Anciães M, Pinto P, Bárbara C. Comorbidities in patients with gold stage 4 chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Port Pneumol*. febrero de 2014;20(1):5-11.

41. Koskela J, Kilpeläinen M, Kupiainen H, Mazur W, Sintonen H, Boezen M, et al. Co-morbidities are the key nominators of the health related quality of life in mild and moderate COPD. *BMC Pulm Med*. 2014;14:102.

42. Vanfleteren LEGW, Franssen FME, Uszko-Lencer NHMK, Spruit MA, Celis M, Gorgels AP, et al. Frequency and relevance of ischemic electrocardiographic findings in patients with chronic obstructive

- pulmonary disease. *Am J Cardiol.* 1 de diciembre de 2011;108(11):1669-74.
43. de Torres JP, Casanova C, Cote CG, López MV, Díaz O, María Marin J, et al. Six-minute walking distance in women with COPD. *COPD.* agosto de 2011;8(4):300-5.
44. Huber MB, Wacker ME, Vogelmeier CF, Leidl R. Comorbid Influences on Generic Health-Related Quality of Life in COPD: A Systematic Review. *PloS One.* 2015;10(7):e0132670.
45. de Miguel-Díez J, Carrasco-Garrido P, Rejas-Gutierrez J, Martín-Centeno A, Gobartt-Vázquez E, Hernandez-Barrera V, et al. The influence of heart disease on characteristics, quality of life, use of health resources, and costs of COPD in primary care settings. *BMC Cardiovasc Disord.* 2010;10:8.
46. Chen Y, Li Q, Johansen H. Age and sex variations in hospital readmissions for COPD associated with overall and cardiac comorbidity. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis.* marzo de 2009;13(3):394-9.
47. Sharafkhaneh A, Petersen NJ, Yu H-J, Dalal AA, Johnson ML, Hanania NA. Burden of COPD in a government health care system: a retrospective observational study using data from the US Veterans Affairs population. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2010;5:125-32.
48. Agboado G, Peters J, Donkin L. Factors influencing the length of hospital stay among patients resident in Blackpool admitted with COPD: a cross-sectional study. *BMJ Open.* 2012;2(5).
49. Lin J, Li Y, Tian H, Goodman MJ, Gabriel S, Nazareth T, et al. Costs and health care resource utilization among chronic obstructive pulmonary disease patients with newly acquired pneumonia. *Clin Outcomes Res CEOR.* 2014;6:349-56.
50. Li LSK, Caughey GE, Johnston KN. The association between comorbidities and physical performance in people with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Chron Respir Dis.* febrero de 2014;11(1):3-13.
51. Huber MB, Wacker ME, Vogelmeier CF, Leidl R. Excess Costs of Comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. *PLoS ONE.* 13 de abril de 2015;10(4):e0123292.
52. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J.* mayo de 2009;33(5):1165-85.
53. Cheng Y, Borrego ME, Frost FJ, Petersen H, Raisch DW. Predictors for mortality in hospitalized patients with chronic obstructive pulmonary disease. *SpringerPlus.* 2014;3:359.
54. Hasegawa W, Yamauchi Y, Yasunaga H, Sunohara M, Jo T,

- Matsui H, et al. Factors affecting mortality following emergency admission for chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm Med*. 2014;14:151.
55. Agustí A, Soriano JB. COPD as a systemic disease. *COPD*. abril de 2008;5(2):133-8.
56. Naik D, Joshi A, Paul TV, Thomas N. Chronic obstructive pulmonary disease and the metabolic syndrome: Consequences of a dual threat. *Indian J Endocrinol Metab*. 2014;18(5):608-16.
57. Díez-Manglano J, Barquero-Romero J, Almagro P, Cabrera FJ, López García F, Montero L, et al. COPD patients with and without metabolic syndrome: clinical and functional differences. *Intern Emerg Med*. junio de 2014;9(4):419-25.
58. Agustí AGN, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. febrero de 2003;21(2):347-60.
59. Kent BD, Mitchell PD, McNicholas WT. Hypoxemia in patients with COPD: cause, effects, and disease progression. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2011;6:199-208.
60. Sonia Buist A. Introduction. *Proc Am Thorac Soc*. 1 de diciembre de 2008;5(8):796-9.
61. de Lucas-Ramos P, Izquierdo-Alonso JL, Rodriguez-Gonzalez Moro JM, Frances JF, Lozano PV, Bellón-Cano JM, et al. Chronic obstructive pulmonary disease as a cardiovascular risk factor. Results of a case-control study (CONSISTE study). *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012;7:679-86.
62. Campo G, Guastaroba P, Marzocchi A, Santarelli A, Varani E, Vignali L, et al. Impact of COPD on long-term outcome after ST-segment elevation myocardial infarction receiving primary percutaneous coronary intervention. *Chest*. septiembre de 2013;144(3):750-7.
63. Singh B, Parsaik AK, Mielke MM, Roberts RO, Scanlon PD, Geda YE, et al. CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IS ASSOCIATED WITH MILD COGNITIVE IMPAIRMENT: THE MAYO CLINIC STUDY OF AGING. *Mayo Clin Proc [Internet]*. noviembre de 2013 [citado 24 de agosto de 2015];88(11). Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3875365/>
64. Singh B, Mielke MM, Parsaik AK, Cha RH, Roberts RO, Scanlon PD, et al. A prospective study of chronic obstructive pulmonary disease and the risk for mild cognitive impairment. *JAMA Neurol*. mayo de 2014;71(5):581-8.
65. Liao W-C, Lin C-L, Chang S-N, Tu C-Y, Kao C-H. The association

between chronic obstructive pulmonary disease and dementia: a population-based retrospective cohort study. *Eur J Neurol Off J Eur Fed Neurol Soc.* febrero de 2015;22(2):334-40.

66. Martinez CH, Okajima Y, Murray S, Washko GR, Martinez FJ, Silverman EK, et al. Impact of self-reported Gastroesophageal reflux disease in subjects from COPDGene cohort. *Respir Res.* 2014;15(1):62.

67. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med.* agosto de 2015;3(8):631-9.

68. Tashkin D, Miravittles M, Price D, Metzdorf N, Kupas K, Celli B. Rate of comorbidities during the 4-year uplift trial in copd: A post hoc analysis. *Chest.* 1 de octubre de 2014;146(4_MeetingAbstracts):67A - 67A.

69. Brekke PH, Omland T, Smith P, Søyseth V. Underdiagnosis of myocardial infarction in COPD - Cardiac Infarction Injury Score (CIIS) in patients hospitalised for COPD exacerbation. *Respir Med.* septiembre de 2008;102(9):1243-7.

70. Black-Shinn JL, Kinney GL, Wise AL, Regan EA, Make B, Krantz MJ, et al. Cardiovascular disease is associated with COPD severity and reduced functional status and quality of life. *COPD.* septiembre de 2014;11(5):546-51.

71. Valk MJ, Broekhuizen BD, Mosterd A, Zuithoff NP, Hoes AW, Rutten FH. COPD in patients with stable heart failure in the primary care setting. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10:1219-24.

72. Schnell K, Weiss CO, Lee T, Krishnan JA, Leff B, Wolff JL, et al. The prevalence of clinically-relevant comorbid conditions in patients with physician-diagnosed COPD: a cross-sectional study using data from NHANES 1999–2008. *BMC Pulm Med.* 2012;12:26.

73. Iversen KK, Kjaergaard J, Akkan D, Kober L, Torp-Pedersen C, Hassager C, et al. The prognostic importance of lung function in patients admitted with heart failure. *Eur J Heart Fail.* julio de 2010;12(7):685-91.

74. Buch P, Friberg J, Scharling H, Lange P, Prescott E. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J.* junio de 2003;21(6):1012-6.

75. Li J, Agarwal SK, Alonso A, Blecker S, Chamberlain AM, London SJ, et al. Airflow obstruction, lung function, and incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation.* 4 de marzo de 2014;129(9):971-80.

76. Fabbri LM, Luppi F, Beghé B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J.* 1 de enero de 2008;31(1):204-12.
77. Wasswa-Kintu S, Gan WQ, Man SFP, Pare PD, Sin DD. Relationship between reduced forced expiratory volume in one second and the risk of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thorax.* julio de 2005;60(7):570-5.
78. Graat-Verboom L, Wouters EFM, Smeenk FWJM, van den Borne BEEM, Lunde R, Spruit MA. Current status of research on osteoporosis in COPD: a systematic review. *Eur Respir J.* julio de 2009;34(1):209-18.
79. Silva DR, Coelho AC, Dumke A, Valentini JD, de Nunes JN, Stefani CL, et al. Osteoporosis prevalence and associated factors in patients with COPD: a cross-sectional study. *Respir Care.* julio de 2011;56(7):961-8.
80. Sarkar M, Bhardwaj R, Madabhavi I, Khatana J. Osteoporosis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med.* 12 de marzo de 2015;9:5-21.
81. Kim HC, Mofarrahi M, Hussain SNA. Skeletal muscle dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2008;3(4):637-58.
82. Nickol AH, Frise MC, Cheng H-Y, McGahey A, McFadyen BM, Harris-Wright T, et al. A cross-sectional study of the prevalence and associations of iron deficiency in a cohort of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *BMJ Open.* 2015;5(7):e007911.
83. Silverberg DS, Mor R, Weu MT, Schwartz D, Schwartz IF, Chernin G. Anemia and iron deficiency in COPD patients: prevalence and the effects of correction of the anemia with erythropoiesis stimulating agents and intravenous iron. *BMC Pulm Med.* 2014;14:24.
84. Boutou AK, Karrar S, Hopkinson NS, Polkey MI. Anemia and survival in chronic obstructive pulmonary disease: a dichotomous rather than a continuous predictor. *Respir Int Rev Thorac Dis.* 2013;85(2):126-31.
85. Martinez-Rivera C, Portillo K, Muñoz-Ferrer A, Martínez-Ortiz ML, Molins E, Serra P, et al. Anemia is a mortality predictor in hospitalized patients for COPD exacerbation. *COPD.* junio de 2012;9(3):243-50.
86. Sidney S, Sorel M, Quesenberry CP, DeLuise C, Lanes S, Eisner MD. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program. *Chest.* octubre de 2005;128(4):2068-75.

87. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J*. octubre de 2008;32(4):962-9.
88. Rana JS, Mittleman MA, Sheikh J, Hu FB, Manson JE, Colditz GA, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Asthma, and Risk of Type 2 Diabetes in Women. *Diabetes Care*. 10 de enero de 2004;27(10):2478-84.
89. Gudmundsson G, Gislason T, Lindberg E, Hallin R, Ulrik CS, Brøndum E, et al. Mortality in COPD patients discharged from hospital: the role of treatment and co-morbidity. *Respir Res*. 2006;7(1):109.
90. Steuten LMG, Creutzberg EC, Vrijhoef HJM, Wouters EF. COPD as a multicomponent disease: inventory of dyspnoea, underweight, obesity and fat free mass depletion in primary care. *Prim Care Respir J J Gen Pract Airw Group*. abril de 2006;15(2):84-91.
91. de Marco R, Accordini S, Marcon A, Cerveri I, Antó JM, Gislason T, et al. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 de abril de 2011;183(7):891-7.
92. Landbo C, Prescott E, Lange P, Vestbo J, Almdal TP. Prognostic Value of Nutritional Status in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 de diciembre de 1999;160(6):1856-61.
93. Maurer J, Rebbapragada V, Borson S, Goldstein R, Kunik ME, Yohannes AM, et al. Anxiety and Depression in COPD. *Chest*. octubre de 2008;134(4 Suppl):43S - 56S.
94. Panagioti M, Scott C, Blakemore A, Coventry PA. Overview of the prevalence, impact, and management of depression and anxiety in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:1289-306.
95. Kunik ME, Roundy K, Veazey C, Soucek J, Richardson P, Wray NP, et al. Surprisingly high prevalence of anxiety and depression in chronic breathing disorders. *Chest*. abril de 2005;127(4):1205-11.
96. Willgoss TG, Yohannes AM. Anxiety disorders in patients with COPD: a systematic review. *Respir Care*. mayo de 2013;58(5):858-66.
97. Zhang MWB, Ho RCM, Cheung MWL, Fu E, Mak A. Prevalence of depressive symptoms in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Gen Hosp Psychiatry*. junio de 2011;33(3):217-23.
98. Hanania NA, Müllerova H, Locantore NW, Vestbo J, Watkins ML, Wouters EFM, et al. Determinants of depression in the ECLIPSE

- chronic obstructive pulmonary disease cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 de marzo de 2011;183(5):604-11.
99. Turan O, Yemez B, Itil O. The effects of anxiety and depression symptoms on treatment adherence in COPD patients. *Prim Health Care Res Dev*. julio de 2014;15(3):244-51.
100. Torres-Sánchez I, Rodríguez-Alzueta E, Cabrera-Martos I, López-Torres I, Moreno-Ramírez MP, Valenza MC. Cognitive impairment in COPD: a systematic review. *J Bras Pneumol Publicação Of Soc Bras Pneumol E Tisiologia*. abril de 2015;41(2):182-90.
101. Dal Negro RW, Bonadiman L, Bricolo FP, Tognella S, Turco P. Cognitive dysfunction in severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with or without Long-Term Oxygen Therapy (LTOT). *Multidiscip Respir Med*. 2015;10(1):17.
102. Buss AS, Silva LMC da. Comparative study of two quality of life questionnaires in patients with COPD. *J Bras Pneumol Publicação Of Soc Bras Pneumol E Tisiologia*. abril de 2009;35(4):318-24.
103. Dal Negro RW, Bonadiman L, Tognella S, Bricolo FP, Turco P. Extent and prevalence of cognitive dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease, chronic non-obstructive bronchitis, and in asymptomatic smokers, compared to normal reference values. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:675-83.
104. Rusanen M, Ngandu T, Laatikainen T, Tuomilehto J, Soininen H, Kivipelto M. Chronic obstructive pulmonary disease and asthma and the risk of mild cognitive impairment and dementia: a population based CAIDE study. *Curr Alzheimer Res*. junio de 2013;10(5):549-55.
105. Sethi S. Infection as a comorbidity of COPD. *Eur Respir J*. 6 de enero de 2010;35(6):1209-15.
106. Torres A, Blasi F, Dartois N, Akova M. Which individuals are at increased risk of pneumococcal disease and why? Impact of COPD, asthma, smoking, diabetes, and/or chronic heart disease on community-acquired pneumonia and invasive pneumococcal disease. *Thorax*. 28 de julio de 2015;thoraxjnl - 2015-206780.
107. Echave-Sustaeta JM, Comeche Casanova L, Cosio BG, Soler-Cataluña JJ, Garcia-Lujan R, Ribera X. Comorbidity in chronic obstructive pulmonary disease. Related to disease severity? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:1307-14.
108. Almagro P, López García F, Cabrera FJ, Montero L, Morchón D, Díez J, et al. [Study of the comorbidities in hospitalized patients due to decompensated chronic obstructive pulmonary disease attended in the Internal Medicine Services. ECCO Study]. *Rev Clínica Esp*. marzo

de 2010;210(3):101-8.

109. Almagro P, López F, Cabrera FJ, Portillo J, Fernández-Ruiz M, Zubillaga E, et al. [Comorbidities in patients hospitalized due to chronic obstructive pulmonary disease. A comparative analysis of the ECCO and ESMI studies]. *Rev Clínica Esp.* junio de 2012;212(6):281-6.

