



**DEPARTAMENTO DE  
CIENCIAS MÉDICAS Y QUIRÚRGICAS**

FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

**Factores predictivos de morbimortalidad al año  
en pacientes con EPOC**

**TESIS DOCTORAL**

**Doctorando: Roberto Garrastazu López**

Mayo 2015



*D. Miguel Santibáñez Marquiello, Doctor en Medicina, Ayudante doctor de Medicina Preventiva y Salud Pública de la universidad de Cantabria y D. Javier Llorca, Catedrático de Medicina Preventiva y Salud Pública de la universidad de Cantabria.*

***CERTIFICAN:***

*Que el trabajo titulado **Factores predictivos de morbimortalidad al año en pacientes con EPOC**, que presenta **D. Roberto Garrastazu López** para optar al grado de Doctor, ha sido realizado bajo nuestra dirección y reúne las características de originalidad y rigor científico requeridas.*

*Y para que conste y surta los efectos oportunos, expido el presente certificado en Santander, a ocho de mayo de dos mil quince.*

*D. Miguel Santibáñez Marquiello*

*D. Javier Llorca*





# **Factores predictivos de morbilidad al año en pacientes con EPOC**

Memoria presentada por

**Roberto Garrastazu López**

para optar al grado de

Doctor en Ciencias de la Salud

**Directores**

**Dr. Miguel Santibáñez Margüello**

**Dr. Javier Llorca**

Santander, Mayo 2015



## Agradecimientos

Siempre he tenido presente que es de *“bien nacidos ser agradecidos”*, así que completo estas líneas, encantado de hacer justicia con todo aquel que ha aportado de una u otra forma su granito de arena para que este proyecto vea la luz.

La palabra Tesis, comparte curiosamente raíz con Tesón, probablemente una de las condiciones necesarias para llegar a la primera. A pesar de aportar la dosis necesaria de Tesón durante los dos últimos años, éste ha sido fraguado por el apoyo incondicional de la familia, amigos y compañeros, sin el que sería francamente difícil llevar a cabo cualquier empresa laboriosa. Sirvan mis palabras y un cálido abrazo, para demostrar este agradecimiento sincero.

Quisiera en primer lugar, dejar constancia de mi agradecimiento al Dr. Miguel Santibáñez. Su disponibilidad y sabios consejos, han logrado que donde había un bloque de barro, se vislumbrara una hermosa vasija. Trabajo y claridad de ideas son dos características que hacen a alguien eficiente. Cuando lo tienes cerca, todo es más fácil. Gracias Miguel.

Mi reconocimiento y gratitud al Dr. Javier Llorca por aceptar dirigir esta tesis doctoral. Unos minutos de conversación bastan para identificar la capacidad y experiencia en el terreno de la investigación. Su orientación y rigurosidad, han sido la clave. Saber o no saber esa es la cuestión.

A mis compañeros de ‘Acinar’, especialmente a los del grupo de la EPOC (‘Los Epoqueros’, Mario, Sandra, Jose Manuel, Cristina y Carlos), ellos han participado en el trabajo de campo, así que parte de esta tesis es también suya. Me brindaron la oportunidad de liderar este proyecto y les estaré siempre

agradecido por ello. Seguro que no olvidaremos las horas delante del ordenador y las reuniones en el "Azabache". Un abrazo para todos vosotros. Dentro del grupo Acinar, mencionar a Juan Luis, nuestro presidente. Neumólogo y compañero. En ambos conceptos insuperable. Suministrador de ánimo incansable. Positivismo en estado puro.

A mis compañeros del Suap de Gama (Mari Cruz, Rosa, Luisa, Edurne, Mercedes, Maria Jesus y Teresa), donde pasé mucho tiempo recogiendo datos. Trabajo y amistad a veces no llegan a conjugarse; sin embargo en este rincón de Cantabria tengo grandes compañeros y grandes amigos.

A los compañeros de la Gerencia de Atención Primaria del Servicio Cántabro de Salud y la Consejería de Sanidad por su colaboración y facilidades para el desarrollo del proyecto.

A todos, mi más eterno agradecimiento.

Con todo mi cariño, para mi familia.

A mis abuelos, en especial a Rosa, recientemente fallecida. Seguro que hubieran estado orgullosos de este resultado. Siempre en mi corazón.

A mis padres, hermanos y sobrinas, por ofrecer el cariño y apoyo necesario para el desarrollo personal y profesional. La familia es importante y ellos son los mejores.

Especialmente a mi mujer Nuria y a mis hijos Asier y Naia, porque pagaron con tiempo el precio de esta obra. Ellos son mi fuerza y mi inspiración.

Todos vosotros, le dais sentido a esto.





*Un viaje de mil millas comienza con el primer paso*

*(Lao-tsé)*



## ÍNDICE GENERAL

AGRADECIMIENTOS .....	6
ÍNDICE GENERAL .....	12
ÍNDICE DE TABLAS y FIGURAS.....	14
ABREVIATURAS.....	18
RESUMEN .....	20
SUMMARY .....	24
ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN.....	30
I.INTRODUCCIÓN .....	36
I.1. IMPORTANCIA .....	36
I.2. CONCEPTO.....	36
I.3. EPIDEMIOLOGÍA .....	37
I.3.1. Prevalencia .....	37
I.3.2. Mortalidad .....	38
I.4. DIAGNÓSTICO.....	39
I.5. FENOTIPO AGUDIZADOR.....	40
I.6. PREDICTORES DE AEPOC .....	42
I.7. INDICADORES DE GRAVEDAD MULTICOMPONENTE DE LA EPOC .....	43
I.8. IMPACTO ECONÓMICO .....	44
I.9. TRATAMIENTO .....	45
I.10. VACUNAS .....	46
II. HIPÓTESIS .....	50
III. OBJETIVOS .....	54
OBJETIVO GENERAL.....	54
OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	54
IV. MATERIAL Y MÉTODOS.....	58
IV.1. DISEÑO .....	58

IV.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO .....	58
IV.2.1. Total de casos prevalentes identificados.....	60
IV.2.2. Muestra predefinida (N=2.000) y representatividad de la misma.....	61
IV.2.3. Fuentes de información .....	64
IV.2.4. Variables.....	64
IV.2.5. Índice de gravedad de elaboración propia (IGP Acinar-EPOC).....	67
IV.2.6. Muestra final de diagnósticos confirmados de EPOC (N=900).....	69
IV.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	75
IV.4. CONSIDERACIONES ÉTICAS .....	77
IV.5. CONSIDERACIONES SOBRE LA POTENCIA ESTADÍSTICA DEL ESTUDIO .....	78
V. RESULTADOS.....	82
V.1. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA FINALMENTE INCLUIDA (EPOC CONFIRMADO) .	82
V.1.1. Variables sociodemográficas y relacionadas con los estilos de vida.....	82
V.1.2. Variables clínicas.....	85
V.1.3. Comorbilidades.....	87
V.1.4. Tratamientos.....	89
V.1.5. Vacunas.....	91
V.2. FACTORES ASOCIADOS AL RIESGO DE SER ‘FENOTIPO AGUDIZADOR’, HOSPITALIZACIONES POR AEPOC Y MORTALIDAD POR TODAS LAS CAUSAS.....	95
V.2.1. Variables sociodemográficas y relacionadas con los estilos de vida.....	95
V.2.2. Variables clínicas e Índice de Gravedad Propio (IGP Acinar-EPOC) .....	99
V.2.3. Comorbilidades.....	112
V.2.4. Vacunas.....	116
V.2.5. Cambio de Fenotipo .....	121
VI. DISCUSIÓN .....	132
VI.1 DISCUSIÓN .....	132
VI.2 ASPECTOS METODOLÓGICOS DEL ESTUDIO .....	141
VI.2.1. Calidad y concordancia de los registros secundarios .....	141
VI.2.2. Sesgos de información .....	142
VI.2.3. Posibilidad de sesgos de selección y otros sesgos .....	142
VI.3 LINEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN.....	144
VII. CONCLUSIONES .....	148
VIII. BIBLIOGRAFÍA .....	152

## ÍNDICE DE TABLAS y FIGURAS

### Tablas

Tabla 1. Características de la población a estudio (N=9.334) con códigos compatibles con EPOC en Cantabria, a 31 de diciembre de 2011, en función del sexo.....	60
Tabla 2. Representatividad de la muestra (N=2.000), en cuanto a edad, sexo y años desde el registro y códigos CIAP.....	61
Tabla 3. Estratificación de la población con R91 y R95 (N=9.334), en Cantabria a 31/12/2011 por edad y sexo. ....	61
Tabla 4. Estratificación de la muestra predefinida con R91 y R95 (N=2.000), en Cantabria a 31/12/2011 por edad y sexo. ....	62
Tabla 5. Años transcurridos desde la inclusión diagnóstica en las historias clínicas, de la población y de la muestra.....	62
Tabla 6. Distribución por Zonas Básicas de Salud, de la población y de la muestra predefinida.....	63
Tabla 7. Comparación de la muestra final con EPOC confirmado (N=900) en cuanto a edad, sexo y años desde el registro, con respecto a la población.....	70
Tabla 8. Características sociodemográficas y estilos de vida de la muestra (N=1.989), en función del grado de confirmación diagnóstica.....	71
Tabla 9. Características clínicas de la muestra (N=1.989), en función del grado de confirmación diagnóstica.....	72
Tabla 10. Comorbilidades de la muestra (N=1.989), en función del grado de confirmación diagnóstica.....	73
Tabla 11. Características terapéuticas y vacunación de la muestra (N=1.989), en función del grado de confirmación diagnóstica.....	74
Tabla 12. Características sociodemográficas y estilos de vida de los pacientes EPOC confirmados, en base a ser o no 'Fenotipo Agudizador' (FA) al año siguiente.....	84

Tabla 13. Características clínicas de los pacientes EPOC confirmados, en base a ser o no 'Fenotipo Agudizador' (FA) al año siguiente.....	86
Tabla 14. Comorbilidades de los pacientes EPOC confirmados, en base a ser o no 'Fenotipo Agudizador' (FA) al año siguiente.....	88
Tabla 15. Tratamientos de los pacientes EPOC confirmados, en base a ser o no 'Fenotipo Agudizador' (FA) el año previo. ....	90
Tabla 16. Vacunación antigripal durante la campaña 2011-2012, en función de los principales antecedentes clínicos y sociodemográficos.....	92
Tabla 17. Descriptivo de las principales variables relativas al seguimiento durante el año 2012, en función del antecedente de vacunación antigripal durante la campaña 2011-2012.....	94
Tabla 18. Odds Ratios (OR) crudas y ajustadas en función de las variables sociodemográficas y estilos de vida, para el riesgo de ser 'Fenotipo Agudizador' (FA) al año siguiente, en pacientes EPOC.....	96
Tabla 19. Odds Ratios (OR) crudas y ajustadas en función de las variables sociodemográficas y estilos de vida, para el riesgo de agudización grave (hospitalización por AEPOC), al año siguiente.....	97
Tabla 20. Odds Ratios (OR) crudas y ajustadas en función de las variables sociodemográficas y estilos de vida, para el riesgo de mortalidad por todas las causas al año siguiente, en pacientes EPOC.....	98
Tabla 21. Odds Ratios (OR) crudas y ajustadas en función de factores clínicos para el riesgo de ser 'Fenotipo Agudizador' (FA) al año siguiente, en pacientes EPOC.....	101
Tabla 22. Odds Ratios (OR) crudas y ajustadas en función de la gravedad de la EPOC (FEV1) para el riesgo de ser 'Fenotipo Agudizador' (FA) al año siguiente, en pacientes EPOC.....	102
Tabla 23. Odds Ratios (OR) crudas y ajustadas en función del Índice de Gravedad Propio (IGP Acinar-EPOC) con y sin comorbilidades, para el riesgo de ser 'Fenotipo Agudizador' (FA) al año siguiente, en pacientes EPOC. ....	103

Tabla 24. Odds Ratios (OR) crudas y ajustadas en función de factores clínicos para el riesgo de agudización grave (hospitalización por AEPOC), al año siguiente.....	105
Tabla 25. Odds Ratios (OR) crudas y ajustadas en función de la gravedad de la EPOC (FEV1) para el riesgo de agudización grave (hospitalización por AEPOC), al año siguiente. ....	106
Tabla 26. Odds Ratio (OR) crudas y ajustadas en función del Índice de Gravedad Propio (IGP Acinar-EPOC) con y sin comorbilidades, para el riesgo de agudización grave (hospitalización por AEPOC), al año siguiente.....	107
Tabla 27. Odds Ratios (OR) crudas y ajustadas, en función de factores clínicos para el riesgo de mortalidad por todas las causas al año siguiente, en pacientes EPOC. ....	109
Tabla 28. Odds Ratios (OR) crudas y ajustadas en función de la gravedad de la EPOC (FEV1) para el riesgo de mortalidad por todas las causas al año siguiente, en pacientes EPOC.....	110
Tabla 29. Odds Ratio (OR) crudas y ajustadas en función del Índice de Gravedad Propio (IGP Acinar-EPOC) con y sin comorbilidades, para el riesgo de mortalidad por todas las causas al año siguiente, en pacientes EPOC. ...	111
Tabla 30. Odds Ratios (OR) crudas y ajustadas en función de las comorbilidades estudiadas para el riesgo de ser 'Fenotipo Agudizador' (FA) al año siguiente, en pacientes EPOC.....	113
Tabla 31. Odds Ratios (OR) crudas y ajustadas, en función de las comorbilidades estudiadas para el riesgo de agudización grave (hospitalización por AEPOC), al año siguiente.....	114
Tabla 32. Odds Ratios (OR) crudas y ajustadas, en función de las comorbilidades estudiadas para el riesgo de mortalidad por todas las causas al año siguiente, en pacientes EPOC.....	115
Tabla 33. Medidas de asociación (OR) e impacto (FPe) crudas y ajustadas, del antecedente de vacunación antigripal y antineumocócica, en relación al riesgo de ser 'Fenotipo Agudizador' al año siguiente, en pacientes EPOC. ....	118



Tabla 34. Medidas de asociación (OR) e impacto (FPe) crudas y ajustadas, del antecedente de vacunación antigripal y antineumocócica, en relación al riesgo de ingreso por AEPOC, al año siguiente.....	119
Tabla 35. Medidas de asociación (OR) e impacto (FPe) crudas y ajustadas, del antecedente de vacunación antigripal y antineumocócica, en relación al riesgo de mortalidad por todas las causas al año siguiente, en pacientes EPOC. ...	120
Tabla 36. ‘Fenotipo No Agudizador’ (FNA) y ‘Agudizador’ (FA) en 2012. Distribución en base a ser o no ‘Fenotipo Agudizador’ (FA) el año previo, en pacientes EPOC.....	123
Tabla 37. Odds Ratios (OR) crudas y ajustadas, en función de las variables sociodemográficas y estilos de vida, para el riesgo de empeorar o no a ‘Fenotipo Agudizador’ (FA) en pacientes EPOC, al año siguiente. ....	124
Tabla 38. Odds Ratios (OR) crudas y ajustadas, en función de la existencia de una agudización el año anterior, para el riesgo de empeorar o no a ‘Fenotipo Agudizador’ (FA) en pacientes EPOC, al año siguiente. ....	125
Tabla 39. Odds Ratios (OR) crudas y ajustadas, en función de la gravedad de la EPOC (FEV1) para el riesgo de empeorar o no a ‘Fenotipo Agudizador’ (FA), al año siguiente. ....	126
Tabla 40. Odds Ratios (OR) crudas y ajustadas, en función de las comorbilidades estudiadas, para el riesgo de empeorar o no a ‘Fenotipo Agudizador’ (FA) en pacientes EPOC, al año siguiente. ....	127
Tabla 41. Odds Ratios (OR) crudas y ajustadas en función de antecedentes de vacunación, para el riesgo de empeorar o no a ‘Fenotipo Agudizador’ (FA) al año siguiente, en pacientes EPOC.....	128

### Figuras

Figura 1. Proceso desde la selección de la población a estudio hasta la clasificación de la misma.....	59
--	----

## ABREVIATURAS

AEPOC: agudización de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

BDLD: broncodilatadores de larga duración.

CVF: capacidad vital forzada.

DE: desviación estándar.

FA: fenotipo agudizador.

FEV1: volumen espiratorio forzado en 1 segundo.

FNA: fenotipo no agudizador.

FPe: fracción de prevención en expuestos.

GesEPOC: grupo español de la EPOC.

GOLD: global initiative of obstruction lung disease. (International Science Committee of COPD).

HTA: hipertensión arterial.

IC: intervalo de confianza.

IGP: índice de gravedad de elaboración propia.

IMC: índice de masa corporal.

LABA: betadrenérgicos de acción larga.

LAMA: anticolinérgicos de acción larga.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

ORa: odds ratio ajustada.

ORc: odds ratio cruda.

PB: postbroncodilatación.

SABA: betadrenérgicos de acción corta.

SAMA: anticolinérgicos de acción corta.

SEMERGEN: Sociedad Española de Medicina Rural y Generalista.

SEMFYC: Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria.

SEPAR: Sociedad Española de Patología del Aparato Respiratorio.



## RESUMEN

### ANTECEDENTES

A pesar de la importancia de las agudizaciones en la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), sabemos relativamente poco de sus determinantes. La existencia de una historia previa de agudizaciones moderadas y severas, y la gravedad de la EPOC parecen ser los predictores más consistentes del riesgo de agudización.

### OBJETIVOS

Analizar la existencia de un 'Fenotipo Agudizador' que podría ser independiente de la gravedad. Analizar el efecto independiente de la gravedad de la EPOC sobre el riesgo de agudizaciones.

Evaluar la capacidad predictiva de un índice de gravedad de elaboración propia basado en predictores de riesgo.

Determinar la prevalencia de vacunación antigripal en pacientes EPOC en Cantabria y la efectividad de la vacunación en la disminución del riesgo de agudizaciones y mortalidad.

Contabilizar los pacientes que cambiaron de 'Fenotipo Agudizador', e identificar los factores predictores de este cambio.

### METODOLOGÍA

Estudio de cohortes retrospectivo de base poblacional. A partir de la base de datos poblacional OMI-AP, mediante muestreo aleatorio simple se identificaron 900 pacientes con EPOC confirmado en Cantabria a 31/12/2011, incluyendo pacientes no fumadores y grados leves de la enfermedad en base al FEV1 (volumen espiratorio forzado en 1 segundo). La definición de exacerbaciones fue la usada en la cohorte ECLIPSE (Hurst JR. et al. N Engl J Med 2010;363:1128-38). Se clasificó a cada paciente como 'Fenotipo Agudizador' al

año siguiente (FA), si el paciente sufrió al menos 2 agudizaciones durante el 2012 o como 'Fenotipo No Agudizador' (FNA) si sufrieron una o ninguna agudización. La frecuencia de agudizaciones que requirieron hospitalización (agudizaciones graves) y la mortalidad por todas las causas durante el 2012 fueron también tratadas como variables dependientes.

Como principales variables independientes se cuantificaron las agudizaciones el año previo, el grado GOLD en base al FEV1, así como la edad y el sexo. Se computó un Índice de Gravedad de elaboración propia (IGP Acinar-EPOC) en escala cuantitativa (rango 0-6), que fue categorizado ordinalmente en leve/moderado/grave/muy grave, usando la categoría de menor gravedad como referencia. Se identificaron asimismo los antecedentes de vacunación antigripal (campaña 2011-2012). Se calcularon Odds Ratios ajustadas (ORa) juntos con sus Intervalos de Confianza al 95% (IC95%) mediante regresión logística no condicional, ajustando por edad, sexo, hábito tabáquico, gravedad de la EPOC en base al grado de gravedad GOLD y 'Fenotipo Agudizador' el año previo. Por último, los análisis se restringieron a pacientes con una historia de menos de dos agudizaciones durante el 2011 para estudiar los predictores de cambio a FA.

## RESULTADOS

El principal predictor independiente de ser FA fue el antecedente de agudizaciones frecuentes el año previo. Las agudizaciones graves (hospitalizaciones AEPOC) predijeron mejor el riesgo específico de agudizaciones graves: ORa 6,73; IC95% (3,53-18,83), y las agudizaciones totales (moderadas + graves) predijeron mejor el riesgo global de agudizaciones totales al año siguiente (FA): ORa 4,97; IC95% (3,54-6,97). La gravedad de la EPOC de acuerdo al FEV1, se asoció con un mayor riesgo de ser FA al año siguiente: OR cruda grado GOLD 4: 3,86; IC95% (1,50-9,93). Sin embargo, esta asociación disminuyó tras ajustar por la frecuencia de agudizaciones el año previo: ORa 2,08; IC95% (0,75-5,82). La capacidad predictiva del IGP Acinar-EPOC sobre el riesgo de ser FA fue superior a la de

cada uno de los predictores de forma individual: ORa índice moderado 2,57; ORa grave 5,20; ORa muy grave 12,81. La capacidad predictiva sobre el riesgo de hospitalización por AEPOC y mortalidad fue asimismo superior. Cuando la insuficiencia cardíaca y la diabetes fueron añadidas al índice, la capacidad predictiva del índice sobre el riesgo de hospitalización: ORa muy grave 40,55, y mortalidad: ORa 20,05, claramente se incrementó.

La prevalencia global de vacunación antigripal fue del 62,7%. Esta prevalencia fue menor en EPOC muy grave (52,0%). La vacunación antigripal mostró un efecto protector estadísticamente significativo sobre el riesgo de hospitalización por agudización EPOC (AEPOC) al año siguiente: ORa 0,51; (IC95% 0,33-0,78). Al estratificar en función de la gravedad de la EPOC, el efecto protector para el riesgo de ingreso fue mayor en EPOC más graves: ORa 0,27; (IC95% 0,13-0,54).

De los 563 pacientes con FNA durante 2011, 125 (22,2%) se comportaron como FA durante 2012. El único factor que predijo el cambio (empeoramiento) de fenotipo de FNA a FA fue la presencia de una agudización el año previo (ORa=1,86). Ni el FEV1, ni la presencia de comorbilidades características de los EPOC, se mostraron predictores de cambio.

## CONCLUSIONES

Nuestros resultados apoyan la existencia de un 'Fenotipo Agudizador' en EPOC, independiente de la gravedad de la enfermedad en base al FEV1. La gravedad de la EPOC se asociaría a un mayor riesgo de agudizaciones, pero este efecto sería dependiente de la existencia de una historia de agudizaciones el año previo.

Nuestro índice de gravedad compuesto por la frecuencia de agudizaciones moderadas, graves (hospitalizaciones) y gravedad de la EPOC (FEV1), obtuvo una mayor capacidad predictiva. El añadir las comorbilidades, aumentó la capacidad predictiva del índice, especialmente sobre el riesgo de hospitalización y mortalidad.

Nuestros resultados apoyan el efecto protector de la vacunación antigripal, disminuyendo el riesgo de ingreso por AEPOC. A pesar de nuestros resultados protectores, la prevalencia global de vacunación antigripal fue subóptima, especialmente en los EPOC con mayor gravedad.

Tener una agudización el año previo fue la única variable predictiva de cambio de 'Fenotipo No Agudizador' a 'Fenotipo Agudizador'.

## SUMMARY

### BACKGROUND

Despite the importance of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), we know relatively little about their determinants. A previous history of moderate and severe exacerbations, and COPD severity, seems to be the most consistent predictors of Exacerbations.

### OBJECTIVES

To test whether there is or not a frequent-exacerbation phenotype of COPD that is independent of disease severity. To analyze the independent effect of disease severity on the risk of exacerbations.

To estimate the predictive accuracy of an own index of severity, based on the three main predictors mentioned above.

To determine prevalence of influenza vaccination in COPD patients in Cantabria, and the effectiveness of influenza vaccination in preventing exacerbations and overall mortality.

To compute patients who change 'Infrequent Exacerbator Phenotype' to 'Frequent Exacerbator Phenotype' and to identify predictors of this change.

### METHODS

Retrospective population-based cohort study. 900 patients with confirmed COPD  $\geq$  35 years, including non-smokers and mild-stages of FEV1 (forced expiratory volume in 1 second), were selected by simple random sampling from all COPD patients in Cantabria (Northern Spain) at 31 December 2011. Exacerbation definition was the same as used in the ECLIPSE cohort study (Hurst JR. et al. N Engl J Med 2010;363:1128-38). We defined 'Frequent Exacerbator' (FE) phenotype the Following Year as two or more exacerbations in 2012 and 'Infrequent Exacerbator' (IE) as none or one exacerbation.



Frequency of exacerbations that required hospitalization (severe exacerbations), and overall mortality during the following year (2012) were treated as dependent variables.

Patients were also categorized according to the severity of COPD (GOLD stages 1-4 according to FEV1). An own severity index (Acinar-EPOC index) was computed in a quantitative scale (range 0-6), and then ordinal categorized into mild/moderate/severe/very severe. Mild category was treated as reference. Mild category was treated as reference. Antecedent of influenza vaccination was identified (2011-2012 campaign). Adjusted Odds Ratios (ORa) and their confidence intervals at 95% (95%IC) were estimated by unconditional logistic regression, adjusting for Age, Gender, Smoking status, severity of COPD (by GOLD scale) and frequency of exacerbations the previous year. Lastly, analysis were restricted to patients with a history of less than 2 exacerbations during 2011 to study predictors of change to FE.

## RESULTS

The main predictor of FE, was a history of frequent exacerbations the previous year, with independence of COPD severity. Severe exacerbations (COPD hospitalizations) predicted better the risk of severe exacerbations: ORa 6,73; 95%IC (3,53-18,83), and overall exacerbations (moderate + severe) predicted better the overall risk of FE: ORa 4,97; IC95% (3,54-6,97). COPD severity according to FEV1, was associated with a higher risk of frequent exacerbations the following year: Crude OR GOLD Stage 4: 3,86; 95%IC (1,50–9,93). However, this association diminished after adjusting for frequency of exacerbations the previous year: ORa 2,08; 95%IC (0,75 – 5,82).

Predictive accuracy of our index in relation to being FE was superior to each individual predictor: ORa moderate 2,57; ORa severe 5,20; ORa very severe 12,81. Predictive accuracy of COPD hospitalization and of overall mortality was also greater. When we added heart failure and diabetes to our index, predictive accuracy of COPD hospitalization: ORa very severe 40,55, and overall mortality: ORa 20,05, was clearly increased.

Overall prevalence of influenza vaccination was 62,7% (564/899). Prevalence diminished in more severe patients: Very severe COPD (52,0%) (13/25). Influenza vaccination showed a statistically significant protective effect preventing hospitalizations by exacerbation the following year: ORa 0,51; 95%IC (0,33 – 0,78). When stratified in relation to COPD severity (FEV1) protective effect preventing risk of hospitalization was higher in more severe COPD patients: ORa 0,27; (95%IC 0,13-0,54).

Among the 563 patients classified as IE during 2011, 125 (22,2%) changed to frequent exacerbator phenotype the following year. The unique predictor of worsening (change to frequent exacerbator phenotype) was the presence of one exacerbator the previous year (ORa=1,86). Neither FEV1 nor comorbidities were predictor of change of phenotype.

#### CONCLUSIONS

Our results support a frequent-exacerbation phenotype of COPD that is independent of disease severity (FEV1). COPD severity would be associated with a higher risk of exacerbations, but this effect would be dependent of the exacerbations the previous year.

Our composite score based on moderate, severe exacerbations and COPD severity, obtained a high predictive accuracy. Adding comorbidities increased especially predictive accuracy of COPD hospitalization and overall mortality.

Our results support a protective effect of influenza vaccination, diminishing the risk of hospitalization by exacerbation the following year. Even though our protective results, prevalence of vaccination was not optimal, especially in more severe COPD patients.

To have one exacerbation the previous year was the unique predictor of worsening from infrequent exacerbator the previous year to frequent exacerbator phenotype the following year.



*Antecedentes y justificación*



## ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), es el proceso respiratorio crónico que origina una mayor alteración de la calidad de vida de los pacientes, ingresos hospitalarios y gasto farmacéutico (Miravittles et al. 2009a; Agustí & Vetsbo, 2011; Grupo GesEPOC, 2012). La EPOC se caracteriza por la presencia de obstrucción crónica y poco reversible al flujo aéreo (disminución de la relación del volumen espiratorio forzado en el primer segundo [FEV1] y la capacidad vital forzada [FVC]), causada principalmente, por una reacción inflamatoria frente al humo del tabaco. El consumo de tabaco produce cambios inflamatorios pulmonares en todos los fumadores, aunque sólo en una parte de ellos tiene lugar una respuesta anómala que condiciona el desarrollo de alteraciones anatómicas en la vía aérea y en el parénquima pulmonar (Barberá et al. 2001).

La EPOC representa la cuarta causa de mortalidad mundial y la OMS espera que sea la tercera en el año 2030 (WHO, 2008). En nuestro país, también se sitúa en un cuarto lugar y representa el 4,1% del total de defunciones, por detrás del cáncer (27%), las enfermedades del corazón (20,5%) y las cerebrovasculares (7,9%) (Regidor et al. 2010). En las mujeres se observa en los últimos años un ascenso de la mortalidad por causas respiratorias, posiblemente tanto por aumento en el hábito tabáquico, como por mejora en la supervivencia de otras causas de mortalidad, como puede ser el cáncer de mama.

En Cantabria en el año 2010, la EPOC también fue la cuarta causa de muerte y llegó a una tasa bruta de 31,3 por 100.000 habitantes, algo por debajo de la media nacional, muy por debajo de la vecina Asturias, que se situó a la cabeza de España con una tasa de 57/100.000, y más en el entorno de otras comunidades limítrofes como el País Vasco o Castilla y León (Regidor et al. 2010).