110. Balcells E, Antó JM, Gea J, Gómez FP, Rodríguez E, Marin A, et al. Characteristics of patients admitted for the first time for COPD exacerbation. *Respir Med.* 1 de septiembre de 2009;103(9):1293-302.

111. de Torres JP, Casanova C, Hernández C, Abreu J, Aguirre-Jaime A, Celli BR. Gender and COPD in patients attending a pulmonary clinic. *Chest.* octubre de 2005;128(4):2012-6.

112. Hansell AL, Walk JA, Soriano JB. What do chronic obstructive pulmonary disease patients die from? A multiple cause coding analysis. *Eur Respir J.* 1 de noviembre de 2003;22(5):809-14.

113. Atsou K, Chouaid C, Hejblum G. Variability of the chronic obstructive pulmonary disease key epidemiological data in Europe: systematic review. *BMC Med.* 18 de enero de 2011;9:7.

114. Gibson GJ, Loddenkemper R, Lundbäck B, Sibille Y. Respiratory health and disease in Europe: the new European Lung White Book. *Eur Respir J.* 9 de enero de 2013;42(3):559-63.

115. Rycroft CE, Heyes A, Lanza L, Becker K. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease: a literature review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2012;7:457-94.

116. Almagro P, Cabrera FJ, Díez J, Boixeda R, Alonso Ortiz MB, Murio C, et al. Comorbidities and short-term prognosis in patients hospitalized for acute exacerbation of COPD: the EPOC en Servicios de medicina interna (ESMI) study. *Chest.* noviembre de 2012;142(5):1126-33.

117. Steer J, Gibson GJ, Bourke SC. Predicting outcomes following hospitalization for acute exacerbations of COPD. *QJM Mon J Assoc Physicians.* noviembre de 2010;103(11):817-29.

118. Singanayagam A, Schembri S, Chalmers JD. Predictors of mortality in hospitalized adults with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc.* abril de 2013;10(2):81-9.

119. Domingo-Salvany A, Lamarca R, Ferrer M, Garcia-Aymerich J, Alonso J, Félez M, et al. Health-related Quality of Life and Mortality in Male Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 de septiembre de 2002;166(5):680-5.

120. Ongel EA, Karakurt Z, Salturk C, Takir HB, Burunsuzoglu B, Kargin F, et al. How do COPD comorbidities affect ICU outcomes? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:1187-96.
121. Almagro P, Salvadó M, Garcia-Vidal C, Rodriguez-Carballeira M, Delgado M, Barreiro B, et al. Recent improvement in long-term survival after a COPD hospitalisation. *Thorax*. abril de 2010;65(4):298-302.
122. Nowak D, Berger K, Lippert B, Kilgert K, Caeser M, Sandtmann R. Epidemiology and health economics of COPD across Europe: a critical analysis. *Treat Respir Med*. 2005;4(6):381-95.
123. Escarrabill J. Costes sanitarios de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). *Arch Bronconeumol*. 1 de octubre de 2003;39(10):435-6.
124. Miravitlles M, Murio C, Guerrero T, Gisbert R. Costs of Chronic Bronchitis and COPD: A 1-Year Follow-up Study. *CHEST J*. 1 de marzo de 2003;123(3):784-91.
125. Izquierdo-Alonso JL, de Miguel-Díez J. Economic impact of pulmonary drugs on direct costs of stable chronic obstructive pulmonary disease. *COPD*. 2004;1(2):215-23.
126. Peña-Longobardo LM, Oliva-Moreno J, Hidalgo-Vega Á, Miravitlles M. Economic valuation and determinants of informal care to disabled people with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *BMC Health Serv Res [Internet]*. 15 de marzo de 2015 [citado 1 de agosto de 2015];15. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4373101/>
127. Dransfield MT, Davis JJ, Gerald LB, Bailey WC. Racial and gender differences in susceptibility to tobacco smoke among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. junio de 2006;100(6):1110-6.
128. Sørheim I-C, Johannessen A, Gulsvik A, Bakke PS, Silverman EK, DeMeo DL. Gender differences in COPD: are women more susceptible to smoking effects than men? *Thorax*. junio de 2010;65(6):480-5.
129. Lopez Varela MV, Montes de Oca M, Halbert RJ, Muiño A, Perez-Padilla R, Tálamo C, et al. Sex-related differences in COPD in five Latin American cities: the PLATINO study. *Eur Respir J*. noviembre de 2010;36(5):1034-41.
130. Foreman MG, Zhang L, Murphy J, Hansel NN, Make B, Hokanson JE, et al. Early-onset chronic obstructive pulmonary disease is associated with female sex, maternal factors, and African American race in the COPD Gene Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 de

agosto de 2011;184(4):414-20.

131. de Torres JP, Campo A, Casanova C, Aguirre-Jaime A, Zulueta J. Gender and chronic obstructive pulmonary disease in high-risk smokers. *Respir Int Rev Thorac Dis.* 2006;73(3):306-10.

132. Bruse S, Sood A, Petersen H, Liu Y, Leng S, Celedón JC, et al. New Mexican Hispanic smokers have lower odds of chronic obstructive pulmonary disease and less decline in lung function than non-Hispanic whites. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 de diciembre de 2011;184(11):1254-60.

133. Chen W, Brehm JM, Boutaoui N, Soto-Quiros M, Avila L, Celli BR, et al. Native American ancestry, lung function, and COPD in Costa Ricans. *Chest.* abril de 2014;145(4):704-10.

134. Parker MM, Foreman MG, Abel HJ, Mathias RA, Hetmanski JB, Crapo JD, et al. Admixture mapping identifies a quantitative trait locus associated with FEV1/FVC in the COPD Gene Study. *Genet Epidemiol.* noviembre de 2014;38(7):652-9.

135. Stoller JK, Aboussouan LS. A review of α 1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 de febrero de 2012;185(3):246-59.

136. Behrendt CE. Mild and moderate-to-severe COPD in nonsmokers: distinct demographic profiles. *Chest.* septiembre de 2005;128(3):1239-44.

137. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, Gudmundsson G, Welte T, Nizankowska-Mogilnicka E, et al. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest.* abril de 2011;139(4):752-63.

138. Tan WC, Sin DD, Bourbeau J, Hernandez P, Chapman KR, Cowie R, et al. Characteristics of COPD in never-smokers and ever-smokers in the general population: results from the CanCOLD study. *Thorax.* septiembre de 2015;70(9):822-9.

139. Pauwels RA, Rabe KF. Burden and clinical features of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Lancet Lond Engl.* 14 de agosto de 2004;364(9434):613-20.

140. Jiménez-Ruiz CA, Masa F, Miravittles M, Gabriel R, Viejo JL, Villasante C, et al. Smoking characteristics*: Differences in attitudes and dependence between healthy smokers and smokers with copd. *Chest.* 1 de mayo de 2001;119(5):1365-70.

141. Hagstad S, Bjerg A, Ekerljung L, Backman H, Lindberg A, Rönmark E, et al. Passive smoking exposure is associated with increased risk of COPD in never smokers. *Chest.* junio de 2014;145(6):1298-304.

142. Eisner MD, Balmes J, Katz PP, Trupin L, Yelin EH, Blanc PD. Lifetime environmental tobacco smoke exposure and the risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Environ Health Glob Access Sci Source*. 2005;4(1):7.
143. Upton MN, Smith GD, McConnachie A, Hart CL, Watt GCM. Maternal and personal cigarette smoking synergize to increase airflow limitation in adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 de febrero de 2004;169(4):479-87.
144. Gupta D, Aggarwal AN, Chaudhry K, Chhabra SK, D'Souza GA, Jindal SK, et al. Household environmental tobacco smoke exposure, respiratory symptoms and asthma in non-smoker adults: a multicentric population study from India. *Indian J Chest Dis Allied Sci*. marzo de 2006;48(1):31-6.
145. Johannessen A, Bakke PS, Hardie JA, Eagan TML. Association of exposure to environmental tobacco smoke in childhood with chronic obstructive pulmonary disease and respiratory symptoms in adults. *Respirol Carlton Vic*. abril de 2012;17(3):499-505.
146. Hylkema MN, Blacquièrre MJ. Intrauterine Effects of Maternal Smoking on Sensitization, Asthma, and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc Am Thorac Soc*. 15 de diciembre de 2009;6(8):660-2.
147. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, Payvandi N, Hansell AL. PAtterns of comorbidities in newly diagnosed copd and asthma in primary care*. *Chest*. 1 de octubre de 2005;128(4):2099-107.
148. Trupin L, Earnest G, San Pedro M, Balmes JR, Eisner MD, Yelin E, et al. The occupational burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. septiembre de 2003;22(3):462-9.
149. Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, Wagner G. Airflow obstruction attributable to work in industry and occupation among U.S. race/ethnic groups: a study of NHANES III data. *Am J Ind Med*. agosto de 2004;46(2):126-35.
150. Matheson MC, Benke G, Raven J, Sim MR, Kromhout H, Vermeulen R, et al. Biological dust exposure in the workplace is a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. agosto de 2005;60(8):645-51.
151. Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, Wagner G. Association between chronic obstructive pulmonary disease and employment by industry and occupation in the US population: a study of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol*. 15 de octubre de 2002;156(8):738-46.
152. Balmes J, Becklake M, Blanc P, Henneberger P, Kreiss K, Mapp

- C, et al. American Thoracic Society Statement: Occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 de marzo de 2003;167(5):787-97.
153. Zhong N, Wang C, Yao W, Chen P, Kang J, Huang S, et al. Prevalence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in China. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 de octubre de 2007;176(8):753-60.
154. Blanc PD, Torén K. Occupation in chronic obstructive pulmonary disease and chronic bronchitis: an update. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. marzo de 2007;11(3):251-7.
155. Doney B, Hnizdo E, Graziani M, Kullman G, Burchfiel C, Baron S, et al. Occupational risk factors for COPD phenotypes in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) Lung Study. *COPD*. agosto de 2014;11(4):368-80.
156. Cohen RAC, Patel A, Green FHY. Lung disease caused by exposure to coal mine and silica dust. *Semin Respir Crit Care Med*. diciembre de 2008;29(6):651-61.
157. Hart JE, Eisen EA, Laden F. Occupational diesel exhaust exposure as a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med*. marzo de 2012;18(2):151-4.
158. Paulin LM, Diette GB, Blanc PD, Putcha N, Eisner MD, Kanner RE, et al. Occupational exposures are associated with worse morbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 de marzo de 2015;191(5):557-65.
159. Szczyrek M, Krawczyk P, Milanowski J, Jastrzębska I, Zwolak A, Daniluk J. Chronic obstructive pulmonary disease in farmers and agricultural workers - an overview. *Ann Agric Environ Med AAEM*. diciembre de 2011;18(2):310-3.
160. Boman C, Forsberg B, Sandström T. Shedding new light on wood smoke: a risk factor for respiratory health. *Eur Respir J*. marzo de 2006;27(3):446-7.
161. Smith KR. National burden of disease in India from indoor air pollution. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 21 de noviembre de 2000;97(24):13286-93.
162. Chan-Yeung M, Ait-Khaled N, White N, Ip MS, Tan WC. The burden and impact of COPD in Asia and Africa. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. enero de 2004;8(1):2-14.
163. Ezzati M. Indoor air pollution and health in developing countries. *The Lancet*. julio de 2005;366(9480):104-6.
164. Orozco-Levi M, Garcia-Aymerich J, Villar J, Ramírez-Sarmiento A, Antó JM, Gea J. Wood smoke exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. marzo de

2006;27(3):542-6.

165. Sezer H, Akkurt I, Guler N, Marakoğlu K, Berk S. A case-control study on the effect of exposure to different substances on the development of COPD. *Ann Epidemiol.* enero de 2006;16(1):59-62.

166. Kurmi OP, Semple S, Simkhada P, Smith WCS, Ayres JG. COPD and chronic bronchitis risk of indoor air pollution from solid fuel: a systematic review and meta-analysis. *Thorax.* marzo de 2010;65(3):221-8.

167. Hu G, Zhou Y, Tian J, Yao W, Li J, Li B, et al. Risk of COPD from exposure to biomass smoke: a metaanalysis. *Chest.* julio de 2010;138(1):20-31.

168. Johnston FH, Hanigan IC, Henderson SB, Morgan GG. Evaluation of interventions to reduce air pollution from biomass smoke on mortality in Launceston, Australia: retrospective analysis of daily mortality, 1994-2007. *The BMJ.* 8 de enero de 2013;346:e8446.

169. Andersen ZJ, Hvidberg M, Jensen SS, Ketzel M, Loft S, Sørensen M, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Long-Term Exposure to Traffic-related Air Pollution. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 de febrero de 2011;183(4):455-61.

170. Vonk JM, Jongepier H, Panhuysen CIM, Schouten JP, Bleecker ER, Postma DS. Risk factors associated with the presence of irreversible airflow limitation and reduced transfer coefficient in patients with asthma after 26 years of follow up. *Thorax.* abril de 2003;58(4):322-7.

171. Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest.* julio de 2004;126(1):59-65.

172. Pelkonen M, Notkola I-L, Nissinen A, Tukiainen H, Koskela H. Thirty-year cumulative incidence of chronic bronchitis and COPD in relation to 30-year pulmonary function and 40-year mortality: a follow-up in middle-aged rural men. *Chest.* octubre de 2006;130(4):1129-37.

173. de Marco R, Accordini S, Cerveri I, Corsico A, Antó JM, Künzli N, et al. Incidence of chronic obstructive pulmonary disease in a cohort of young adults according to the presence of chronic cough and phlegm. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 de enero de 2007;175(1):32-9.

174. Pelkonen M. Smoking: relationship to chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease and mortality. *Curr Opin Pulm Med.* marzo de 2008;14(2):105-9.

175. Guerra S, Sherrill DL, Venker C, Ceccato CM, Halonen M, Martinez FD. Chronic bronchitis before age 50 years predicts incident

- airflow limitation and mortality risk. *Thorax*. octubre de 2009;64(10):894-900.
176. Menezes AMB, Hallal PC, Perez-Padilla R, Jardim JRB, Muiño A, Lopez MV, et al. Tuberculosis and airflow obstruction: evidence from the PLATINO study in Latin America. *Eur Respir J*. diciembre de 2007;30(6):1180-5.
177. Lam KH, Jiang CQ, Jordan RE, Miller MR, Zhang WS, Cheng KK, et al. Prior TB, smoking, and airflow obstruction: a cross-sectional analysis of the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Chest*. marzo de 2010;137(3):593-600.
178. Barker DJ, Godfrey KM, Fall C, Osmond C, Winter PD, Shaheen SO. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ*. 21 de septiembre de 1991;303(6804):671-5.
179. Todisco T, de Benedictis FM, Iannacci L, Baglioni S, Eslami A, Todisco E, et al. Mild prematurity and respiratory functions. *Eur J Pediatr*. enero de 1993;152(1):55-8.
180. Patelarou E, Chochlidaki M, Vivilaki V, Brokalaki H. Is there a link between wheezing in early childhood and adverse birth outcomes? A systematic review. *Int J Environ Res Public Health*. noviembre de 2009;6(11):2752-61.
181. Been JV, Lugtenberg MJ, Smets E, van Schayck CP, Kramer BW, Mommers M, et al. Preterm birth and childhood wheezing disorders: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. enero de 2014;11(1):e1001596.
182. Mebrahtu TF, Feltbower RG, Greenwood DC, Parslow RC. Birth weight and childhood wheezing disorders: a systematic review and meta-analysis. *J Epidemiol Community Health*. mayo de 2015;69(5):500-8.
183. Edwards CA, Osman LM, Godden DJ, Campbell DM, Douglas JG. Relationship between birth weight and adult lung function: controlling for maternal factors. *Thorax*. diciembre de 2003;58(12):1061-5.
184. Lawlor DA, Ebrahim S, Davey Smith G. Association of birth weight with adult lung function: findings from the British Women's Heart and Health Study and a meta-analysis. *Thorax*. octubre de 2005;60(10):851-8.
185. Svanes C, Sunyer J, Plana E, Dharmage S, Heinrich J, Jarvis D, et al. Early life origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. enero de 2010;65(1):14-20.
186. Johannessen A, Eagan TML, Omenaas ER, Bakke PS, Gulsvik A. Socioeconomic risk factors for lung function decline in a general

- population. *Eur Respir J.* septiembre de 2010;36(3):480-7.
187. Prescott E, Lange P, Vestbo J. Socioeconomic status, lung function and admission to hospital for COPD: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J.* mayo de 1999;13(5):1109-14.
188. Cerveri I, Brusasco V. Revisited role for mucus hypersecretion in the pathogenesis of COPD. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc.* junio de 2010;19(116):109-12.
189. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 24 de junio de 2004;350(26):2645-53.
190. Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet.* 21 de agosto de 2004;364(9435):709-21.
191. O'Donnell DE, Laveneziana P, Ora J, Webb KA, Lam Y-M, Ofir D. Evaluation of acute bronchodilator reversibility in patients with symptoms of GOLD stage I COPD. *Thorax.* marzo de 2009;64(3):216-23.
192. Rodríguez-Roisin R, Drakulovic M, Rodríguez DA, Roca J, Barberà JA, Wagner PD. Ventilation-perfusion imbalance and chronic obstructive pulmonary disease staging severity. *J Appl Physiol.* 1 de junio de 2009;106(6):1902-8.
193. Barberà JA, Roca J, Ferrer A, Félez MA, Díaz O, Roger N, et al. Mechanisms of worsening gas exchange during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* junio de 1997;10(6):1285-91.
194. Burgel P-R, Nadel JA. Roles of epidermal growth factor receptor activation in epithelial cell repair and mucin production in airway epithelium. *Thorax.* noviembre de 2004;59(11):992-6.
195. Peinado VI, Pizarro S, Barberà JA. Pulmonary vascular involvement in COPD. *Chest.* octubre de 2008;134(4):808-14.
196. Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E. Pulmonary hypertension in COPD. *Eur Respir J.* noviembre de 2008;32(5):1371-85.
197. Barr RG, Bluemke DA, Ahmed FS, Carr JJ, Enright PL, Hoffman EA, et al. Percent Emphysema, Airflow Obstruction, and Impaired Left Ventricular Filling. *N Engl J Med.* 21 de enero de 2010;362(3):217-27.
198. Stang P, Lydick E, Silberman C, Kempel A, Keating ET. The Prevalence of COPD: Using Smoking Rates to Estimate Disease Frequency in the General Population. *CHEST J.* 1 de mayo de

2000;117(5_suppl_2):354S - 359S.

199. Coultas DB, Mapel D, Gagnon R, Lydick E. The health impact of undiagnosed airflow obstruction in a national sample of United States adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 de agosto de 2001;164(3):372-7.

200. Coultas DB, Mapel DW. Undiagnosed airflow obstruction: prevalence and implications. *Curr Opin Pulm Med*. marzo de 2003;9(2):96-103.

201. Tzanakis N, Anagnostopoulou U, Filaditaki V, Christaki P, Siafakas N, COPD group of the Hellenic Thoracic Society. Prevalence of COPD in Greece. *Chest*. marzo de 2004;125(3):892-900.

202. Lundbäck B, Lindberg A, Lindström M, Rönmark E, Jonsson AC, Jönsson E, et al. Not 15 but 50% of smokers develop COPD?--Report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. *Respir Med*. febrero de 2003;97(2):115-22.

203. Shin C, Lee S, Abbott RD, Kim JH, Lee SY, In KH, et al. Respiratory symptoms and undiagnosed airflow obstruction in middle-aged adults: the Korean Health and Genome Study. *Chest*. octubre de 2004;126(4):1234-40.

204. Lindberg A, Bjerg-Bäcklund A, Rönmark E, Larsson L-G, Lundbäck B. Prevalence and underdiagnosis of COPD by disease severity and the attributable fraction of smoking. *Respir Med*. 1 de febrero de 2006;100(2):264-72.

205. Tinkelman DG, Price DB, Nordyke RJ, Halbert RJ. COPD screening efforts in primary care: what is the yield? *Prim Care Respir J*. 10 de febrero de 2007;16(1):41-8.

206. Sandelowsky H, Ställberg B, Nager A, Hasselström J. The prevalence of undiagnosed chronic obstructive pulmonary disease in a primary care population with respiratory tract infections - a case finding study. *BMC Fam Pract*. 2011;12:122.

207. Renwick DS, Connolly MJ. Prevalence and treatment of chronic airways obstruction in adults over the age of 45. *Thorax*. febrero de 1996;51(2):164-8.

208. Bednarek M, Maciejewski J, Wozniak M, Kuca P, Zielinski J. Prevalence, severity and underdiagnosis of COPD in the primary care setting. *Thorax*. 5 de enero de 2008;63(5):402-7.

209. Daldoul H, Denguezli M, Jithoo A, Gnatiuc L, Buist S, Burney P, et al. Prevalence of COPD and Tobacco Smoking in Tunisia — Results from the BOLD Study. *Int J Environ Res Public Health*. 17 de diciembre de 2013;10(12):7257-71.

210. Sobradillo Peña VS, Miravitlles M, Gabriel R, Jiménez-Ruiz CA,

- Villasante C, Masa JF, et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of copd*: Results of the iberpoc multicentre epidemiological study. *Chest*. 1 de octubre de 2000;118(4):981-9.
211. Miravittles M, Andreu I, Romero Y, Sitjar S, Altés A, Anton E. Difficulties in differential diagnosis of COPD and asthma in primary care. *Br J Gen Pr*. 1 de febrero de 2012;62(595):e68-75.
212. The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2009 update). 2009.
213. Kornmann O, Beeh KM, Beier J, Geis UP, Ksoll M, Buhl R, et al. Newly diagnosed chronic obstructive pulmonary disease. Clinical features and distribution of the novel stages of the Global Initiative for Obstructive Lung Disease. *Respir Int Rev Thorac Dis*. febrero de 2003;70(1):67-75.
214. Mahler DA, Faryniarz K, Tomlinson D, Colice GL, Robins AG, Olmstead EM, et al. Impact of dyspnea and physiologic function on general health status in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. agosto de 1992;102(2):395-401.
215. Hajiro T, Nishimura K, Tsukino M, Ikeda A, Oga T, Izumi T. A comparison of the level of dyspnea vs disease severity in indicating the health-related quality of life of patients with COPD. *Chest*. diciembre de 1999;116(6):1632-7.
216. Hajiro T, Nishimura K, Tsukino M, Ikeda A, Oga T. Stages of disease severity and factors that affect the health status of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. septiembre de 2000;94(9):841-6.
217. Schlecht NF, Schwartzman K, Bourbeau J. Dyspnea as clinical indicator in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chron Respir Dis*. 2005;2(4):183-91.
218. Tsiligianni IG, Molen T van der, Moraitaki D, Lopez I, Kocks JW, Karagiannis K, et al. Assessing health status in COPD. A head-to-head comparison between the COPD assessment test (CAT) and the clinical COPD questionnaire (CCQ). *BMC Pulm Med*. 20 de mayo de 2012;12(1):20.
219. Budhiraja R, Siddiqi TA, Quan SF. Sleep disorders in chronic obstructive pulmonary disease: etiology, impact, and management. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. 15 de marzo de 2015;11(3):259-70.
220. Frostad A, Søyseth V, Andersen A, Gulsvik A. Respiratory symptoms as predictors of all-cause mortality in an urban

- community: a 30-year follow-up. *J Intern Med.* mayo de 2006;259(5):520-9.
221. Frostad A, Soyseth V, Haldorsen T, Andersen A, Gulsvik A. Respiratory symptoms and 30 year mortality from obstructive lung disease and pneumonia. *Thorax.* noviembre de 2006;61(11):951-6.
222. Mannino DM, Doherty DE, Sonia Buist A. Global Initiative on Obstructive Lung Disease (GOLD) classification of lung disease and mortality: findings from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Respir Med.* enero de 2006;100(1):115-22.
223. Barnett M. Chronic obstructive pulmonary disease: a phenomenological study of patients' experiences. *J Clin Nurs.* agosto de 2005;14(7):805-12.
224. Partridge MR, Karlsson N, Small IR. Patient insight into the impact of chronic obstructive pulmonary disease in the morning: an internet survey. *Curr Med Res Opin.* agosto de 2009;25(8):2043-8.
225. Kessler R, Partridge MR, Miravittles M, Cazzola M, Vogelmeier C, Leynaud D, et al. Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross-sectional study. *Eur Respir J.* febrero de 2011;37(2):264-72.
226. Espinosa de los Monteros MJ, Peña C, Soto Hurtado EJ, Jareño J, Miravittles M. Variability of respiratory symptoms in severe COPD. *Arch Bronconeumol.* enero de 2012;48(1):3-7.
227. Kuyucu T. A cross-sectional observational study to investigate daily symptom variability, effects of symptom on morning activities and therapeutic expectations of patients and physicians in COPD-SUNRISE study. *Tuberk Ve Toraks.* diciembre de 2011;59(4):328-39.
228. Witek TJ, Mahler DA. Minimal important difference of the transition dyspnoea index in a multinational clinical trial. *Eur Respir J.* febrero de 2003;21(2):267-72.
229. Miravittles M, Ferrer J, Baró E, Lleonart M, Galera J. Differences between physician and patient in the perception of symptoms and their severity in COPD. *Respir Med.* diciembre de 2013;107(12):1977-85.
230. Braidó F, Baiardini I, Balestracci S, Menoni S, Balbi F, Ferraioli G, et al. Chronic obstructive pulmonary disease patient well-being and its relationship with clinical and patient-reported outcomes: a real-life observational study. *Respir Int Rev Thorac Dis.* 2011;82(4):335-40.
231. Liang L, Lin Y, Yang T, Zhang H, Li J, Wang C. Determinants of health-related quality of life worsening in patients with chronic obstructive pulmonary disease at one year. *Chin Med J (Engl).*

2014;127(1):4-10.

232. Villar Balboa I, Carrillo Muñoz R, Regí Bosque M, Marzo Castillejo M, Arcusa Villacampa N, Segundo Yagüe M. [Factors associated with the quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Atencion Primaria Soc Esp Med Fam Comunitaria*. abril de 2014;46(4):179-87.

233. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. julio de 1999;54(7):581-6.

234. Jones PW, Adamek L, Nadeau G, Banik N. Comparisons of health status scores with MRC grades in COPD: implications for the GOLD 2011 classification. *Eur Respir J*. 9 de enero de 2013;42(3):647-54.

235. de Torres JP, Marin JM, Martinez-Gonzalez C, de Lucas-Ramos P, Mir-Viladrich I, Cosio B, et al. Clinical application of the COPD assessment test: longitudinal data from the COPD History Assessment in Spain (CHAIN) cohort. *Chest*. julio de 2014;146(1):111-22.

236. Funk G-C, Kirchheiner K, Burghuber OC, Hartl S. BODE index versus GOLD classification for explaining anxious and depressive symptoms in patients with COPD - a cross-sectional study. *Respir Res*. 2009;10:1.

237. Postolache P, Costin M, Dumbravă E-L, Cojocaru D-C. Anxiety and depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease: an open agenda for research. *Rev Medico-Chir Soc Medici Şi Nat Din Iaşi*. marzo de 2014;118(1):39-44.

238. Al-Gamal E, Yorke J. Perceived breathlessness and psychological distress among patients with chronic obstructive pulmonary disease and their spouses. *Nurs Health Sci*. marzo de 2014;16(1):103-11.

239. Müllerová H, Lu C, Li H, Tabberer M. Prevalence and burden of breathlessness in patients with chronic obstructive pulmonary disease managed in primary care. *PloS One*. 2014;9(1):e85540.

240. Pływaczewski R, Maciejewski J, Bednarek M, Zieliński J, Górecka D, Śliwiński P. Causes of deaths in COPD patients in primary care setting--a 6-year follow-up. *Pneumonol Alergol Pol*. 2015;83(3):193-202.

241. Polley L, Yaman N, Heaney L, Cardwell C, Murtagh E, Ramsey J, et al. Impact of cough across different chronic respiratory diseases: comparison of two cough-specific health-related quality of life

- questionnaires. *Chest*. agosto de 2008;134(2):295-302.
242. American Thoracic Society. Chronic bronchitis, asthma and pulmonary emphysema: a statement by the Committee on Diagnostic Standards for Nontuberculous Respiratory Diseases. *Am Rev Respir Dis*. 1962;85:762-8.
243. Hill AT, Bayley D, Stockley RA. The interrelationship of sputum inflammatory markers in patients with chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med*. septiembre de 1999;160(3):893-8.
244. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest*. junio de 2000;117(6):1638-45.
245. Sherman CB, Xu X, Speizer FE, Ferris BG, Weiss ST, Dockery DW. Longitudinal lung function decline in subjects with respiratory symptoms. *Am Rev Respir Dis*. octubre de 1992;146(4):855-9.
246. Vestbo J, Prescott E, Lange P. Association of chronic mucus hypersecretion with FEV1 decline and chronic obstructive pulmonary disease morbidity. Copenhagen City Heart Study Group. *Am J Respir Crit Care Med*. mayo de 1996;153(5):1530-5.
247. Miravittles M. Cough and sputum production as risk factors for poor outcomes in patients with COPD. *Respir Med*. agosto de 2011;105(8):1118-28.
248. Lange P, Nyboe J, Appleyard M, Jensen G, Schnohr P. Relation of ventilatory impairment and of chronic mucus hypersecretion to mortality from obstructive lung disease and from all causes. *Thorax*. agosto de 1990;45(8):579-85.
249. Prescott E, Lange P, Vestbo J. Chronic mucus hypersecretion in COPD and death from pulmonary infection. *Eur Respir J*. agosto de 1995;8(8):1333-8.
250. Meek PM, Petersen H, Washko GR, Diaz AA, Kim V, Sood A, et al. Chronic Bronchitis Is Associated With Worse Symptoms and Quality of Life Than Chronic Airflow Obstruction. *CHEST J*. 1 de agosto de 2015;148(2):408-16.
251. Nonato NL, Nascimento OA, Padilla RP, de Oca MM, Tálamo C, Valdivia G, et al. Occurrence of respiratory symptoms in persons with restrictive ventilatory impairment compared with persons with chronic obstructive pulmonary disease: The PLATINO study. *Chron Respir Dis*. agosto de 2015;12(3):264-73.
252. Nielsen M, Barnes CB, Ulrik CS. Clinical characteristics of the asthma-COPD overlap syndrome--a systematic review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:1443-54.
253. Wilson R, Anzueto A, Miravittles M, Arvis P, Haverstock D,

- Trajanovic M, et al. Prognostic factors for clinical failure of exacerbations in elderly outpatients with moderate-to-severe COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:985-93.
254. Saglam M, Vardar-Yagli N, Savci S, Inal-Ince D, Calik-Kutukcu E, Arikan H, et al. Functional capacity, physical activity, and quality of life in hypoxemic patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:423-8.
255. Vestbo J, Prescott E, Almdal T, Dahl M, Nordestgaard BG, Andersen T, et al. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: findings from the Copenhagen City Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 de enero de 2006;173(1):79-83.
256. Budweiser S, Meyer K, Jörres RA, Heinemann F, Wild PJ, Pfeifer M. Nutritional depletion and its relationship to respiratory impairment in patients with chronic respiratory failure due to COPD or restrictive thoracic diseases. *Eur J Clin Nutr*. 2008;62(3):436-43.
257. Vermeeren M a. P, Creutzberg EC, Schols AMWJ, Postma DS, Pieters WR, Roldaan AC, et al. Prevalence of nutritional depletion in a large out-patient population of patients with COPD. *Respir Med*. agosto de 2006;100(8):1349-55.
258. Schols AMWJ, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CA, Wouters EF. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr*. julio de 2005;82(1):53-9.
259. von Haehling S, Anker SD. Prevalence, incidence and clinical impact of cachexia: facts and numbers-update 2014. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. diciembre de 2014;5(4):261-3.
260. Yoshida T, Delafontaine P. Mechanisms of Cachexia in Chronic Disease States. *Am J Med Sci*. 16 de junio de 2015;
261. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest*. mayo de 2002;121(5):1434-40.
262. Nishimura K, Oga T, Tsukino M, Hajiro T, Ikeda A, Jones PW. Reanalysis of the Japanese experience using the combined COPD assessment of the 2011 GOLD classification. *Respir Investig*. marzo de 2014;52(2):129-35.
263. Casanova C, Marin JM, Martinez-Gonzalez C, de Lucas-Ramos P, Mir-Viladrich I, Cosio B, et al. Differential Effect of Modified Medical Research Council Dyspnea, COPD Assessment Test, and Clinical COPD Questionnaire for Symptoms Evaluation Within the New GOLD Staging and Mortality in COPD. *Chest*. 1 de julio de 2015;148(1):159-68.