La principal causa de muerte del paciente EPOC es la propia evolución de la enfermedad, por agudizaciones de la misma o por neoplasia de pulmón (Solanes & Casan, 2010). La mortalidad global, a los 4–7 años, en los pacientes diagnosticados de EPOC con una edad media de 65–70 años, oscila entre el 30–48% (Soriano, 2010).

Una agudización de la EPOC (AEPOC), es un cambio agudo en la situación clínica basal del paciente, más allá de la variabilidad diaria, que cursa con aumento de la disnea, de la tos, la expectoración y aparición de la purulencia de ésta, o cualquier combinación de estos síntomas, y que precisa un cambio terapéutico (Grupo GesEPOC, 2012; Vestbo et al. 2013). Las consecuencias que tiene la mayor frecuencia de agudizaciones sobre el paciente EPOC, son el aumento de la inflamación subyacente, el deterioro progresivo de la función pulmonar, de la calidad de vida, y una mayor mortalidad (Soriano, 2010; Miravittles et al. 2014).

A pesar de la importancia de las agudizaciones, el conocimiento de sus determinantes (factores predictores), es escaso, probablemente reflejo de su dependencia de un complejo espectro de múltiples factores asociados (Wedzicha et al. 2013). El predictor más importante parece ser una historia previa de agudizaciones (Donaldson, 2006). Esto estaría apoyado por los recientes resultados de nuevos estudios de cohortes observacionales, como el estudio ECLIPSE (Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints Study) (Hurst et al. 2010), sugiriendo la existencia de un ‘Fenotipo Agudizador’. Sin embargo, este estudio observacional parte del reclutamiento voluntario de pacientes ya diagnosticados, y entre sus criterios de inclusión no se hallaron las formas leves de EPOC basadas en el FEV1 (grado GOLD 1), y se excluyó a los pacientes con EPOC no fumadores.

Por otro lado, aunque las agudizaciones se han considerado más frecuentes a medida que el grado de obstrucción bronquial aumenta (basada en la escala GOLD sobre el FEV1), muy pocos estudios han evaluado el efecto independiente del peor grado GOLD, es decir, el efecto ajustado por el resto de predictores.

Aunque se han ofrecido datos epidemiológicos sobre la mortalidad por EPOC en Cantabria, no se conoce ningún estudio que haga referencia a los factores predictivos de morbimortalidad de esta enfermedad en la comunidad. Tampoco existen datos al respecto sobre comorbilidades ni de estado terapéutico en estos pacientes.

Además de generar este conocimiento, el hecho de que en nuestro estudio se parta de una base poblacional, así como la inclusión de pacientes con un grado GOLD 1 (leves) o con EPOC confirmada en no fumadores, marca una diferencia importante con las principales cohortes publicadas como la del estudio ECLIPSE, por lo que creemos que nuestros resultados pueden ayudar a incrementar el conocimiento en el área de la epidemiología clínica de la EPOC, especialmente aportando una mayor validez externa al poder ser extrapolables a una población real más amplia. Por otro lado, se añade el control de la confusión en la fase de análisis mediante el uso de modelos de regresión multivariantes y el efecto independiente de los diferentes predictores.





*I Introducción*



# **I. INTRODUCCIÓN**

## **I.1. Importancia**

Según la Encuesta Europea de Salud de 2009, las enfermedades respiratorias crónicas se sitúan en el cuarto lugar de las enfermedades de larga duración diagnosticadas en adultos, por detrás del dolor lumbar, los trastornos psíquicos y la cefalea (Raheison & Girodet, 2009). La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), constituye un problema de salud pública de enorme y creciente importancia debido a su alta prevalencia, elevada morbimortalidad y significativos costes socioeconómicos, siendo el proceso respiratorio crónico que origina una mayor alteración de la calidad de vida de los pacientes (Sobradillo-Peña et al. 2000; Miravittles et al. 2009a; Agustí & Vetsbo, 2011; Grupo GesEPOC, 2012; Vestbo et al. 2013).

## **I.2. Concepto**

La EPOC es una enfermedad prevenible y tratable, caracterizada por una limitación al flujo aéreo que no resulta completamente reversible. La limitación al flujo aéreo es progresiva y se asocia con una anormal respuesta inflamatoria de los pulmones a partículas nocivas o gases, causada principalmente por el humo del tabaco, aunque aproximadamente en un 20-25% de los casos no existe antecedente tabáquico (Calle et al. 2010; Grupo GesEPOC, 2012; Vestbo et al. 2013). Otras partículas, vehiculizadas en el humo, como la biomasa, parecen tener implicaciones similares, sobre todo en zonas rurales y menos desarrolladas (Salvi & Barnes, 2009; Po et al. 2011). Más factores causales o agravantes de la EPOC identificados son la contaminación atmosférica, exposición ocupacional, tabaquismo pasivo, tuberculosis pulmonar, factores genéticos y gestacionales, infecciones respiratorias durante

la infancia, hiperreactividad bronquial, y factores socioeconómicos (Vestbo et al. 2013; Grupo Semergen DOC, 2013).

El consumo de tabaco produce cambios inflamatorios pulmonares en todos los fumadores, aunque sólo una parte (25-30%) desarrollará la enfermedad (Lokke et al. 2006; Grupo SEPAR-SEMFYC, 2010). Los factores tiempo e intensidad de exposición al tabaco influyen en ese desarrollo (Miravittles et al. 2009a). El deterioro de la función pulmonar en la EPOC es acelerado en los fumadores activos, que no se recupera, pero ralentiza su progresión cuando dejan de fumar, sobre todo antes de los 40 años (Fletcher & Peto, 1977; Kohansal et al. 2009).

Los síntomas que aparecen asociados a la enfermedad son disnea, tos y expectoración en mayor o menor medida. La presencia de comorbilidades y agudizaciones son también características y pueden contribuir al aumento de gravedad y al empeoramiento de la calidad de vida en algunos pacientes (Celli & MacNee, 2004; Peces-Barba et al. 2008; Grupo GesEPOC, 2012).

Aunque la EPOC afecta a los pulmones, también tiene repercusión sistémica. Está demostrada la concentración más alta de biomarcadores inflamatorios en estos pacientes, sobre todo en los que sufren frecuentes agudizaciones (Pinto-Plata et al. 2007; Barnes & Celli, 2009; Miravittles et al. 2014). La actividad proinflamatoria, junto al envejecimiento, sedentarismo y el efecto sistémico del tabaquismo, son consideradas así mismo como favorecedoras de las comorbilidades (Gan et al. 2004; Agustí, 2007; DeMiguel et al. 2010).

## **I.3. Epidemiología**

### **I.3.1. Prevalencia**

Según el estudio EPISCAN la prevalencia de la EPOC en la población española de 40-80 años es del 10,2% (15,1% en varones y 5,7% mujeres). El infradiagnóstico detectado fue de un 73%. Con esta premisa, aproximadamente 1.595.000 pacientes en España no saben que padecen la enfermedad y no reciben tratamiento por tanto (Miravittles et al. 2009a). A nivel mundial, también

se ofrecen resultados entre el 8-10%, en pacientes de más de 40 años (Halbert et al. 2006; Atsou et al. 2011). En Cantabria, no existen datos epidemiológicos al respecto. Pero las estimaciones son de que podría afectar en torno a 27.500 pacientes mayores de 40 años (Agüero et al. 2011).

### **I.3.2. Mortalidad**

La EPOC representa la cuarta causa de mortalidad mundial y la OMS espera que sea la tercera en el año 2030 (WHO, 2008; Lozano et al. 2012). En nuestro país, también se sitúa en un cuarto lugar y representa el 4,1% del total de defunciones, por detrás del cáncer (27%), las enfermedades del corazón (20,5%) y las cerebrovasculares (7,9%). La tasa de mortalidad bruta por EPOC, en el año 2010 fue de 34 por 100.000 habitantes para ambos sexos (51,3 en hombres y 17,2 en mujeres). Las tasas de mortalidad aumentan de manera significativa, sobre todo en hombres, a partir de los 55 años, llegando a una tasa de 431,1 por 100.000 habitantes en ambos sexos por encima de 75 años. En las mujeres se observa en los últimos años un ascenso de la mortalidad por causas respiratorias, posiblemente tanto por aumento en la incorporación al hábito tabáquico, como por mejora en la supervivencia de otras causas de mortalidad. (Regidor et al. 2010).

En Cantabria en el año 2010, la EPOC también fue la cuarta causa de muerte y llegando a una tasa bruta de 31,3 por 100.000 habitantes, algo por debajo de la media nacional. (Regidor et al. 2010).

La mortalidad global, a los 4–7 años, en los pacientes diagnosticados de EPOC con una edad media de 65–70 años oscila entre el 30–48% (Soriano et al. 2010). La principal causa de muerte del paciente EPOC es la propia evolución de la enfermedad, siendo la respiratoria la causa principal, ya sea por agudización o por neoplasia de pulmón (Solanes & Casan, 2010).

## I.4. Diagnóstico

Un proceso diagnóstico correcto de la EPOC se basa en la detección precoz mediante sospecha clínica, caracterización del fenotipo y valoración de la gravedad. (Grupo GesEPOC, 2012; Vestbo et al. 2013). Para ello es fundamental una adecuada coordinación entre los diferentes niveles asistenciales. En Cantabria, recientemente, se ha puesto en marcha un plan diagnóstico-asistencial de carácter multidisciplinar con la intención de estructurar todo este proceso, basándose en las guías nacionales. (Ruta asistencial de la EPOC Cantabria, 2014).

La sospecha ha de considerarse a partir de los 35 años (incluidos), con antecedentes de exposición a factores de riesgo, sobre todo tabaquismo (>10 paq./año) y que presenten los síntomas de la enfermedad (Grupo GesEPOC, 2012).

La espirometría forzada con prueba broncodilatadora realizada en la fase estable de la enfermedad, permite el diagnóstico de confirmación en los pacientes seleccionados. Se considera que hay obstrucción al flujo aéreo si al dividir el volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV1) entre la capacidad vital forzada (FVC) posbroncodilatación (PB), el resultado es inferior a 0,7 (Vestbo et al. 2013).

El fenotipo clínico intenta clasificar a los pacientes EPOC en diferentes grupos según compartan similares parámetros clínicos (síntomas, agudizaciones, respuesta al tratamiento, velocidad de progresión de la enfermedad) y permite establecer el pronóstico y el tratamiento más adecuado para lograr mejores resultados (Buist et al. 2007; Han et al. 2010; Grupo GesEPOC, 2012).

La guía GesEPOC (Grupo GesEPOC, 2012; Miravittles et al. 2014), propone cuatro fenotipos clínicos: *a)* Fenotipo no agudizador; *b)* Fenotipo mixto EPOC-asma; *c)* Fenotipo agudizador con enfisema, y *d)* Fenotipo agudizador con bronquitis crónica.

La gravedad de la obstrucción bronquial se basa en la medida dada por el FEV1 PB, según escala GOLD: 1. Leve:  $\geq 80\%$ ; 2. Moderada:  $50\% \leq \text{FEV1} < 80\%$ ; 3. Grave:  $30\% \leq \text{FEV1} < 50\%$ ; 4. Muy grave:  $\text{FEV1} < 30\%$  (Vestbo et al. 2013).

Para determinar la gravedad pronóstica de la EPOC, la guía internacional GOLD recomienda el uso del grado de obstrucción bronquial medido por el FEV1, la valoración de los síntomas a través de diferentes escalas como mMRC (Bestall et al.1999) y CAT (Jones et al. 2009), y el número de agudizaciones que sufre el paciente por año (Vestbo et al. 2013).

La guía GesEPOC (Grupo GesEPOC, 2012) propone una clasificación integral de la gravedad en 5 niveles, a través del índice BODE (Celli & MacKnee, 2004) (que incluye la prueba de la distancia recorrida en 6 minutos marcha). Si no se dispone de esta información se puede utilizar el índice BODEx (Soler-Cataluña et al. 2009) como una alternativa, para los niveles I y II (EPOC leve o moderado).

## **I.5. Fenotipo Agudizador**

Una agudización de la EPOC (AEPOC), es un cambio agudo en la situación clínica basal del paciente, más allá de la variabilidad diaria, que cursa con aumento de la disnea, de la tos, la expectoración y/o aparición de la purulencia de ésta, o cualquier combinación de estos síntomas, que precisa un cambio terapéutico (Celli & Barnes, 2007).

En un tercio de las agudizaciones, la causa no se llega a conocer. En un 50%-70%, la causa desencadenante es una infección del árbol traquebronquial (virus 30-50%; bacterias el resto, y coinfección hasta en un 25%). El resto de causas conocidas se atribuyen a contaminación ambiental (Seemungal et al. 2001; Grupo SEPAR-SEMFYC, 2010). Hay que diferenciar la AEPOC, de otras situaciones que se pueden superponer o agravar una disnea o aumento de tos, como la insuficiencia cardíaca, tromboembolismo pulmonar, neumotórax, arritmias, fármacos, etc. (Pozo-Rodriguez et al. 2012; Vestbo et al. 2013)



También hay que tener en cuenta conceptos como fracaso terapéutico, recaída o recurrencia, para que no sean calificados como nuevas agudizaciones (Grupo GesEPOC, 2012).

Tener más agudizaciones supone para un paciente EPOC, un aumento de la inflamación subyacente, deterioro de la función pulmonar más acelerado, peor calidad de vida, y una mayor probabilidad de mortalidad (Miravittles et al. 2004; Kessler et al. 2006; Donaldson et al. 2008; Anzueto, 2010).

Uno de los problemas de validez externa en los diferentes estudios sobre AEPOC, es la variabilidad en la propia definición de AEPOC. Algunos estudios están basados en la valoración del propio paciente y otros en la del clínico (Pauwels et al. 2004; Hoogendoorn et al. 2010).

Para mejorar en este aspecto, se ha propuesto clasificar la gravedad de la AEPOC, en grados. Leves serían aquellas que no se notifican al médico. El paciente las puede resolver con modificaciones de su tratamiento de base, en el domicilio (Seemungal et al. 1998). Algún estudio, ha demostrado que más de la mitad de todas las AEPOC no se notifican (Langsetmo et al. 2008; Jones et al. 2011; Leidy et al. 2014). Las AEPOC moderadas, son las que originan un cambio terapéutico que conlleva la prescripción de antibióticos y/o corticoides sistémicos. Las graves además, conllevan un ingreso hospitalario (Wedzicha & Seemungal, 2007; Hurst et al. 2010).

En el estudio ECLIPSE, sobre agudizaciones, se seleccionaron los casos en función de los registros sanitarios, diferenciándolos en moderadas y graves (Hurst et al. 2010).

En promedio, los pacientes experimentan 1-4 agudizaciones/año, pero la distribución es muy variable. Desde pacientes sin agudizaciones hasta otros en los que aparecen de forma repetitiva y estable en el tiempo (Hurst et al. 2010). Esto ha hecho sospechar la existencia de un 'Fenotipo Agudizador' (FA) en algunos pacientes EPOC. En estos, habría una predisposición a padecer AEPOC, por lo tanto a peor pronóstico, calidad de vida, mortalidad y aumento de costo sanitario (Peces-Barba et al. 2008; Soler-Cataluña et al. 2011; Grupo GesEPOC 2012; Vestbo et al. 2013).

Se considera FA, a todo paciente con EPOC que presente 2 o más agudizaciones al año. Lo que no está bien claro es si para esa definición habría que considerar todas las agudizaciones o sólo las moderadas y graves. Al parecer la implicación pronóstica de las leves aún no está bien clara, y son más difíciles de interpretar, por lo que no suelen estar incluidas (Soler-Cataluña et al. 2005; Soler-Cataluña & Rodriguez-Roisin, 2010).

Cada vez hay más interés por encontrar factores predictores relacionados con este FA y con las variaciones clínicas en los pacientes EPOC (Donaldson et al. 2013). Cuanto antes se identifiquen esos riesgos, antes se pueden poner en marcha estrategias de prevención, control, e intensificación terapéutica (Vestbo et al. 2013; Wedzicha et al. 2013)

## **I.6. Predictores de AEPOC**

A día de hoy el factor predictor de FA más fiable conocido es la historia previa de agudizaciones. La edad es un factor de riesgo existente pero no modificable (Hurst et al. 2010; Donaldson et al. 2013; Müllerova et al. 2014; Miravittles et al. 2014).

Factores que parecen tener una relación demostrada con la frecuencia de agudizaciones, pero con puntualizaciones, son el FEV1, la presencia de comorbilidades y la hipersecreción bronquial. Entre los que la relación es factible estarían, la tenencia y persistencia de marcadores inflamatorios, susceptibilidad a infección viral, colonización bacteriana en la vía aérea, atrapamiento aéreo, predisposición genética y una mala adherencia terapéutica (Patel et al. 2002; Donaldson & Wedzicha, 2006; Wedzicha, 2007; Perera et al. 2007; Hurst et al. 2010; Boixeda et al. 2012; Wedzicha et al. 2013; Makela et al. 2013; Rabe et al. 2013; Thomsen et al. 2013; Yang et al. 2014).

La gravedad del FEV1 influye en la probabilidad de padecer más y más intensas agudizaciones, pero también se ha demostrado que en pacientes con grados de obstrucción moderados (GOLD 2), se puede presentar un patrón de agudización frecuente, por lo que parece que no es el único factor influyente (Hurst et al. 2010). La comorbilidad cardiovascular está relacionada con las

AEPOC graves, aunque no hay certeza sobre si como causa o consecuencia de las mismas (Dewan et al. 2000; Soler-Cataluña & Rodriguez-Roisin, 2010; Alcazar et al. 2012).

## **I.7. Indicadores de gravedad multicomponente de la EPOC**

Hasta hace poco, el grado de obstrucción bronquial medido por el FEV1 en la espirometría ha sido el único indicador pronóstico reconocido de la gravedad de la EPOC (Burrows & Earle, 1969). Actualmente es asumido que la EPOC es una enfermedad heterogénea y que el uso exclusivo del FEV1 no permite una adecuada estratificación del riesgo de morbilidad (Miravittles et al. 2014).

Desde hace unos años, se intenta conseguir un método que evalúe la gravedad y el pronóstico del paciente EPOC, combinando todos los factores de riesgo conocidos. Su hallazgo serviría para planificar estrategias preventivas y terapéuticas, con el fin de mejorar la morbilidad y los costes asociados (Grupo GesEPOC, 2012; Marín et al. 2013).

El primer indicador y considerado de referencia es el BODE (Celli et al. 2004). Estratifica el riesgo en cuatro niveles, valorando índice de masa corporal, obstrucción (FEV1), disnea (mMRC) y prueba de 6 minutos de marcha. Como la realización de esta última requiere espacio y tiempo que escasea en atención primaria, para este nivel asistencial se ha propuesto el índice BODEx, que sustituye la prueba por una puntuación en función del registro de agudizaciones graves. Ambos presentan un elevado grado de correlación (Soler-Cataluña et al. 2009).

El Grupo GesEPOC, recomienda el uso del BODE. En atención primaria sería más factible el BODEx, para los niveles I y II. Del III en adelante ( $\geq 5$  puntos), debería ser valorado por neumólogo mediante BODE. E incluiría un 5º nivel, que sería predictor de alto riesgo de mortalidad o final de la vida.

Así mismo se reconoce que sería conveniente valorar todos los episodios de AEPOC como forma de riesgo independiente, no solo los graves, y que es importante tener en consideración de alguna manera aspectos como la

comorbilidad en estos indicadores multidimensionales (Divo et al. 2012; Rabe et al. 2013; Miravittles et al. 2014).

El comité de la guía internacional GOLD, propone una escala de valoración en otros 4 niveles, al que se llega calculando la obstrucción de la vía aérea (FEV1), el número de agudizaciones (sin especificar intensidad) y la percepción de síntomas a través de los cuestionarios mMRC o CAT (Vestbo et al. 2013).

Estos índices y alguno más (ADO, DOSE, SAFE, e-BODE) han sido valorados como predictores de supervivencia, en un estudio reciente, (COCOMICS- Collaborative Cohorts Assess Multicomponent Indices of COPD in Spain-) (Marin et al. 2013).

## **I.8. Impacto económico**

Globalmente, los gastos derivados de la EPOC equivalen al 0,2% del producto interior bruto (Miravittles et al. 2003; Estrategia EPOC SNS, 2009). El coste farmacológico de las agudizaciones representa más de un tercio del gasto total del tratamiento farmacológico para la EPOC. Las hospitalizaciones que sufren estos pacientes, acaparan la partida de gasto más importante. Los pacientes con EPOC más grave tienen más agudizaciones que conllevan hospitalización. Por lo que adecuar el seguimiento y tratamiento de este colectivo reduciría en gran medida el gasto. (Miravittles et al. 2003; Masa et al. 2004; Blasi et al. 2014). Así mismo, reducir la progresión de la enfermedad hasta fases avanzadas mejoraría la calidad de vida de los pacientes y el gasto sanitario. Recientes comunicaciones resaltan la importancia de la existencia y el control de las comorbilidades como factor de riesgo y coste añadido (Gómez et al. 2014). Actualmente, las medidas más costo efectivas en el manejo de la EPOC serían un diagnóstico precoz y la abstinencia tabáquica (Grupo GesEPOC, 2012; Vestbo et al. 2013).

## I.9. Tratamiento

Un adecuado plan terapéutico persigue mejorar los síntomas de base de la enfermedad, disminuir la frecuencia e intensidad de las agudizaciones y mejorar el pronóstico (Postma et al. 2011; Grupo GesEPOC, 2012; Vestbo et al. 2013). Los tratamientos inhalados conocidos a fecha del estudio no han demostrado disminuir el empeoramiento de la función pulmonar propio de estos pacientes, aunque si su calidad de vida (Vestbo et al. 2013).

Dentro de las medidas generales destacan evitar el contacto tabáquico o de gases contaminantes, nutrición adecuada, la actividad física regular, la evaluación y el tratamiento de las comorbilidades y la vacunación antigripal y antineumocócica. La rehabilitación respiratoria es fundamental como prevención terciaria (Alfageme et al. 2006; Nice et al. 2006; García-Aymerich et al. 2007; Alcolea et al. 2007; Vestbo et al. 2013; Miravittles et al. 2014).

Sobre el tratamiento farmacológico en la EPOC estable, la propuesta de Grupo GesEPOC es adecuarlo al fenotipo de cada paciente. Los indicadores de gravedad servirían para regular la intensidad y el grado de supervisión. (Miravittles 2009b; López-Campos, 2010; Grupo GesEPOC, 2012).

La base del tratamiento farmacológico son los broncodilatadores de larga duración (BDLD) [ $\beta$ -adrenérgicos-LABA-, antimuscarínicos-LAMA-]. Los fármacos que se deben añadir a los BDLD dependerán del fenotipo del paciente. En el fenotipo no agudizador (enfisema o bronquitis crónica), en el uso de los BDLD en combinación. En el mixto en la utilización de BDLD combinados con corticoides inhalados (IC). En el agudizador con enfisema se basa en BDLD a los que se pueden añadir los CI y la teofilina según el nivel de gravedad. En el agudizador con bronquitis crónica los BDLD, a los que se pueden añadir CI (se desaconseja la combinación única LAMA+IC), inhibidores de la fosfodiesterasa-4 (Roflumilast), mucolíticos según la gravedad y en casos especiales antibióticos de forma preventiva (macrólidos y quinolonas a bajas dosis) (Puhan et al. 2009; López-Campos, 2010; Miravittles, 2009b; Miravittles et al. 2008, 2012, 2014).

En cuanto a las AEPOC, la principal intervención es optimizar la broncodilatación (McCrary et al. 2001). Los antibióticos están indicados en

presencia de esputo purulento, aumento de disnea o expectoración (Miravittles et al. 2008,2014). Una pauta corta de corticoides sistémicos debería prescribirse, en los casos moderados, graves y en los leves que no responden al tratamiento inicial (Walters et al. 2009). La administración de oxígeno en AEPOC graves, debe realizarse siempre de forma controlada (Grupo GesEPOC, 2012)

## **I.10. Vacunas**

Las vacunas son una estrategia para reducir el riesgo de agudizaciones relacionadas con el virus de la gripe, la neumonía neumocócica y sus complicaciones (Grupo GesEPOC, 2012).

Existen diversas revisiones sistemáticas y metaanálisis recientes apoyando la seguridad y los beneficios de la vacunación antigripal en población general adulta. Estos beneficios en población general en cuanto a síntomas gripales y días de trabajo recuperados serían moderados (Osterholm et al. 2012; Jefferson et al. 2014).

En relación a subgrupos específicos de riesgo como los pacientes con EPOC, a pesar del consenso generalizado a favor de la vacunación antigripal (Grupo GesEPOC, 2012; Vestbo et al. 2013), los estudios publicados son más escasos (Hovden, 2007).

Adicionalmente, en países desarrollados los porcentajes de vacunación en pacientes con EPOC son heterogéneos, siendo descritos en su mayoría porcentajes de vacunación subóptimos (Harper et al. 2005; Plans-Rubió, 2007). Por ello, la mayoría de estudios y revisiones centrados en EPOC (Nichol et al. 1999; Poole et al. 2006; Menon et al. 2008; Vila-Córcoles et al. 2008; Schembri et al. 2009; Seo et al. 2013; Montserrat-Capdevila et al. 2014) concluyen que todavía son necesarios más trabajos para tratar de determinar la efectividad de la vacunación antigripal en diferentes áreas geográficas y en distintos subgrupos de pacientes.

Esta heterogeneidad en los porcentajes de vacunación parece ser mayor en España, donde las cifras de los últimos estudios publicados muestran un rango

entre el 52,2% (Montserrat-Capdevila et al. 2014) y el 87,2% (Jiménez-García et al. 2005, 2007).

Con respecto al uso de las vacunas antineumocócicas polivalentes (14 y 23 serotipos) en los pacientes con EPOC, diversos estudios consultados no observaron efectos significativos en los resultados (riesgo de neumonía, riesgo de agudización, ingresos hospitalarios y mortalidad) (Alfageme et al. 2006; Walters et al. 2010). Aun así, la mayoría de las Guías siguen recomendando en la actualidad la vacunación antineumocócica con una revacunación a los 8 años, dado su bajo coste y gran seguridad. (Grupo GesEPOC, 2012; Vestbo et al. 2013).

*II Hipótesis*





## II. HIPÓTESIS

1. Los factores de riesgo clásicamente asociados con la supervivencia en EPOC, como la edad, consumo activo de tabaco, índice de masa corporal (IMC), comorbilidad, las agudizaciones el año previo y la gravedad en base a la espirometría, son factores predictores del riesgo de agudizaciones en EPOC moderadas y graves así como de mortalidad por todas las causas al año de seguimiento, en nuestra muestra.
2. De acuerdo a la bibliografía, la historia previa de agudizaciones es el principal factor predictivo de agudizaciones al año siguiente.
3. La valoración combinada de los factores más predictivos en nuestra muestra podría proporcionar un índice de riesgo de morbimortalidad en estos pacientes. Ya existen índices pronósticos validados (BODE y BODEx) que requieren la colaboración activa del paciente. Buscar indicadores más sencillos en los registros sanitarios facilitaría la selección de los pacientes de mayor riesgo.
4. La vacunación antigripal el año previo se asocia con una disminución del riesgo de agudizaciones por EPOC moderadas y graves así como de mortalidad por todas las causas al año de seguimiento.
5. Los pacientes que, de un año para otro, cambian (empeoran) de Fenotipo (No Agudizador a Agudizador), presentan rasgos diferenciales que pueden predecir ese cambio.



### *III Objetivos*



### **III. OBJETIVOS**

#### **Objetivo general**

Estudiar los factores más predictivos de morbimortalidad al año, en pacientes de 35 años en adelante, diagnosticados de EPOC en Cantabria a 31/12/2011.

#### **Objetivos específicos**

1. Estimar la asociación entre los factores de riesgo clásicamente asociados a la EPOC (edad, IMC, hábito tabáquico, comorbilidades), y el riesgo de agudizaciones por EPOC (AEPOC) moderadas y graves así como de mortalidad por todas las causas al año de seguimiento.
2. Estimar la asociación entre las AEPOC el año previo; y el riesgo de AEPOC moderadas y graves así como de mortalidad por todas las causas al año de seguimiento.
3. Estimar la asociación entre el nº de agudizaciones totales los 4 años previos y el riesgo de AEPOC moderadas y graves así como de mortalidad por todas las causas al año de seguimiento.
4. Estimar la asociación entre la gravedad de la EPOC en base a la última espirometría y el riesgo de AEPOC moderadas y graves así como de mortalidad por todas las causas al año de seguimiento.
5. Elaborar un índice de gravedad de elaboración propia, basado en los factores más predictivos de morbimortalidad al año, y evaluar su capacidad predictiva sobre el riesgo de AEPOC moderadas y graves así como de mortalidad por todas las causas al año de seguimiento.
6. Determinar la prevalencia de vacunación antigripal en pacientes EPOC en Cantabria, durante las campañas vacunales 2011-2012 y 2012-2013.

7. Determinar la efectividad de la vacunación antigripal en la disminución del riesgo de agudizaciones moderadas y graves (ingresos hospitalarios por AEPOC) y mortalidad por todas las causas.
8. Identificar los pacientes que cambian de 'Fenotipo No Agudizador' (FNA) a 'Fenotipo Agudizador' (FA) y estudiar si existen rasgos o factores predictores de ese cambio.