264. Jones P, Lareau S, Mahler DA. Measuring the effects of COPD on the patient. *Respir Med.* diciembre de 2005;99 Suppl B:S11-8.
265. Roberts CM, Franklin J, O'Neill A, Roberts RP, Ide J, Hanley ML, et al. Screening patients in general practice with COPD for long-term domiciliary oxygen requirement using pulse oximetry. *Respir Med.* noviembre de 1998;92(11):1265-8.
266. Gryay MS, Ceylan E, Gnay T, Karaduman S, Bengi F, Parlak I, et al. Can spirometry, pulse oximetry and dyspnea scoring reflect respiratory failure in patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation? *Med Princ Pract Int J Kuwait Univ Health Sci Cent.* 2007;16(5):378-83.
267. Khialani B, Sivakumaran P, Keijzers G, Sriram KB. Emergency department management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and factors associated with hospitalization. *J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci.* abril de 2014;19(4):297-303.
268. García-Sanz MT, Pol-Balado C, Abells C, Cnive-Gómez JC, Antón-Sanmartin D, González-Barcala FJ. Factors associated with hospital admission in patients reaching the emergency department with COPD exacerbation. *Multidiscip Respir Med.* 2012;7(1):6.
269. Ardestani ME, Abbaszadeh M. The association between forced expiratory volume in one second (FEV1) and pulse oximetric measurements of arterial oxygen saturation (SpO2) in the patients with COPD: A preliminary study. *J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci.* marzo de 2014;19(3):257-61.
270. Price DB, Tinkelman DG, Halbert RJ, Nordyke RJ, Isonaka S, Nonikov D, et al. Symptom-based questionnaire for identifying COPD in smokers. *Respir Int Rev Thorac Dis.* 2006;73(3):285-95.
271. van Schayck CP, Halbert RJ, Nordyke RJ, Isonaka S, Maroni J, Nonikov D. Comparison of existing symptom-based questionnaires for identifying COPD in the general practice setting. *Respirol Carlton Vic.* junio de 2005;10(3):323-33.
272. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J.* 11 de enero de 2005;26(5):948-68.
273. Pérez-Padilla R, Hallal PC, Vázquez-García JC, Muio A, Mquez M, López MV, et al. Impact of bronchodilator use on the prevalence of COPD in population-based samples. *COPD.* junio de 2007;4(2):113-20.
274. Chen C-Z, Ou C-Y, Wang W-L, Lee C-H, Lin C-C, Chang H-Y, et al. Using post-bronchodilator FEV₁ is better than pre-bronchodilator

- FEV₁ in evaluation of COPD severity. *COPD*. junio de 2012;9(3):276-80.
275. Vollmer WM, Gíslason Þ, Burney P, Enright PL, Gulsvik A, Kocabas A, et al. Comparison of spirometry criteria for the diagnosis of COPD: results from the BOLD study. *Eur Respir J*. 9 de enero de 2009;34(3):588-97.
276. Dewan NA, Rafique S, Kanwar B, Satpathy H, Ryschon K, Tillotson GS, et al. Acute exacerbation of COPD: factors associated with poor treatment outcome. *Chest*. marzo de 2000;117(3):662-71.
277. Celli BR, Halbert RJ, Isonaka S, Schau B. Population impact of different definitions of airway obstruction. *Eur Respir J*. 8 de enero de 2003;22(2):268-73.
278. Menezes A, Macedo SC, Gigante DP, da Costa JD, Olinto MT, Fiss E, et al. Prevalence and risk factors for chronic obstructive pulmonary disease according to symptoms and spirometry. *COPD*. 2004;1(2):173-9.
279. Nathell L, Nathell M, Malmberg P, Larsson K. COPD diagnosis related to different guidelines and spirometry techniques. *Respir Res*. 2007;8(1):89.
280. Hardie JA, Buist AS, Vollmer WM, Ellingsen I, Bakke PS, Mørkve O. Risk of over-diagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. *Eur Respir J*. noviembre de 2002;20(5):1117-22.
281. Cerveri I, Corsico AG, Accordini S, Niniano R, Ansaldo E, Antó JM, et al. Underestimation of airflow obstruction among young adults using FEV₁/FVC <70% as a fixed cut-off: a longitudinal evaluation of clinical and functional outcomes. *Thorax*. diciembre de 2008;63(12):1040-5.
282. Izquierdo JL, de Lucas P, Rodríguez JM, Rodríguez JP, Pons S. Características clínicas de dos poblaciones diagnosticadas de enfermedad pulmonar obstructiva crónica por criterios espirométricos GOLD o por el límite inferior de la normalidad. *Rev Patol Respir*. 1 de octubre de 2010;13(04):159-64.
283. Mohamed Hoesein FAA, Zanen P, Lammers J-WJ. Lower limit of normal or FEV₁/FVC < 0.70 in diagnosing COPD: an evidence-based review. *Respir Med*. junio de 2011;105(6):907-15.
284. García-Río F, Soriano JB, Miravittles M, Muñoz L, Duran-Tauleria E, Sánchez G, et al. Overdiagnosing subjects with copd using the 0.7 fixed ratio: Correlation with a poor health-related quality of life. *Chest*. 1 de mayo de 2011;139(5):1072-80.
285. Ferrer M, Alonso J, Morera J, Marrades RM, Khalaf A, Aguar MC, et al. Chronic obstructive pulmonary disease stage and health-related

- quality of life. The Quality of Life of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 15 de diciembre de 1997;127(12):1072-9.
286. Ståhl E, Lindberg A, Jansson S-A, Rönmark E, Svensson K, Andersson F, et al. Health-related quality of life is related to COPD disease severity. *Health Qual Life Outcomes.* 2005;3:56.
287. Antonelli-Incalzi R, Imperiale C, Bellia V, Catalano F, Scichilone N, Pistelli R, et al. Do GOLD stages of COPD severity really correspond to differences in health status? *Eur Respir J.* septiembre de 2003;22(3):444-9.
288. Agrawal SR, Joshi R, Jain A. Correlation of severity of chronic obstructive pulmonary disease with health-related quality of life and six-minute walk test in a rural hospital of central India. *Lung India Off Organ Indian Chest Soc.* junio de 2015;32(3):233-40.
289. Johannessen A, Nilsen RM, Storebø M, Gulsvik A, Eagan T, Bakke P. Comparison of 2011 and 2007 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease guidelines for predicting mortality and hospitalization. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 de julio de 2013;188(1):51-9.
290. Mattila T, Vasankari T, Kanervisto M, Laitinen T, Impivaara O, Rissanen H, et al. Association between all-cause and cause-specific mortality and the GOLD stages 1-4: A 30-year follow-up among Finnish adults. *Respir Med.* agosto de 2015;109(8):1012-8.
291. Güder G, Brenner S, Angermann CE, Ertl G, Held M, Sachs AP, et al. GOLD or lower limit of normal definition? a comparison with expert-based diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in a prospective cohort-study. *Respir Res.* 2012;13(1):13.
292. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Coates A, Crapo R, et al. Estandarización de la espirometría. *Arch Prev Riesgos Laborales.* 2006;9(4):172-92.
293. Roca J, Sanchis J, Agusti-Vidal A, Segarra F, Navajas D, Rodriguez-Roisin R, et al. Spirometric reference values from a Mediterranean population. *Bull Eur Physiopathol Respir.* junio de 1986;22(3):217-24.
294. García-Río F, Calle M, Burgos F, Casan P, del Campo F, Galdiz JB, et al. Espirometría. *Arch Bronconeumol.* septiembre de 2013;49(9):388-401.
295. Miller MR, Crapo R, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, et al. General considerations for lung function testing. *Eur Respir J.* 7 de enero de 2005;26(1):153-61.
296. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R,

- Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 8 de enero de 2005;26(2):319-38.
297. Pérez-Padilla R, Vázquez-García JC, Márquez MN, Menezes AMB. Spirometry Quality-Control Strategies in a Multinational Study of the Prevalence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respir Care.* 8 de enero de 2008;53(8):1019-26.
298. NHANES 2007 - 2008: Spirometry - 1st Test & 2nd Test Bronchodilator Studies Data Documentation, Codebook, and Frequencies [Internet]. 2011 [citado 16 de septiembre de 2015]. Recuperado a partir de: http://www.cdc.gov/nchs/nhanes/nhanes2007-2008/SPX_E.htm
299. Thompson PD, Buchner D, Piña IL, Balady GJ, Williams MA, Marcus BH, et al. Exercise and Physical Activity in the Prevention and Treatment of Atherosclerotic Cardiovascular Disease A Statement From the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation.* 24 de junio de 2003;107(24):3109-16.
300. Lee I-M, Shiroma EJ, Lobelo F, Puska P, Blair SN, Katzmarzyk PT. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *The Lancet.* 21 de julio de 2012;380(9838):219-29.
301. WHO | Global health risks [Internet]. WHO. 2009 [citado 12 de agosto de 2015]. Recuperado a partir de: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/global_health_risks/en/
302. Pitta F, Troosters T, Spruit MA, Probst VS, Decramer M, Gosselink R. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 de mayo de 2005;171(9):972-7.
303. Kanervisto M, Saarelainen S, Vasankari T, Jousilahti P, Heistaro S, Heliövaara M, et al. COPD, chronic bronchitis and capacity for day-to-day activities: negative impact of illness on the health-related quality of life. *Chron Respir Dis.* 2010;7(4):207-15.
304. Bossenbroek L, de Greef MHG, Wempe JB, Krijnen WP, Ten Hacken NHT. Daily physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *COPD.* agosto de 2011;8(4):306-19.
305. Arne M, Janson C, Janson S, Boman G, Lindqvist U, Berne C, et al. Physical activity and quality of life in subjects with chronic disease: Chronic obstructive pulmonary disease compared with

- rheumatoid arthritis and diabetes mellitus. *Scand J Prim Health Care*. 2009;27(3):141-7.
306. Watz H, Waschki B, Meyer T, Magnussen H. Physical activity in patients with COPD. *Eur Respir J*. febrero de 2009;33(2):262-72.
307. Cooper CB. Airflow obstruction and exercise. *Respir Med*. marzo de 2009;103(3):325-34.
308. Vorrink SN, Kort HS, Troosters T, Lammers J-WJ. Level of daily physical activity in individuals with COPD compared with healthy controls. *Respir Res*. 22 de marzo de 2011;12(1):33.
309. Reardon JZ, Lareau SC, ZuWallack R. Functional status and quality of life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med*. octubre de 2006;119(10 Suppl 1):32-7.
310. Gimeno-Santos E, Frei A, Steurer-Stey C, Batlle J de, Rabinovich RA, Raste Y, et al. Determinants and outcomes of physical activity in patients with COPD: a systematic review. *Thorax*. 20 de febrero de 2014;thoraxjnl - 2013-204763.
311. Cote CG, Pinto-Plata V, Kasprzyk K, Dordelly LJ, Celli BR. The 6-min walk distance, peak oxygen uptake, and mortality in COPD. *Chest*. diciembre de 2007;132(6):1778-85.
312. Özgür ES, Nayci SA, Özge C, Taşdelen B. An integrated index combined by dynamic hyperinflation and exercise capacity in the prediction of morbidity and mortality in COPD. *Respir Care*. septiembre de 2012;57(9):1452-9.
313. Waschki B, Kirsten A, Holz O, Müller K-C, Meyer T, Watz H, et al. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. *Chest*. agosto de 2011;140(2):331-42.
314. Pedersen BK, Saltin B. Evidence for prescribing exercise as therapy in chronic disease. *Scand J Med Sci Sports*. febrero de 2006;16 Suppl 1:3-63.
315. Kujala UM. Evidence on the effects of exercise therapy in the treatment of chronic disease. *Br J Sports Med*. 8 de enero de 2009;43(8):550-5.
316. Esteban C, Quintana JM, Aburto M, Moraza J, Egurrola M, Pérez-Izquierdo J, et al. Impact of changes in physical activity on health-related quality of life among patients with COPD. *Eur Respir J*. 8 de enero de 2010;36(2):292-300.
317. Bohannon RW. Number of pedometer-assessed steps taken per day by adults: a descriptive meta-analysis. *Phys Ther*. diciembre de 2007;87(12):1642-50.
318. Andersson M, Stridsman C, Rönmark E, Lindberg A, Emtner M.

- Physical activity and fatigue in chronic obstructive pulmonary disease - A population based study. *Respir Med.* agosto de 2015;109(8):1048-57.
319. Bauman AE, Reis RS, Sallis JF, Wells JC, Loos RJ, Martin BW. Correlates of physical activity: why are some people physically active and others not? *The Lancet.* 21 de julio de 2012;380(9838):258-71.
320. Tucker P, Gilliland J. The effect of season and weather on physical activity: A systematic review. *Public Health.* 1 de diciembre de 2007;121(12):909-22.
321. Hartman JE. Physical activity in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2013.
322. WHO | Global Reference List of 100 Core Health Indicators, 2015 [Internet]. WHO. [citado 12 de agosto de 2015]. Recuperado a partir de: <http://www.who.int/healthinfo/indicators/2015/en/>
323. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee I-M, et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc.* julio de 2011;43(7):1334-59.
324. Pitta F, Troosters T, Probst VS, Spruit MA, Decramer M, Gosselink R. Quantifying physical activity in daily life with questionnaires and motion sensors in COPD. *Eur Respir J.* 5 de enero de 2006;27(5):1040-55.
325. Steele BG, Holt L, Belza B, Ferris S, Lakshminaryan S, Buchner DM. Quantitating physical activity in copd using a triaxial accelerometer*. *Chest.* 1 de mayo de 2000;117(5):1359-67.
326. Mantoani LC, Hernandez NA, Guimarães MM, Vitorasso RL, Probst VS, Pitta F. Does the BODE index reflect the level of physical activity in daily life in patients with COPD? *Braz J Phys Ther.* abril de 2011;15(2):131-7.
327. Pitta F, Takaki MY, Oliveira NH de, Sant'Anna TJP, Fontana AD, Kovelis D, et al. Relationship between pulmonary function and physical activity in daily life in patients with COPD. *Respir Med.* 1 de agosto de 2008;102(8):1203-7.
328. Troosters T, Sciurba F, Battaglia S, Langer D, Valluri SR, Martino L, et al. Physical inactivity in patients with COPD, a controlled multi-center pilot-study. *Respir Med.* julio de 2010;104(7):1005-11.
329. Watz H, Waschki B, Boehme C, Claussen M, Meyer T, Magnussen H. Extrapulmonary Effects of Chronic Obstructive Pulmonary Disease on Physical Activity. *Am J Respir Crit Care Med.* 1

de abril de 2008;177(7):743-51.

330. IPAQ scoring protocol - International Physical Activity Questionnaire [Internet]. [citado 3 de septiembre de 2015]. Recuperado a partir de:

<https://sites.google.com/site/theipaq/scoring-protocol>

331. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc.* agosto de 2003;35(8):1381-95.

332. Saglam M, Arikan H, Savci S, Calik-Kutukcu E, Vardar-Yagli N, Coplu L, et al. Functional capacity, physical activity, and quality of life in hypoxemic patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 26 de febrero de 2015;Volume 10(1):423-8.

333. Curtis JR, Patrick DL. The assessment of health status among patients with COPD. *Eur Respir J Suppl.* junio de 2003;41:36s - 45s.

334. Curtis JR, Martin DP, Martin TR. Patient-assessed health outcomes in chronic lung disease: what are they, how do they help us, and where do we go from here? *Am J Respir Crit Care Med.* octubre de 1997;156(4 Pt 1):1032-9.

335. Janson C, Marks G, Buist S, Gnatiuc L, Gislason T, McBurnie MA, et al. The impact of COPD on health status: findings from the BOLD study. *Eur Respir J.* 12 de enero de 2013;42(6):1472-83.

336. Rodríguez-González Moro JM, Izquierdo JL, Antón E, de Lucas P, Martín A, MUVICE Study Group. Health-related quality of life in outpatient women with COPD in daily practice: the MUVICE Spanish study. *Respir Med.* septiembre de 2009;103(9):1303-12.

337. Ries AL. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on quality of life: the role of dyspnea. *Am J Med.* octubre de 2006;119(10 Suppl 1):12-20.

338. Blinderman CD, Homel P, Billings JA, Tennstedt S, Portenoy RK. Symptom distress and quality of life in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease. *J Pain Symptom Manage.* julio de 2009;38(1):115-23.

339. de Vries M, Ouwendijk R, Kessels AG, de Haan MW, Flobbe K, Hunink MGM, et al. Comparison of generic and disease-specific questionnaires for the assessment of quality of life in patients with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg.* febrero de 2005;41(2):261-8.

340. Marra CA, Woolcott JC, Kopec JA, Shojania K, Offer R, Brazier JE, et al. A comparison of generic, indirect utility measures (the

- HUI2, HUI3, SF-6D, and the EQ-5D) and disease-specific instruments (the RAQoL and the HAQ) in rheumatoid arthritis. *Soc Sci Med* 1982. abril de 2005;60(7):1571-82.
341. Krahn M, Bremner KE, Tomlinson G, Ritvo P, Irvine J, Naglie G. Responsiveness of disease-specific and generic utility instruments in prostate cancer patients. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil.* abril de 2007;16(3):509-22.
342. Guidon M, McGee H. Exercise-based interventions and health-related quality of life in intermittent claudication: a 20-year (1989-2008) review. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil Off J Eur Soc Cardiol Work Groups Epidemiol Prev Card Rehabil Exerc Physiol.* abril de 2010;17(2):140-54.
343. Harper R, Brazier JE, Waterhouse JC, Walters SJ, Jones NM, Howard P. Comparison of outcome measures for patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in an outpatient setting. *Thorax.* octubre de 1997;52(10):879-87.
344. Alonso J, Ferrer M. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica y salud percibida. *Med Clínica.* 7 de noviembre de 1998;111(15):580-2.
345. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis.* junio de 1992;145(6):1321-7.
346. Malý M, Vondra V. Generic versus disease-specific instruments in quality-of-life assessment of chronic obstructive pulmonary disease. *Methods Inf Med.* 2006;45(2):211-5.
347. Assari S, Lankarani MM, Montazeri A, Soroush MR, Mousavi B. Are generic and disease-specific health related quality of life correlated? The case of chronic lung disease due to sulfur mustard. *J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci.* 2009;14(5):285-90.
348. Brazier J, Usherwood T, Harper R, Thomas K. Deriving a preference-based single index from the UK SF-36 Health Survey. *J Clin Epidemiol.* noviembre de 1998;51(11):1115-28.
349. Chen J, Wong CKH, McGhee SM, Pang PKP, Yu W-C. A comparison between the EQ-5D and the SF-6D in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *PloS One.* 2014;9(11):e112389.
350. Mahler DA, Mackowiak JI. Evaluation of the short-form 36-item questionnaire to measure health-related quality of life in patients with COPD. *Chest.* junio de 1995;107(6):1585-9.
351. Keller SD, Bayliss MS, Ware JE, Hsu MA, Damiano AM, Goss TF. Comparison of responses to SF-36 Health Survey questions with one-

week and four-week recall periods. *Health Serv Res.* agosto de 1997;32(3):367-84.

352. Sato S, Nishimura K, Tsukino M, Oga T, Hajiro T, Ikeda A, et al. Possible maximal change in the SF-36 of outpatients with chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *J Asthma Off J Assoc Care Asthma.* 2004;41(3):355-65.

353. Viramontes JL, O'Brien B. Relationship between symptoms and health-related quality of life in chronic lung disease. *J Gen Intern Med.* enero de 1994;9(1):46-8.

354. Alonso J, Prieto L, Ferrer M, Vilagut G, Broquetas JM, Roca J, et al. Testing the measurement properties of the Spanish version of the SF-36 Health Survey among male patients with chronic obstructive pulmonary disease. Quality of Life in COPD Study Group. *J Clin Epidemiol.* noviembre de 1998;51(11):1087-94.

355. Katsura H, Yamada K, Wakabayashi R, Kida K. Gender-associated differences in dyspnoea and health-related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirol Carlton Vic.* mayo de 2007;12(3):427-32.

356. van der Molen T, Willemse BWM, Schokker S, ten Hacken NHT, Postma DS, Juniper EF. Development, validity and responsiveness of the Clinical COPD Questionnaire. *Health Qual Life Outcomes.* 2003;1:13.

357. Reda AA, Kotz D, Kocks JWH, Wesseling G, van Schayck CP. Reliability and validity of the clinical COPD questionnaire and chronic respiratory questionnaire. *Respir Med.* noviembre de 2010;104(11):1675-82.

358. Jones PW. COPD Assessment Test –Rationale, Development, Validation and Performance. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis.* 1 de abril de 2013;10(2):269-71.

359. Pickard AS, Wilke C, Jung E, Patel S, Stavem K, Lee TA. Use of a preference-based measure of health (EQ-5D) in COPD and asthma. *Respir Med.* abril de 2008;102(4):519-36.

360. Brooks R, Rabin R, Charro F. The Measurement and Valuation of Health Status Using EQ-5D: A European Perspective [Internet]. Dordrecht: Kluwer de 2015]. Recuperado a partir de:

<http://www.springer.com/us/book/9781402012143>

361. Pickard AS, Yang Y, Lee TA. Comparison of health-related quality of life measures in chronic obstructive pulmonary disease. *Health Qual Life Outcomes.* 18 de abril de 2011;9:26.

362. Ware J, Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health

Academ ic Pu

Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care*. marzo de 1996;34(3):220-33.

363. Vilagut G, Ferrer M, Rajmil L, Rebollo P, Permanyer-Miralda G, Quintana JM, et al. El Cuestionario de Salud SF-36 español: una década de experiencia y nuevos desarrollos. *Gac Sanit*. abril de 2005;19(2):135-50.

364. Menn P, Weber N, Holle R. Health-related quality of life in patients with severe COPD hospitalized for exacerbations - comparing EQ-5D, SF-12 and SGRQ. *Health Qual Life Outcomes*. 2010;8:39.

365. Jansson S-A, Andersson F, Borg S, Ericsson Å, Jönsson E, Lundbäck B. Costs of COPD in Sweden According to Disease Severity. *CHEST J*. 1 de diciembre de 2002;122(6):1994-2002.

366. Rennard S, Decramer M, Calverley PMA, Pride NB, Soriano JB, Vermeire PA, et al. Impact of COPD in North America and Europe in 2000: subjects' perspective of Confronting COPD International Survey. *Eur Respir J*. 10 de enero de 2002;20(4):799-805.

367. de Miguel Díez J, Izquierdo Alonso JL, Molina París J, Rodríguez González-Moro JM, de Lucas Ramos P, Gaspar Alonso-Vega G. Fiabilidad del diagnóstico de la EPOC en atención primaria y neumología en España. Factores predictivos. *Arch Bronconeumol*. 1 de mayo de 2003;39(05):203-8.

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

369. Alonso J, Prieto L, Antó JM. La versión española del SF-36 Health Survey (Cuestionario de Salud SF-36): Un instrumento para la medida de los resultados clínicos. *Med Clínica*. 27 de mayo de 1995;104(20):771-6.

370. López-García E, Banegas JR, Graciani Pérez-Regadera A, Luis Gutiérrez-Fisac J, Alonso J, Rodríguez-Artalejo F. Valores de referencia de la versión española del Cuestionario de Salud SF-36 en población adulta de más de 60 años. *Med Clínica*. 26 de abril de 2003;120(15):568-73.

371. Ware JE Jr, Kosinski M, Bayliss MS, McHorney CA, Rogers WH, Raczek A. Comparison of Methods for the Scoring and Statistical Analysis of SF-36 Health Profile and Summary Measures: Summary of Results from the Medical Outcomes Study. *Med Care*. 1 de abril de 1995;33(4):AS264-79.

372. Vilagut G, María Valderas J, Ferrer M, Garin O, López-García E, Alonso J. Interpretación de los cuestionarios de salud SF-36 y SF-12

en España: componentes físico y mental. *Med Clínica*. mayo de 2008;130(19):726-35.

373. Instituto Nacional de Estadística. [Internet]. [citado 13 de septiembre de 2015]. Recuperado a partir de: <http://www.ine.es/>

374. Soriano JB, Miravittles M, García-Río F, Muñoz L, Sánchez G, Sobradillo V, et al. Spirometrically-defined restrictive ventilatory defect: population variability and individual determinants. *Prim Care Respir J*. 19 de marzo de 2012;21(2):187-93.

375. Cohen AK, Rai M, Rehkopf DH, Abrams B. Educational attainment and obesity: A systematic review. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes*. diciembre de 2013;14(12):989-1005.

376. Gutiérrez-Fisac JL, Guallar-Castillón P, León-Muñoz LM, Graciani A, Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F. Prevalence of general and abdominal obesity in the adult population of Spain, 2008-2010: the ENRICA study. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes*. abril de 2012;13(4):388-92.

377. Ruiz-Ramos M, Escolar-Pujolar A, Mayoral-Sánchez E, Corral-San Laureano F, Fernández-Fernández I. La diabetes mellitus en España: mortalidad, prevalencia, incidencia, costes económicos y desigualdades. *Gac Sanit*. marzo de 2006;20:15-24.

378. Soriano JB, Calle M, Montemayor T, Álvarez-Sala JL, Ruiz-Manzano J, Miravittles M. Conocimientos de la población general sobre la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y sus determinantes: situación actual y cambios recientes. *Arch Bronconeumol*. septiembre de 2012;48(9):308-15.

379. European Commission. «Attitudes of Europeans towards Tobacco and Electronic Cigarettes» [Internet]. Brussels; 2015 [citado 8 de agosto de 2015]. Report No.: 429. Recuperado a partir de: http://ec.europa.eu/public_opinion/archives/eb_special_439_420_en.htm#429

380. Ekberg-Aronsson M, Pehrsson K, Nilsson J-A, Nilsson PM, Löfdahl C-G. Mortality in GOLD stages of COPD and its dependence on symptoms of chronic bronchitis. *Respir Res*. 2005;6:98.

381. Kurth L, Hnizdo E. Change in prevalence of restrictive lung impairment in the U.S. population and associated risk factors: the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1988-1994 and 2007-2010. *Multidiscip Respir Med*. 2015;10(1):7.

382. Guerra S, Sherrill DL, Venker C, Ceccato CM, Halonen M, Martinez FD. Morbidity and mortality associated with the restrictive spirometric pattern: a longitudinal study. *Thorax*. junio de 2010;65(6):499-504.

383. Mannino DM, Holguin F, Pavlin BI, Ferdinands JM. Risk factors for prevalence of and mortality related to restriction on spirometry: findings from the First National Health and Nutrition Examination Survey and follow-up. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis.* junio de 2005;9(6):613-21.
384. Scarlata S, Pedone C, Fimognari FL, Bellia V, Forastiere F, Incalzi RA. Restrictive pulmonary dysfunction at spirometry and mortality in the elderly. *Respir Med.* septiembre de 2008;102(9):1349-54.
385. Mannino DM, McBurnie MA, Tan W, Kocabas A, Anto J, Vollmer WM, et al. Restricted spirometry in the Burden of Lung Disease Study. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis.* octubre de 2012;16(10):1405-11.
386. Washko GR, Hunninghake GM, Fernandez IE, Nishino M, Okajima Y, Yamashiro T, et al. Lung Volumes and Emphysema in Smokers with Interstitial Lung Abnormalities. *N Engl J Med.* 10 de marzo de 2011;364(10):897.
387. Marco Jordán L, Martín Berra JC, Corres Iñigo M, Luque Díez R, Zubillaga Garmendia G. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica en la población general. Estudio epidemiológico realizado en Guipúzcoa. *Arch Bronconeumol.* enero de 1998;34(1):23-7.
388. Sharifi H, Masjedi MR, Emami H, Ghanei M, Eslaminejad A, Radmand G, et al. Interim Report from Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD Study) in Tehran: Prevalence and Risk Factors of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Tanaffos.* 2014;13(3):6-13.
389. Wilson D, Adams R, Appleton S, Ruffin R. Difficulties identifying and targeting copd and population-attributable risk of smoking for copd*: A population study. *Chest.* 1 de octubre de 2005;128(4):2035-42.
390. Danielsson P, Ólafsdóttir IS, Benediktsdóttir B, Gíslason T, Janson C. The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Uppsala, Sweden--the Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) study: cross-sectional population-based study. *Clin Respir J.* abril de 2012;6(2):120-7.
391. Arslan Z, Ilgazlı A, Etiler N, Hamzaoğlu O. Prevalence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Kocaeli: An Industrialised City in Turkey. *Balk Med J.* diciembre de 2013;30(4):387-93.
392. Vanfleteren LEGW, Franssen FME, Wesseling G, Wouters EFM. The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Maastricht, the Netherlands. *Respir Med.* 1 de junio de 2012;106(6):871-4.