## *IV Material y métodos*





## **IV. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **IV.1. Diseño**

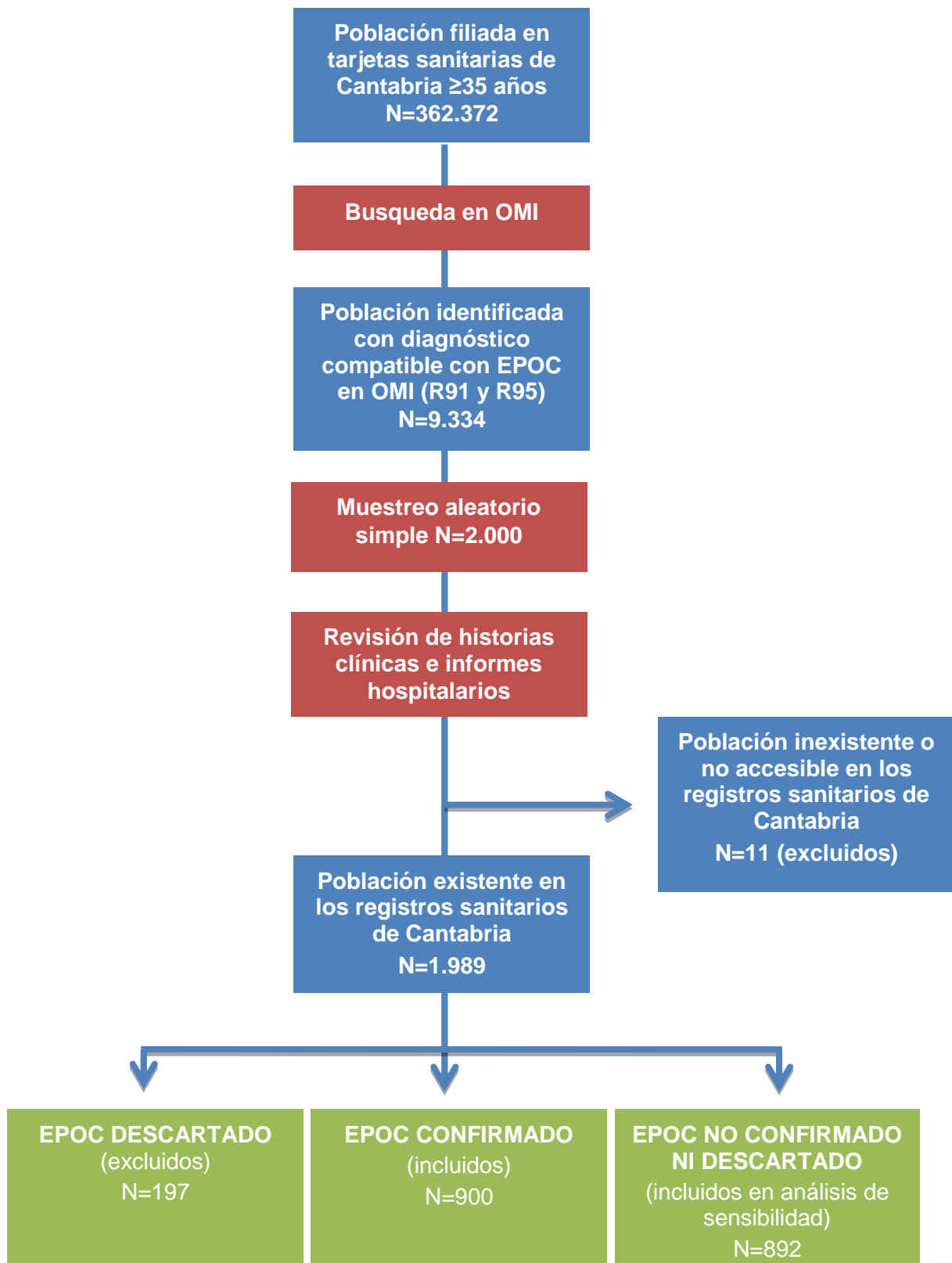
Estudio de cohortes retrospectivo.

### **IV.2. Población de estudio**

Población de 35 o más años que estuvieran registrados con tarjeta sanitaria en Cantabria, a 31 de diciembre de 2011. Se contabilizaron 362.372 usuarios.

El proceso de selección y clasificación de la población, hasta llegar a la muestra objeto del estudio se representa en la figura 1 (página siguiente).

Figura 1. Proceso desde la selección de la población a estudio hasta la clasificación de la misma.



#### IV.2.1. Total de casos prevalentes identificados

Entre la población a estudio, se identificaron los casos prevalentes, de ambos sexos en los que constaba un diagnóstico relacionado con la definición de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), según la clasificación CIAP (Clasificación Internacional de Atención Primaria) (Lamberts & Wood, 1990), utilizada en la base de datos de Atención Primaria (OMI-AP) de Cantabria. Los códigos buscados fueron el R91 (Bronquitis crónica, Bronquiectasias) y el R95 (EPOC, Enfisema).

El objetivo de utilizar ambos códigos de la clasificación CIAP (R91 y R95), fue dotar de la máxima sensibilidad posible al proceso de identificación de los pacientes EPOC registrados en Atención Primaria, es decir, disminuir el número de falsos negativos. Estos pacientes, serían cotejados posteriormente con unos criterios diagnósticos más específicos, que pretendieron reducir los falsos positivos.

La forma de identificación anónima de los pacientes fue a través de su Código de Identificación Personal (CIP).

El total de casos prevalentes identificados fue de 9.334. Ver características básicas de estos casos en la tabla 1.

Tabla 1. Características de la población a estudio (N=9.334) con códigos compatibles con EPOC en Cantabria, a 31 de diciembre de 2011, en función del sexo.

	Hombres	Mujeres	Total
<b>Edad:</b> Media [DE]	71,4 [11,7]	71,1 [13,5]	71,3 [12,3]
<b>Años desde el alta en registro:</b> Media [DE]	6,6 [6,2]	6,4 [6,5]	6,5 [6,1]
<b>Códigos Diagnósticos:</b>			
<b>R91<sup>a</sup>:</b> N(%)	1.287 (18,6%)	762 (31,6%)	2.049 (21,9%)
<b>R95<sup>b</sup>:</b> N(%)	5.637 (81,4%)	1.648 (68,4)	7.285 (78,1%)
<b>Total Registros:</b> N(%)	<b>6.924 (74,2%)</b>	<b>2.410(25,8%)</b>	<b>9.334</b>

<sup>a</sup> Código R91: Bronquitis crónica, Bronquiectasias.

<sup>b</sup> Código R95: EPOC, Enfisema.

#### IV.2.2. Muestra predefinida (N=2.000) y representatividad de la misma

Se llevó a cabo un muestreo aleatorio simple que reclutó 2.000 pacientes. La representatividad de la muestra se puede observar en las tablas adjuntas. (Tablas 2 a 6).

Tabla 2. Representatividad de la muestra (N=2.000), en cuanto a edad, sexo y años desde el registro y códigos CIAP.

	<b>Población a estudio</b>	<b>Muestra predefinida</b>
	N=9.334	N=2.000
<b>Edad:</b> Media [DE]	71,3 [12,3]	70,9 [12,2]
<b>Años desde alta en registro:</b> Media [DE]	6,5 [6,1]	6,6 [6,6]
<b>Hombres:</b> N(%)	6.924 (74,1%)	1.473 (73,7%)
<b>Mujeres:</b> N(%)	2.410 (25,8%)	527 (26,3%)
<b>Relación H/M</b>	3:1	3:1
<b>Códigos Diagnósticos:</b>		
<b>R91<sup>a</sup>:</b> N(%)	2.049 (21,9%)	446 (22,3%)
<b>R95<sup>b</sup>:</b> N(%)	7.285 (78,1%)	1.554 (77,7%)

<sup>a</sup> Código R91: Bronquitis crónica, Bronquiectasias.

<sup>b</sup> Código R95: EPOC, Enfisema.

Tabla 3. Estratificación de la población con R91 y R95 (N=9.334), en Cantabria a 31/12/2011 por edad y sexo.

<b>Edad (años)</b>	<b>Hombres</b>		<b>Mujeres</b>		Relación H/M	<b>Total</b>
	N	%	N	%		
35-39	47	67,1%	23	32,9%	2,0	70
40-44	90	67,2%	44	32,8%	2,0	134
45-49	176	66,2%	90	33,8%	2,0	266
50-54	360	67,3%	175	32,7%	2,1	535
55-59	490	70,5%	205	29,5%	2,4	695
60-64	755	75,8%	241	24,2%	3,1	996
65-69	913	77,2%	269	22,8%	3,4	1.182
70-74	862	79,1%	228	20,9%	3,8	1.090
75-79	1.277	78,4%	351	21,6%	3,6	1.628
80-84	1.127	75,8%	360	24,2%	3,1	1.487
85-89	630	69,2%	280	30,8%	2,3	910
90-94	164	61,0%	105	39,0%	1,6	269
95-99	30	45,5%	36	54,5%	0,8	66

Tabla 4. Estratificación de la muestra predefinida con R91 y R95 (N=2.000), en Cantabria a 31/12/2011 por edad y sexo.

Edad (años)	Hombres		Mujeres		Relación H/M	Total
	N	%	N	%		
35-39	13	72,2%	5	27,8%	2,6	18
40-44	18	58,1%	13	41,9%	1,4	31
45-49	42	67,7%	20	32,3%	2,1	62
50-54	67	63,2%	39	36,8%	1,7	106
55-59	116	69,9%	50	30,1%	2,3	166
60-64	175	79,2%	46	20,8%	3,8	221
65-69	191	77,0%	57	23,0%	3,4	248
70-74	185	75,8%	59	24,2%	3,1	244
75-79	278	79,7%	71	20,3%	3,9	349
80-84	229	73,9%	81	26,1%	2,8	310
85-89	117	66,9%	58	33,1%	2,0	175
90-94	37	63,8%	21	36,2%	1,8	58
95-99	5	41,7%	7	58,3%	0,7	12

Tabla 5. Años transcurridos desde la inclusión diagnóstica en las historias clínicas, de la población y de la muestra.

Años	Población a estudio		Muestra predefinida	
	N=9.334	%	N=2.000	%
<3	2.266	24,3%	490	24,5%
3-5	2.173	23,3%	441	22,0%
6-8	2.621	28,1%	590	29,5%
>=9	2.274	24,3%	479	24%

Tabla 6. Distribución por Zonas Básicas de Salud, de la población y de la muestra predefinida.

Zona Básica de Salud	Población a estudio		Muestra predefinida	
	N=9.334	%	N=2.000	%
C.S. ALTAMIRA	272	2,9%	61	3,1%
C.S. ALTO ASON	129	1,4%	24	1,2%
C.S. BAJO ASON	100	1,1%	23	1,2%
C.S. BAJO PAS	173	1,9%	30	1,5%
C.S. BUELNA	340	3,6%	78	3,9%
C.S. CAMARGO COSTA	187	2,0%	40	2,0%
C.S. CAMARGO INTERIOR	228	2,4%	45	2,3%
C.S. CAMPOO-LOS VALLES	327	3,5%	70	3,5%
C.S. CASTILLA HERMIDA	390	4,2%	83	4,2%
C.S. CAZOÑA	303	3,2%	68	3,4%
C.S. COLINDRES	185	2,0%	43	2,2%
C.S. COTOLINO	474	5,1%	105	5,3%
C.S. COVADONGA	250	2,7%	53	2,7%
C.S. CUDEYO-SOLARES	377	4,0%	87	4,4%
C.S. DAVILA	416	4,5%	94	4,7%
C.S. DOBRA	280	3,0%	54	2,7%
C.S. EL ALISAL	282	3,0%	65	3,3%
C.S. EL ASTILLERO	273	2,9%	56	2,8%
C.S. GAMA	152	1,6%	46	2,3%
C.S. ISABEL II-CENTRO	310	3,3%	60	3,0%
C.S. LAREDO	300	3,2%	54	2,7%
C.S. LIEBANA	133	1,4%	25	1,3%
C.S. LOS CASTROS	270	2,9%	52	2,6%
C.S. MERUELO	106	1,1%	27	1,4%
C.S. MIERA	66	0,7%	9	0,5%
C.S. NANSA	70	0,7%	17	0,9%
C.S. ONTANEDA	161	1,7%	23	1,2%
C.S. PISUEÑA CAYON	157	1,7%	34	1,7%
C.S. POLANCO	157	1,7%	27	1,4%
C.S. PUERTOCHICO	264	2,8%	55	2,8%
C.S. SAJA	301	3,2%	70	3,5%
C.S. SAN VICENTE	232	2,5%	38	1,9%
C.S. SANTOÑA	233	2,5%	59	3,0%
C.S. SARDINERO	107	1,1%	28	1,4%
C.S. SELAYA	98	1,0%	20	1,0%
C.S. SOTO - BEZANA	183	2,0%	32	1,6%
C.S. SUANCES	145	1,6%	42	2,1%
C.S. TANOS	158	1,7%	36	1,8%
C.S. VARGAS	399	4,3%	86	4,3%
C.S. ZAPATON	346	3,7%	81	4,1%

### **IV.2.3. Fuentes de información**

La información de los pacientes se recogió a partir de la revisión de las historias clínicas de los Centros de Salud, usando la base de datos de Atención Primaria, OMI-AP. Esta información fue complementada con los registros hospitalarios existentes a través del Visor Corporativo, que muestra informes de urgencias, altas y consultas externas de los tres hospitales de corta estancia de Cantabria (Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Hospital de Sierrallana y Hospital de Laredo), donde se lleva a cabo la asistencia hospitalaria de urgencia.

### **IV.2.4. Variables**

De los 2.000 pacientes, se estudiaron aspectos sociodemográficos, clínicos, terapéuticos y de comorbilidad.

El concepto Agudización de la EPOC (AEPOC), se definió como el episodio que provocara en el paciente un aumento de los síntomas basales de su EPOC (tos, expectoración y/o disnea).

Las AEPOC de carácter leve, son aquellas que no necesitan modificación terapéutica sustancial y normalmente no solicitan consulta médica, por lo tanto no quedan registradas. De esta forma, en el presente estudio únicamente se valoraron las agudizaciones moderadas y graves (a las que denominamos 'agudizaciones totales'). Así pues, tanto el tipo de las agudizaciones registradas como sus definiciones fueron las mismas que las usadas en el estudio ECLIPSE (Hurst et al. 2010). La AEPOC moderada conllevó la prescripción de un antibiótico y/o un corticoide sistémico y la de carácter grave supuso un ingreso hospitalario de más de 24h (Burge et al. 2003; Wedzicha & Seemungal, 2007).

Se cuantificó la frecuencia de agudizaciones el año previo (año 2011) y el año siguiente (año 2012). También se anotaron las agudizaciones totales (moderadas y graves), que ocurrieron en cada paciente durante los años 2008 hasta el 2011.



Se definió el concepto de 'Fenotipo Agudizador' (FA), como la característica clínica de aquel paciente que presentara al menos 2 agudizaciones en un año, similar al de 'Agudizador Frecuente', usado en las principales guías nacionales e internacionales (Wedzicha & Seemungal, 2007; Hurst, 2010; Grupo GesEPOC, 2012; Vestbo et al. 2013). Igualmente fue 'Fenotipo No Agudizador' (FNA), sinónimo de 'Agudizador Infrecuente', aquel que tuvo una agudización o ninguna en un año.

Cada agudización debió estar separada al menos 4 semanas desde la finalización del tratamiento de la agudización previa, para diferenciar un nuevo evento de un fracaso terapéutico anterior.

Se computo la mortalidad por todas las causas en el año 2012. Asimismo se recogieron los ingresos hospitalarios por todas las causas. Estas variables fueron tratadas como variable dependientes.

Los pacientes fueron categorizados en 4 grados en función de la obstrucción bronquial basada en los datos obtenidos en el FEV1, de acuerdo a la guía internacional GOLD (Vestbo et al. 2013):

- Grado 1:  $\geq 80\%$ .
- Grado 2:  $\geq 50 - < 80\%$ .
- Grado 3:  $\geq 30 - < 50\%$ .
- Grado 4:  $< 30\%$ .

Como covariables fueron consideradas:

1. Índice de masa corporal (IMC):  $\text{peso}/\text{altura}^2$  (kg/metros<sup>2</sup>). Tomando en consideración la clasificación de la OMS (WHO, 2000):

- Bajopeso: IMC  $< 18,5$ .
- Normopeso: IMC 18,5-24,9.
- Sobrepeso: IMC 25-29,9.
- Obesidad: IMC  $\geq 30$ .

Por otro lado también se recogió el punto de corte  $\text{IMC} \leq 21$ , como factor de riesgo evaluable en el índice BODE (Celli et al. 2004).

2. Hábito alcohólico: se clasificaron según criterios del PAPPS 2012 para la detección de consumo de riesgo (Córdoba et al. 2012).

- Bebedor de riesgo: consumo activo en el último año.
  - Exbebedor de riesgo: consumo finalizado hace más de un año.
  - No bebedor: nunca etiquetado como bebedor de riesgo.
3. Hábito tabáquico: consumo activo y estable de tabaco.
- Fumador activo: consumo activo durante el último año.
  - Exfumador: consumo finalizado hace más de año.
  - No fumador: nunca consumidor de tabaco.
4. Intensidad del hábito tabáquico: en base a la unidad paquete(s)/año registrada.
5. El criterio diagnóstico de confirmación de la EPOC. vino definido por un cociente FEV1/FVC <70%. hallado en una espirometría tras prueba broncodilatadora en fase estable (Vestbo et al. 2013; Miravittles et al. 2014). Se buscó este dato para cada paciente. También se anotó, si estaba hecha una espirometría en los últimos 3 años, como dato de buen seguimiento (Soler-Cataluña et al. 2009).
6. Las siguientes comorbilidades prevalentes fueron consideradas: diabetes mellitus, insuficiencia cardiaca, hipertensión arterial, cardiopatía Isquémica, fibrilación auricular, antecedentes psiquiátricos, cáncer de pulmón y osteoporosis. (DeMiguel et al. 2010; Grupo GesEPOC, 2012).
- Se consideró síndrome metabólico, al paciente con un IMC>30, diabetes, hipertensión arterial y consumidor de estatinas, como 'subrogate' de dislipemia.
7. Tratamiento inhalador basal de cada paciente; para lo cual debía constar como prescripción habitual en el último año.
- SABA: broncodilatadores  $\beta_2$  de acción corta.
  - SAMA: anticolinérgicos de acción corta.
  - LABA: broncodilatadores  $\beta_2$  de acción larga.
  - LAMA: anticolinérgicos de acción larga.
  - IC: corticoides inhalados.
- Se recogió el uso de estatinas, por si fuera de interés en el análisis posterior, debido a las recientes hipótesis sobre su influencia antiinflamatoria

en las enfermedades sistémicas (Mortensen et al. 2009; Lahousse et al. 2012)

8. Antecedente de vacunación del neumococo en los últimos 10 años. así como de utilización de la vacuna antigripal de la campaña 2011-12 y 2012-13.

#### **IV.2.5. Índice de gravedad de elaboración propia (IGP Acinar-EPOC)**

De acuerdo a los objetivos, se diseñó un índice de gravedad pronóstica, con la idea de que la valoración combinada de varios factores sería mejor predictora de morbimortalidad que cada uno de ellos individualmente, como se sugiere en las guías sobre la EPOC (Vestbo et al. 2013; Miravitlles et al. 2014).

##### IV.2.5.1. ÍNDICE ACINAR-EPOC

Se seleccionaron las variables independientes más predictivas de riesgo de morbimortalidad al año siguiente. El grado de disnea medido por cuestionarios y la prueba de actividad física, son variables que aparecen en BODE/BODEx, pero no pudieron ser tenidas en consideración en nuestro estudio porque estos datos no constaban de forma habitual en los registros consultados.

Las variables que se escogieron y la puntuación en cada una de ellas, fueron:

- Agudizaciones moderadas+graves el año previo:
  - Ninguna: 0 puntos.
  - Una: 1 punto.
  - Dos o más: 2 puntos.
  
- Si alguna de las agudizaciones el año previo fue grave (requirió ingreso hospitalario por AEPOC), se le añadió la siguiente puntuación:
  - Ninguna: 0 puntos.
  - Una: 1 punto.
  - Dos o más: 2 puntos.
  
- La gravedad de la EPOC en base al FEV1, computó del siguiente modo:
  - $\geq 50\%$ : 0 puntos.

- $\geq 30\%$  -  $< 50\%$ : 1 punto.
- $< 30\%$ : 2 puntos.

La suma de la puntuación en cada uno de los 3 componentes individuales, computaron en una escala denominada Índice de gravedad de elaboración propia (Índice Acinar-EPOC) (rango 0-6 puntos).

Esta puntuación se categorizó ordinalmente en las siguientes categorías de menor a mayor gravedad:

- Leve: 0 puntos.
- Moderado: 1-2 puntos.
- Grave: 3-4 puntos.
- Muy grave: 5-6 puntos.

#### IV.2.5.2. ÍNDICE ACINAR-EPOC + COMORBILIDADES

Este índice fue complementado con las principales comorbilidades asociadas a al riesgo de agudización grave y mortalidad en nuestro estudio, con el objetivo de determinar si la adición de éstas mejoraba la capacidad predictiva del Índice Acinar-EPOC inicial. Se incluyeron las siguientes comorbilidades, con la siguiente puntuación:

- Presencia de Diabetes Méllitus: 1 punto.
- Presencia de Insuficiencia Cardíaca: 1 punto.

La escala complementada con las comorbilidades se denominó Índice de gravedad de elaboración propia + comorbilidades (Índice Acinar-EPOC + comorbilidades) (rango 0-8 puntos). Esta puntuación se categorizó ordinalmente en las siguientes categorías de menor a mayor gravedad:

- Leve: 0 puntos.
- Moderado: 1-2 puntos.
- Grave: 3-5 puntos.
- Muy grave: 6-8 puntos.

#### IV.2.6. Muestra final de diagnósticos confirmados de EPOC (N=900)

Una vez llevada a cabo la revisión de la historia clínica de cada paciente, tanto en la base de datos OMI-AP (Atención Primaria), como en los registros e informes disponibles en el Visor Corporativo del Servicio Cántabro de Salud, no se pudo acceder a las historias de 11 de los 2.000 códigos de identificación (historia clínica inexistente o no accesible). Tampoco fue posible encontrar datos de los citados 11 códigos, en el sistema de información y registro poblacional que utiliza el Servicio Cántabro de Salud (CIVITAS), donde aparecen datos como altas, bajas (fallecimientos, traslados), e itinerancia, por lo que fueron excluidos del estudio.

A los 1.989 pacientes seleccionados, se les aplicaron criterios de especificidad para identificar los falsos positivos. Así pues de cara a los análisis posteriores, se establecieron tres grupos en base a la certeza del diagnóstico de EPOC:

- **EPOC CONFIRMADO:** paciente que tras revisar su historia clínica en la base de datos OMI o sus informes hospitalarios a través del Visor Corporativo, o bien aparecieron datos espirométricos compatibles con el diagnóstico actual de EPOC ( $FEV1/FVC < 70\%$  tras prueba broncodilatadora), o bien se hizo mención explícita de dicho procedimiento y del diagnóstico confirmado, por el profesional que lo solicitó (médico de atención primaria vs FEA-Facultativo Especialista de Área- hospitalario).
- **EPOC DESCARTADO:** paciente que tras revisar su historia clínica en la base de datos OMI o sus informes hospitalarios a través del Visor Corporativo, o bien aparecieron datos espirométricos incompatibles con el diagnóstico actual de EPOC ( $FEV1/FVC \geq 70\%$  tras prueba broncodilatadora), o bien se hizo mención explícita de dicho procedimiento y del diagnóstico descartado, por el profesional que lo solicitó (médico de atención primaria vs FEA hospitalario).

- **EPOC NO CONFIRMADO NI DESCARTADO:** paciente que tras revisar su historia clínica en la base de datos OMI o sus informes hospitalarios a través del Visor Corporativo, o bien no apareció ningún dato espirométrico, ni mención explícita del resultado de la prueba, o si lo hicieron eran incompletos por la falta del parámetro diagnóstico (FEV1/FVC), o por la falta de prueba broncodilatadora.

Teniendo en consideración dichos criterios, se pudo confirmar el diagnóstico de EPOC en el 45,3% (N=900) de la población incluida en la muestra. En el 9,9% (N=197) se descartó el diagnóstico de EPOC, y en el resto (N=892; 44,8%) no se pudo ni confirmar ni descartar el diagnóstico.

En la tabla 7, se describen las características del grupo de EPOC confirmados frente a la población de referencia del estudio.

Tabla 7. Comparación de la muestra final con EPOC confirmado (N=900) en cuanto a edad, sexo y años desde el registro, con respecto a la población.

	<b>Población</b> N= 9.334	<b>Muestra final</b> N=900
<b>Edad:</b> Media [DE]	71,3 [12,3]	71,2 [11,0]
<b>Años desde alta en registro:</b> Media [DE]	6,5 [6,1]	6,6 [5,5]
<b>Hombres:</b> N (%)	6.924 (74,1%)	706 (78,4%)
<b>Mujeres:</b> N (%)	2.410 (25,8%)	194 (21,6%)
<b>Relación H/M</b>	3:1	3,5:1
<b>Códigos Diagnósticos:</b>		
<b>R91<sup>a</sup>:</b> N (%)	2.049 (21,9%)	103 (11,4%)
<b>R95<sup>b</sup>:</b> N (%)	7.285 (78,1%)	797 (88,6%)

<sup>a</sup> Código R91: Bronquitis crónica, Bronquiectasias.

<sup>b</sup> Código R95: EPOC, Enfisema.

En cuanto a las variables recogidas en el estudio, el grupo de pacientes con EPOC CONFIRMADO se comportó de modo distinto al grupo de EPOC DESCARTADO (NO EPOC). El grupo de EPOC NO CONFIRMADO NI DESCARTADO se comportó de modo intermedio, sugiriendo que en este grupo existiría una mezcla de pacientes con y sin EPOC. Esto sucedió tanto para

características sociodemográficas, como para características clínicas, comorbilidades y tratamientos Tablas 8 a 11.

Se decidió priorizar una estrategia de análisis que primara la validez interna, por ello se decidió restringir los análisis a la población de pacientes con EPOC CONFIRMADO (N=900).

Tabla 8. Características sociodemográficas y estilos de vida de la muestra (N=1.989), en función del grado de confirmación diagnóstica.

	EPOC CONFIRMADO		NO EPOC (EPOC DESCARTADO)		EPOC NO CONFIRMADO NI DESCARTADO		TOTAL		Valor p
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
	900	45,2	197	9,9	892	44,8	1.989	100,0	
<b>Edad:</b> Media [DE]	71,2	[11,0]	64,3	[12,7]	7,0	[12,8]	70,9	[12,2]	<0,001
<b>Sexo</b>									
Hombre	706	78,4	118	59,9	642	72,0	1.466	73,7	<0,001
Mujer	194	21,6	79	40,1	250	28,0	523	26,2	
<b>Años de EPOC:</b> Media [DE]	6,6	[5,5]	5,8	[4,4]	6,0	[4,9]	6,28	[5,1]	0,021
<b>Consumo de tabaco</b>									
No fumador	135	15,7	65	34,8	244	30,4	444	24,0	<0,001
Ex fumador	499	57,9	63	33,7	334	41,6	896	48,3	
Fumador activo	228	26,5	59	31,6	224	27,9	511	34,3	
Perdidos	38		10		90		138	6,9	
<b>Paquetes año (N=451)</b>									
Paquetes/año: Media [DE]	56,5	[29,5]	44,4	[27,9]	48,9	[26,5]	53,4	[28,9]	<0,001
<b>Consumo alcohol</b>									
No bebedor	516	60,8	127	67,9	545	67,4	1.188	64,4	0,006
Ex bebedor	98	11,6	11	5,9	59	7,3	168	9,1	
Bebedor actual	234	27,6	49	26,2	205	25,3	488	26,5	
Perdidos	52		10		83		145	7,3	
<b>Peso-IMC</b>									
IMC Medio [DE]	28,9	[5,0]	28,5	[4,9]	28,5	[5,1]	28,7	[5,0]	0,391
Riesgo Bode <sup>a</sup> (IMC≤21)	39	4,8	8	4,4	42	5,8	89	5,2	0,628
Bajopeso (<18,5)	10	1,2	4	2,2	7	1,0	21	1,2	0,435
Normopeso (18,5-24,9)	152	18,8	34	18,9	156	21,5	342	20,0	
Sobrepeso (25-29,9)	310	38,4	73	40,6	294	40,5	677	39,5	
Obesidad (≥30)	336	41,6	69	38,3	269	37,1	674	39,3	
Perdidos	92		17		166		275	13,8	

<sup>a</sup> Criterio de riesgo para el IMC según índice BODE.

Tabla 9. Características clínicas de la muestra (N=1.989), en función del grado de confirmación diagnóstica.