393. Waatevik M, Skorge TD, Omenaas E, Bakke PS, Gulsvik A, Johannessen A. Increased prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in a general population. *Respir Med*. 1 de julio de 2013;107(7):1037-45.
394. Sichletidis L, Tsiotsios I, Gavriilidis A, Chloros D, Kottakis I, Daskalopoulou E, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and rhinitis in northern Greece. *Respir Int Rev Thorac Dis*. junio de 2005;72(3):270-7.
395. Albers M, Schermer T, Heijdra Y, Molema J, Akkermans R, van Weel C. Predictive value of lung function below the normal range and respiratory symptoms for progression of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. marzo de 2008;63(3):201-7.
396. Forey BA, Thornton AJ, Lee PN. Systematic review with meta-analysis of the epidemiological evidence relating smoking to COPD, chronic bronchitis and emphysema. *BMC Pulm Med*. 14 de junio de 2011;11:36.
397. Celli BR, Halbert RJ, Nordyke RJ, Schau B. Airway obstruction in never smokers: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Med*. 1 de diciembre de 2005;118(12):1364-72.
398. Kim DS, Kim YS, Jung K-S, Chang JH, Lim C-M, Lee JH, et al. Prevalence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Korea. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 de octubre de 2005;172(7):842-7.
399. Lusuardi M, Blasi F, Terzano C, Cricelli C, Crispino N, Comarella L, et al. Standards of care and clinical predictors in patients hospitalised for a COPD exacerbation--the Italian SOS (Stratification Observational Study). *Monaldi Arch Chest Dis Arch Monaldi Mal Torace Fondazione Clin Lav IRCCS Ist Clin Tisiol E Mal Appar Respir Univ Napoli Secondo Ateneo*. diciembre de 2009;71(4):153-60.
400. Curkendall SM, DeLuise C, Jones JK, Lanes S, Stang MR, Goehring E, et al. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. *Ann Epidemiol*. enero de 2006;16(1):63-70.
401. Cavallès A, Brinchault-Rabin G, Dixmier A, Goupil F, Gut-Gobert C, Marchand-Adam S, et al. Comorbidities of COPD. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc*. diciembre de 2013;22(130):454-75.
402. Anechino C, Rossi E, Fanizza C, De Rosa M, Tognoni G, Romero M. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and pattern of comorbidities in a general population. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. diciembre de 2007;2(4):567-74.

403. de Lucas-Ramos P, Izquierdo-Alonso JL, Moro R-G, Miguel J, Bellón-Cano JM, Ancochea-Bermúdez J, et al. Asociación de factores de riesgo cardiovascular y EPOC. Resultados de un estudio epidemiológico (estudio ARCE). Arch Bronconeumol. 1 de mayo de 2008;44(05):233-8.
404. HajGhanbari B, Holsti L, Road JD, Darlene Reid W. Pain in people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Respir Med. 1 de julio de 2012;106(7):998-1005.
405. Mokhlesi B, Morris AL, Huang CF, Curcio AJ, Barrett TA, Kamp DW. Increased prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in patients with COPD. Chest. abril de 2001;119(4):1043-8.
406. Casanova C, Baudet JS, del Valle Velasco M, Martin JM, Aguirre-Jaime A, de Torres JP, et al. Increased gastro-oesophageal reflux disease in patients with severe COPD. Eur Respir J. junio de 2004;23(6):841-5.
407. Wang L, Guan Y, Li Y, Liu X, Zhang Y, Wang F, et al. Asociación entre enfermedades respiratorias crónicas y Helicobacter pylori: un metaanálisis. Arch Bronconeumol. 1 de junio de 2015;51(06):273-8.
408. Tinkelman DG, Price DB, Nordyke RJ, Halbert RJ, Isonaka S, Nonikov D, et al. Symptom-based questionnaire for differentiating COPD and asthma. Respir Int Rev Thorac Dis. 2006;73(3):296-305.
409. Straus SE, Richardson WS, Glasziou P, Haynes RB. Evidence-based medicine: How to practice and teach EBM. Edinburgh Churchill Livingstone [Internet]. 2005 [citado 30 de agosto de 2015]; Recuperado a partir de: http://works.bepress.com/paul_glasziou/25
410. Han MK, Steenrod AW, Bacci ED, Leidy NK, Mannino DM, Thomashow BM, et al. Identifying Patients with Undiagnosed COPD in Primary Care Settings: Insight from Screening Tools and Epidemiologic Studies. Chronic Obstr Pulm Dis Miami Fla. 2015;2(2):103-21.
411. Miravittles M, de la Roza C, Naberan K, Lamban M, Gobartt E, Martin A. Use of spirometry and patterns of prescribing in COPD in primary care. Respir Med. 1 de agosto de 2007;101(8):1753-60.
412. Soriano JB, Calle M, Montemayor T, Álvarez-Sala J, Luis, et al. The General Public's Knowledge of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Its Determinants, Current Situation and Recent Changes. Arch Bronconeumol Engl Version. 1 de septiembre de 2012;48(09):308-15.
413. Fernandez-Villar A, Casamor R, Barrera LM, Lopez-Ramirez C, Represas-Represas C, López-Campos JL, et al. Factors associated with inadequate diagnosis of COPD: On-Sint cohort analysis. Int J

Chron Obstruct Pulmon Dis. 18 de mayo de 2015;Volume 10(1):961-7.

414. Hueto J, Cebollero P, Pascal I, Cascante JA, Eguía VM, Teruel F, et al. [Spirometry in primary care in Navarre, Spain]. Arch Bronconeumol. julio de 2006;42(7):326-31.

415. Tinkelman DG, Price DB, Nordyke RJ, Halbert RJ. Misdiagnosis of COPD and Asthma in Primary Care Patients 40 Years of Age and Over. J Asthma. 1 de enero de 2006;43(1):75-80.

416. Melbye H, Drivenes E, Dalbak LG, Leinan T, Høegh-Henrichsen S, Østrem A. Asthma, chronic obstructive pulmonary disease, or both? Diagnostic labeling and spirometry in primary care patients aged 40 years or more. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2011;6:597.

417. Jones RC, Dickson-Spillmann M, Mather MJ, Marks D, Shackell BS. Accuracy of diagnostic registers and management of chronic obstructive pulmonary disease: the Devon primary care audit. Respir Res. 2008;9(1):62.

418. Walters JA, Walters EH, Nelson M, Robinson A, Scott J, Turner P, et al. Factors associated with misdiagnosis of COPD in primary care. Prim Care Respir J. 17 de junio de 2011;20(4):396-402.

419. Zwar NA, Marks GB, Hermiz O, Middleton S, Comino EJ, Hasan I, et al. Predictors of accuracy of diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in general practice. Med J Aust [Internet]. 2011 [citado 30 de agosto de 2015];195(4). Recuperado a partir de: <https://www.mja.com.au/journal/2011/195/4/predictors-accuracy-diagnosis-chronic-obstructive-pulmonary-disease-general>

420. Ghattas C, Dai A, Gemmel DJ, Awad MH. Over diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in an underserved patient population. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2013;8:545.

421. Sichletidis L, Chloros D, Spyratos D, Chatzidimitriou N, Chatziiliadis P, Protopappas N, et al. The validity of the diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in general practice. Prim Care Respir J. 21 de marzo de 2007;16(2):82-8.

422. Jakes RW, Day NE, Patel B, Khaw K-T, Oakes S, Luben R, et al. Physical Inactivity Is Associated with Lower Forced Expiratory Volume in 1 Second European Prospective Investigation into Cancer-Norfolk Prospective Population Study. Am J Epidemiol. 15 de julio de 2002;156(2):139-47.

423. Garcia-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Antó JM. Regular physical activity modifies smoking-related lung function decline and reduces risk of chronic obstructive pulmonary disease: a

- population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 de marzo de 2007;175(5):458-63.
424. de Miguel Díez J, García RJ, Hernández Barrera V, Rodríguez PR, Maestu LP, Garrido PC. Mental health among adults with asthma and chronic bronchitis. A population-based study in Spain. *Respir Med.* 1 de julio de 2012;106(7):924-32.
425. Van Remoortel H, Hornikx M, Demeyer H, Langer D, Burtin C, Decramer M, et al. Daily physical activity in subjects with newly diagnosed COPD. *Thorax.* octubre de 2013;68(10):962-3.
426. Chin RC, Guenette JA, Cheng S, Raghavan N, Amornputtisathaporn N, Cortés-Télles A, et al. Does the Respiratory System Limit Exercise in Mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease? *Am J Respir Crit Care Med.* 12 de abril de 2013;187(12):1315-23.
427. Parada A, Klaassen J, Lisboa C, Saldías F, Mendoza L, Díaz O. Reduction of physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Médica Chile.* diciembre de 2011;139(12):1562-72.
428. Rütten A, Ziemainz H, Schena F, Stahl T, Stiggelbout M, Auweele YV, et al. Using different physical activity measurements in eight European countries. Results of the European Physical Activity Surveillance System (EUPASS) time series survey. *Public Health Nutr.* junio de 2003;6(4):371-6.
429. Voncken-Brewster V, Tange H, Vries H de, Nagykalai Z, Winkens B, Weijden T van der. A randomized controlled trial evaluating the effectiveness of a web-based, computer-tailored self-management intervention for people with or at risk for COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10:1061.
430. Garcia-Aymerich J, Farrero E, Félez MA, Izquierdo J, Marrades RM, Antó JM. Risk factors of readmission to hospital for a COPD exacerbation: a prospective study. *Thorax.* 2 de enero de 2003;58(2):100-5.
431. Garcia-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Antó JM. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population based cohort study. *Thorax.* 9 de enero de 2006;61(9):772-8.
432. Chawla H, Bulathsinghala C, Tejada JP, Wakefield D, ZuWallack R. Physical Activity as a Predictor of Thirty-Day Hospital Readmission after a Discharge for a Clinical Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc.* 28 de agosto de 2014;11(8):1203-9.

433. Esteban C, Arostegui I, Aburto M, Moraza J, Quintana JM, Aizpiri S, et al. Influence of changes in physical activity on frequency of hospitalization in chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*. 1 de abril de 2014;19(3):330-8.
434. Katz P, Chen H, Omachi TA, Gregorich SE, Julian L, Cisternas M, et al. The role of physical inactivity in increasing disability among older adults with obstructive airway disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2011;31(3):193-7.
435. Nyssen SM, Santos JG dos, Barusso MS, Oliveira Jr AD de, Lorenzo VAPD, Jamami M. Levels of physical activity and predictors of mortality in COPD. *J Bras Pneumol Publicação Of Soc Bras Pneumol E Tisiologia*. diciembre de 2013;39(6):659-66.
436. Katajisto M, Kupiainen H, Rantanen P, Lindqvist A, Kilpeläinen M, Tikkanen H, et al. Physical inactivity in COPD and increased patient perception of dyspnea. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012;7:743-55.
437. Tödt K, Skargren E, Jakobsson P, Theander K, Unosson M. Factors associated with low physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a cross-sectional study. *Scand J Caring Sci*. 4 de febrero de 2015;
438. Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW. Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. *Med Care*. mayo de 2003;41(5):582-92.
439. Alonso J, Ferrer M, Gandek B, Ware 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 Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil*. marzo de 2004;13(2):283-98.
440. Wilke S, Janssen DJ, Wouters EF, Schols JM, Franssen FM, Spruit MA. Correlations between disease-specific and generic health status questionnaires in patients with advanced COPD: a one-year observational study. *Health Qual Life Outcomes*. 21 de agosto de 2012;10:98.
441. Wood-Baker R, Reid D, Robinson A, Walters EH. Clinical trial of community nurse mentoring to improve self-management in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012;7:407-13.
442. Cramm JM, Nieboer AP. The chronic care model: congruency and predictors among patients with cardiovascular diseases and chronic obstructive pulmonary disease in the Netherlands. *BMC Health Serv Res*. 7 de agosto de 2012;12:242.

443. Carrasco-Garrido P, de Miguel-Díez J, Rejas-Gutierrez J, Martín-Centeno A, Gobartt-Vázquez E, Hernandez-Barrera V, et al. Characteristics of chronic obstructive pulmonary disease in Spain from a gender perspective. *BMC Pulm Med*. 2 de enero de 2009;9:2.
444. Miravittles M, Ferrer M, Pont A, Zalacain R, Alvarez-Sala JL, Masa F, et al. Effect of exacerbations on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a 2 year follow up study. *Thorax*. mayo de 2004;59(5):387-95.
445. Miravittles M, Ferrer M, Pont A, Luis Viejo J, Fernando Masa J, Gabriel R, et al. Characteristics of a population of COPD patients identified from a population-based study. Focus on previous diagnosis and never smokers. *Respir Med*. 1 de agosto de 2005;99(8):985-95.
446. Miravittles M, Huerta A, Valle M, García-Sidro P, Forné C, Crespo C, et al. Clinical variables impacting on the estimation of utilities in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 16 de febrero de 2015;10:367-77.
447. Ferrari R, Tanni SE, Lucheta PA, Faganello MM, do Amaral RAF, Godoy I. Gender differences in predictors of health status in patients with COPD. *J Bras Pneumol Publicação Of Soc Bras Pneumol E Tisiologia*. febrero de 2010;36(1):37-43.
448. Anthonisen N, Wright E. Bronchodilator response in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. mayo de 1986;133:814-9.

11.

ANEXOS

Trabajo de Investigación en CAMBRE

La cardiopatía isquémica (CI) es uno de los principales problemas de salud pública en el momento actual, además de la primera causa de mortalidad en la población adulta de los países desarrollados.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad potencialmente mortal, prevenible pero incurable, su análisis epidemiológico es difícil debido a las dificultades conceptuales y de diagnóstico que conlleva, la EPOC suele empeorar con el tiempo por lo que generalmente se diagnostica en mayores de 40 años. Por todo ello es necesario realizar estudios que revelen su impacto real.

Los cuestionarios de salud autoadministrada permiten medir la parte subjetiva de la salud y conocer la evaluación que hace el individuo de su estado de bienestar general, esto proporciona información complementaria que puede ser muy útil en el manejo y evaluación de los pacientes.

La prevención en geriatría permite reducir la mortalidad prematura originada por enfermedades agudas y crónicas, mantener la independencia funcional de la persona tanto como sea posible, aumentar la esperanza de vida activa (independiente) y mejorar la calidad de vida.

Una apropiada salud del pie repercute en la salud general del individuo, se pueden prevenir muchos problemas importantes del pie mediante una atención apropiada.



COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO A CORUÑA

Y

CENTRO DE SALUD DE CAMBRE

Trabajo de Investigación en CAMBRE

RIESGO CARDIOVASCULAR,
COMORBILIDAD, CALIDAD
DE VIDA Y DEPENDENCIA
EN PERSONAS DE 40 Y MÁS
AÑOS DE EDAD EN EL
MUNICIPIO DE CAMBRE



CENTRO DE SALUD DE CAMBRE
COMPLEJO HOSPITALARIO
UNIVERSITARIO DE A CORUÑA

Trabajo de investigación en el
municipio de CAMBRE

*Aprobado por el CEIC de Galicia
del 14 de 2008/264*

11 ANEXOS

Anexo 1. Tríptico informativo

Trabajo de Investigación en el Municipio de Cambre

Este documento tiene como objetivo informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le daremos las dudas que le puedan surgir después de la explicación.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA: Debe saber que su participación en este estudio es completamente voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en la asistencia sanitaria a la que usted tiene derecho. Usted no recibirá remuneración alguna por participar en el estudio. Ninguno de los investigadores recibirán tampoco retribuciones específicas por su dedicación en el estudio.

OBJETIVO: El objetivo de este estudio es determinar el riesgo cardiovascular, la comorbilidad (coexistencia de otras enfermedades), la calidad de vida y el nivel de dependencia de la población de 40 y más años del municipio de Cambre.

Para determinar el riesgo cardiovascular necesitamos conocer su tensión arterial, si es usted o no diabético, su colesterol en sangre, si fuma o no y si el tamaño de su corazón está agrandado tras realizarle un electrocardiograma. Para determinar los factores de riesgo cardiovascular se le va a pesar, tallar, tomar su tensión arterial y se le realizará un análisis de sangre para determinar los niveles de lípidos (grasas), colesterol y nivel de azúcar. Dicho análisis no será necesario si tiene ya uno reciente (en los últimos 12 meses). También se le harán unas preguntas acerca de su consumo de tabaco, sobre si le han sido diagnosticadas algunas enfermedades y la medicación que consume habitualmente.

Se le medirá la concentración de oxígeno en sangre mediante un pequeño aparato (pulsioxímetro) que se le colocará en un dedo. Además, se evaluará la capacidad de sus pulmones mediante una prueba sencilla en la que en varias ocasiones se le pedirá que coja la máxima cantidad de aire posible en sus pulmones para expulsarla a continuación. Se le realizará además un examen de sus pies por personal cualificado. Ninguna de estas pruebas supondrá la realización de análisis, radiografías, ecografías u otras técnicas invasivas.

Si tiene entre 45 y 64 años, se le pedirá que conteste a unos cuestionarios en los que se le preguntará sobre diferentes aspectos relacionados con su calidad de vida, niveles de ansiedad y la frecuencia con la que realiza ejercicio físico.

Si tiene usted más de 65 años, también se evaluará la presencia de deterioro cognitivo (alteraciones en la memoria) realizándole algunas preguntas. Finalmente, se le pedirá que conteste a unos cuestionarios en los que se le preguntará sobre diferentes aspectos relacionados con su calidad de vida, disponibilidad de recursos sociales y su capacidad para realizar diferentes actividades en la vida diaria.

BENEFICIOS OBTENIDOS DE SU PARTICIPACIÓN: La realización de este estudio no va a tener ningún efecto sobre las pruebas, análisis o consultas que se le realicen en su seguimiento. Es probable que de una manera inmediata este estudio no tenga ningún beneficio sobre usted, pero ayudará a determinar los factores que se asocian a la presencia de enfermedades cardiovasculares y su grado de control actual.

RIESGOS E INCONVENIENTES: La realización de este estudio no conlleva un aumento ni el número de consultas, ni el número de análisis, ni el número de pruebas de ningún tipo (radiografías, ecografías) que se le puedan realizar. Incluso, si su médico le ha realizado un análisis reciente (en los últimos 12 meses) no será necesario hacerle ningún análisis más. La realización del análisis de sangre puede producir, en la zona del pinchazo, ocasionalmente un pequeño hematoma.

UTILIZACIÓN DE LA INFORMACIÓN: La información no le identificará por su nombre, sólo identificada por un número de código con el objeto de proteger su privacidad. Asimismo, si los resultados del estudio se publican su identidad permanecerá confidencial. Solamente los médicos y enfermeras encargadas del estudio tendrán una lista que relacione el número del código con su nombre. Con la firma de este consentimiento informado, usted autoriza el acceso directo a su historial clínico para el estudio de sus enfermedades.

La información recogida sobre usted será confidencial e indefinidamente. El tratamiento, comunicación y cesión de sus datos se hará conforme a lo dispuesto por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. En todo momento, usted podrá acceder a sus datos, corregirlos o cancelarlos.

HOJA DE INFORMACIÓN

EDAD: 40-64 AÑOS

TÍTULO DEL ESTUDIO:

RIESGO CARDIOVASCULAR, COMORBILIDAD, CALIDAD DE VIDA Y DEPENDENCIA EN PERSONAS DE 40 Y MÁS AÑOS DE EDAD EN EL MUNICIPIO DE CAMBRE

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Salvador Pita Fernández. Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña.

CENTRO:

CENTRO DE SALUD DE CAMBRE

INTRODUCCIÓN: Este documento tiene como objetivo informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA: Debe saber que su participación en este estudio es completamente voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en la asistencia sanitaria a la que usted tiene derecho.

OBJETIVO: El objetivo de este estudio es determinar el riesgo cardiovascular, la comorbilidad (coexistencia de otras enfermedades), la calidad de vida y el nivel de dependencia de la población de 40 y más años del municipio de Cambre.

Para determinar el riesgo cardiovascular necesitamos conocer su tensión arterial, si es usted o no diabético, su colesterol en sangre, si fuma o no y si el tamaño de su corazón está agrandado tras realizarle un electrocardiograma. Para determinar los factores de riesgo cardiovascular se le va a pesar, tallar, tomar su tensión arterial y se le realizará un análisis de sangre para determinar los niveles de lípidos (grasas), colesterol y nivel de azúcar. Dicho análisis no será necesario si tiene ya uno reciente (en los últimos 12 meses). También se le harán unas preguntas acerca de su consumo de tabaco, sobre si le han sido diagnosticadas algunas enfermedades y la medicación que consume habitualmente.

Se le medirá la concentración de oxígeno en sangre mediante un pequeño aparato (pulsioxímetro) que se le colocará en un dedo. Además, se evaluará la capacidad de sus pulmones mediante una prueba sencilla en la que en varias ocasiones se le pedirá que coja la máxima cantidad de aire posible en sus pulmones para expulsarla a continuación. Se le realizará además un examen de sus pies por personal cualificado. Ninguna de estas pruebas supondrá la realización de analíticas, radiografías, ecografías u otras técnicas invasivas.

Finalmente, se le pedirá que conteste a unos cuestionarios en los que se le preguntará sobre diferentes aspectos relacionados con su calidad de vida, niveles de ansiedad y la frecuencia con la que realiza ejercicio físico.

BENEFICIOS OBTENIDOS DE SU PARTICIPACIÓN: La realización de este estudio no va a tener ningún efecto sobre las pruebas, análisis o consultas que se le realicen en su seguimiento. Es probable que de una manera inmediata este estudio no tenga ningún beneficio sobre usted, pero ayudará a determinar los factores que se asocian a la presencia de enfermedades cardiovasculares y su grado de control actual. Asimismo, el determinar las características de la población de 40 y más años ayudará a conocer más a esta población y sus condiciones de salud.

RIESGOS E INCONVENIENTES: La realización de este estudio no conlleva un aumento ni el número de consultas, ni el número de análisis, ni el número de pruebas de ningún tipo (radiografías, ecografías) que se le puedan realizar. Incluso, si su médico le ha realizado un análisis reciente

(en los últimos 12 meses) no será necesario hacerle ningún análisis más. La realización del análisis de sangre puede producir, en la zona del pinchazo, ocasionalmente un pequeño hematoma.

UTILIZACIÓN DE LA INFORMACIÓN OBTENIDA SOBRE MÍ: La información no le identificará por su nombre. La información será sólo identificada por un número de código con el objeto de proteger su privacidad. Asimismo, si los resultados del estudio se publican su identidad permanecerá confidencial. Solamente los médicos y enfermeras encargadas del estudio tendrán una lista que relacione el número del código con su nombre. Con la firma de este consentimiento informado, usted autoriza el acceso directo a su historial clínico para el estudio de sus enfermedades. La información recogida sobre usted será confidencial indefinidamente. El tratamiento, comunicación y cesión de sus datos se hará conforme a lo dispuesto por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. En todo momento, usted podrá acceder a sus datos, corregirlos o cancelarlos.

INTERESES ECONÓMICOS: Usted no percibirá remuneración alguna por participar en el estudio. Ninguno de los investigadores participantes en el proyecto recibirán tampoco retribuciones específicas por su dedicación en el estudio.

Muchas gracias por su colaboración.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, Don/Dña.(EN MAYÚSCULAS),
con DNI nº....., confirmo que:

- He sido informado/a verbalmente y por escrito sobre el estudio "RIESGO CARDIOVASCULAR, COMORBILIDAD, CALIDAD DE VIDA Y DEPENDENCIA EN PERSONAS DE 40 Y MÁS AÑOS DE EDAD EN EL MUNICIPIO DE CAMBRE" por D./Dña. (EN MAYÚSCULAS)

- Entiendo el propósito del estudio y he tenido oportunidad de realizar preguntas sobre el mismo.

- Entiendo que la participación en este proyecto es voluntaria y que soy libre de abandonar el estudio en cualquier momento sin dar ninguna razón y sin que mis derechos de atención médica o legal se vean afectados.

- Entiendo que la participación en este proyecto no interferirá sobre el seguimiento y/o el tratamiento que pueda recibir por otros problemas.

Y estoy de acuerdo en participar en este estudio, lo cual implica que:

- Doy mi consentimiento para realizar las preguntas anteriormente descritas, las pruebas detalladas y la consulta de los datos de mi historia clínica.

Firma del/la paciente

Firma del informador/a

En, a de de 20....

Anexo 3. Riesgo cardiovascular. Hoja de recogida de datos

Variables identificación del paciente:

No historia:

Nombre:

Fecha nacimiento (dd/mm/aaaa):

Sexo: Hombre

Mujer

Parroquia:

Teléfono:

Nivel de estudios:

sin estudios

1º grado incompleto

1º grado (EGB)

2º grado Universitario

Variables antropométricas:

Peso:

Talla:

Perímetro de cintura:

Perímetro de cadera:

Variables riesgo cardiovascular:

Analítica:

Previa (anterior 2008): Sí No

Actual (posterior 2008): Sí No (pedirla)

Fumador:

No

Ex-fumador (el paciente dejó de fumar más de 12 meses antes de entrar en el estudio).

Sí (el paciente fuma o ha fumado en los 12 últimos meses, al menos 1 cigarrillo o 1 pipa o 1 puro al día). Test de Fagerström.

EKG:

Hipertrofia ventrículo izquierdo (criterio de Sokolow):

Sí

No

Otros hallazgos:

- FA
- Bloqueo AV
- Extrasistolias
- Isquemia
- Necrosis

TAS/TAD:

	TAS	TAD
Medición 1		
Medición 2		

Enfermedades:

	ENFERMEDAD	HISTORIA	TEST DE CHARLSON
Infarto miocárdico			
Insuficiencia cardiaca			
Enfermedad vascular periférica			
Enfermedad vascular cerebral			
Demencia			
Hemiplejia			
Enfermedad pulmonar crónica			
Enfermedad del tejido conectivo			
Úlcera péptica			
Hepatopatía leve			
Hepatopatía moderada-severa (ascitis y cirrosis)			

	ENFERMEDAD	HISTORIA	TEST DE CHARLSON
Diabetes mellitus			
Diabetes con afectación orgánica			
Insuficiencia renal moderada o grave			
Cáncer, leucemia, linfoma			
Cáncer con metástasis			
SIDA			
HTA			
Alteración de lípidos			
Otras			

Medicación:

- Antidiabéticos orales
- Insulina
- Diuréticos
- IECAS
- ARAS
- Betabloqueantes
- Antiagregantes
- Hipolipemiantes
- BZD
- Neurolépticos
- AINES
- Paracetamol
- Inhaladores

Fecha en que se realiza la entrevista (dd/mm/aaaa):

Anexo 4. Escala de comorbilidad de Charlson

Edad del paciente: _____años

Escala de Comorbilidad de Charlson:

	Sí	No
SIDA (no únicamente HIV positivo)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Enfermedad Cerebrovascular	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
EPOC	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Insuficiencia Cardíaca Congestiva	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Enfermedad de tejido conectivo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Demencia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hemiplejía	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Leucemia (aguda o crónica)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Linfoma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Infarto de Miocardio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Enfermedad Vascul ar Periférica (Incluye aneurisma de aorta 6cm)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Úlcus péptico		

	No	Sin afectación de órganos	Con afectación de órganos
Diabetes Mellitus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	No	Leve	Moderada	Severa
Enfermedad Hepática	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Enfermedad renal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	No	Sin metástasis	Con metástasis
Tumor sólido maligno	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Anexo 5. EPOC. Hoja de recogida de datos

Fecha:

Nº historia:

Nombre:

CONTRAINDICACIONES:

1. Absolutas:

- Neumotórax en el último mes. No sí
- Desprendimiento de retina en el último mes. No sí
- Angor inestable (dolor pecho sin causa justificada), infarto en el último mes.
 No sí

PULSIOXÍMETRO - SATURACIÓN DE OXÍGENO ARTERIAL

SPO2:

FC:

DATOS (comida copiosa/Broncodilat/tabaco-esperar 1h; infección respiratoria-esperar 3 días mín.)

- ¿Ha tomado broncodilatadores? No sí ¿Cuáles y cuándo?
¿Ha fumado hace menos de 1h? No sí ¿Hace cuánto?

REPERCUSIÓN SANITARIA

- ¿Ha tenido que estar hospitalizado/ir a urgencias por algún problema respiratorio en el último año? No sí

SÍGNOS Y SÍNTOMAS:

- Disnea: ref: British Medical Research Council (Kesten S, 1993)

Grado	Dificultad Respiratoria	
0	Ausencia de disnea excepto al realizar ejercicio intenso.	
1	Disnea al andar deprisa o al subir una cuesta poco pronunciada.	
2	Incapacidad de mantener el paso de otras personas de la misma edad, caminando en llano, debido a la dificultad respiratoria, o tener que parar a descansar al andar en llano al propio paso.	
3	Tener que parar a descansar al andar unos 100 m o a los pocos minutos de andar en llano.	
4	La disnea impide al paciente salir de casa o aparece con actividades como vestirse o desvestirse.	

- Durante los dos últimos años, ¿ha tenido tos diaria que ha durado más de 3 meses?: Tos crónica No sí
- Durante los dos últimos años, ¿ha tenido diariamente flemas provenientes del pecho durante más de 3 meses? Expectoración: No sí

RESULTADO ESPIROMETRÍA: Adjuntar hoja de resultados-factor étnico: hispanos=90; asiáticos =94; afroam=85; (15-20' desp. 4x100 µg salbutamol, exhalar; pulsar-inhalar larga y lentamente, detener resp 10'', exhalar e inhalar, retirar espaciador, 30'' entre cada una);

- ¿Tiene arritmias, hipertensión severa, enfermedades generadoras de temblores?
 200 µg
- ¿Ha hecho esta prueba con anterioridad?: No sí

Hora:		Factor étnico:		Talla:		Peso:				
¿Fuma? no si ex-fumador			°C		mmHg			%Humedad		
Nºcigarr/día		Índice fumador:				Posición <input type="checkbox"/> Sentado <input type="checkbox"/> De pie				
Rprod100/5%	1 PRE	2 PRE	3 PRE	Ref.	%	1 POS	2 POS	3 POS	%	
FVC									x	
FEV1										
FEV ₁ /FVC										
PEF										
FEF25-75%										
FEV6				x	x				x	
FEV1/FEV6				x	x				x	
AVISOS				x	x				x	
DIF.FVC200/12%		ABS.		%		DIF.FEV ₁		ABS.		%
Incidencias:	¿Catarro? no sí									

Contraindicaciones relativas (rodear con un círculo si se presentara alguna):

- Deterioro físico o cognitivo; Falta de comprensión de las maniobras; Traqueostomía; Parálisis facial; Náuseas por la boquilla; Problemas bucales que impiden sujetar la boquilla; Otras (gripe, intervención quirúrgica...):

Anexo 6. IPAQ

CUESTIONARIO INTERNACIONAL DE ACTIVIDAD FÍSICA (Octubre de 2002) VERSIÓN CORTA FORMATO AUTO ADMINISTRADO - ÚLTIMOS 7 DÍAS **PARA USO CON JÓVENES Y ADULTOS DE MEDIANA EDAD (15-69 años)**

Los Cuestionarios Internacionales de Actividad Física (IPAQ, por sus siglas en inglés) contienen un grupo de 4 cuestionarios. La versión larga (5 objetivos de actividad evaluados independientemente) y una versión corta (4 preguntas generales) están disponibles para usar por los métodos por teléfono o auto administrada. El propósito de los cuestionarios es proveer instrumentos comunes que pueden ser usados para obtener datos internacionalmente comparables relacionados con actividad física relacionada con salud.