	EPOC CONFIRMADO		NO EPOC (EPOC DESCARTADO)		EPOC NO CONFIRMADO NI DESCARTADO		TOTAL		Valor p
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
	900	45,2	197	9,9	892	44,8	1.989	100	
<b>Agudizaciones totales previas</b>									
Año previo. Media [DE]	1,46	[1,70]	0,58	[0,93]	0,81	[1,20]	1,08	[1,47]	<0,001
Últimos 4 años. Media [DE]	4,72	[5,21]	2,04	[3,28]	2,65	[3,24]	3,53	[4,40]	<0,001
Años 2008-2010. Media [DE]	3,26	[4,02]	1,46	[2,73]	1,84	[2,46]	2,45	[3,36]	<0,001
<b>Fenotipo Agudizador año previo</b>									
FNA <sup>a</sup> (<2)	563	62,6	170	86,3	714	80,0	1,447	72,8	<0,001
FA <sup>b</sup> (≥2)	337	37,4	27	13,7	178	20,0	542	27,2	
<b>Nº agudizaciones año previo</b>									
Ninguna	325	36,1	123	62,4	481	53,9	929	46,7	<0,001
Una (1)	238	26,4	47	23,9	233	26,1	518	26,0	
Dos o más (≥2)	337	37,4	27	13,7	178	20,0	542	27,2	
<b>Agudizaciones graves (hospitalización por AEPOC) el año previo</b>									
Nº Ingresos. Media [DE]	0,29	[0,76]	0,02	[0,17]	0,09	[0,41]	0,17	[0,60]	<0,001
Ninguna	730	81,1	194	98,5	834	81,1	1,758	88,4	<0,001
Una (1)	115	12,8	2	1,0	47	12,8	164	8,2	
Dos o más (≥2)	55	6,1	1	0,5	11	6,1	67	3,4	
<b>Hospitalizaciones por causa diferente a AEPOC el año previo</b>									
Nº Ingresos. Media[DE]	0,15	[0,52]	0,14	[0,56]	0,11	[0,44]	0,13	[0,49]	0,359
Ninguna	806	89,6	177	89,9	810	90,8	1,793	90,1	0,666
Alguna (≥1)	94	10,4	20	10,2	82	9,2	196	9,9	
<b>Ultimo FEV1 (%)</b>									
Media [DE]	58,8	[16,8]	91,7	[16,0]	62,8	[14,7]	63,4	[19,5]	<0,001
<b>Gravedad GOLD (FEV1)</b>									
Grado 1 (≥80%)	75	10,4	93	77,5	16	10,8	184	18,6	<0,001
Grado 2 (≥50-80%)	433	59,9	26	21,7	106	71,6	565	57,0	
Grado 3 (≥30-49.9%)	190	26,3	1	0,8	23	15,5	214	21,6	
Grado 4 (<30%)	25	3,5	0	0	3	2	28	2,8	
Perdidos	177		77		744		998	50,1	

<sup>a</sup> FNA: fenotipo no agudizador.

<sup>b</sup> FA: fenotipo agudizador .



Tabla 10. Comorbilidades de la muestra (N=1.989), en función del grado de confirmación diagnóstica.

	EPOC CONFIRMADO		NO EPOC (EPOC DESCARTADO)		EPOC NO CONFIRMADO NI DESCARTADO		TOTAL		Valor p
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
	900	45,2	197	9,9	892	44,8	1.989	100	
<b>Comorbilidades</b>									
Ninguna comorbilidad	135	15	46	23,4	172	19,3	353	17,7	0,006
Al menos 1 comorbilidad	765	85	151	76,6	720	80,7	1.636	82,3	
<b>Fibrilación auricular</b>									
No	725	80,6	179	90,9	728	81,6	1.632	82,1	0,003
Si	175	19,4	18	9,1	164	18,4	357	17,9	
<b>Cardiopatía isquémica</b>									
No	743	82,6	175	88,8	772	86,5	1.690	85,0	0,017
Si	157	17,4	22	11,2	120	13,5	299	15,0	
<b>Insuficiencia cardiaca</b>									
No	722	80,2	184	93,4	767	86	1.673	84,1	<0,001
Si	178	19,8	13	6,6	125	14	316	15,9	
<b>Cualquier enfermedad cardiaca grave<sup>a</sup></b>									
No	556	61,8	161	81,7	606	67,9	1.323	66,5	<0,001
Si	344	38,2	36	18,3	286	32,1	666	33,5	
<b>Hipertensión arterial</b>									
No	358	39,8	97	49,2	381	42,7	836	42,0	0,044
Si	542	60,2	100	50,8	511	57,3	1.153	58,0	
<b>Diabetes</b>									
No	652	72,4	158	80,2	669	75	1.479	74,4	0,066
Si	248	27,6	39	19,8	223	25	510	25,6	
<b>Osteoporosis</b>									
No	816	90,7	183	92,9	826	92,6	1.825	91,8	0,274
Si	84	9,3	14	7,1	66	7,4	164	8,2	
<b>Ant. Psiquiátricos</b>									
No	593	65,9	123	62,4	582	65,2	1.298	65,3	0,654
Si	307	34,1	74	37,6	310	34,8	691	34,7	
<b>Cáncer de Pulmón</b>									
No	859	95,4	193	98	874	98	1.926	96,8	0,006
Si	41	4,6	4	2	18	2	63	3,2	
<b>Síndrome metabólico</b>									
No	847	94,1	185	93,9	853	95,6	1.885	94,8	0,300
Si	53	5,9	12	6,1	39	4,4	104	5,2	

<sup>a</sup> Enfermedad cardiaca grave: Cardiopatía isquémica. Insuficiencia cardiaca. Fibrilación auricular.

<sup>b</sup> Síndrome metabólico: IMC  $\geq$ 30, Diabetes mellitus, Hipertensión arterial y uso de Estatinas como 'subrogate' de dislipemia.

Tabla 11. Características terapéuticas y vacunación de la muestra (N=1.989), en función del grado de confirmación diagnóstica.

	EPOC CONFIRMADO		NO EPOC (EPOC DESCARTADO)		EPOC NO CONFIRMADO NI DESCARTADO		TOTAL		Valor p
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
	900	45,2	197	9,9	892	44,8	1.989	100	
<b>Tratamiento del estudio</b>									
Ninguno	75	8,3	100	50,8	283	31,7	458	23,0	<0,001
Al menos 1	825	91,7	97	49,2	609	68,3	1.531	77,0	
<b>SAMA<sup>a</sup></b>									
No	841	93,4	193	98	846	94,8	1.880	94,5	0,035
Si	59	6,6	4	2	46	5,2	109	5,5	
<b>SABA<sup>b</sup></b>									
No	624	69,3	166	82,5	705	79	1.495	75,2	<0,001
Si	276	30,7	31	17,5	187	21	494	24,8	
<b>MUCOLITICOS</b>									
No	844	93,8	194	98,5	847	95	1.885	94,8	0,026
Si	56	6,2	3	1,5	45	5	104	5,2	
<b>CORTICOIDES inhalados</b>									
No	226	25,1	126	64	401	45	753	37,9	<0,001
Si	674	74,9	71	36	491	55	1.236	62,1	
<b>LAMA<sup>c</sup></b>									
No	324	36	169	85,8	620	69,5	1.113	66,0	<0,001
Si	576	64	28	14,2	272	30,5	876	44,0	
<b>LABA<sup>d</sup></b>									
No	167	18,6	128	65	391	43,8	686	34,5	<0,001
Si	733	81,4	69	35	501	56,2	1.303	65,5	
<b>Vacuna neumococo 23v</b>									
No	248	27,6	120	60,9	508	57,1	876	44,1	0,003
Si	651	72,4	77	39,1	381	42,9	1.109	55,9	
Perdidos	1		0		3				
<b>Vacuna gripe 11_12<sup>e</sup></b>									
No	335	37,3	93	47,2	395	44,5	823	41,5	0,002
Si	564	62,7	104	81,8	494	55,5	1.162	58,5	
Perdidos	1		0		3				

<sup>a</sup> SAMA: anticolinérgicos de acción corta.

<sup>b</sup> SABA: broncodilatadores  $\beta_2$ , de acción corta.

<sup>c</sup> LAMA: anticolinérgicos de acción larga.

<sup>d</sup> LABA: broncodilatadores  $\beta_2$ , de acción larga.

<sup>e</sup> Vacuna gripe 11\_12: vacunación para campaña 2011-2012 (octubre y noviembre de 2011).

### IV.3. Análisis estadístico

El análisis de datos incorporó un análisis descriptivo inicial. Para las variables discretas se estimarán proporciones con sus correspondientes intervalos de confianza al 95%, según el método de Wilson, utilizando la prueba ji-cuadrado de Pearson para realizar comparaciones, o alternativamente el test exacto de Fisher cuando más del 20% de las casillas presentaron un número de casos esperados menor o igual a 5. Para las variables continuas se estimaron medias con su desviación estándar o medianas y rangos intercuartílicos en caso de distribuciones asimétricas. Se utilizaron los test t de Student o ANOVA para analizar la relación entre variables cuantitativas y variables categóricas con 2 niveles, o variables categóricas con más de 2 niveles, respectivamente. Se comprobó previamente la condición de normalidad mediante la prueba de Saphiro-Wilk.

El número de agudizaciones ‘el año previo (2011)’, ‘durante los últimos cuatro años (2008-2011)’ y ‘durante los últimos cuatro años excluyendo el año previo (2008-2010)’.

El ‘número de agudizaciones el año previo (2011)’ fue ordinalmente categorizado en ‘0 agudizaciones’, ‘1 agudización’, ‘ $\geq 2$  agudizaciones’. Posteriormente las categorías 0 y 1 fueron combinadas para dicotomizar la variable en  $\geq 2$  versus (‘Fenotipo Agudizador’ (FA) el año previo)  $\leq 1$  (‘Fenotipo No Agudizador’ (FNA) el año previo).

Los pacientes fueron asimismo categorizados en 4 categorías de acuerdo a la gravedad de la EPOC (grados GOLD 1-4, en base al FEV1). El FEV1 fue transformado en una escala ordinal por cada 5% de disminución con respecto al valor porcentual predicho (Hurst et al. 2010).

El índice de gravedad funcional de elaboración propia (Índice Acinar-EPOC), fue asimismo ordinalmente categorizado en 4 categorías de menor a mayor gravedad.

Todas estas variables fueron tratadas como variables independientes. El antecedente de vacunación antigripal en la campaña 2011-2012, la vacunación antineumocócica, cada una de las comorbilidades por separado, y las principales variables sociodemográficas fueron también tratadas como variables independientes.

La frecuencia de las agudizaciones totales (moderadas y graves) para el año siguiente (2012) fue asimismo dicotomizada en  $\geq 2$  (FA) versus  $\leq 1$  (FNA) y tratada como variable dependiente en los modelos de regresión logística.

Cuando se restringió a agudizaciones severas (que requirieron ingreso hospitalario), la variable se dicotomizó en  $\geq 1$  ingreso versus ningún ingreso.

La mortalidad por todas las causas en el año 2012 fue asimismo tratada como variable dependiente.

Como medida de asociación se estimaron Odds Ratios crudas (ORc) mediante regresión logística no condicional, junto con sus Intervalos de Confianza al 95% (IC95%), así como Odds Ratios ajustadas (ORa) por edad (variable continua), sexo, hábito tabáquico (variable ordinal: no fumador, exfumador, fumador activo), gravedad de la EPOC (variable ordinal: grados GOLD 1-4) y frecuencia de agudizaciones el año previo (FA versus FNA en 2011).

En el caso de los modelos multivariados relativos a la gravedad de la EPOC (variable ordinal: grados GOLD 1-4) como variable independiente principal, se establecieron dos modelos: uno excluyendo la frecuencia de agudizaciones el año previo (FA versus FNA en 2011) y otro incluyéndola. De esta forma se evaluó el efecto neto de la gravedad de la EPOC con independencia de frecuencia de agudizaciones el año previo, así como el posible efecto mediado por la frecuencia de agudizaciones el año previo como variable intermedia.

Las asociaciones para el antecedente de vacunación antigripal en la campaña 2011-2012 se estratificaron en función de la gravedad de la EPOC (grados GOLD 1-2 frente a grados GOLD 3-4). Asimismo se incorporó el antecedente de vacunación antigripal en la campaña 2012-2013, creando la variable

vacunado en las dos campañas frente no vacunado en ninguna de ellas, en un análisis de sensibilidad.

Como medida de impacto con respecto a los antecedentes de vacunación, se calculó la Fracción de prevención ajustada en los expuestos (PFe-ajustada) mediante la fórmula  $(1-ORa)$  junto con su IC95% mediante la fórmula  $[(1 - \text{Límite superior IC95\% de la ORa}) a (1 - \text{Límite inferior IC95\% de la ORa})]$ .

Para los análisis de cambio de fenotipo (de FNA a FA y viceversa), la muestra se restringió a FNA y FA el año previo respectivamente.

Adicionalmente, para las variables ordinales tratadas como variables independientes, se calcularon los patrones dosis-respuesta de las asociaciones mediante test de tendencia lineal introduciendo la variable ordinal como variable continua en los crudos y ajustados, usando el test estadístico de razón de verosimilitudes con un grado de libertad.

El error alfa se fijó en 0,05 y todas las p fueron bilaterales. Todos los análisis estadísticos se hicieron con el paquete SPSS v22.0 de IBM..

Se hizo un análisis de sensibilidad para los principales resultados, incorporando los pacientes con EPOC no descartado ni confirmado.

#### **IV.4. Consideraciones éticas**

El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité Ético en Investigación Clínica de Cantabria.

Los datos fueron anonimizados y tratados de un modo confidencial con arreglo a la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. Se mantuvo la confidencialidad de la información con arreglo a la Ley 41/2002, de 14 de Noviembre y la Ley de Cantabria 7/2002, 10 de Diciembre, de Ordenación Sanitaria de Cantabria.

#### **IV.5. Consideraciones sobre la potencia estadística del estudio**

El tamaño considerado en nuestro estudio (900 pacientes con EPOC confirmado), tendría potencia suficiente ( $1-\beta > 90\%$ ) para detectar  $OR \geq 1,16$  como significativas para un riesgo del efecto en no expuestos del 50%, considerando una razón no expuestos/expuestos=1, mediante un test Ji-cuadrado bilateral con un nivel alfa  $<0,05$ .



*V Resultados*





## V. RESULTADOS

### V.1. Características de la muestra finalmente incluida (EPOC confirmado).

#### V.1.1. Variables sociodemográficas y relacionadas con los estilos de vida.

La muestra incluyó a los 900 pacientes EPOC confirmados, de los cuales 194 (21,6%) fueron mujeres. La edad media global fue de 71,2 años [DE=11,0]. Tabla 12.

El grupo presentó una media de años desde el diagnóstico de 6,6 años [DE=5,5].

Un 15,7% de los casos de EPOC confirmado no presentaron hábito tabáquico, y un 39,2% tuvieron antecedentes de consumo de alcohol de riesgo.

Al clasificarlos según el punto de corte propuesto por la Guía GesEPOC (Grupo GesEPOC, 2012), el 4,8% de la muestra tuvo un  $IMC \leq 21$ .

Durante el seguimiento en el año 2012, 332 pacientes (36,9%), sufrieron al menos dos agudizaciones, considerándose por tanto que fueron 'Fenotipo Agudizador' (FA) ( $\geq 2$  agudizaciones), y 568 (63,1%) sufrieron  $\leq 1$  agudizaciones por lo que fueron 'Fenotipo No agudizador' (FNA).

La edad media en el grupo FA fue de 73,6 años [DE=9,8], significativamente mayor ( $p < 0,001$ ) que la del grupo FNA (69,8 años [DE =11,4]).

No hubo diferencias en cuanto al sexo ( $p = 0,924$ ). Es decir el porcentaje de hombres y mujeres que fueron FA en 2012 fue similar al de la muestra inicial (36,6% vs 37% respectivamente).

El tiempo desde el registro del diagnóstico en la historia clínica fue mayor en el grupo que fue FA: 7,4 años [DE=6,1], frente a los 6,2 años [DE=5,1] en el grupo FNA al año siguiente ( $p = 0,001$ ).

Se encontraron diferencias significativas en función del hábito tabáquico ( $p=0,001$ ). Los exfumadores fueron en mayor porcentaje FA (42,1%).

No se encontraron diferencias significativas en función del hábito enólico ( $p=0,232$ ).

De acuerdo con el punto de corte establecido por el índice BODE, los pacientes con menor IMC ( $IMC \leq 21$ ) fueron en mayor medida FA en el 2012 (43,6% frente a 37,1% en los pacientes con  $IMC > 21$ ), si bien estas diferencias no alcanzaron significación estadística ( $p=0,411$ ).

Tabla 12. Características sociodemográficas y estilos de vida de los pacientes EPOC confirmados, en base a ser o no 'Fenotipo Agudizador' (FA) al año siguiente.

	No Agudizador (FNA)		Agudizador (FA)		Total		Valor p
	N	% fila	N	% fila	N	%columna	
	568	63,1	332	36,9	900	100	
<b>Edad.</b> Media [DE]	69,8	[11,4]	73,6	[9,8]	71,2	[11,0]	<0,001
<b>Sexo</b>							
Mujer	123	63,4	71	36,6	194	21,6	0,924
Hombre	445	63,0	261	37,0	706	78,4	
<b>Años de EPOC.</b> Media [DE]	6,2	[5,1]	7,4	[6,1]	6,6	[5,5]	0,001
<b>Fumador</b>							
Paq/año(N=293). Media [DE]	54,0	[29,0]	59,8	[30,0]	56,4	[29,5]	0,090
No fumador	84	62,2	51	37,8	135	15,7	0,001
Ex fumador	289	57,9	210	42,1	499	57,9	
Fumador activo	166	72,8	62	27,2	228	26,5	
Perdidos	29	76,3	9	23,7	38	4,2	
<b>Bebedor</b>							
No bebedor	315	61,0	201	39,0	516	60,8	0,232
Ex bebedor	61	62,2	37	37,8	98	11,6	
Bebedor activo	158	67,5	76	32,5	234	27,6	
Perdidos	34	65,4	18	34,6	52	5,8	
<b>Peso-IMC.</b> Media [DE]	28,8	[4,7]	28,9	[5,3]	28,8	[4,9]	0,890
Normopeso (18,5-24,9)	91	59,9	61	40,1	152	18,8	0,396
Sobrepeso (25-29,9)	198	63,9	112	36,1	310	38,4	
Obesidad ( $\geq 30$ )	213	63,4	123	36,6	336	41,6	
Bajopeso (<18,5)	4	40,0	6	60,0	10	1,2	
Perdidos	62	67,4	30	32,6	92	10,2	
<b>BODE-IMC</b>							
IMC >21	484	62,9	285	37,1	769	95,2	0,411
IMC $\leq 21^a$	22	56,4	17	43,6	39	4,8	
Perdidos	62	67,4	30	32,6	92	10,2	

<sup>a</sup> Criterio de riesgo para el IMC según índice BODE.

### V.1.2. Variables clínicas

La media de agudizaciones en el total de la muestra de 900 pacientes durante 2012 fue de 1,43 [DE=1,70]. Estudiando el comportamiento agudizador previo (año 2011); la media de agudizaciones en el 2011 fue de 1,46 [DE=1,71]. Al contabilizar las agudizaciones en los 4 últimos años (2008-2011), la media fue de 4,72 [DE=5,21]. La media de agudizaciones totales el año previo fue claramente superior en el grupo FA en 2012, en los diversos periodos contabilizados. Ver tabla 13.

El 18,9% de los EPOC, había presentado al menos una agudización grave (hospitalización por AEPOC) el año previo. Los pacientes con una o más agudizaciones graves el año previo presentaron un mayor porcentaje de 'Fenotipo agudizador' (FA) al año siguiente, (53,0% y 69,1% respectivamente), que los que no tuvieron agudizaciones graves (31,9%;  $p < 0,001$ ).

El 10,4%, presentaron al menos una hospitalización por causa diferente a AEPOC, el año anterior. En este caso no hubo diferencias significativas entre tener o no tener hospitalizaciones por causas diferentes a AEPOC y ser FA al año siguiente ( $p = 0,338$ ).

En cuanto a la gravedad de la EPOC en función de los grados GOLD (Vestbo et al. 2013) en base al FEV1, en orden decreciente, la mayoría de los pacientes (59,9%) presentaron un grado 2 (moderado) de EPOC, el 26,3% un grado 3 (grave), el 10,4% un grado 1 (leve), y el 3,5% un grado 4 (muy grave).

En el grupo FA en 2012, constaba previamente un FEV1 medio más bajo que en el grupo 'Fenotipo No Agudizador' (FNA) [56,3%(DE=16,8) versus 60,5%(DE=16,5)]. No obstante, un 28% de los pacientes que partieron de un grado 1, fueron FA en 2012. Por el contrario, un 57,9% (N=110) de los pacientes en grado 3, y un 40% (N=10) de los pacientes en grado 4, fueron FNA en 2012.

Tabla 13. Características clínicas de los pacientes EPOC confirmados, en base a ser o no 'Fenotipo Agudizador' (FA) al año siguiente.

	No Agudizador (FNA)		Agudizador (FA)		Total		Valor p
	N	% fila	N	% fila	N	%columna	
	568	63,1	332	36,9	900	100	
<b>Agudizaciones totales 2012</b>							
Media [DE]	0,39	[0,48]	3,20	[1,48]	1,43	[1,70]	<0,001
<b>Agudizaciones totales previas</b>							
Año previo. Media [DE]	0,92	[1,20]	2,39	[2,01]	1,46	[1,71]	<0,001
Últimos 4 años. Media [DE]	3,10	[3,56]	7,49	[6,32]	4,72	[5,21]	<0,001
<b>Nº Agudizaciones año previo</b>							
Ninguna	275	84,6	50	15,4	325	36,1	
Una (1)	163	68,5	75	31,5	238	26,5	<0,001
Dos o más (≥2)	130	38,6	207	61,4	337	37,4	
<b>Agudizaciones graves en 2012 (hospitalización por AEPOC)</b>							
Media [DE]	0,06	[0,23]	0,69	[1,19]	0,29	[0,80]	<0,001
<b>Agudizaciones graves (hospitalización por AEPOC) el año previo</b>							
Media [DE]	0,17	[0,51]	0,51	[1,03]	0,29	[0,76]	<0,001
Ninguna	497	68,1	233	31,9	730	81,1	<0,001
Una (1)	54	47,0	61	53,0	115	12,8	
Dos o más (≥2)	17	30,9	38	69,1	55	6,1	
<b>Hospitalizaciones por causa diferente a AEPOC en 2012</b>							
Media [DE]	0,16	[0,55]	0,24	[0,56]	0,19	[0,55]	0,055
<b>Hospitalizaciones por causa diferente a AEPOC el año previo</b>							
Media [DE]	0,14	[0,52]	0,16	[0,52]	0,15	[0,52]	0,578
Ninguna	511	63,4	295	36,6	806	89,6	0,338
Alguna (≥1)	57	60,6	37	39,4	94	10,4	
<b>Ultimo FEV1 (%)</b>							
Media [DE]	60,5	[16,5]	56,3	[16,8]	58	[16,8]	0,001
<b>Gravedad GOLD (FEV1)</b>							
Grado 1 (≥80%)	54	72,0	21	28,0	75	10,4	0,029
Grado 2 (≥50-80%)	259	59,8	174	40,2	433	59,9	
Grado 3 (≥30-49,9%)	110	57,9	80	42,1	190	26,3	
Grado 4 (<30%)	10	40	15	60,0	25	3,5	
Perdidos	135		42		177		

### **V.1.3. Comorbilidades**

En los EPOC confirmados de la muestra, 765 (85%) presentaron al menos una de las comorbilidades estudiadas. Dentro de los pacientes con alguna comorbilidad previa, un 39% fueron 'Fenotipo Agudizador' (FA), frente a un 25,2%, entre los que no tuvieron ninguna comorbilidad ( $p=0,002$ ). La comorbilidad más prevalente fue la HTA, presente en un 60,2% de los pacientes. Tabla 14.

La presencia de cada una de las comorbilidades se asoció a un mayor riesgo de ser FA al año siguiente, si bien en el caso del cáncer de pulmón, el síndrome metabólico y los antecedentes psiquiátricos estas diferencias no alcanzaron significación estadística.

Tabla 14. Comorbilidades de los pacientes EPOC confirmados, en base a ser o no 'Fenotipo Agudizador' (FA) al año siguiente.

	No Agudizador (FNA)		Agudizador (FA)		Total		Valor p
	N	% fila	N	% fila	N	%columna	
	568	63,1	332	36,9	900	100	
<b>Comorbilidades</b>							
No comorbilidades	101	74,8	34	25,2	135	15,0	
Al menos 1 comorbilidad	467	61,0	298	39,0	765	85,0	0,002
<b>Fibrilación auricular</b>							
No	477	65,8	248	34,2	725	80,6	
Si	91	52,0	84	48,0	175	19,4	0,001
<b>Cardiopatía isquémica</b>							
No	486	65,4	257	34,6	743	82,6	
Si	82	52,2	75	47,8	157	17,4	0,002
<b>Insuficiencia cardíaca</b>							
No	480	66,5	242	33,5	722	80,2	
Si	88	49,4	90	50,6	178	19,8	<0,001
<b>Cualquier enfermedad cardíaca grave<sup>a</sup></b>							
No	377	67,8	179	32,2	556	61,8	
Si	191	55,5	153	44,5	344	38,2	<0,001
<b>Hipertensión arterial</b>							
No	241	67,3	117	32,7	358	39,8	
Si	327	60,3	215	39,7	542	60,2	0,020
<b>Diabetes</b>							
No	428	65,6	224	34,4	652	72,4	
Si	140	56,5	108	43,5	248	27,6	0,007
<b>Osteoporosis</b>							
No	529	64,8	287	35,2	816	90,7	
Si	39	46,4	45	53,6	84	9,3	0,001
<b>Ant. Psiquiátricos</b>							
No	382	64,4	211	35,6	593	65,9	
Si	186	60,6	121	39,4	307	34,1	0,145
<b>Cáncer de Pulmón</b>							
No	547	63,7	312	36,3	859	95,4	
Si	21	51,2	20	48,8	41	4,6	0,075
<b>Síndrome metabólico<sup>b</sup></b>							
No	536	63,3	311	36,7	847	94,1	
Si	32	60,4	21	39,6	53	5,9	0,386

<sup>a</sup> Enfermedad cardíaca grave: Cardiopatía isquémica. Insuficiencia cardíaca. Fibrilación auricular.

<sup>b</sup> Síndrome metabólico: IMC  $\geq$ 30, Diabetes mellitus, Hipertensión arterial y uso de Estatinas como 'subrogate' de dislipemia.



#### **V.1.4. Tratamientos**

En el 91,7% de los pacientes con EPOC confirmado, constó en la historia clínica algún tipo de tratamiento prescrito de forma habitual para la enfermedad, durante al menos los 6 meses anteriores al inicio del estudio (31/12/2011).

Los que eran 'Fenotipo Agudizador' (FA) al inicio del estudio (2011) tenían pautado en mayor proporción algún tipo de tratamiento de forma habitual (97,3%), frente a un 88,3% de los que presentaban 'Fenotipo No Agudizador' (FNA), ( $p < 0,001$ ). Tabla 15.

El grupo farmacológico más prescrito fueron los LABA, prescritos en el 81,4% de los pacientes; seguidos por los corticoides inhalados (prescritos en el 74,9%) y los LAMA (prescritos en el 64%). Pese a no haber sido FA en el año 2011, el 70% de estos pacientes tenían prescritos corticoides inhalados, al inicio del estudio (31/12/2011).

Tabla 15. Tratamientos de los pacientes EPOC confirmados, en base a ser o no 'Fenotipo Agudizador' (FA) el año previo.

	No agudizador 2011 (FNA)		Agudizador 2011 (FA)		Total		
	N	% columna	N	% columna	N	%	Valor p
	563	63,1	337	36,9	900	100	
<b>Tratamiento del estudio</b>							
Ninguno	66	11,7	9	2,7	75	8,3	<0,001
Al menos 1	497	88,3	328	97,3	825	91,7	
<b>SAMA<sup>a</sup></b>							
No	533	94,7	308	91,4	841	93,4	0,055
Si	30	5,3	29	8,6	59	6,6	
<b>SABA<sup>b</sup></b>							
No	413	73,4	211	62,6	624	69,3	<0,001
Si	150	26,6	126	37,4	276	30,7	
<b>Mucolíticos</b>							
No	538	95,6	306	90,8	844	93,8	0,004
Si	25	4,4	31	9,2	56	6,2	
<b>Corticoides inhalados</b>							
No	169	30,0	57	16,9	226	25,1	<0,001
Si	394	70,0	280	83,1	674	74,9	
<b>LAMA<sup>c</sup></b>							
No	224	39,8	100	29,7	324	36,0	0,001
Si	339	60,2	237	70,3	576	64,0	
<b>LABA<sup>d</sup></b>							
No	131	23,3	36	10,7	167	18,6	<0,001
Si	432	76,7	301	89,3	733	81,4	

<sup>a</sup> SAMA: anticolinérgicos de acción corta.

<sup>b</sup> SABA: broncodilatadores  $\beta_2$ , de acción corta.

<sup>c</sup> LAMA: anticolinérgicos de acción larga.

<sup>d</sup> LABA: broncodilatadores  $\beta_2$ , de acción larga.

### V.1.5. Vacunas

En la Tabla 16 se presenta la cobertura de la vacunación antigripal durante la campaña 2011-2012 en función de los principales antecedentes clínicos y sociodemográficos.

La prevalencia global de vacunación fue del 62,7% (564/899). Esta prevalencia de vacunación fue ligeramente superior en el grado de EPOC GOLD 1 (65,3%) (276/433), y fue disminuyendo conforme avanzó la gravedad de la EPOC: EPOC GOLD 2 (63,7%) (119/189), EPOC GOLD 3 (63,0%) (119/189), EPOC GOLD 4 (52,0%) (13/25).

El porcentaje de vacunación antigripal fue similar en mujeres y hombres. Los pacientes de mayor edad se vacunaron más, siendo de media 6,2 años mayores los vacunados ( $p < 0,001$ ). Así mismo, dicho porcentaje fue mayor en no fumadores (el 80% se vacunó). El grupo de exfumadores se vacunó en menor medida (63,9%), siendo los fumadores en activo el colectivo que menos se vacunó (49,6%) ( $p < 0,001$ ). No se encontraron diferencias en cuanto al porcentaje de vacunación en función de la gravedad de la EPOC (grados GOLD) ( $p=0,670$ ).