Antecedentes del IPAQ

El desarrollo de una medida internacional para actividad física comenzó en Ginebra en 1998 y fue seguida de un extensivo examen de confiabilidad y validez hecho en 12 países (14 sitios) en el año 2000. Los resultados finales sugieren que estas medidas tienen aceptables propiedades de medición para usarse en diferentes lugares y en diferentes idiomas, y que son apropiadas para estudios nacionales poblacionales de prevalencia de participación en actividad física.

Uso del IPAQ

Se recomienda el uso de los instrumentos IPAQ con propósitos de monitoreo e investigación. Se recomienda que no se hagan cambios en el orden o redacción de las preguntas ya que esto afectará las propiedades sicométricas de los instrumentos.

Traducción del Inglés y Adaptación Cultural

Traducción del Inglés es sugerida para facilitar el uso mundial del IPAQ. Información acerca de la disponibilidad del IPAQ en diferentes idiomas puede ser obtenida en la página de Internet www.ipaq.ki.se. Si se realiza una nueva traducción recomendamos encarecidamente usar los métodos de traducción nuevamente al Inglés disponibles en la página web de IPAQ. En lo posible por favor considere poner a disposición de otros su versión traducida en la página web de IPAQ. Otros detalles acerca de traducciones y adaptación cultural pueden ser obtenidos en la página web.

Otros Desarrollos de IPAQ

La colaboración Internacional relacionada con IPAQ es continua y un ***Estudio Internacional de Prevalencia de Actividad Física*** se encuentra en progreso. Para mayor información consulte la página web de IPAQ.

Información Adicional

Información más detallada del proceso IPAQ y los métodos de investigación usados en el desarrollo de los instrumentos IPAQ se encuentra disponible en la página www.ipaq.ki.se y en Booth, M.L. (2000).

Assessment of Physical Activity: An International Perspective. Research Quarterly for Exercise and Sport, 71 (2): s114-20. Otras publicaciones científicas y presentaciones acerca del uso del IPAQ se encuentran resumidas en la página Web.

CUESTIONARIO INTERNACIONAL DE ACTIVIDAD FÍSICA

Estamos interesados en saber acerca de la clase de actividad física que la gente hace como parte de su vida diaria. Las preguntas se referirán acerca del tiempo que usted utilizó siendo físicamente activo(a) en los **últimos 7 días**. Por favor responda cada pregunta aún si usted no se considera una persona activa. Por favor piense en aquellas actividades que usted hace como parte del trabajo, en el jardín y en la casa, para ir de un sitio a otro, y en su tiempo libre de descanso, ejercicio o deporte.

Piense acerca de todas aquellas actividades **vigorosas** que usted realizó en los **últimos 7 días**. Actividades **vigorosas** son las que requieren un esfuerzo físico fuerte y le hacen respirar mucho más fuerte que lo normal. Piense *solamente* en esas actividades que usted hizo por lo menos 10 minutos continuos.

1. Durante los **últimos 7 días**, ¿Cuántos días realizó usted actividades físicas **vigorosas** como levantar objetos pesados, excavar, aeróbicos o pedalear rápido en bicicleta?

_____ **días por semana**

Ninguna actividad física vigorosa → **Pase a la pregunta 3.**

2. ¿Cuánto tiempo en total usualmente le tomó realizar actividades físicas **vigorosas** en uno de esos días que las realizó?

_____ **horas por día**

_____ **minutos por día**

No sabe/no está seguro

Piense acerca de todas aquellas actividades **moderadas** que usted realice en los **últimos 7 días**. Actividades **moderadas** son aquellas que requieren un esfuerzo físico moderado y le hace respirar algo más fuerte que lo normal. Piense *solamente* en esas actividades que usted hizo por lo menos 10 minutos continuos.

3. Durante los **últimos 7 días**, ¿Cuántos días hizo usted actividades físicas **moderadas** como cargar objetos livianos, o pedalear en bicicleta a paso regular, o jugar dobles de tenis? No incluya caminatas.

_____ **días por semana**

Ninguna actividad física moderada → **Pase a la pregunta 5.**

4. Usualmente cuánto tiempo dedica usted en uno de esos días haciendo actividades físicas **moderadas**?

_____ **horas por día**

_____ **minutos por día**

No sabe/no está seguro

Piense acerca del tiempo que usted dedicó a caminar en los **últimos 7 días**. Esto incluye trabajo en la casa, caminatas para ir de un sitio a otro , o cualquier otra caminata que usted hizo únicamente por recreación, deporte, ejercicio o placer.

5. Durante los **últimos 7 días**, ¿Cuántos días caminó usted por al menos 10 minutos continuos?

_____ **días por semana**

No caminó → **Pase a la pregunta 7.**

6. Usualmente cuánto tiempo gastó usted en uno de esos días caminando?

_____ **horas por día**

_____ **minutos por día**

No sabe/no está seguro

La última pregunta se refiere al tiempo que usted permaneció **sentado(a)** en la semana en los **últimos 7 días**. Incluya el tiempo sentado(a) en el trabajo, la casa, estudiando, y en su tiempo libre. Esto puede incluir tiempo sentado(a) en un escritorio, visitando amigos(as), leyendo o permanecer sentado(a) o acostado(a) mirando televisión.

7. Durante los **últimos 7 días**, ¿cuánto tiempo permaneció **sentado(a)** en un **día en la semana**?

_____ **horas por día**

_____ **minutos por día**

No sabe/no está seguro

Este es el final del cuestionario, gracias por su participación.

Anexo 7. Cuestionario SF-36

El SF-36 es un cuestionario que ofrece una perspectiva general del estado de salud de la persona. Contiene 36 preguntas que abordan diferentes aspectos relacionados con la vida cotidiana de la persona que rellena el cuestionario. Estas preguntas se agrupan y miden en 8 apartados que se valoran independientemente y dan lugar a 8 dimensiones que mide el cuestionario:

- Funcionamiento Físico.
- Limitación por problemas físicos.
- Dolor corporal.
- Funcionamiento o rol social.
- Salud mental.
- Limitación por problemas emocionales.
- Vitalidad, energía o fatiga.
- Percepción general de la salud.

Cuestionario:

CUESTIONARIO DE SALUD SF-36
VERSIÓN ESPAÑOLA 1.4 (junio de 1999)

INSTRUCCIONES:

Las preguntas que siguen se refieren a lo que usted piensa sobre su salud. Sus respuestas permitirán saber cómo se encuentra usted y hasta qué punto es capaz de hacer sus actividades habituales.

Conteste cada pregunta tal como se indica. Si no está seguro/a de cómo responder a una pregunta, por favor conteste lo que le parezca más cierto.

Copyright © 1995 Medical Outcomes Trust

All rights reserved.

(Versión 1.4, Junio 1.999)

Correspondencia:

Dr. Jordi Alonso

Unidad de Investigación en Servicios Sanitarios

I.M.I.M.

Doctor Aiguader, 80

E- 08003 Barcelona, España

Tel. + 34 3 221 10 09

ax. + 34 3 221 32 37

E-mail: pbarbas@imim.es

MARQUE UNA SOLA RESPUESTA

1. En general, usted diría que su salud es:

- 1 Excelente
- 2 Muy buena
- 3 Buena
- 4 Regular
- 5 Mala

2. ¿Cómo diría que es su salud actual, comparada con la de hace un año?

- 1 Mucho mejor ahora que hace un año
- 2 Algo mejor ahora que hace un año
- 3 Más o menos igual que hace un año
- 4 Algo peor ahora que hace un año
- 5 Mucho peor ahora que hace un año

LAS SIGUIENTES PREGUNTAS SE REFIEREN A ACTIVIDADES O COSAS QUE USTED PODRÍA HACER EN UN DÍA NORMAL.

3. Su salud actual, ¿le limita para hacer esfuerzos intensos, tales como correr, levantar objetos pesados, o participar en deportes agotadores?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

4. Su salud actual, ¿le limita para hacer esfuerzos moderados, como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de una hora?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

5. Su salud actual, ¿le limita para coger o llevar la bolsa de la compra?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

6. Su salud actual, ¿le limita para subir varios pisos por la escalera?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

7. Su salud actual, ¿le limita para subir un solo piso por la escalera?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

8. Su salud actual, ¿le limita para agacharse o arrodillarse?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

9. Su salud actual, ¿le limita para caminar un kilómetro o más?
- 1 Sí, me limita mucho
 - 2 Sí, me limita un poco
 - 3 No, no me limita nada
10. Su salud actual, ¿le limita para caminar varias manzanas (varios centenares de metros)?
- 1 Sí, me limita mucho
 - 2 Sí, me limita un poco
 - 3 No, no me limita nada
11. Su salud actual, ¿le limita para caminar una sola manzana (unos 100 metros)?
- 1 Sí, me limita mucho
 - 2 Sí, me limita un poco
 - 3 No, no me limita nada
12. Su salud actual, ¿le limita para bañarse o vestirse por sí mismo?
- 1 Sí, me limita mucho
 - 2 Sí, me limita un poco
 - 3 No, no me limita nada

LAS SIGUIENTES PREGUNTAS SE REFIEREN A PROBLEMAS EN SU TRABAJO O EN SUS ACTIVIDADES COTIDIANAS.

13. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que reducir el tiempo dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?
- 1 Sí
 - 2 No
14. Durante las 4 últimas semanas, ¿hizo menos de lo que hubiera querido hacer, a causa de su salud física?
- 1 Sí
 - 2 No
15. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que dejar de hacer algunas tareas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?
- 1 Sí
 - 2 No
16. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo dificultad para hacer su trabajo o sus actividades cotidianas (por ejemplo, le costó más de lo normal), a causa de su salud física?
- 1 Sí
 - 2 No
17. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que reducir el tiempo dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?
- 1 Sí
 - 2 No

18. Durante las 4 últimas semanas, ¿hizo menos de lo que hubiera querido hacer, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

- 1 Sí
- 2 No

19. Durante las 4 últimas semanas, ¿no hizo su trabajo o sus actividades cotidianas tan cuidadosamente como de costumbre, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

- 1 Sí
- 2 No

20. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto su salud física o los problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales habituales con la familia, los amigos, los vecinos u otras personas?

- 1 Nada
- 2 Un poco
- 3 Regular
- 4 Bastante
- 5 Mucho

21. ¿Tuvo dolor en alguna parte del cuerpo durante las 4 últimas semanas?

- 1 No, ninguno
- 2 Sí, muy poco
- 3 Sí, un poco
- 4 Sí, moderado
- 5 Sí, mucho
- 6 Sí, muchísimo

22. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?

- 1 Nada
- 2 Un poco
- 3 Regular
- 4 Bastante
- 5 Mucho

LAS PREGUNTAS QUE SIGUEN SE REFIEREN A CÓMO SE HA SENTIDO Y CÓMO LE HAN IDO LAS COSAS DURANTE LAS 4 ÚLTIMAS SEMANAS. EN CADA PREGUNTA RESPONDA LO QUE SE PAREZCA MÁS A CÓMO SE HA SENTIDO USTED.

23. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió lleno de vitalidad?

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 Algunas veces

- 5 Sólo alguna vez
6 Nunca
24. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo estuvo muy nervioso?
- 1 Siempre
2 Casi siempre
3 Muchas veces
4 Algunas veces
5 Sólo alguna vez
6 Nunca
25. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió tan bajo de moral que nada podía animarle?
- 1 Siempre
2 Casi siempre
3 Muchas veces
4 Algunas veces
5 Sólo alguna vez
6 Nunca
26. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió calmado y tranquilo?
- 1 Siempre
2 Casi siempre
3 Muchas veces
4 Algunas veces
5 Sólo alguna vez
6 Nunca
27. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo tuvo mucha energía?
- 1 Siempre
2 Casi siempre
3 Muchas veces
4 Algunas veces
5 Sólo alguna vez
6 Nunca
28. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió desanimado y triste?
- 1 Siempre
2 Casi siempre
3 Muchas veces
4 Algunas veces
5 Sólo alguna vez
6 Nunca
29. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió agotado?
- 1 Siempre
2 Casi siempre
3 Muchas veces
4 Algunas veces

- 5 Sólo alguna vez
6 Nunca
30. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió feliz?
- 1 Siempre
2 Casi siempre
3 Muchas veces
4 Algunas veces
5 Sólo alguna vez
6 Nunca
31. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió cansado?
- 1 Siempre
2 Casi siempre
3 Muchas veces
4 Algunas veces
5 Sólo alguna vez
6 Nunca
32. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?
- 1 Siempre
2 Casi siempre
3 Algunas veces
4 Sólo alguna vez
5 Nunca

POR FAVOR, DIGA SI LE PARECE CIERTA O FALSA CADA UNA DE LAS SIGUIENTES FRASES.

33. Creo que me pongo enfermo más fácilmente que otras personas.
- 1 Totalmente cierta
2 Bastante cierta
3 No lo sé
4 Bastante falsa
5 Totalmente falsa
34. Estoy tan sano como cualquiera.
- 1 Totalmente cierta
2 Bastante cierta
3 No lo sé
4 Bastante falsa
5 Totalmente falsa
35. Creo que mi salud va a empeorar.
- 1 Totalmente cierta
2 Bastante cierta
3 No lo sé
4 Bastante falsa

5 Totalmente falsa

36. Mi salud es excelente.

1 Totalmente cierta

2 Bastante cierta

3 No lo sé

4 Bastante falsa

5 Totalmente falsa

Anexo 8. Dictamen del Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia



XUNTA DE GALICIA
CONSELLERÍA DE SANIDADE
Secretaría Xeral

Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia
Edificio Administrativo de San Lázaro
15781 SANTIAGO DE COMPOSTELA
Tlf: 881 546425 Fax: 881 541804
ceic@sergas.es

DITAME DO COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE GALIZA

D. Xoán X. Casas Rodríguez , Secretario do Comité Ético de Investigación Clínica de Galiza

CERTIFICA:

Que este Comité avaliou na súa reunión do día 10/11/2009, a emenda do estudo:

Título: Riesgo cardiovascular, comorbilidad, calidad de vida en personas de 40 y más años de edad en el municipio de Cambre.

Versión Emenda: modificación de 04 de novembro de 2009: cambio de IP e modificacións no protocolo.

Investigador: Salvador Pita Fernández

Código de Rexistro CEIC de Galicia: 2008/264

E que este Comité acepta que dita emenda sexa incorporada ao estudo de investigación nos centros autorizados.

Santiago de Compostela, 16 de novembro de 2009

o Secretario,



Xoán X. Casas Rodríguez