La presencia de cada una de las comorbilidades estudiadas se asoció a una mayor vacunación antigripal, destacando la cardiovascular: especialmente HTA ( $p=0,003$ ) y cardiopatía isquémica ( $p < 0,001$ ). También este porcentaje fue mayor en diabéticos, aunque sin alcanzar significación estadística ( $p=0,088$ ).

Los pacientes con una mayor historia de AEPOC durante el año 2011 se vacunaron en mayor medida ( $p=0,043$ ).

Los pacientes con un historial de vacunación antineumocócica 23-V se vacunaron en mayor proporción de la vacunación antigripal ( $p < 0,001$ ).

En la tabla 17, se presenta un análisis descriptivo de las principales variables relativas al seguimiento durante el año 2012 en función del antecedente vacunación antigripal durante la campaña 2011-2012. Los pacientes vacunados de la gripe en la campaña 2011-2012 se vacunaron en mayor medida en la siguiente campaña (2012-2013) ( $p < 0,001$ ).

Tabla 16. Vacunación antigripal durante la campaña 2011-2012, en función de los principales antecedentes clínicos y sociodemográficos.

	Vacunados <sup>a</sup>		No vacunados		Total		Valor p
	N	% fila	N	% fila	N	% columna	
	564	62,7	335	37,2	899		
<b>Sexo</b>							
Hombres	446	63,3	259	36,7	705	78,4	0,534
Mujeres	118	60,8	76	39,2	194	21,6	
<b>Edad</b>							
Media [DE]	73,5	[9,7]	67,3	[11,8]	71,2	[10,9]	<0,001
<b>Peso-IMC</b>							
Media [DE]	29,2	[4,8]	28,3	[5,2]	28,9	[5,0]	0,016
<b>Hábito tabáquico</b>							
No fumador	108	80,0	27	20,0	135	15,7	<0,001
Exfumador	318	63,9	180	36,1	498	57,8	
Fumador activo	113	49,6	115	50,4	228	26,5	
Perdidos	23	59,0	15	38,5	39	4,3	
<b>Hábito alcohólico</b>							
No bebedor	332	64,5	183	35,5	515	60,8	0,826
Exbebedor	64	65,3	34	34,7	98	11,6	
Bebedor activo	146	62,4	88	37,6	234	27,6	
Perdidos	22	42,3	30	57,7	52	5,9	
<b>Último FEV1 (%)</b>							
Media [DE]	58,87	[16,5]	58,85	[17,2]	58,85	[16,8]	0,988
<b>Gravedad GOLD (FEV1)</b>							
Grado 1 (≥80%)	49	65,3	26	34,7	75	10,4	0,67
Grado 2 (≥50-80%)	276	63,7	157	36,3	433	60,0	
Grado 3 (≥30-49,9%)	119	63,0	70	37,0	189	26,2	
Grado 4 (<30%)	13	52,0	12	48,0	25	3,5	
Perdidos	107	60,5	70	39,5	177	19,7	
<b>Comorbilidad</b>							
Hipertensión arterial	373	68,9	168	31,1	541	60,2	<0,001
Diabetes	166	67,2	81	32,8	247	27,5	0,088
Insuficiencia Cardíaca	118	66,3	60	33,7	178	19,8	0,273
Fibrilación Auricular	118	67,4	57	32,6	175	19,5	0,153
C. Isquémica	115	73,2	42	26,8	157	17,5	0,003
S. Metabólico <sup>b</sup>	38	71,7	15	28,3	53	5,9	0,164
Osteoporosis	59	70,2	25	29,8	84	9,3	0,135
Cáncer Pulmón	25	61,0	16	39,0	41	4,6	0,811
Ant. Psiquiátricos	193	62,9	114	37,1	307	34,1	0,954
<b>Vacunación antineumococica 23-V</b>							
No	60	24,2	188	75,8	248	27,6	<0,001
Si	504	77,4	147	22,6	651	72,4	

(Tabla 16. Continuación)

<b>Agudizaciones 2011</b>							
Media [DE]	1,52	[1,7]	1,34	[1,7]	1,46	[1,7]	0,134
<b>Fenotipo Agudizador 2011</b>							
≥2 agudizaciones	225	67,0	111	33,0	336	37,4	0,043
<b>Hospitalización por AEPOC 2011</b>							
≥1 agudización grave	107	63,3	62	36,7	169	18,8	0,863

<sup>a</sup> Vacuna gripe 11\_12: vacunación para campaña 2011-2012 (octubre y noviembre de 2011).

<sup>b</sup> Síndrome metabólico: IMC ≥30, Diabetes mellitus, Hipertensión arterial y uso de Estatinas como 'subrogate' de dislipemia.

Tabla 17. Descriptivo de las principales variables relativas al seguimiento durante el año 2012, en función del antecedente de vacunación antigripal durante la campaña 2011-2012.

	<b>Vacunados<sup>a</sup></b>		<b>No vacunados</b>		<b>Total</b>		<i>Valor p</i>
	N	% columna	N	% columna	N	% columna	
	564	100	335	100	899	100	
<b>Vacunación antigripal (campaña 2012-2013)</b>							
No	119	21,1	276	82,4	395	43,9	<0,001
Si	445	78,9	59	17,6	504	56,1	
<b>Agudizaciones 2012</b>							
Media [DE]	1,51	[1,7]	1,27	[1,6]	1,43	[1,7]	0,041
<b>Fenotipo Agudizador 2012</b>							
(FNA) ≤1 agudización	340	60,3	228	67,7	568	63,2	0,019
(FA) ≥2 agudizaciones	224	39,7	107	32,3	331	36,8	
<b>Ingresados por AEPOC 2012</b>							
(≥1 agudizaciones graves)	85	9,5	63	7,0	148	16,5	0,144
<b>Fallecidos 2012 por todas las causas</b>							
	45	5,0	24	2,7	69	7,7	0,657

<sup>a</sup> Vacuna gripe 11\_12: vacunación para campaña 2011-2012 (octubre y noviembre de 2011).

## **V.2. Factores asociados al riesgo de ser ‘Fenotipo Agudizador’, hospitalizaciones por AEPOC y mortalidad por todas las causas.**

Se valoran todas las variables recogidas en el estudio en relación al riesgo de ser ‘Fenotipo Agudizador’ (FA), al riesgo de sufrir agudizaciones graves (hospitalizaciones por AEPOC), y al riesgo de mortalidad por todas las causas al año siguiente.

### **V.2.1. Variables sociodemográficas y relacionadas con los estilos de vida.**

Respecto a las variables sociodemográficas y relacionadas con los estilos de vida estudiadas, salvo la edad, ninguna del resto de variables (tabaco, alcohol, sexo, IMC), se asociaron significativamente en los modelos ajustados con un mayor riesgo de ser ‘Fenotipo Agudizador’ (FA), con un mayor riesgo específico de agudizaciones graves (hospitalizaciones por AEPOC), o con un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas. Tablas 18-20.

Tabla 18. Odds Ratios (OR) crudas y ajustadas en función de las variables sociodemográficas y estilos de vida, para el riesgo de ser 'Fenotipo Agudizador' (FA) al año siguiente, en pacientes EPOC.

	No Agudizador (FNA)	Agudizador (FA)						
	N	N	ORc	(IC 95%)	ORa <sup>a</sup>	(IC 95%)		
<b>Edad (cada 10 años de incremento)</b>	--	--	1,35	1,19 1,53	1,27	1,07 1,50		
<b>Sexo</b>								
Mujer	123	71	1	--	1	--		
Hombre	445	261	1,02	0,73 1,41	1,07	0,68 1,68		
<b>Fumador</b>								
No fumador	84	51	1	--	1	--		
Ex fumador	289	210	1,20	0,81 1,77	1,11	0,66 1,89		
Fumador activo	166	62	0,62	0,39 0,97	0,76	0,42 1,39		
Perdidos	29	9						
<i>p tendencia lineal</i>			0,009		0,228			
<b>Bebedor</b>								
No Bebedor	315	201	1	--	1	--		
Ex bebedor	61	37	0,95	0,61 1,48	0,62	0,37 1,06		
Bebedor activo	158	76	0,75	0,54 1,04	0,84	0,56 1,27		
Perdidos	34	18						
<i>p tendencia lineal</i>			0,097		0,287			
<b>Peso-IMC</b>								
Normopeso (18,5-24,9)	91	61	1	--	1	--		
Sobrepeso (25-29,9)	198	112	0,84	0,57 1,26	0,85	0,51 1,41		
Obesidad ( $\geq 30$ )	213	123	0,86	0,58 1,28	0,82	0,50 1,34		
Bajopeso (<18,5)	4	6	2,24	0,61 8,26	0,83	0,19 3,58		
Perdidos	62	30						
<i>p tendencia lineal</i>			0,831		0,463			
<b>BODE-IMC</b>								
IMC>21	484	285	1	--	1	--		
IMC $\leq 21$ <sup>b</sup>	22	17	1,31	0,68 2,51	1,47	0,66 3,26		

<sup>a</sup> Ajustado por Edad, Sexo, Hábito tabáquico, Gravedad GOLD (FEV1) y 'Fenotipo Agudizador' en 2011.

<sup>b</sup> Criterio de riesgo para el IMC según índice BODE.



Tabla 19. Odds Ratios (OR) crudas y ajustadas en función de las variables sociodemográficas y estilos de vida, para el riesgo de agudización grave (hospitalización por AEPOC), al año siguiente.

	<b>Ninguna Agudización grave</b>	<b>Al menos 1 Agudización grave</b>						
	N	N	<b>ORc</b>	<b>(IC</b>	<b>95%)</b>	<b>ORa<sup>a</sup></b>	<b>(IC</b>	<b>95%)</b>
<b>Edad (cada 10 años de incremento)</b>	--	--	1,44	1,21	1,71	1,35	1,09	1,68
<b>Sexo</b>								
Mujer	174	20	1	--		1	--	
Hombre	578	128	1,93	1,17	3,18	1,77	0,94	3,33
<b>Fumador</b>								
No fumador	119	16	1	--		1	--	
Ex fumador	390	109	2,08	1,18	3,65	1,55	0,77	3,11
Fumador activo	206	22	0,79	0,40	1,57	0,94	0,41	2,13
Perdidos	37	1						
<i>p tendencia lineal</i>			0,163			0,539		
<b>Bebedor</b>								
No Bebedor	444	72	1	--		1	--	
Ex bebedor	70	28	2,47	1,49	4,08	1,69	0,95	3,00
Bebedor activo	195	39	1,23	0,81	1,89	1,36	0,82	2,26
Perdidos	43	9						
<i>p tendencia lineal</i>			0,164			0,159		
<b>Peso-IMC</b>								
Normopeso (18,5-24,9)	129	23	1	--		1	--	
Sobrepeso (25-29,9)	260	50	1,08	0,63	1,85	0,92	0,49	1,72
Obesidad ( $\geq 30$ )	283	53	1,05	0,62	1,79	0,98	0,53	1,83
Bajopeso (<18,5)	7	3	2,40	0,58	9,98	2,03	0,37	11,00
Perdidos	73	19						
<i>p tendencia lineal</i>			0,668			0,766		
<b>BODE-IMC</b>								
IMC >21	646	123	1	--		1	--	
IMC $\leq 21^b$	33	6	0,95	0,39	2,33	0,91	0,32	2,60

<sup>a</sup> Ajustado por Edad, Sexo, Hábito tabáquico, Gravedad GOLD (FEV1) y 'Fenotipo Agudizador' en 2011.

<sup>b</sup> Criterio de riesgo para el IMC según índice BODE.

Tabla 20. Odds Ratios (OR) crudas y ajustadas en función de las variables sociodemográficas y estilos de vida, para el riesgo de mortalidad por todas las causas al año siguiente, en pacientes EPOC.

	Vivos	Fallecidos						
	N	N	ORc	(IC	95%)	ORa <sup>a</sup>	(IC	95%)
	831	69						
<b>Edad (cada 10 años de incremento)</b>	--	--	1,87	1,44	2,44	1,08	1,04	1,12
<b>Sexo</b>								
Mujer	183	11	1	--		1	--	
Hombre	648	58	1,49	0,77	2,90	1,94	0,69	5,45
<b>Fumador</b>								
No fumador	128	7	1	--		1	--	
Ex fumador	459	40	1,59	0,70	3,64	1,84	0,58	5,85
Fumador activo	211	17	1,47	0,60	3,65	3,15	0,90	10,95
Perdidos	33	5						
<i>p tendencia lineal</i>			0,530			0,045		
<b>Bebedor</b>								
No Bebedor	481	35	1	--		1	--	
Ex bebedor	89	9	1,39	0,65	2,99	1,19	0,50	2,84
Bebedor activo	215	19	1,21	0,68	2,17	1,68	0,84	3,38
Perdidos	46	6						
<i>p tendencia lineal</i>			0,462			0,149		
<b>Peso-IMC</b>								
Normopeso (18,5-24,9)	142	10	1	--		1	--	
Sobrepeso (25-29,9)	283	27	1,36	0,64	2,88	1,20	0,50	2,84
Obesidad (≥30)	316	20	0,90	0,41	1,97	0,58	0,23	1,50
Bajopeso (<18,5)	9	1	1,58	0,18	13,73	2,23	0,20	24,61
Perdidos	81	11						
<i>p tendencia lineal</i>			0,639			0,223		
<b>BODE-IMC</b>								
IMC >21	713	56	1	--		1	--	
IMC ≤21 <sup>b</sup>	37	2	0,69	0,16	2,93	1,00	0,22	4,55

<sup>a</sup> Ajustado por Edad, Sexo, Hábito tabáquico, Gravedad GOLD (FEV1) y 'Fenotipo Agudizador' en 2011.

<sup>b</sup> Criterio de riesgo para el IMC según índice BODE.

## V.2.2. Variables clínicas e Índice de Gravedad Propio (IGP Acinar-EPOC)

V.2.1.1. EN RELACIÓN AL RIESGO DE SER 'FENOTIPO AGUDIZADOR' (FA) AL AÑO SIGUIENTE (2012), TENIENDO EN CUENTA LAS AGUDIZACIONES TOTALES (MODERADAS O GRAVES):

Por cada agudización en el 2011 (rango 0-10), el riesgo de ser FA en 2012 fue 1,76 mayor. Por cada agudización durante los 4 últimos años (2008-2011), (rango 0-36), el riesgo de ser FA en 2012 fue 1,20 mayor. Tabla 21.

Atendiendo a la clasificación clásica de FA ( $\geq 2$  agudizaciones) versus 'Fenotipo No Agudizador' (FNA) ( $\leq 1$  agudización) en el año previo (2011), se obtuvo una ORa 4,97; IC95% (3,54-6,97). Se observó asimismo un claro patrón dosis respuesta ( $p$  tendencia lineal  $<0,001$ ) cuando la variable se categorizó ordinalmente en 0, 1 y  $\geq 2$  agudizaciones.

Al restringir a agudizaciones graves (hospitalización por AEPOC), el haber padecido algún ingreso por AEPOC ( $\geq 1$  ingreso versus ningún ingreso), también se asoció a un mayor riesgo de ser FA al año siguiente: ORa 2,13; IC95% (1,45-3,14). Se obtuvo un patrón dosis respuesta ( $p$  tendencia lineal  $<0,001$ ) al categorizar en ninguna, una o  $\geq 2$  agudizaciones graves: ORa  $\geq 2$  hospitalizaciones por AEPOC 2011: 3,35; IC95% (1,75-6,41).

En cuanto a la gravedad respecto al FEV1 (GOLD), como se describe en la tabla 22, se observó un patrón dosis respuesta significativo tanto en crudo, como tras ajustar por edad, sexo, y hábito tabáquico ( $p$  tendencia lineal ajustada  $<0,001$ ). ORa FEV1 grado 4: 3,60; IC95% (1,37-9,44). Al añadir el hecho de ser FA el año previo como covariable en el modelo multivariable, el patrón dosis respuesta disminuyó ( $p$  tendencia lineal ajustada=0,286). Los FEV1 grado 3 (ORa 1,38) no tuvieron mayor riesgo de ser FA al año siguiente que los grado 2 (ORa 1,41), y el riesgo para los FEV1 grado 4 fue menor (ORa 2,08). Esto sugiere que las agudizaciones el año previo se asocian tanto con la gravedad respecto al FEV1 (GOLD), como con las agudizaciones al año siguiente (en el año 2012).

El Índice de Gravedad Propio (IGP Acinar-EPOC) (rango 0-6) basado en las tres variables anteriores (agudizaciones totales, ingresos por AEPOC y gravedad respecto al FEV1) se asoció asimismo a un mayor riesgo de ser FA al

año siguiente. ORa IGP Acinar-EPOC moderado: 2,57; IC95% (1,66-3,97); ORa IGP Acinar-EPOC grave: 5,20; IC95% (3,16-8,55); ORa IGP Acinar-EPOC muy grave: 12,81; IC95% (5,07-32,37). Tabla 23.

Al añadir las comorbilidades al IGP (rango 0-8), el nuevo índice también se asoció a un mayor riesgo de ser FA. ORa IGP Acinar-EPOC + Comorbilidad moderado: 1,73; IC95% (1,01-2,97); ORa IGP Acinar-EPOC + Comorbilidad grave: 5,47; IC95% (3,15-9,48); ORa IGP Acinar-EPOC + Comorbilidad muy grave: 12,19; IC95% (4,33-34,35). Tabla 23.

Tabla 21. Odds Ratios (OR) crudas y ajustadas en función de factores clínicos para el riesgo de ser 'Fenotipo Agudizador' (FA) al año siguiente, en pacientes EPOC.

	No Agudizador		Agudizador					
	(FNA)	(FA)	ORc	(IC 95%)	ORa <sup>a</sup>	(IC 95%)	(IC 95%)	
	N	N						
	568	332						
<b>Agudizaciones totales 2011</b>								
NºdeAgud.Año11 (continua)	—	—	1,85	1,66 2,06	1,76	1,56 2,00		
NºdeAgud.4Años (continua)	—	—	1,24	1,19 1,30	1,20	1,15 1,26		
FNA(<2)	438	125	1	--	1	--		
FA(≥ 2)	130	207	5,58	4,15 7,50	4,97	3,54 6,97		
Perdidos	0	0						
Ninguna	275	50	1	--	1	--		
Una (1)	163	76	2,53	1,69 3,80	1,86	1,18 2,95		
Dos o más (≥2)	130	207	8,76	6,03 12,71	6,77	4,45 10,28		
Perdidos	0	0						
<i>p tendencia lineal</i>			<0,001		<0,001			
<b>Agudizaciones graves (hospitalización por AEPOC) 2011</b>								
NºHospitalizaciones(continua)	—	—	1,91	1,53 2,38	1,13	0,93 1,37		
Ninguna	497	233	1	--	1	--		
Alguna (≥1)	71	99	2,97	2,11 4,19	2,13	1,45 3,14		
Perdidos	0	0						
Ninguna	497	233	1	--	1	--		
Una (1)	54	61	2,41	1,62 3,59	1,75	1,12 2,72		
Dos o más (≥2)	17	38	4,77	2,64 8,63	3,35	1,75 6,41		
Perdidos	0	0						
<i>p tendencia lineal</i>			<0,001		<0,001			

<sup>a</sup> Ajustado por Edad, Sexo, Hábito tabáquico, Gravedad GOLD (FEV1) y 'Fenotipo Agudizador' en 2011.

Tabla 22. Odds Ratios (OR) crudas y ajustadas en función de la gravedad de la EPOC (FEV1) para el riesgo de ser 'Fenotipo Agudizador' (FA) al año siguiente, en pacientes EPOC.

	No Agudizador (FNA)		Agudizador (FA)		ORc			ORa1 <sup>a</sup>			ORa2 <sup>b</sup>		
	N	N	ORc	IC 95%	ORa1 <sup>a</sup>	IC 95%	ORa2 <sup>b</sup>	IC 95%	ORa2 <sup>b</sup>	IC 95%			
	568	332											
<b>Gravedad de la EPOC de acuerdo al FEV1</b>	<b>N 568</b>	<b>N 332</b>											
FEV1 (cada 5% de descenso)	--	--	1,08	1,03	1,13	1,12	1,07	1,16	1,04	0,99	1,10		
Grado 1 (≥80%)	54	21	1	--		1	--	1	--				
Grado 2 (≥50-80%)	259	174	1,73	1,01	2,96	1,64	0,93	2,88	1,41	0,77	2,56		
Grado 3 (≥30-49,9%)	110	80	1,87	1,05	3,34	1,84	1,00	3,38	1,38	0,72	2,64		
Grado 4 (<30%)	10	15	3,86	1,50	9,93	3,60	1,37	9,44	2,08	0,75	5,82		
Perdidos	135	42	0,80	0,43	1,47	0,82	0,43	1,57	0,82	0,40	1,67		
<i>p tendencia lineal</i>				0,01		<0,001		0,286					

<sup>a</sup> ORa1 indica OR ajustada por Sexo, Edad y Hábito tabáquico.

<sup>b</sup> ORa2 indica OR ajustada añadiendo al modelo anterior Fenotipo Agudizador' en 2011 (sí/no).

Tabla 23. Odds Ratios (OR) crudas y ajustadas en función del Índice de Gravedad Propio (IGP Acinar-EPOC) con y sin comorbilidades, para el riesgo de ser 'Fenotipo Agudizador' (FA) al año siguiente, en pacientes EPOC.

	No Agudizador (FNA)		Agudizador (FA)		ORc	(IC 95%)	ORa <sup>a</sup>	(IC 95%)		
	N	N								
<b>IGP Acinar-EPOC (rango 0-6)</b>										
Escala Continua (por cada aumento de un punto en la escala)										
					1,71	1,52	1,92	1,66	1,47	1,88
<b>IGP Acinar-EPOC</b>										
Leve (0 puntos)	146	35	1	--			1	--		
Moderado (1-2 puntos)	211	136	2,69	1,75	4,12	2,57	1,66	3,97		
Grave (3-4 puntos)	69	94	5,68	3,51	9,20	5,20	3,16	8,55		
Muy grave (5-6 puntos)	7	25	14,90	5,96	37,22	12,80	5,06	32,37		
Perdidos	135	42								
<i>p</i> tendencia lineal					<0,001		<0,001			
<b>IGP Acinar-EPOC + Comorbilidad<sup>b</sup> (rango 0-8)</b>										
Escala Continua (por cada aumento de un punto en la escala)										
					1,59	1,44	1,77	1,55	1,40	1,73
<b>IGP Acinar-EPOC + Comorbilidad<sup>b</sup></b>										
Leve (0 puntos)	94	21	1	--			1	--		
Moderado (1-2 puntos)	228	100	1,96	1,16	3,33	1,73	1,01	2,97		
Grave (3-5 puntos)	104	148	6,37	3,73	10,88	5,47	3,15	9,48		
Muy grave (6-8 puntos)	7	21	13,43	5,05	35,69	12,19	4,33	34,35		
Perdidos	135	42								
<i>p</i> tendencia lineal					<0,001		<0,001			

<sup>a</sup> ORa ajustada por Sexo, Edad y Hábito tabáquico.

<sup>b</sup> Comorbilidades: Diabetes mellitus y/o Insuficiencia cardiaca.

V.2.1.2. EN CUANTO AL RIESGO DE HOSPITALIZACIÓN POR AEPOC AL AÑO SIGUIENTE  
(AGUDIZACIONES GRAVES EXCLUSIVAMENTE):

El número de agudizaciones graves el año previo (que requirieron hospitalización) fue la variable más predictiva del riesgo de hospitalización por AEPOC al año siguiente. ORa  $\geq 2$  hospitalizaciones por AEPOC el año previo: 6,73; IC95% (3,53-12,83). ORa una hospitalización por AEPOC el año previo: 3,12; IC95% (1,88-5,18). Tabla 24.

Las agudizaciones totales (moderadas y graves) también se asociaron al riesgo de hospitalización por AEPOC al año siguiente. ORa  $\geq 2$  agudizaciones totales el año previo: 3,74; IC95% (1,36-14,11).

En cuanto a la gravedad respecto al FEV1 (GOLD) para hospitalización por AEPOC, se observó asimismo un patrón dosis respuesta significativo (p tendencia lineal  $< 0,001$ ). ORa FEV1 grado 4: 6,57; IC95% (2,10-20,52). Al añadir el hecho de ser 'Fenotipo Agudizador' (FA) el año previo como covariable en los modelos multivariantes, las asociaciones para el FEV1 nuevamente disminuyeron, aunque en menor medida. ORa FEV1 grado 2: 1,31; ORa FEV1 grado 3: 1,85; ORa FEV1 grado 4: 4,39; IC95% (1,36-14,11). Tabla 25.

El Índice de Gravedad Propio (IGP Acinar-EPOC) (rango 0-6) basado en las tres variables anteriores (hospitalización por AEPOC, agudizaciones totales, y gravedad respecto al FEV1) se asoció asimismo a un mayor riesgo de hospitalización por AEPOC al año siguiente. ORa IGP Acinar-EPOC moderado: 1,96; IC95% (1,02-3,75); ORa IGP Acinar-EPOC grave: 5,32; IC95% (2,72-10,38); ORa IGP Acinar-EPOC muy grave: 18,18; IC95% (7,11-46,48). Tabla 26.

Al añadir las comorbilidades al IGP (rango 0-8), el nuevo índice también se asoció a un mayor riesgo de hospitalización por AEPOC al año siguiente, especialmente en las categorías ordinales de mayor gravedad. ORa IGP Acinar-EPOC + Comorbilidades moderado: 2,91; IC95% (1,00-8,43); ORa IGP Acinar-EPOC + Comorbilidades grave: 9,68; IC95% (3,40-27,55); ORa IGP Acinar-EPOC + Comorbilidades muy grave: 40,55; IC95% (11,09-148,31). Tabla 26.



Tabla 24. Odds Ratios (OR) crudas y ajustadas en función de factores clínicos para el riesgo de agudización grave (hospitalización por AEPOC), al año siguiente.

	Ninguna Agudización grave	Al menos 1 Agudización grave						
	N	N	ORc	(IC	95%)	ORa <sup>a</sup>	(IC	95%)
<b>Agudizaciones totales año previo</b>								
NºdeAgud.Año11 (continua)	--	--	1,47	1,34	1,62	1,42	1,27	1,59
NºdeAgud.4Años (continua)	--	--	1,11	1,08	1,15	1,09	1,06	1,13
FNA <sup>b</sup> (<2)	506	57	1	--		1	--	
FA <sup>c</sup> (≥2)	246	91	3,28	2,28	4,73	3,01	1,98	4,55
Perdidos	0	0						
Ninguna	303	22	1	--		1	--	
Una (1)	203	35	2,38	1,35	4,17	1,53	0,81	2,87
Dos o más (≥2)	246	91	5,10	3,11	8,36	3,74	2,17	6,43
Perdidos	0	0						
<i>p</i> tendencia lineal			<0,001			<0,001		
<b>Agudizaciones graves (hospitalización por AEPOC), año previo</b>								
NºHospitalizaciones(cont.)	--	--	2,31	1,84	2,90	1,93	1,50	2,48
Ninguna	649	81	1	--		1	--	
Alguna (≥1)	103	67	5,21	3,55	7,66	4,05	2,62	5,07
Perdidos	0	0						
Ninguna	649	81	1	--		1	--	
Una (1)	79	36	3,65	2,31	5,77	3,12	1,88	5,18
Dos o más (≥2)	24	31	10,35	5,79	18,50	6,73	3,53	12,83
Perdidos	0	0						
<i>p</i> tendencia lineal			<0,001			<0,001		

<sup>a</sup> Ajustado por Edad, Sexo, Hábito tabáquico, Gravedad GOLD (FEV1) y 'Fenotipo Agudizador' en 2011.

<sup>b</sup> FNA: Fenotipo No Agudizador.

<sup>c</sup> FA: Fenotipo Agudizador.

Tabla 25. Odds Ratios (OR) crudas y ajustadas en función de la gravedad de la EPOC (FEV1) para el riesgo de agudización grave (hospitalización por AEPOC), al año siguiente.

	Ninguna Agudización grave		Al menos 1 Agudización grave		ORc (IC 95%)			ORa1 <sup>a</sup> (IC 95%)			ORa2 <sup>b</sup> (IC 95%)		
	N		N										
	752		148										
<b>Gravedad de la EPOC de acuerdo al FEV1</b>													
FEV1 (cada 5% de descenso)	--	--	--	--	1,16	1,09	1,23	1,15	1,07	1,22	1,12	1,05	1,20
Grado 1 (≥80%)	68		7		1	--		1	--		1	--	
Grado 2 (≥50-80%)	363		70		1,87	0,83	4,25	1,55	0,67	3,59	1,31	0,56	3,08
Grado 3 (≥30-49,9%)	146		44		2,93	1,25	6,83	2,35	0,98	5,60	1,85	0,76	4,50
Grado 4 (<30%)	14		11		7,63	2,52	23,13	6,57	2,10	20,52	4,39	1,36	14,11
Perdidos	161		16		0,97	0,38	3,45	0,99	0,37	2,61	0,99	0,37	2,65
<i>p</i> tendencia lineal					0,01			<0,001			0,005		

<sup>a</sup> ORa1 indica OR ajustada por Sexo, Edad y Hábito tabáquico.

<sup>b</sup> ORa2 indica OR ajustada añadiendo al modelo anterior Fenotipo Agudizador en 2011 (sí/no).

Tabla 26. Odds Ratio (OR) crudas y ajustadas en función del Índice de Gravedad Propio (IGP Acinar-EPOC) con y sin comorbilidades, para el riesgo de agudización grave (hospitalización por AEPOC), al año siguiente.

	Ninguna Agudización grave	Al menos 1 Agudización grave							
	N	N	ORc	(IC	95%)	ORa <sup>a</sup>	(IC	95%)	
<b>IGP Acinar-EPOC (rango 0-6)</b>									
Escala Continua (por cada aumento de un punto en la escala)			1,79	1,56	2,06	1,73	1,50	2,00	
<b>IGP Acinar-EPOC</b>									
Leve (0 puntos)	168	13	1	--		1	--		
Moderado (1-2 puntos))	299	48	2,07	1,09	3,94	1,96	1,02	3,75	
Grave (3-4 puntos)	112	51	5,88	3,06	11,32	5,32	2,72	10,38	
Muy grave (5-6 puntos)	12	20	21,54	8,66	53,58	18,18	7,11	46,48	
Perdidos	161	16							
<i>p tendencia lineal</i>			<0,001			<0,001			
<b>IGP Acinar-EPOC + Comorbilidad<sup>b</sup> (rango 0-8)</b>									
Escala Continua (por cada aumento de un punto en la escala)			1,79	1,58	2,03	1,75	1,54	2,00	
<b>IGP Acinar-EPOC + Comorbilidad<sup>b</sup></b>									
Leve (0 puntos)	111	4	1	--		1	--		
Moderado (1-2 puntos))	293	35	3,31	1,15	9,54	2,91	1,00	8,43	
Grave (3-5 puntos)	177	75	11,76	4,18	33,05	9,68	3,40	27,55	
Muy grave (6-8 puntos)	10	18	49,95	14,14	176,44	40,55	11,09	148,31	
Perdidos	161	16							
<i>p tendencia lineal</i>			<0,001			<0,001			

<sup>a</sup> ORa ajustada por Sexo, Edad y Hábito tabáquico.

<sup>b</sup> Comorbilidad: Diabetes mellitus y/o Insuficiencia cardiaca.

---

### V.2.1.3. EN CUANTO A MORTALIDAD POR TODAS LAS CAUSAS:

El número de agudizaciones graves el año previo (hospitalizaciones por AEPOC) fue la variable más predictiva de las estudiadas: ORa  $\geq 2$  hospitalizaciones por AEPOC el año previo: 7,63; IC95% (3,41-17,05). Tabla 27.

Las agudizaciones totales (moderadas y graves) también se asociaron a un mayor riesgo de mortalidad al año siguiente, aunque no se obtuvo un patrón dosis respuesta. ORa una agudización total el año previo: 3,50; ORa  $\geq 2$  agudizaciones totales el año previo: 2,95.

Ninguna de las categorías de gravedad en base al FEV1 (GOLD) alcanzó significación estadística y únicamente en los FEV1 grado 4 se encontró un aumento del riesgo de mortalidad: ORa 2,41. Tabla 28.

Todas las categorías del Índice de Gravedad Propio (IGP Acinar-EPOC) (rango 0-6), discriminaron el riesgo de mortalidad de forma estadísticamente significativa, con un patrón dosis-respuesta. ORa IGP Acinar-EPOC moderado: 2,21; IC95% (0,81-6,03); ORa IGP Acinar-EPOC grave: 4,01; IC95% (1,43-11,24); ORa IGP Acinar-EPOC muy grave: 7,17; IC95% (1,95-26,39). Tabla 29

Al añadir las comorbilidades al IGP (rango 0-8), el nuevo índice también se asoció a un mayor riesgo de mortalidad al año siguiente. ORa IGP Acinar-EPOC + Comorbilidades moderado: 4,23; IC95% (0,54-33,04); ORa IGP Acinar-EPOC + Comorbilidades grave: 14,24; IC95% (1,89-107,34); ORa IGP Acinar-EPOC + Comorbilidades muy grave: 20,05; IC95% (2,16-186,36). Tabla 29.

Tabla 27. Odds Ratios (OR) crudas y ajustadas, en función de factores clínicos para el riesgo de mortalidad por todas las causas al año siguiente, en pacientes EPOC.

	Vivos		Fallecidos					
	N	N	ORc	(IC	95%)	ORa <sup>a</sup>	(IC	95%)
	831	69						
<b>Agudizaciones totales 2011</b>								
NºdeAgud.Año11 (continua)	--	--	1,06	1,02	1,10	1,04	1,00	1,09
NºdeAgud.4Años (continua)	--	--	1,19	1,06	1,34	1,16	1,01	1,34
FNA <sup>b</sup> (<2)	527	36	1	--		1	--	
FA <sup>c</sup> (≥ 2)	304	33	1,59	0,97	2,60	1,41	0,78	2,55
Perdidos	0	0						
Ninguna	313	12	1	--		1	--	
Una (1)	214	24	2,93	1,43	5,98	3,50	1,39	8,77
Dos o más (≥2)	304	33	2,83	1,44	5,59	2,95	1,22	7,09
Perdidos	0	0						
<i>p</i> tendencia lineal			0,001			0,030		
<b>Agudizaciones graves (hospitalización por AEPOC) 2011</b>								
NºHospitalizaciones (cont.)	--	--	1,81	1,45	2,25	1,66	1,30	2,12
Ninguna	695	35	1	--		1	--	
Alguna (≥1)	136	34	4,96	2,99	8,24	5,25	2,79	9,88
Perdidos	0	0						
Ninguna	695	35	1	--		1	--	
Una (1)	97	18	3,69	2,01	6,76	4,15	2,00	8,60
Dos o más (≥2)	39	16	8,15	4,15	15,98	7,63	3,41	17,05
Perdidos	0	0						
<i>p</i> tendencia lineal			<0,001			<0,001		

<sup>a</sup> Ajustada por Edad, Sexo, Hábito tabáquico, y Gravedad GOLD (FEV1).

<sup>b</sup> FNA: Fenotipo No Agudizador.

<sup>c</sup> FA: Fenotipo Agudizador.

Tabla 28. Odds Ratios (OR) crudas y ajustadas en función de la gravedad de la EPOC (FEV1) para el riesgo de mortalidad por todas las causas al año siguiente, en pacientes EPOC.

	Vivos		Fallecidos								
	N	N	ORc	(IC 95%)	ORa1 <sup>a</sup>	(IC 95%)	ORa2 <sup>b</sup>	(IC 95%)	(IC 95%)	(IC 95%)	
<b>Gravedad de la EPOC de acuerdo al FEV1</b>											
FEV1 (cada 5% de descenso)	--	--	1,04	0,98 1,12	1,01	0,94 1,10	1,12	1,05 1,2			
Grado 1 (≥80%)	69	6	1	--	1	--	1	--			
Grado 2 (≥50-80%)	399	34	0,98	0,40 2,42	0,91	0,33 2,50	0,87	0,31 2,40			
Grado 3 (≥30-49,9%)	177	13	0,84	0,31 2,31	0,75	0,25 2,29	0,70	0,23 2,16			
Grado 4 (<30%)	21	4	2,19	0,56 8,50	2,41	0,56 10,48	2,16	0,49 9,44			
Perdidos	165	12	0,84	0,30 2,32	1,05	0,34 3,24	1,09	0,35 3,39			
<i>p tendencia lineal</i>				<i>0,683</i>		<i>0,704</i>		<i>0,807</i>			

<sup>a</sup> ORa1 indica OR ajustada por Sexo, Edad y Hábito tabáquico.

<sup>b</sup> ORa2 indica OR ajustada añadiendo al modelo anterior Fenotipo Agudizador' en 2011 (sí/no).

Tabla 29. Odds Ratio (OR) crudas y ajustadas en función del Índice de Gravedad Propio (IGP Acinar-EPOC) con y sin comorbilidades, para el riesgo de mortalidad por todas las causas al año siguiente, en pacientes EPOC.

	Vivos		Fallecidos					
	N	N	ORc	(IC	95%)	ORa <sup>a</sup>	(IC	95%)
<b>IGP Acinar-EPOC (rango 0-6)</b>								
Escala Continua (por cada aumento de un punto en la escala)			1,54	1,29	1,84	1,49	1,22	1,81
<b>IGP Acinar-EPOC</b>								
Leve (0 puntos)	176	5	1	--		1	--	
Moderado (1-2 puntos)	323	24	2,62	0,98	6,97	2,21	0,81	6,03
Grave (3-4 puntos)	141	22	5,49	2,03	14,87	4,01	1,43	11,24
Muy grave (5-6 puntos)	26	6	8,12	2,31	28,53	7,17	1,95	26,39
Perdidos	165	12						
<i>p</i> tendencia lineal			<0,001			<0,001		
<b>IGP Acinar-EPOC + Comorbilidad<sup>b</sup> (rango 0-8)</b>								
Escala Continua (por cada aumento de un punto en la escala)			1,63	1,39	1,91	1,56	1,31	1,86
<b>IGP Acinar-EPOC + Comorbilidad<sup>b</sup></b>								
Leve (0 puntos)	114	1	1	--		1	--	
Moderado (1-2 puntos)	314	14	5,08	0,66	39,09	4,23	0,54	33,04
Grave (3-5 puntos)	216	36	19,00	2,57	140,38	14,24	1,89	107,34
Muy grave (6-8 puntos)	22	6	31,09	3,57	271,12	20,05	2,16	186,36
Perdidos	165	12						
<i>p</i> tendencia lineal			<0,001			<0,001		

<sup>a</sup> ORa ajustada por Sexo, Edad y Hábito tabáquico.

<sup>b</sup> Comorbilidad: Diabetes mellitus y/o Insuficiencia cardiaca.

### **V.2.3. Comorbilidades**

Ninguna de las comorbilidades estudiadas, fue predictora independiente para el riesgo de ser 'Fenotipo Agudizador' (FA). Tabla 30.

La insuficiencia cardiaca, fue la comorbilidad más predictora de agudizaciones graves (hospitalizaciones por AEPOC): ORa 3,13; IC95% (2,00-4,91) y la segunda más predictora de mortalidad por todas las causas, por detrás del cáncer de pulmón: ORa 3,74; IC95% (2,01-6,98). Tablas 31 y 32.

La diabetes se asoció significativamente asimismo con un mayor riesgo de hospitalizaciones por AEPOC ORa 1,79; IC95% (1,17-2,74) y mortalidad por todas las causas ORa 1,98; IC95% (1,09-3,59).



Tabla 30. Odds Ratios (OR) crudas y ajustadas en función de las comorbilidades estudiadas para el riesgo de ser 'Fenotipo Agudizador' (FA) al año siguiente, en pacientes EPOC.

	No Agudizador (FNA)		Agudizador (FA)		ORc (IC 95%)			ORa <sup>c</sup> (IC 95%)		
	N	N	ORc	(IC 95%)	ORa <sup>c</sup>	(IC 95%)	ORa <sup>c</sup>	(IC 95%)	ORa <sup>c</sup>	(IC 95%)
<b>Comorbilidades</b>										
No comorbilidades	101	34	1	--	1	--	1	--		
Al menos 1 comorbilidad	467	298	1,90	1,25 2,87	1,31	0,77 2,22				
<b>Fibrilación auricular</b>										
No	477	248	1	--	1	--				
Si	91	84	1,78	1,27 2,48	1,26	0,83 1,92				
<b>Cardiopatía isquémica</b>										
No	486	257	1	--	1	--				
Si	82	75	1,73	1,22 2,45	1,31	0,85 2,02				
<b>Insuficiencia cardíaca</b>										
No	480	242	1	--	1	--				
Si	88	90	2,03	1,46 2,83	1,47	0,97 2,21				
<b>Cualquier enfermedad cardíaca grave<sup>a</sup></b>										
No	377	179	1	--	1	--				
Si	191	153	1,69	1,28 2,23	1,24	0,87 1,76				
<b>Hipertensión arterial</b>										
No	241	117	1	--	1	--				
Si	327	215	1,35	1,02 1,79	1,02	0,71 1,45				
<b>Diabetes</b>										
No	428	224	1	--	1	--				
Si	140	108	1,47	1,09 1,99	1,24	0,86 1,79				
<b>Osteoporosis</b>										
No	529	287	1	--	1	--				
Si	39	45	2,13	1,35 3,34	1,76	0,98 3,16				
<b>Ant.Psiquiátricos</b>										
No	382	211	1	--	1	--				
Si	186	121	1,18	0,89 1,56	1,14	0,79 1,64				
<b>Cáncer de Pulmón</b>										
No	547	312	1	--	1	--				
Si	21	20	1,67	0,89 3,13	1,64	0,79 3,42				
<b>Síndrome metabólico<sup>b</sup></b>										
No	536	311	1	--	1	--				
Si	32	21	1,13	0,64 2,00	1,16	0,59 2,25				

<sup>a</sup> Enfermedad cardíaca grave: Cardiopatía isquémica, Insuficiencia cardíaca o Fibrilación auricular.

<sup>b</sup> Síndrome metabólico: IMC  $\geq 30$ , Diabetes mellitus, Hipertensión arterial y uso de Estatinas como 'subrogate' de dislipemia.

<sup>c</sup> Ajustado por Edad, Sexo, Hábito tabáquico, Gravedad GOLD y 'Fenotipo Agudizador' en 2011.

Tabla 31. Odds Ratios (OR) crudas y ajustadas, en función de las comorbilidades estudiadas para el riesgo de agudización grave (hospitalización por AEPOC), al año siguiente.

	Ninguna Agudización grave	Al menos 1 Agudización grave						
	N	N	ORc	(IC	95%)	ORa <sup>c</sup>	(IC	95%)
<b>Comorbilidades</b>								
Ninguna comorbilidad	126	9	1	--		1	--	
Al menos 1 comorbilidad	626	139	3,11	1,54	6,27	3,32	1,41	7,84
<b>Fibrilación auricular</b>								
No	626	99	1	--		1	--	
Si	126	49	2,46	1,66	3,64	1,78	1,12	2,85
<b>Cardiopatía isquémica</b>								
No	632	111	1	--		1	--	
Si	120	37	1,76	1,15	2,67	1,29	0,79	2,09
<b>Insuficiencia cardíaca</b>								
No	632	90	1	--		1	--	
Si	120	58	3,39	2,31	4,98	3,13	2,00	4,91
<b>Cualquier enfermedad cardíaca grave<sup>a</sup></b>								
No	498	58	1	--		1	--	
Si	254	90	3,04	2,12	4,37	2,56	1,67	3,94
<b>Hipertensión arterial</b>								
No	303	55	1	--		1	--	
Si	449	93	1,14	0,79	1,64	0,88	0,57	1,36
<b>Diabetes</b>								
No	559	93	1	--		1	--	
Si	193	55	1,71	1,18	2,48	1,79	1,17	2,74
<b>Osteoporosis</b>								
No	685	131	1	--		1	--	
Si	67	17	1,33	0,75	2,33	1,55	0,80	3,00
<b>Ant. Psiquiátricos</b>								
No	503	90	1	--		1	--	
Si	249	58	1,30	0,91	1,87	1,42	0,92	2,19
<b>Cáncer de Pulmón</b>								
No	727	132	1	--		1	--	
Si	25	16	3,52	1,83	6,78	2,69	1,27	5,72
<b>Síndrome metabólico<sup>b</sup></b>								
No	707	140	1	--		1	--	
Si	45	8	0,90	0,41	1,95	0,90	0,39	2,07

<sup>a</sup> Enfermedad cardíaca grave: Cardiopatía isquémica, Insuficiencia cardíaca o Fibrilación auricular.

<sup>b</sup> Síndrome metabólico: IMC  $\geq 30$ , Diabetes Mellitus, Hipertensión arterial y uso de Estatinas como 'subrogate' de dislipemia.

<sup>c</sup> Ajustado por Edad, Sexo, Hábito tabáquico, Gravedad GOLD y 'Fenotipo Agudizador' en 2011.

Tabla 32. Odds Ratios (OR) crudas y ajustadas, en función de las comorbilidades estudiadas para el riesgo de mortalidad por todas las causas al año siguiente, en pacientes EPOC.

	Vivos		Fallecidos					
	N	N	ORc	(IC	95%)	ORa <sup>c</sup>	(IC	95%)
<b>Comorbilidades</b>								
No comorbilidades	131	4	1	--		1	--	
Al menos 1 comorbilidad	700	65	3,04	1,09	8,49	1,66	0,55	4,98
<b>Fibrilación auricular</b>								
No	682	43	1	--		1	--	
Si	149	26	2,77	1,65	4,65	2,01	1,06	3,82
<b>Cardiopatía isquémica</b>								
No	698	45	1	--		1	--	
Si	133	24	2,80	1,65	4,75	1,67	0,86	3,24
<b>Insuficiencia cardíaca</b>								
No	687	35	1	--		1	--	
Si	144	34	4,63	2,80	7,68	3,74	2,01	6,98
<b>Cualquier enfermedad cardíaca grave<sup>a</sup></b>								
No	537	19	1	--		1	--	
Si	294	50	4,81	2,78	8,31	3,41	1,77	6,57
<b>Hipertensión arterial</b>								
No	335	23	1	--		1	--	
Si	496	46	1,35	0,80	2,27	0,95	0,51	1,78
<b>Diabetes</b>								
No	612	40	1	--		1	--	
Si	219	29	2,03	1,23	3,35	1,98	1,09	3,59
<b>Osteoporosis</b>								
No	755	61	1	--		1	--	
Si	76	8	1,30	0,60	2,82	1,23	0,44	3,44
<b>Ant. Psiquiátricos</b>								
No	545	48	1	--		1	--	
Si	286	21	0,83	0,49	1,42	0,73	0,37	1,42
<b>Cáncer de Pulmón</b>								
No	805	54	1	--		1	--	
Si	26	15	8,60	4,30	17,19	8,83	3,81	20,44
<b>Síndrome metabólico<sup>b</sup></b>								
No	784	63	1	--		1	--	
Si	47	6	1,59	0,65	3,86	2,45	0,94	6,40

<sup>a</sup> Enfermedad cardíaca grave: Cardiopatía isquémica, Insuficiencia cardíaca o Fibrilación auricular.

<sup>b</sup> Síndrome metabólico: IMC  $\geq 30$ , Diabetes Mellitus, Hipertensión arterial y uso de Estatinas como 'subrogate' de dislipemia.

<sup>c</sup> Ajustado por Edad, Sexo, Hábito tabáquico, Gravedad GOLD y 'Fenotipo Agudizador' en 2011.

#### V.2.4. Vacunas

En la tabla 33, se presentan las asociaciones crudas y ajustadas del antecedente de vacunación antigripal durante la campaña 2011-2012, en relación al riesgo de ser 'Fenotipo Agudizador' (FA) al año siguiente (2012).

La vacunación antigripal mostró una asociación cruda positiva sobre el riesgo de agudizaciones. Este efecto desapareció tras ajustar en los modelos multivariados: ORa vacunación antigripal (campaña 2011-2012): 0,97.

En cambio, como se aprecia en la tabla 34, la vacunación antigripal en la campaña 2011-2012 sí mostró un efecto protector estadísticamente significativo sobre el riesgo de hospitalización por AEPOC al año siguiente: ORa 0,51; IC95% (0,33-0,78). FPe-ajustada 0,49; IC95% (0,22-0,67). 335 pacientes no se vacunaron de la vacunación antigripal en la campaña 2011-2012. De ellos, 63 pacientes ingresaron por EPOC al año siguiente. Si se hubieran vacunado, se hubieran evitado el 49% de estos ingresos (entre 30 y 31 ingresos).

En cuanto al riesgo de mortalidad, la vacunación antigripal en la campaña 2011-2012 se asoció a un menor riesgo ajustado de mortalidad por todas las causas al año siguiente, pero sin alcanzar significación estadística: ORa 0,66; IC95% (0,36-1,22). Ver tabla 35. Al añadir los pacientes con EPOC no descartado ni confirmado, esta asociación tampoco alcanzó significación estadística ORa 0,64; IC95% (0,37-1,10) (datos no mostrados en la tabla).

Al estratificar en función de la gravedad de la EPOC de acuerdo al FEV1 (EPOC Leve y Moderado frente a EPOC grave y muy grave; grados GOLD 1 y 2 frente a 3 y 4), la vacunación antigripal en la campaña 2011-2012 mostró un mayor efecto protector para el riesgo de ingresos por EPOC (agudizaciones graves) en EPOC más graves: ORa 0,27; IC95% (0,13-0,54). FPe-ajustada 0,73; IC95% (0,46-0,87). Este mayor efecto protector de la vacunación en EPOC más graves fue menos aparente para el riesgo de agudizaciones globales, y no se apreció para el riesgo de mortalidad por todas las causas. Tablas 33-35.

La Vacunación antineumococica 23-V no mostró un efecto protector significativo ni para agudizaciones ni para mortalidad por todas las causas. Ver tablas 33-35.

Tabla 33. Medidas de asociación (OR) e impacto (FPe) crudas y ajustadas, del antecedente de vacunación antigripal y antineumocócica, en relación al riesgo de ser 'Fenotipo Agudizador' al año siguiente, en pacientes EPOC.

	<b>No Agudizador</b>		<b>Agudizador</b>		<b>FPe-</b>					
	<b>(FNA)</b>	<b>(FA)</b>			<b>ORc (IC 95%)</b>		<b>ORa<sup>b</sup> (IC 95%)</b>		<b>ajustada<sup>c</sup> (IC 95%)</b>	
	N	N								
<b>Vacunación antigripal (campana 2011-2012)<sup>a</sup></b>										
<b>Total (N=899)</b>										
No	228	107	1	--	1	--	0	--		
Si	340	224	1,40	1,06 1,87	0,97	0,68 1,39	0,03	--		
<b>Leves-moderados (N=508)</b>										
No	122	61	1	--	1	--	0	--		
Si	191	134	1,40	0,96 2,05	1,13	0,73 1,75	--	--		
<b>Graves-Muy graves (N=214)</b>										
No	43	39	1	--	1	--	0	--		
Si	77	55	0,79	0,45 1,37	0,65	0,34 1,22	0,35	--		
<b>Vacunación antineumocócica 23-V</b>										
<b>Total (N=899)</b>										
No	174	74	1	--	1	--	0	--		
Si	394	257	1,53	1,12 2,1	0,98	0,65 1,47	0,02	--		
<b>Leves-moderados (N=508)</b>										
No	94	42	1	--	1	--	0	--		
Si	219	153	1,56	1,03 2,38	1,16	0,71 1,90	--	--		
<b>Graves-Muy graves (N=214)</b>										
No	29	23	1	--	1	--	0	--		
Si	91	71	0,98	0,52 1,85	0,62	0,29 1,30	0,38	--		

<sup>a</sup> Vacuna gripe 11\_12: vacunación para campana 2011-2012 (octubre y noviembre de 2011).

<sup>b</sup> Ajustada por Edad, Sexo, Hábito tabáquico, Gravedad GOLD (FEV1) y 'Fenotipo Agudizador' en 2011.

<sup>c</sup> FPe-ajustada: Fracción de Prevención en los expuestos ajustada por las variables anteriores.

Tabla 34. Medidas de asociación (OR) e impacto (FPe) crudas y ajustadas, del antecedente de vacunación antigripal y antineumocócica, en relación al riesgo de ingreso por AEPOC, al año siguiente.

	Ninguna Agudización grave	Al menos 1 Agudización grave	ORc (IC 95%)				FPe- Ajustada <sup>c</sup> (IC 95%)				
	N	N	ORc	(IC	95%)	ORa <sup>b</sup>	(IC	95%)	Ajustada <sup>c</sup>	(IC	95%)
<b>Vacunación antigripal (campana 2011-2012)<sup>a</sup></b>											
<b>Total (N=899)</b>											
No	272	63	1	--		1	--		0	--	
Si	479	85	0,77	0,54	1,1	0,51	0,33	0,78	0,49	0,22	0,67
<b>Leves-moderados (N=508)</b>											
No	156	27	1	--		1	--		0	--	
Si	275	50	1,05	0,63	1,75	0,68	0,39	1,20	0,32	--	
<b>Graves-Muy graves (N=214)</b>											
No	50	32	1	--		1	--		0	--	
Si	109	23	0,33	0,18	0,62	0,27	0,13	0,54	0,63	0,37	0,87
<b>Vacunación antineumococica 23-V</b>											
<b>Total (N=899)</b>											
No	217	31	1	--		1	--		0	--	
Si	534	117	1,53	1	2,35	0,97	0,59	1,61	0,03	--	
<b>Leves-moderados (N=508)</b>											
No	121	15	1	--		1	--		0	--	
Si	310	62	1,61	0,88	2,95	0,99	0,51	1,92	0,01	--	
<b>Graves-Muy graves (N=214)</b>											
No	40	12	1	--		1	--		0	--	
Si	119	43	1,20	0,58	2,51	0,83	0,36	1,90	0,17	--	

<sup>a</sup> Vacuna gripe 11\_12: vacunación para campana 2011-2012 (octubre y noviembre de 2011).

<sup>b</sup> Ajustada por Edad, Sexo, Hábito tabáquico, Gravedad GOLD (FEV1) y 'Fenotipo Agudizador' en 2011.

<sup>c</sup> FPe-ajustada: Fracción de Prevención en los expuestos ajustada por las variables anteriores.

Tabla 35. Medidas de asociación (OR) e impacto (FPe) crudas y ajustadas, del antecedente de vacunación antigripal y antineumocócica, en relación al riesgo de mortalidad por todas las causas al año siguiente, en pacientes EPOC.

	Vivos		Fallecidos		FPe-					
	N	N	ORc (IC 95%)			ORa <sup>b</sup> (IC 95%)			ajustada <sup>c</sup> (IC 95%)	
	831	68								
<b>Vacunación antigripal (campana 2011-2012)<sup>a</sup></b>										
<b>Total (N=899)</b>										
No	311	24	1	--		1	--		0	--
Si	519	45	1,12	0,67	1,88	0,66	0,36	1,22	0,34	--
<b>Leves-moderados (N=508)</b>										
No	170	13	1	--		1	--		0	--
Si	298	27	1,19	0,60	2,36	0,68	0,32	1,46	0,32	--
<b>Graves-Muy graves (N=214)</b>										
No	74	8	1	--		1	--		0	--
Si	123	9	0,68	0,25	1,83	0,63	0,22	1,83	0,37	--
<b>Vacunación antineumococica 23-V</b>										
<b>Total (N=899)</b>										
No	235	13	1	--		1	--		0	--
Si	595	56	1,7	0,91	3,17	1,11	0,51	2,42	--	--
<b>Leves-moderados (N=508)</b>										
No	128	8	1	--		1	--		0	--
Si	340	32	1,51	0,68	3,35	0,89	0,36	2,22	0,11	--
<b>Graves-Muy graves (N=214)</b>										
No	50	2	1	--		1	--		0	--
Si	147	15	2,55	0,56	11,55	1,88	0,38	9,32	--	--

<sup>a</sup> Vacuna gripe 11\_12: vacunación para campana 2011-2012 (octubre y noviembre de 2011).

<sup>b</sup> Ajustada por Edad, Sexo, Hábito tabáquico, Gravedad GOLD (FEV1) y 'Fenotipo Agudizador' en 2011.

<sup>c</sup> FPe-ajustada: Fracción de Prevención en los expuestos ajustada por las variables anteriores.



### V.2.5. Cambio de Fenotipo

De los 900 pacientes EPOC, 645 (71,56%) no experimentaron cambio en su perfil agudizador durante el año de seguimiento, mientras que 255 (28,44%) presentaron un cambio de fenotipo (pasaron de 'Fenotipo No Agudizador' [FNA] a 'Agudizador' [FA] y viceversa). El cambio pudo significar un *empeoramiento*, cuando se pasó de FNA a FA, o una *mejoría* si el cambio fue de FA a FNA. Tabla 36.

De los 563 pacientes con FNA durante 2011, 438 (77,8%) continuaron siendo FNA durante 2012. Por el contrario, 125 pacientes (22,2%) empeoraron a FA durante el año siguiente (2012).

De los 337 con FA durante 2011, 207 (61,4%) continuaron siendo FA en 2012. Por el contrario, 130 pacientes (38,6%) mejoraron a FNA.

#### V.2.5.1. EN RELACIÓN AL RIESGO DE EMPEORAR EL FENOTIPO, EN FUNCIÓN DE VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS.

La edad, estratificada en rangos de 10 años, fue la única variable predictiva en este grupo: ORa 1,42; IC95%(1,13-1,79). El grupo que empeoró de fenotipo presentó una edad media de edad de 73,5 años [DE=10,4], frente a los 69 años [DE=11,6] del grupo que no empeoró el fenotipo ( $p<0,001$ ). Tabla 37.

#### V.2.5.2. EN RELACIÓN AL RIESGO DE EMPEORAR EL FENOTIPO, EN FUNCIÓN DE VARIABLES CLÍNICAS.

La presencia de una agudización (moderada o grave) el año previo versus ninguna, fue el único predictor que alcanzó significación estadística: ORa 1,86; IC95% (1,17-2,95). Tabla 38.

La gravedad GOLD según FEV1, sobre todo el grado más grave, se asoció de forma independiente con el riesgo de empeoramiento de fenotipo, si bien esta asociación no alcanzó significación estadística debido al escaso número de pacientes en esta categoría: ORa 2,67; IC95% (0,51–13,98). Tabla 39.

No obstante, un 17% (N=9 de 53), de los FEV1 grado 1 empeoró a FA. Por contra, un 62,5% de los FEV1 grado 4, permaneció como FNA.

Estos datos no cambiaron en grado de significación, al aumentar la población a estudio, incorporando los EPOC dudosos al análisis (N total=1.277). Datos no mostrados en tablas.

V.2.5.3. EN RELACIÓN AL RIESGO DE EMPEORAR EL FENOTIPO, EN FUNCIÓN DE COMORBILIDADES

Ninguna comorbilidad alcanzó significación a la hora de predecir el empeoramiento de fenotipo. Tabla 40.

V.2.5.4. EN RELACIÓN AL RIESGO DE EMPEORAR EL FENOTIPO, EN FUNCIÓN DE EL ANTECEDENTE DE VACUNACIÓN ANTIGRIPIAL Y ANTINEUMOCÓCICA

Ninguna de las dos vacunas estudiadas predijeron empeoramiento de fenotipo. Tabla 41.

Tabla 36. 'Fenotipo No Agudizador' (FNA) y 'Agudizador' (FA) en 2012. Distribución en base a ser o no 'Fenotipo Agudizador' (FA) el año previo, en pacientes EPOC.

	No Agudizador (FNA)		Agudizador (FA)		Total		Valor p
	N	% fila	N	% fila	N	%columna	
	568	63,1	332	36,9	900	100	
<b>Perfil Agudizador año previo</b>							
FNA (<2 agudizaciones)	438	77,8	125	22,2	563	62,5	<0,001
FA (≥2 agudizaciones)	130	38,6	207	61,4	337	37,5	

Tabla 37. Odds Ratios (OR) crudas y ajustadas, en función de las variables sociodemográficas y estilos de vida, para el riesgo de empeorar o no a 'Fenotipo Agudizador' (FA) en pacientes EPOC, al año siguiente.

	No empeoraron Fenotipo (FNA)	Empeoraron Fenotipo (FA)						
	N	N	ORc	(IC	95%)	ORa <sup>a</sup>	(IC	95%)
<b>Edad</b> (cada 10 años de incremento)								
Media [DE]	69 [11.6]	73.5 [10.4]	1,43	1,19	1,72	1,42	1,13	1,79
<b>Sexo</b>								
Mujer	87	20	1	--		1	--	
Hombre	351	105	1,30	0,76	2,22	1,50	0,74	3,04
<b>Fumador</b>								
No fumador	64	18	1	--		1	--	
Ex fumador	220	81	1,31	0,73	2,34	1,20	0,58	2,46
Fumador activo	132	23	0,62	0,31	1,23	0,78	0,33	1,84
Perdidos	22	3						
<i>p</i> tendencia lineal lineal			0,068			0,410		
<b>Bebedor</b>								
No Bebedor	244	70	1	--		1	--	
Ex bebedor	40	14	1,22	0,63	2,37	0,66	0,29	1,47
Bebedor activo	127	33	0,91	0,57	1,44	0,87	0,50	1,53
Perdidos	27	8						
<i>p</i> tendencia lineal lineal			0,738			0,578		
<b>Peso-IMC</b>								
Normopeso (18,5-24,9)	75	22	1	--		1	--	
Sobrepeso (25-29,9)	153	48	1,07	0,60	1,90	1,14	0,58	2,22
Obesidad ( $\geq 30$ )	161	44	0,93	0,52	1,67	0,83	0,42	1,64
Bajopeso (<18,5)	0	1	--	--		--	--	
Perdidos	49	10						
<i>p</i> tendencia lineal lineal			0,876			0,440		
<b>BODE-IMC</b>								
IMC >21	372	110	1	--		1	--	
IMC $\leq 21$ <sup>b</sup>	17	5	1,00	0,36	2,76	1,05	0,32	3,48

<sup>a</sup> Ajustada por Edad, Sexo, Hábito tabáquico, Gravedad GOLD (FEV1).

<sup>b</sup> Criterio de riesgo para el IMC según índice BODE.

Tabla 38. Odds Ratios (OR) crudas y ajustadas, en función de la existencia de una agudización el año anterior, para el riesgo de empeorar o no a 'Fenotipo Agudizador' (FA) en pacientes EPOC, al año siguiente.

	No empeoraron Fenotipo (FNA)	Empeoraron Fenotipo (FA)						
	N	N	ORc	(IC	95%)	ORa	(IC	95%)
<b>Agudizaciones totales, año previo<sup>a</sup></b>								
Ninguna	275	50	1	--		1	--	
Una	163	75	2,53	1,69	3,80	1,86	1,17	2,95
Perdidos	0	0						
<b>Agudizaciones graves (hospitalización por AEPOC), año previo<sup>a</sup></b>								
Ninguna	418	113	1	--		1	--	
Una	20	12	2,22	1,05	4,68	1,64	0,73	3,68
Perdidos	0	0						

<sup>a</sup> Ajustada por Edad, Sexo, Hábito tabáquico, Gravedad GOLD (FEV1).

Tabla 39. Odds Ratios (OR) crudas y ajustadas, en función de la gravedad de la EPOC (FEV1) para el riesgo de empeorar o no a 'Fenotipo Agudizador' (FA), al año siguiente.

	No empeoraron Fenotipo (FNA)		Empeoraron Fenotipo (FA)		OR <sup>c</sup>	ORa1 <sup>a</sup>		ORa2 <sup>b</sup>			
	N	N	(IC 95%)	(IC 95%)		(IC 95%)	(IC 95%)	(IC 95%)	(IC 95%)		
	438	125									
<b>Gravedad de la EPOC de acuerdo al FEV1</b>											
FEV1 (cada 5% de descenso)	--	--	1,04	0,97 1,12	1,03	0,96 1,11	1,03	0,95 1,10			
Grado 1 (≥80%)	44	9	1	--	1	--	1	--			
Grado 2 (≥50-80%)	196	69	1,72	0,80 3,71	1,87	0,83 4,22	1,84	0,81 4,17			
Grado 3 (≥30-49,9%)	79	23	1,42	0,61 3,34	1,49	0,60 3,67	1,39	0,56 3,46			
Grado 4 (<30%)	5	3	2,93	0,59 14,54	2,67	0,51 13,98	2,54	0,47 13,57			
Perdidos	114	21	0,90	0,38 2,12	1,06	0,42 2,71	1,23	0,43 3,49			
<i>p</i> tendencia lineal			0,683		0,704		0,807				

<sup>a</sup> ORa1 indica OR ajustada por Sexo, Edad y Hábito tabáquico.

<sup>b</sup> ORa2 indica OR ajustada añadiendo al modelo anterior 'existencia de una agudización' en 2011 (sí/no).

Tabla 40. Odds Ratios (OR) crudas y ajustadas, en función de las comorbilidades estudiadas, para el riesgo de empeorar o no a 'Fenotipo Agudizador' (FA) en pacientes EPOC, al año siguiente.

	No empeoraron Fenotipo (FNA)	Empeoraron Fenotipo (FA)	ORc			ORa <sup>c</sup>		
	N	N	(IC	95%)	(IC	95%)		
	438	125						
<b>Comorbilidades</b>								
No comorbilidades	84	14	1	--		1	--	
Al menos 1 comorbilidad	354	111	1,88	1,03	3,44	1,22	0,58	2,54
<b>Fibrilación auricular</b>								
No	376	90	1	--		1	--	
Si	62	35	2,36	1,47	3,79	1,63	0,93	2,87
<b>Cardiopatía isquémica</b>								
No	380	101	1	--		1	--	
Si	58	24	1,56	0,92	2,63	1,19	0,65	2,15
<b>Insuficiencia cardíaca</b>								
No	375	95	1	--		1	--	
Si	63	30	1,88	1,15	3,07	1,51	0,85	2,69
<b>Cualquier enfermedad cardíaca grave<sup>a</sup></b>								
No	298	65	1	--		1	--	
Si	140	60	1,97	1,31	2,94	1,45	0,89	2,37
<b>Hipertensión arterial</b>								
No	195	47	1	--		1	--	
Si	243	78	1,33	0,89	2,00	0,96	0,59	1,57
<b>Diabetes</b>								
No	332	86	1	--		1	--	
Si	106	39	1,42	0,92	2,20	1,30	0,78	2,14
<b>Osteoporosis</b>								
No	414	112	1	--		1	--	
Si	24	13	2,00	0,99	4,06	2,12	0,87	5,14
<b>Ant. psiquiátricos</b>								
No	300	90	1	--		1	--	
Si	138	35	0,85	0,55	1,31	1,04	0,62	1,74
<b>Cáncer de Pulmón</b>								
No	420	119	1	--		1	--	
Si	18	6	1,18	0,46	3,03	0,92	0,31	2,72
<b>Síndrome metabólico<sup>b</sup></b>								
No	412	117	1	--		1	--	
Si	26	8	1,08	0,48	2,46	1,20	0,50	2,87

<sup>a</sup> Enfermedad cardíaca grave: Cardiopatía isquémica, Insuficiencia cardíaca o Fibrilación auricular.

<sup>b</sup> Síndrome metabólico: IMC  $\geq 30$ , Diabetes mellitus, Hipertensión arterial y uso de Estatinas como 'subrogate' de dislipemia.

<sup>c</sup> Ajustado por Edad, Sexo, Hábito tabáquico, Gravedad GOLD y "existencia de una agudización" en 2011 (sí/no).

Tabla 41. Odds Ratios (OR) crudas y ajustadas en función de antecedentes de vacunación, para el riesgo de empeorar o no a 'Fenotipo Agudizador' (FA) al año siguiente, en pacientes EPOC.

	<b>No empeoraron Fenotipo (FNA)</b>	<b>Empeoraron Fenotipo (FA)</b>						
	N	N	ORc	(IC	95%)	ORa <sup>a</sup>	(IC	95%)
<b>Vacuna gripe (campana 2011-2012)</b>								
No	186	38	1	--		1	--	
Si	252	87	1,69	1,10	2,58	1,20	0,72	2,00
Perdidos	0	0						
<b>Vacuna neumococo 23V</b>								
No	147	32	1	--		1	--	
Si	291	93	1,47	0,94	2,30	1,17	0,66	2,06
Perdidos	0	0						

<sup>a</sup> Ajustado por Edad, Sexo, Hábito tabáquico, Gravedad GOLD (FEV1) y 'Fenotipo Agudizador' en 2011.





*VI Discusión*



## VI. DISCUSIÓN

### VI.1 Discusión

Respecto a variables sociodemográficas y relacionadas con estilos de vida, en nuestro estudio una mayor edad se ha asociado con un mayor riesgo de agudizaciones y de mortalidad por todas las causas.

Al categorizar ordinalmente en incrementos por cada 10 años, de forma similar a la categorización usada en la principal cohorte internacional publicada al respecto (Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate endpoints study [estudio ECLIPSE]) (Hurst et al. 2010), nuestros resultados para el riesgo de agudizaciones totales (ORa 1,27) e ingresos por AEPOC (ORa 1,35) están en la línea de los reportados en este estudio. OR cruda agudizaciones totales ECLIPSE: 1,14; ORa ingresos por AEPOC ECLIPSE 1,29 (Hurst et al. 2010; Müllerova et al. 2014). En nuestro estudio la edad también aumento el riesgo de empeoramiento de fenotipo. En el estudio ECLIPSE la edad no alcanzó significación estadística en relación a esta variable dependiente (Donaldson et al. 2013). En cuanto al riesgo de mortalidad, los estudios publicados reportan en su mayoría asociaciones positivas que apoyarían nuestros resultados (Anthonisen et al. 1986; Bowen et al. 2000; Nishimura et al. 2002; Domingo-Salvany et al. 2002; Oga et al. 2003; Martinez et al. 2006; Solanes et al. 2007).

El factor que mejor predijo en nuestro estudio el riesgo de ser 'Fenotipo Agudizador' al año siguiente fue la existencia de agudizaciones moderadas-graves el año previo. Esta asociación mostró además un fuerte patrón dosis-respuesta. Nuestros resultados apoyan los del estudio ECLIPSE (Hurst et al. 2010). Asimismo estarían apoyados por los resultados de otras cohortes internacionales (Yang 2014; Burge & Wedzicha, 2003).

En el estudio ECLIPSE, Hurts et al, encontraron una Odds Ratio cruda para alguna agudización el año siguiente ( $\geq 1$ ) vs. ninguna en relación al riesgo de alguna agudización al año siguiente: 4,30; (IC95% 3,58 -5,17) (Hurst et al. 2010). Al añadir los tres años anteriores (2008-2011), es decir, las agudizaciones reportadas los 4 años previos en nuestro estudio (años 2008-2011), fueron asimismo un predictor independiente del riesgo de ser 'Fenotipo Agudizador'. Por cada agudización en el 2011 (rango 0-10 en nuestro estudio), el riesgo de ser 'Fenotipo Agudizador' al año siguiente fue 1,76 mayor. Por cada agudización durante los 4 últimos años (2008-2011) (rango 0-36 en nuestro estudio), el riesgo de ser 'Fenotipo Agudizador' al año siguiente fue 1,20 mayor. Asumiendo que el número de agudizaciones en 4 años fuera de media aproximadamente 4 veces mayor, esta OR de 1,20 por agudización en 4 años sería equivalente a una OR de 2,07 por agudización en un año ( $2,07=1,20^4$ ).

Al restringir a factores predictivos de agudizaciones graves (ingresos hospitalarios por AEPOC), el principal factor predictor fue la existencia de agudizaciones graves el año previo, lo cual está nuevamente en consonancia con los últimos resultados del estudio ECLIPSE, en los que la existencia de al menos un ingreso por AEPOC el año previo fue el factor más predictivo de nuevos ingresos en los dos años siguientes de seguimiento: Hazard Ratio (HR)=2,71; (IC95% 2,24 -3,29) (Mullerova et al. 2014).

El número de agudizaciones graves el año previo (que requirieron ingreso hospitalario), fue la variable más predictiva de las estudiadas en cuanto a mortalidad por todas las causas. Este efecto fue asimismo independiente de la gravedad de la obstrucción al flujo aéreo (FEV1). Haber sido hospitalizado por AEPOC también aumento significativamente el riesgo de mortalidad en el estudio ECLIPSE (Mullerova et al. 2014).

La gravedad respecto al FEV1, también se ha identificado en nuestro estudio como un predictor de agudizaciones al año siguiente. Estos resultados también serían apoyados por los del estudio ECLIPSE, que encontraron aumento del riesgo de agudizar al año siguiente, por cada 100 ml de descenso del FEV1,

por cada descenso del 5%, o al categorizar según FEV1, en base a criterios GOLD gravedad (grado 1, 2, 3, 4) (Hurts et al. 2010; Vestbo et al. 2013).

A pesar de las similitudes entre nuestros resultados y los del estudio ECLIPSE, cabe señalar las diferencias más importantes en el diseño de ambos estudios:

-La primera diferencia es que nuestra muestra se ha obtenido mediante un muestreo aleatorio simple a partir de datos poblacionales. En el estudio ECLIPSE los pacientes fueron incluidos a través de los facultativos, con diagnósticos confirmados.

-La segunda diferencia es la edad media de los pacientes incluidos. Así, en la cohorte ECLIPSE se incluyeron pacientes entre 40 y 75 años, con una media de edad de 63 años. Por el contrario en nuestra muestra, se seleccionaron los pacientes a partir de los 34 años y la edad media se situó en 71 años.

-La tercera diferencia, es que en ECLIPSE, uno de los criterios de selección de la muestra fue el haber tenido antecedente tabáquico. En nuestro estudio no hicimos esa restricción. Es sabido que el tabaquismo es el factor etiológico más importante pero no el único (Zhou et al. 2009). De los 900 pacientes con EPOC confirmado en nuestro estudio, 135 (15,7%) no tuvieron antecedente de tabaquismo.

-La cuarta diferencia importante es que el estudio ECLIPSE no incluye pacientes con GOLD grado 1 ( $FEV1 \geq 80\%$ ). Es decir solo incluye pacientes GOLD grados 2, 3 y 4 ( $FEV1 < 80\%$ ). En nuestra muestra se incluyen todos los pacientes, presentando un 10,4% un grado GOLD 1.

En nuestro estudio, el 28% de los pacientes en GOLD grado 1 tuvieron dos o más agudizaciones al año siguiente, y el 9% tuvo al menos una hospitalización. Estas cifras aportan información original importante con respecto a los estudios previos, con implicación para la práctica clínica, sugiriendo un replanteamiento del tratamiento de la población EPOC con grado GOLD 1, en función de la frecuencia de agudizaciones. El hecho de que, en nuestra muestra, casi un 30% de los FEV1 leves (categoría GOLD 1) fueran 'Fenotipo Agudizador' en 2012, apoya la idea de que un porcentaje de las agudizaciones son independientes de la gravedad en base a la función pulmonar (FEV1).

Para el resto de grados GOLD (2, 3 y 4), en nuestro estudio los porcentajes de pacientes que tuvieron dos o más agudizaciones al año siguiente ('Fenotipo Agudizador'), así como los porcentajes de pacientes que tuvieron al menos un ingreso por AEPOC, fueron mayores a los del estudio ECLIPSE. Esto podría explicarse por ser nuestra muestra de mayor edad.

Al añadir el hecho de ser 'Fenotipo Agudizador' el año previo como covariable en los modelos multivariantes, el patrón dosis respuesta disminuyó (p tendencia lineal ajustada 0,286). Los FEV1 grado 3 (ORa=1,38) no tuvieron mayor riesgo de ser agudizadores al año siguiente que los grado 2 (ORa=1,41). Esto sugiere fuertemente que las agudizaciones el año previo se asocian tanto con la gravedad respecto al FEV1, como con las agudizaciones al año siguiente (en el año 2012). Refuerza la idea de que aunque algunas agudizaciones son independientes de gravedad FEV1, otras estarían asociadas también al FEV1, sugiriendo que puedan ser un paso intermedio en relación con las condiciones epidemiológicas clásicas para que una variable sea confusora. Es decir: un peor FEV1 (EPOC más grave según GOLD) causaría agudizaciones en el 2011, y las agudizaciones 2011 ('Fenotipo Agudizador') causarían agudizaciones en el 2012. Dado que las tres condiciones epidemiológicas clásicas para que una variable sea confusora son: asociarse con la enfermedad, asociarse con la exposición y no ser un paso intermedio en la relación causal exposición-enfermedad, metodológicamente se consideró más apropiado no incluir el 'Fenotipo Agudizador' el año previo, en los modelos multivariantes para obtener OR ajustadas en relación al FEV1.

Así pues, un peor resultado en FEV1, se asociaría con un mayor riesgo de agudizaciones al año siguiente, pero mediando entre ambas, las agudizaciones el año previo como posible paso intermedio.

Nuestros resultados muestran mayores asociaciones en relación al FEV1 para las agudizaciones graves (ingresos por AEPOC). En la Guía Española de la EPOC (Grupo GesEPOC, 2012), el grado de EPOC grave/muy grave es uno de los criterios de posible ingreso hospitalario. En la guía GOLD (Vestbo et al. 2013): un grado GOLD 3/4 (Severe/Very Severe underlying COPD) es

asimismo indicación para valorar el ingreso hospitalario. Si bien la gravedad medida por el FEV1 no es en sí mismo condición suficiente de ingreso, como hemos comentado, sí que fases más avanzadas de la enfermedad son criterios de valoración de ingreso (al igual que las comorbilidades como insuficiencia cardíaca). Esto podría ser una explicación para las mayores asociaciones encontradas entre un peor FEV1 y las agudizaciones graves (ingresos por AEPOC) frente a las moderadas.

Nuestros resultados sugieren que la capacidad predictiva del FEV1, en relación a la mortalidad por todas las causas sería menor. Según nuestro conocimiento, no existen resultados publicados específicos en el estudio ECLIPSE al respecto. (Hurst et al. 2010). La literatura identificada en la revisión de Solanes & Casan (2010), apoya nuestros resultados, con asociaciones moderadas o leves reportadas por diversos estudios que en su mayoría no alcanzaron significación estadística (Anthonisen et al. 1986; Nishimura et al. 2002; Solanes et al. 2007; Moreno et al. 2009). En los estudios que han controlado la confusión, el efecto independiente del FEV1 sobre la mortalidad fue menor (Schols et al. 1998, Martinez et al. 2006).

Al introducir las tres variables juntas (agudizaciones totales, ingresos por AEPOC y FEV1) en el Índice de gravedad de elaboración propia (Índice Acinar-EPOC), se obtuvo un aumento de la capacidad predictiva tanto para la predicción del riesgo de agudizaciones al año siguiente, como para ingresos por AEPOC. Asimismo, las categorías de gravedad de este índice se asociaron de modo independiente con un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas. Esto sugiere su potencial aplicación clínica y de gestión en la práctica habitual.

Ninguna de las comorbilidades estudiadas, fue predictora independiente para el riesgo de exacerbaciones únicamente moderadas, (o para las agudizaciones totales, que incluyen moderadas + graves en su conjunto). La insuficiencia cardíaca, fue la comorbilidad más predictora de ingresos por AEPOC por detrás del cáncer de pulmón. La Diabetes se asoció asimismo de modo independiente con el riesgo de ingresos por AEPOC. Se puede pensar que a más y más



graves comorbilidades, mayor será la posibilidad de ingreso hospitalario por las interacciones pluripatológicas que favorecen un peor estado de salud general. Por otro lado, al igual que ocurre para la gravedad en el FEV1, tanto en la Guía Española de la EPOC (GesEPOC) (Grupo GesEPOC, 2012; Miravittles et al. 2014) como en la guía internacional GOLD (Vetsbo et al. 2013) las comorbilidades graves son asimismo criterio de valoración de ingreso hospitalario.

Tanto la insuficiencia cardíaca como la diabetes, se asociaron de forma independiente con mayor riesgo de mortalidad por todas las causas. Por ello decidimos añadirlas al índice de gravedad de elaboración propia (Índice Acinar-EPOC) y evaluar el aumento o no de la capacidad predictora de este índice (Divo et al. 2012; Almagro et al. 2012; Miravittles et al. 2014).

La incorporación de las principales comorbilidades a este índice funcional propio (Insuficiencia Cardíaca y Diabetes), fue útil para aumentar la capacidad predictiva de ingreso y especialmente para mortalidad. Esto representa una novedad respecto a los índices más reconocidos (BODE/BODEx), derivado de la importancia creciente que se atribuye a las comorbilidades en la patogénesis de las agudizaciones graves (Villar & Peces-Barba, 2009; Soler-Cataluña et al. 2011; Yang et al. 2014; Miravittles et al. 2014). La incorporación de las comorbilidades no aumentó la capacidad predictiva para el riesgo de agudizaciones moderadas.

La realización de los índices clásicos utilizados en las consultas de atención primaria y especializada (BODE/BODEx), implica cuantificar la disnea del paciente y la realización de una prueba de esfuerzo. Una de las limitaciones de nuestro estudio es que no se pudieron obtener estas variables para poder comparar nuestro índice funcional propio con estos índices clásicos. Dada la simplicidad de nuestro índice de gravedad y su buena capacidad predictiva, sería conveniente la realización en el futuro de estudios comparativos.

En cuanto a la efectividad de la vacunación antigripal, a pesar de nuestros resultados protectores, la prevalencia global de vacunación antigripal fue del 62,7%. Esta prevalencia de vacunación subóptima ha sido reportada

clásicamente en países desarrollados (Plans-Rubió, 2007; Harper et al. 2005), incluyendo España (Montserrat-Capdevila et al. 2014). Nuestro estudio apoya esta baja prevalencia de vacunación en Cantabria. La menor prevalencia de vacunación en los pacientes más graves (52%), demanda un especial estudio. Sobre todo a tenor de que parece el grupo de pacientes con EPOC que más se podrían beneficiar de su capacidad preventiva (Montserrat-Capdevila et al. 2014).

Nuestros resultados apoyan asimismo la hipótesis de que existe un perfil de paciente que tiende a vacunarse (el 79% de los que se vacunaron en 2011 lo hicieron también en 2012), mientras que otro perfil de paciente tiende a rechazar la vacuna (el 82% de los que no se vacunaron en 2011 tampoco lo hicieron en 2012). Se ha reportado un rechazo a la vacunación en estos pacientes por miedo a agudizaciones o reacciones adversas debidas a la propia vacuna. Diferentes estudios como los de Ting et al. (2011) o Tata et al. (2003) apoyan no obstante la seguridad de la vacuna, descartando una mayor incidencia de agudizaciones en las primeras semanas tras la vacunación.

En nuestro trabajo se ha observado que los pacientes con mayor comorbilidad asociada suelen vacunarse más, apreciación también descrita por otros autores (Yip et al. 2010; Montserrat-Capdevila et al. 2014). También se debe señalar que los pacientes fumadores se vacunan menos que los no fumadores, tal y como han señalado otros estudios (Nicholson et al. 1999; Santos-Sancho et al. 2012; Montserrat-Capdevila et al. 2014).

La actividad gripal en España en la temporada 2011-12 fue moderada y se asoció a una circulación predominante del virus de la gripe A(H3), con una contribución creciente de virus de la gripe B a partir del pico de la onda epidémica. A nivel global la tasa de incidencia de gripe notificada comenzó su ascenso en la semana 50/2011, superando el umbral basal establecido para esta temporada en la semana 52/2011. A partir de este momento se inició la fase de ascenso de la onda epidémica, alcanzándose el pico máximo de incidencia de gripe a nivel nacional en la semana 7/2012 (del 13 al 19 de febrero) con 251,24 casos por 100.000 habitantes, cinco semanas después que

en la temporada previa. En Cantabria el pico se notificó asimismo en la semana 7/2012 (Delgado et al. 2011). Las tasas de incidencia de gripe tomaron de nuevo valores pre-epidémicos, por debajo del umbral basal (59,54 casos por 100.000 habitantes) a partir de la semana 11/2012. Durante las semanas 7-9/2012 se observó un exceso de mortalidad por todas las causas que superó en un 17% los umbrales de alerta. El 80% de este exceso afectó casi exclusivamente a los mayores de 75 años, observándose desde la temporada pandémica 2009-10 un desplazamiento progresivo de las defunciones hacia los grupos de mayor edad (Instituto de Salud Carlos III, 2012). La temporada 2012-13 también fue una temporada tardía en relación al promedio de las epidemias estacionales de gripe previas. La tasa de incidencia de gripe notificada comenzó a incrementarse en la semana 2/2013 alcanzándose el pico máximo de incidencia de gripe en la semana 8/2013 (del 18 al 24 de febrero) (en Cantabria en la semana 9/2013) y un exceso observado de mortalidad por todas las causas durante las semanas 7-13/2013 (Instituto de Salud Carlos III, 2013).

Diversos estudios han utilizado como variable dependiente (outcome) el ingreso hospitalario restringido a los meses de máxima actividad gripal, argumentando que ese sería el periodo de mayor riesgo de ingreso por virus gripal. Estos estudios han mostrado mayores beneficios de la vacunación (Montserrat-Capdevila et al. 2014). En nuestro estudio se contabilizaron los ingresos durante el año 2012, pero no computo la fecha de ingreso, por lo que no se ha podido realizar un análisis de sensibilidad restringiendo a los primeros meses del 2012. No obstante, dado que estos estudios han mostrado mayores beneficios de la vacunación, creemos que nuestros resultados en todo caso, serían conservadores (Jackson et al. 2008). Por otro lado, que las tasas de incidencia de gripe tomaran valores pre-epidémicos a partir de la semana 11/2012, no significa que la actividad gripal estuviera ausente, sino que esta se encontró por debajo del umbral basal, que en el caso de la temporada 2011-2012 fue 4,21 veces menor con respecto a la tasa en pico epidémico.

Una de las ventajas de nuestro estudio es que el grupo de comparación, se compuso también de enfermos de EPOC no vacunados procedentes

aleatoriamente de la misma población base. Esto es una ventaja frente a otros estudios que han usado otros grupos de comparación (población general...) o que han restringido a poblaciones de mayor edad (>65 años). Otra ventaja de nuestro estudio es el control de la confusión. Todos estas deficiencias metodológicas tenderían a sobreestimar los beneficios de la vacunación (Jackson et al. 2006a, 2006b; Simonsen et al. 2007; Eurich et al. 2008).

Se ha sugerido asimismo que los pacientes vacunados contra la gripe es probable que estén más vacunados de la antineumocócica 23-V, pudiendo actuar la vacunación antineumocócica 23-V, como otra variable confusora (Montserrat-Capdevila et al. 2014). En nuestro estudio sí que se ha podido obtener información sobre este antecedente en cada uno de los pacientes, descartando su efecto confusor.

En los últimos años se ha venido prestando especial atención a los factores de riesgo asociados con el cambio de 'Fenotipo No Agudizador' (FNA) a 'Agudizador' (FA), y viceversa, es decir, con los factores predictores asociados con el cambio de FA a FNA (Donaldson et al. 2013).

El único factor asociado de forma independiente que alcanzó significación estadística en nuestro estudio fue la presencia de una agudización el año previo. Este resultado sería apoyado por estudios previos en los que los pacientes con una agudización (en el umbral entre un fenotipo y otro) son los pacientes con más riesgo de cambio de fenotipo (Hurst et al. 2010; Donaldson et al. 2011& 2013).

Donaldson et al. (2013) no muestran el efecto de tener una agudización previa ajustado por gravedad GOLD. Sin embargo en nuestro estudio, esta asociación sería independiente de los grados GOLD, con lo que los clínicos deberían de considerar que los pacientes están a riesgo de cambiar de fenotipo, si han presentado una agudización el año previo, independientemente de su gravedad en base al FEV1.

El efecto independiente de las escalas de gravedad GOLD en base al FEV1, sobre el empeoramiento de fenotipo, únicamente parece ser importante en nuestro estudio, para el grado 4 (<30%). No obstante nuestra falta de potencia

debido al escaso número de pacientes previene de la realización de conclusiones. Estudios futuros con mayor tamaño muestral deberían profundizar en el efecto independiente de la gravedad en base al FEV1.

Nuestros datos en los que un 22,2% cambiaron de FNA a FA (empeoraron de fenotipo agudizador), son muy similares al 17% de cambio reportado por Donaldson et al. 2013, en ECLIPSE.

En nuestro estudio un 38,6% mejoró de fenotipo agudizador (cambiaron de FA a FNA). Esta cifra concuerda de pleno con el 39% reportado en el estudio ECLIPSE (Donaldson et al. 2013).

## **VI.2 Aspectos metodológicos del estudio**

### **VI.2.1. Calidad y concordancia de los registros secundarios**

En estudios retrospectivos basados en información secundaria (registros) una de las principales limitaciones es la baja calidad de la información. Esta baja calidad podría deberse a una falta de concordancia en una información proporcionada a través de diferentes registros o a una cumplimentación insuficiente de las historias requeridas para el estudio.

Para minimizar estos sesgos se escogieron a priori aquellas variables que se recogen de una forma más homogénea, sistemática y objetiva en las historias clínicas electrónicas. Asimismo la información se cotejó con los registros hospitalarios informatizados. Por otro lado, en algunas variables como los datos cuantitativos del FEV1 no han estado disponibles (177/900) para un 19,6% de pacientes EPOC Confirmados. El comportamiento de estos missings con respecto a nuestras principales variables resultado: 'Fenotipo Agudizador', ingreso hospitalario por AEPOC y mortalidad por todas las causas, se comprobó de manera específica. Este comportamiento en cuanto al FEV1 se asemejó al de la categoría de referencia (grado GOLD 1), sugiriendo que los datos perdidos pertenecen a los casos más leves en cuanto a gravedad de la EPOC. Esto sería plausible, es decir, es razonable pensar que los casos más

leves, tengan menos FEV1 realizados, y que los valores de los FEV1 más leves o más lejanos en el tiempo, sean en menor medida trasladados a las historias clínicas informatizadas. Esto implica que si los datos perdidos hubieran sido incluidos por ejemplo en el caso de la gravedad en cuanto al FEV1 como GOLD grado 1, las asociaciones se hubieran mantenido y los intervalos de confianza hubieran sido más precisos. Si realmente no fueran GOLD grado1, al incluirlos las OR habrían cambiado y los intervalos de confianza hubieran sido más precisos.

### **VI.2.2. Sesgos de información**

Estos sesgos se intentaron minimizar, o al menos hacerlos no diferenciales, aplicando definiciones estandarizadas en las principales variables tratadas como variables independientes en los análisis.

### **VI.2.3. Posibilidad de sesgos de selección y otros sesgos**

En nuestro estudio se definieron unos criterios de identificación de pacientes EPOC muy sensibles, basados en unas categorías diagnósticas muy amplias. Se seleccionaron todos los pacientes con códigos diagnósticos compatibles con EPOC en la base de datos de Atención Primaria, OMI. Estos fueron el código R91, que engloba los diagnósticos bronquitis o broncopatía crónica, y bronquiectasias, y el código R95, que hace referencia a los diagnósticos, de EPOC y enfisema. Tras esta estrategia se hizo un muestreo aleatorio simple (N=2.000), que se mostró representativo de la población base en cuanto a sexo, edad y centro de salud de referencia.

El hecho de que en nuestro estudio se parta de una base poblacional, así como una muestra aleatoria representativa de esta población minimizaría la posibilidad de un sesgo de selección.

Para minimizar la posibilidad de un sesgo por mala clasificación en la enfermedad, que también conduciría a un sesgo de selección, se establecieron tres grupos en base a la certidumbre en el diagnóstico de EPOC. Se confirmó

el diagnóstico de EPOC en el 45,3% (N=900) de la población incluida en el muestreo aleatorio simple.

Dado que el grupo de pacientes con 'EPOC confirmado' se comportó de modo distinto al grupo de 'EPOC descartado (NO EPOC)', y que el grupo de 'EPOC no confirmado ni descartado' se comportó de modo intermedio (sugiriendo que en este grupo existiría una mezcla de pacientes con y sin EPOC), se decidió priorizar una estrategia de análisis que primara la validez interna, por ello se decidió restringir los análisis a la población de pacientes con 'EPOC confirmado' (N=900).

La realización de estudios bajo condiciones de enmascaramiento minimiza la posibilidad de sesgos en los estudios epidemiológicos clínicos. En este caso, el hecho de basarse en registros secundarios garantizaría asimismo el manejo de una información sin manipulación consciente o inconsciente, pues esta información ha sido introducida en las bases de datos por el personal sanitario como parte de su rutina de trabajo.

La validez externa es una de las principales limitaciones de los ensayos clínicos aleatorizados (Julian & Pocock, 1997). Dada la carencia en la guía CONSORT de aspectos relativos a la validez externa, Glasgow et al. (2005) propusieron unos ítems a añadir al respecto. Estos problemas de validez pueden afectar los estudios de cohortes basados en reclutamiento con unos criterios de inclusión y exclusión estrictos (Persaud & Mamdani, 2006).

Como hemos comentado previamente, la base poblacional (vida real), así como la inclusión de pacientes con un grado GOLD 1 (leves) en nuestro estudio, serían diferencias importantes con otras cohortes publicadas como la del estudio ECLIPSE, por lo que creemos que nuestros resultados pueden ayudar a incrementar el conocimiento en el área de la epidemiología clínica de la EPOC.

La asociación entre EPOC y el hábito tabáquico está fuertemente establecida. Sin embargo, existe una evidencia consistente de que una buena parte de los pacientes EPOC es producida en no fumadores (Menezes et al. 2005; Zhou et al. 2009; Shirtcliffe et al. 2007). Apoyando estos estudios, en nuestra muestra,

un 15,7% de los casos de EPOC confirmado no presentaron hábito tabáquico. Esto aportaría asimismo una mayor validez externa a nuestros resultados.

Por último, el control de la confusión en la fase de análisis mediante el uso de modelos de regresión multivariantes minimizaría la posibilidad de este sesgo.

En cualquier caso, como limitación principal conviene volver a señalar el carácter retrospectivo en la recogida de información a partir de bases de datos, cuyo diseño y objetivo no es la investigación sino la clínica.

### **VI.3 Líneas futuras de investigación**

Las variables que generan nuestro índice de gravedad pueden obtenerse a partir de registros secundarios. El índice presentado no requiere medir la situación clínica del paciente (cuantificar la disnea del paciente o la realización de una prueba de esfuerzo). Sería conveniente la realización en el futuro de estudios comparativos del índice presentado, con los índices clásicos (BODE, BODEx, eBODE, ADO, DOSE, SAFE, etc.) utilizados en las consultas de atención primaria y especializada que requieren medir la situación clínica del paciente. Si la capacidad predictiva es similar, el índice presentado, dada su sencillez, tendría un potencial uso en estudios basados en registros secundarios.

Asimismo sería conveniente, en el ámbito de la efectividad de la vacunación antigripal, contabilizar las fechas de las agudizaciones moderadas e ingresos por AEPOC, de cara a confirmar las exacerbaciones específicas debidas a la gripe, para hacer un análisis de sensibilidad restringiendo al periodo de máxima actividad gripal y a exacerbaciones causadas por la gripe.

Nuestros resultados apoyan la existencia de un perfil que se caracteriza por una mayor frecuencia de agudizaciones ('Fenotipo Agudizador'), descrito previamente en la literatura, y cuya causa no está clara pero parece ser independiente de la gravedad de la EPOC. Estudios con mayor tamaño muestral y potencia estadística, deberían profundizar en los factores asociados



al cambio (empeoramiento) de fenotipo a 'Fenotipo Agudizador', profundizando en esta línea de investigación.

## *VII Conclusiones*



## VII. CONCLUSIONES

- 1) De todos los factores de riesgo individuales estudiados, el ser 'Fenotipo Agudizador' el año anterior fue el más predictivo de agudizaciones al año siguiente. Por cada agudización, el riesgo aumentó con un claro patrón dosis respuesta.
- 2) Las agudizaciones graves predijeron en mayor medida el riesgo de graves al año siguiente, y las totales (moderadas más graves) predijeron en mayor medida el riesgo de agudizaciones totales al año siguiente.
- 3) El número de agudizaciones graves el año previo (que requirieron ingreso hospitalario) fue asimismo la variable más predictiva de las estudiadas en cuanto a mortalidad por todas las causas. Este efecto fue asimismo independiente de la gravedad de la obstrucción (FEV1).
- 4) La gravedad respecto al FEV1 (grados GOLD) fue asimismo un predictor del riesgo de agudizaciones al año siguiente. No obstante, gran parte de esta asociación estaría mediada por las agudizaciones el año previo como posible paso intermedio.
- 5) La insuficiencia cardíaca fue la comorbilidad más predictora de ingresos por EPOC y la segunda más predictora de mortalidad por todas las causas, por detrás del cáncer de pulmón.
- 6) La diabetes se asoció asimismo de forma independiente con un mayor riesgo de ingresos por AEPOC y mortalidad por todas las causas.
- 7) Ninguna de las comorbilidades estudiadas fue predictora independiente para el riesgo de exacerbaciones únicamente moderadas, o para las moderadas más graves en su conjunto.
- 8) Al introducir las tres variables clínicas juntas (agudizaciones totales, ingresos por EPOC y FEV1) en un índice de gravedad multicomponente, se

- obtuvo un aumento de la capacidad predictiva tanto para la predicción del riesgo de agudizaciones al año siguiente, como para ingresos por EPOC.
- 9) Las categorías ordinales de gravedad de este índice se asociaron asimismo de modo independiente con un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas.
  - 10) La incorporación de las principales comorbilidades a este índice (insuficiencia cardíaca y diabetes) fue útil para aumentar la capacidad predictiva de ingreso por AEPOC y especialmente de mortalidad, pero no para aumentar la capacidad predictiva para el riesgo de cualquier tipo de agudización.
  - 11) La vacunación antigripal en la campaña 2011-2012 mostró un efecto protector ajustado estadísticamente significativo, disminuyendo aproximadamente a la mitad el riesgo de ingreso por AEPOC al año siguiente.
  - 12) El factor más determinante que predijo el cambio (empeoramiento) de 'Fenotipo No Agudizador' a 'Fenotipo Agudizador' al año siguiente, fue la existencia de un episodio de agudización el año previo.

*VIII Bibliografía*



## VIII. BIBLIOGRAFÍA

Agüero R, Gisbert JA, Hierro M, Lopez M, Pellico A, Valle T. Manual de actualización en el abordaje de la EPOC. Servicio Cántabro de Salud 2011.

Agustí A, Vestbo J. Current controversies and future perspectives in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184:507-13.

Agustí A. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease: what we know and what we don't know (but should). *Proc Am Thorac Soc.* 2007;4:522-5.

Alcázar B, García-Polo C, Herrejón A, Ruiz LA, DeMiguel J, Ros JA, et al. Factores asociados a la hospitalización por exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol.* 2012;48:70–76.

Alcolea S, Villamor J, Álvarez-Sala R. EPOC y estado nutricional. *Arch Bronconeumol.* 2007;43:283-8.

Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, Muñoz J, Fernández A, Hernandez M, et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination inpatients with COPD. *Thorax.* 2006;61:189-95.

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

Anthonisen NR, Wright EC, Hodgkin JE. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1986;133:14–20.

Anzueto A. Impact of exacerbations on COPD. *Eur Respir Rev.* 2010;19:113–



118. DOI: 10.1183/09059180.00002610

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

Barberà JA, Peces-Barba g, Agustí AGN, Izquierdo JL, Monsó E, Montemayor T, et al. Guía clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol.* 2001;37:297-316.

Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J.* 2009;33:1165-85.

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

Blasi F, Cesana G, Conti S, Chiodini V, Aliberti S, Fornari C, et al. The Clinical and Economic Impact of Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Cohort of Hospitalized Patients. 2014. *PLoS ONE* 9(6): e101228. DOI:10.1371/journal.pone.0101228

Boixeda R, Almagro P, Díez J, Custardoy J, López-García F, San-Román C, et al. Características clínicas y tratamiento de los pacientes ancianos hospitalizados por descompensación de enfermedad pulmonar obstructiva crónica en los servicios de Medicina Interna españoles. Estudio ECCO. *Med Clin (Barc).* 2012;138:461-7.

Bowen JB, Votto JJ, Thrall RS, Haggerty MC, Stockdale-Woolley R, Bandyopadhyay T, et al. Functional status and survival following pulmonary rehabilitation. *Chest.* 2000;118:697–703.

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. *Lancet.* 2007;370:741-50.

Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J Suppl.* 2003,41:46s–53s.

- Burrows B, Earle RH. Prediction of survival in patients with chronic airway obstruction. *Am Rev Respir Dis.* 1969;99:865-71.
- Calle M, Rodriguez JL, Alvarez-Sala JL. EPOC en individuos no fumadores. *Arch Bronconeumol.* 2010;46:16-21.
- Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2007;29:1224-38.
- Celli BR, Cote CG, Marín JM, Casanova C, MontesdeOca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2004;350:1005-12.
- Celli BR, MacNee W. ATS/ ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J.* 2004;23:932-46.
- Córdoba R, Cabezas C, Camarellas F, Gómez J, Herráez DD, López A, et al. Recomendaciones sobre el estilo de vida. *Aten Primaria.* 2012;44(Suppl 1):16-22.
- Delgado C, Jiménez-Jorge S, Ledesma J, Pozo F, León I, De Mateo S, et al. Vigilancia de la gripe en España. Temporada 2010-11 (Desde la semana 40/2010 hasta la semana 20/2011). *Boletín epidemiológico semanal*, 2011. Vol. 19, nº 9, pág. 117-130. Consultado en febrero de 2015. Disponible en: <http://revistas.isciii.es/bes/index.php/bes/article/view/324/338>
- DeMiguel J, Gómez T, Puente L. Comorbilidades de la EPOC. *Arch Bronconeumol.* 2010;46:20-25.
- Dewan NA, Rafi S, Kanwar B, Satpathy H, Ryschon K, Tillotson GS, et al. Acute exacerbation of COPD: factors associated with poor outcome. *Chest* 2000;117:662-671.
- Divo M, Cote C, De Torres JP, Casanova C, Marín JM, Pinto-Plata V, et al; BODE Collaborative Group. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186:155-61.

- Domingo-Salvany A, Lamarca R, Ferrer M, Garcia-Aymerich J, Alonso J, Felez M, et al. Health-related quality of life and mortality in male patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:680–5.
- Donaldson GC, Müllerova H, Locantore N, Hurst JR, Calverley PM, Vestbo J, et al. Factors associated with change in exacerbation frequency in COPD. *Respiratory Research* 2013;14:79.
- Donaldson GC, Mullerova H, Locantore NW, Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A et al. Factors Associated With Change In COPD Exacerbation Frequency Phenotype. *J Respir Crit Care Med* 2011,183:A5362.
- Donaldson GC, Seemungal TAR, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002;57:847-52. [Erratum, *Thorax* 2008;63:753.]
- Donaldson GC, Wedzicha JA. COPD exacerbations (part 1): epidemiology. *Thorax* 2006;61:164–168.
- Estrategia en EPOC del SNS. Ministerio de Sanidad y Política Social del Gobierno de España. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Sanidad. 2009. Consultado en Junio de 2013. Disponible en: [http://www.msc.es/organizacion/sns/plnCalidadSNS/docs/EstrategiaEPOC\\_SNS.pdf](http://www.msc.es/organizacion/sns/plnCalidadSNS/docs/EstrategiaEPOC_SNS.pdf)
- Eurich DT, Marrie TJ, Johnstone J, Majumdar SR. Mortality reduction with influenza vaccine in patients with pneumonia outside «flu» season. Pleiotropic benefits or residual confounding? *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:527–33.
- Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J.*1977;1:1645-48.
- Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2004;59:574-80.

- García-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. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:458-63.
- Glasgow RE, Magid DJ, Beck A, Ritzwoller D, Estabrooks PA. Practical clinical trials for translating research to practice: design and measurement recommendations. *Med Care.* 2005;43(6):551-7.
- Global Initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. 2014. Consultado en November 2014. Disponible en: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
- Gómez JT, Quintano JA, Hidalgo A, González M, Gérez MJ, Zangróniz MR, et al. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: morbimortalidad e impacto sanitario. *Semergen.* 2014;40:198-204.
- Grupo de Trabajo de GesEPOC. Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). *Arch Bronconeumol.* 2012;48(Supl 1):2-58.
- Grupo de trabajo Semergen DOC (Documentos clínicos Semergen). Área aparato respiratorio. EPOC. Grupo Saned, 2013.
- Grupo de trabajo SEPAR-SEMFC. Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre Atención Integral al paciente con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). Desde la Atención Primaria a la Especializada. Sociedad Española de Medicina de Familia (semFC) y Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) [Internet]. Semfc ediciones, 2010. Consultado en marzo de 2013. Disponible en [http://www.guiasalud.es/GPC/GPC\\_468\\_EPOC\\_AP\\_AE.pdf](http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_468_EPOC_AP_AE.pdf)
- Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2006;28:523-32.
- Han MK, Agustí A, Calverley PM, Celli BR, Criner G, Curtis JL, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Phenotypes: The Future of COPD. *Am J*

Respir Crit Care Med. 2010; 182:598-604.

Harper SA, Fukuda K, Uyeki TM, et al. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*, 2005;54:1–40.

Hoogendoorn M, Feenstra TL, Hoogenveen RT, Al M, Rutten-van Mölken M. Association between lung function and exacerbation frequency in patients with COPD. *International Journal of COPD* 2010;5:435–444.

Hovden AO, Cox RJ, Haaheim LR. Influenza: the virus and prophylaxis with inactivated influenza vaccine in "at risk" groups, including COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2007;2:229-40.

Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Mullerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010;363:1128–1138.

Instituto de Salud Carlos III. Informe de Vigilancia de la Gripe en España. Temporada 2011-2012 (Desde la semana 40/2011 hasta la semana 20/2012). Sistema de Vigilancia de la Gripe en España. Consultado en febrero de 2015. Disponible en: [http://vgripe.isciii.es/gripe/documentos/20112012/InformesAnuales/Informe\\_GRIPE\\_Temporada\\_2011-12\\_v.3septiembre2012.pdf](http://vgripe.isciii.es/gripe/documentos/20112012/InformesAnuales/Informe_GRIPE_Temporada_2011-12_v.3septiembre2012.pdf)

Instituto de Salud Carlos III. Informe de Vigilancia de la Gripe en España. Temporada 2012-2013 (Desde la semana 40/2012 hasta la semana 20/2013). Sistema de Vigilancia de la Gripe en España. Consultado en febrero de 2015. Disponible en: [http://vgripe.isciii.es/gripe/documentos/20122013/InformesAnuales/Informe\\_Vigilancia\\_GRIPE\\_2012-13\\_18sep2013.pdf](http://vgripe.isciii.es/gripe/documentos/20122013/InformesAnuales/Informe_Vigilancia_GRIPE_2012-13_18sep2013.pdf)

Jackson LA, Jackson ML, Nelson JC, Neuzil KM, Weiss NS. Evidence of bias in estimates of influenza vaccine effectiveness in seniors. *Int J Epidemiol*. 2006a;35:337–44.

- Jackson LA, Nelson JC, Benson P, Neuzil KM, Reid RJ, Psaty BM, et al. Functional status is a confounder of the association of influenza vaccine and risk of all cause mortality in seniors. *Int J Epidemiol.* 2006b;35:345–52.
- Jackson LA. Benefits of examining influenza vaccine associations outside of influenza season. *Am J Resp Crit C Med.* 2008;178:439–40.
- Jefferson T, Di Pietrantonj C, Rivetti A, Bawazeer GA, Al-Ansary LA, Ferroni E. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;3:CD001269.
- Jiménez-García R, Ariñez-Fernandez MC, Garcia-Carballo M, Hernández-Barrera V, de Miguel AG, Carrasco-Garrido P. Influenza vaccination coverage and related factors among Spanish patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Vaccine.* 2005;23(28):3679-86.
- Jiménez-García R, Ariñez-Fernandez MC, Hernández-Barrera V, Garcia-Carballo MM, de Miguel AG, Carrasco-Garrido P. Compliance with influenza and pneumococcal vaccination among patients with chronic obstructive pulmonary disease consulting their medical practitioners in Catalonia, Spain. *J Infect.* 2007;54:65-74.
- Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen W-H, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J.* 2009;34:648-54.
- Jones PW, Price D, Van der Molen T. Role of clinical questionnaires in optimizing everyday care of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2011; 6: 289–296.
- Julian DG, Pocock SJ. Interpreting a trials report. In: Pitt B, Julian D, Pocock S, eds. *Clinical Trials in Cardiology.* London: WB Saunders, 1997; 33–42.
- Kessler R, Stahl E, Vogelmeier C, Haughney J, Trudeau E, Löfdahl CG, et al. Patients understanding, detection and experience of COPD exacerbations: an obserbational, interview-based study. *Chest* 2006;130:133-42.
- Kohansal R, Martinez-Cambor P, Agustí A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of

- the Framingham offspring cohort. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180:3-10.
- Lahousse L, Loth DW, Joos GF, Hofman A, Leufkens HG, Brusselle GG, et al. Statins, systemic inflammation and risk of death in COPD: the Rotterdam study. *Pulm Pharmacol Ther.* 2012;26:212-7.
- Lamberts H, Wood M (editores). *Clasificación Internacional de la Atención Primaria (CIAP)*. Barcelona: Masson/SG; 1990.
- Langsetmo L, Platt RW, Ernst P, Bourbeau J. Underreporting exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in a longitudinal cohort. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:396-401.
- Leidy N, Murray LT, Jones P, Sethi S. Performance of the EXacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool Patient-reported Outcome Measure in Three Clinical Trials of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11:316–325.
- Lokke A, Lange P, Scharling H, Fabricius P, Vestbo J. Developing COPD: a 25 year follows up study of the general population. *Thorax.* 2006;61:935-9.
- López -Campos JL. Estrategias de tratamiento en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica: una propuesta de sistematización. *Arch Bronconeumol.* 2010;46:617-20.
- Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012;380:2095-128.
- Makela MJ, Backer V, Hedegaard M, Larsson K. Adherence to inhaled therapies, health outcomes and costs in patients with asthma and COPD. *Respir Med.* 2013 Oct;107:1481-90. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.04.005
- Marin JM, Alfageme I, Almagro P, Casanova C, Esteban C, Soler-Cataluña JJ, et al. Multicomponent indices to predict survival in COPD: The Collaborative Cohorts to assess multicomponent indices of COPD in Spain-COCOMICS study. *Eur Respir J.* 2013;42:323-32.

- Martinez FJ, Foster G, Curtis JL, Criner G, Weinmann G, Fishman A, et al. Predictors of mortality in patients with emphysema and severe airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:1326–34.
- Masa JF, Sobradillo V, Villasante C, Jiménez-Ruiz CA, Fernández-Fau L, Viejo JL, et al. Costes de la EPOC en España. Estimación a partir de un estudio epidemiológico poblacional. *Arch Bronconeumol* 2004;40:72-9.
- McCrory DC, Brown C, Gelfand SE, Bach PB. Management of acute exacerbations of COPD: a summary and appraisal of published evidence. *Chest.* 2001;119:1190-209.
- Menezes AM, Pérez-Padilla R, Jardim JR, Muiño A, Lopez MV, Valdivia G, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet.* 2005;366:1875-81.
- Menon B, Gurnani M, Aggarwal B. Comparison of outpatient visits and hospitalisations, in patients with chronic obstructive pulmonary disease, before and after influenza vaccination. *Int J Clin Pract.* 2008;62:593-8.
- Michiels B, Govaerts F, Remmen R, Vermeire E, Coenen S. A systematic review of the evidence on the effectiveness and risks of inactivated influenza vaccines in different target groups. *Vaccine.* 2011;29:9159-70.
- 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.* 2004;59:387–395.
- Miravittles M, Monsó E, Mensa J, Aguarón J, Barberán J, Bárcena M, et al. Tratamiento antimicrobiano de la agudización de EPOC: Documento de Consenso 2007. *Arch Bronconeumol.* 2008;44:1008.
- Miravittles M, Murio C, Guerrero Y, Gisbert R. On behalf of the DAFNE study group. Costs of chronic bronchitis and COPD. A one year follow-up study. *Chest.* 2003;123:784-91.
- Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Spanish Guideline for COPD (GesEPOC). Update 2014. *Arch Bronconeumol.* 2014;50(Suppl 1):1-16.



- Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, Riesco JA, et al. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): pharmacological treatment of stable COPD. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. Arch Bronconeumol. 2012;48:247-57.
- Miravittles M, Soriano JB, García-Río F, Muñoz L, Duran-Taulería E, Sánchez G, et al. Prevalence of COPD in Spain: Impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. Thorax. 2009a;64:863-8.
- Miravittles M. Tratamiento individualizado de la EPOC: una propuesta de cambio. Arch Bronconeumol. 2009b;45:27-34.
- Montserrat-Capdevila J, Godoy P, Marsal JR, Cruz I, Solanes M. Efectividad de la vacunación antigripal para evitar el ingreso hospitalario por agudización de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2014;32:70-5.
- Moreno A, Monton C, Belmonte Y, Gallego M, Pomares X, Real J. Causas de muerte en pacientes con EPOC grave. Factores pronósticos. Arch Bronconeumol. 2009;45:181-6.
- Mortensen EM, Copeland LA, Pugh MJ, Restrepo MI, De Molina RM, Nakashima B, et al. Impact of statins and ACE inhibitors on mortality after COPD exacerbations. Respir Res. 2009;10:45.
- Müllerova H, Maselli DJ, Locantore N, Vestbo J, Hurst JR, Wedzicha J, et al. Hospitalized Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Risk Factors and Outcomes in the ECLIPSE Cohort. Unedited version of CHEST. Consultado en Octubre de 2014. Disponible en <http://journal.publications.chestnet.org/>
- Nice L, Donner CI, Wouters E, Zuwallack R, Ambrosino N, Bourbeau J, et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. Am J Respir Crit Care Med. 2006;173:1390-413.

- Nichol KL, Baken L, Nelson A. Relation between influenza vaccination and outpatient visits, hospitalization, and mortality in elderly persons with chronic lung disease. *Annals of Internal Medicine* 1999;130:397–403.
- Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest*. 2002;121:1434–40.
- Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:544–9.
- Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, Belongia EA. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2012;12:36-44.
- Patel IS, Seemungal TA, Wilks M, Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Wedzicha JA. Relationship between bacterial colonisation and the frequency, character, and severity of COPD exacerbations. *Thorax* 2002;57:759–764.
- Pauwels R, Calverley P, Buist AS, Rennard S, Fukuchi Y, Stahl E, et al. COPD exacerbations: The importance of a standard definition. *Respir Med*. 2004;98:99–107.
- Peces-Barba G, Barberà JA, Agustí A, Casanova C, Casas A, Izquierdo JL, et al. Guía clínica de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). *Arch Bronconeumol*. 2008;44:271-81.
- Perera WR, Hurst JR, Wilkinson TM, Sapsford RJ, Mullerova H, Donaldson GC, et al. Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation. *Eur Respir J*. 2007, 29:527–534.
- Pinto-Plata V, Toso J, Lee K, Park D, Bilello J, Mullerova H, et al. Profiling serum biomarkers in patients with COPD: associations with clinical parameters. *Thorax*. 2007;62:595-601.

- Plans-Rubió P. Prevention and control of influenza in persons with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2007;2:41-53.
- Po JY, FitzGerald JM, Carlsten C. Respiratory disease associated with solid biomass fuel exposure in rural women and children: systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2011;66:232-9.
- Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;1:CD002733.
- Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RWB, Cates CJ. Influenzae vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;25:CD002733.
- Postma D, Anzueto A, Calverley P, Jenkins C, Make BJ, Sciurba FC, et al. A new perspective on optimal care for patients with COPD. *Prim Care Respir J.* 2011;20:205-9.
- Pozo-Rodríguez F, López-Campos JL, Álvarez-Martínez CJ, Castro-Acosta A, Agüero R, Hueto J, et al; AUDIPOC Study Group. Clinical Audit of COPD patients requiring hospital admissions in Spain: AUDIPOC study. *PLoS One.* 2012;7:e42156
- Puhan MA, Bachmann LM, Kleijnen J, Ter Riet G, Kessels AG. Inhaled drugs to reduce exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis. *BMC Med.* 2009;7:2.
- Rabe KF, Wedzicha JA, Wouters EFM, editores. COPD and Comorbidity. *European Respiratory Society Monograph.* 2013;59. (Internet) doi: 10.1183/1025448x.erm5913.
- Raherison P, Girodet PO. Epidemiology of COPD. *Eur Respir Rev.* 2009;18:114,213-21.
- Regidor E, Gutiérrez-Fisac JL, Alfaro M. Patrón de mortalidad en España, 2010. Madrid. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, 2013. Consultado en septiembre de 2013. Disponible en:

[http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/mortalidad/docs/Patrones\\_de\\_mortalidad\\_Espanna\\_2010.pdf](http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/mortalidad/docs/Patrones_de_mortalidad_Espanna_2010.pdf)

- Ries AL, Kaplan RM, Limberg TM, Prewitt LM. Effects of pulmonary rehabilitation on physiologic and psychosocial outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med.* 1995;122:823–32.
- Ruta Asistencial EPOC Cantabria. Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica EPOC. Gerencia de Atención Primaria Servicio Cántabro de Salud. Ergon; 2014. 67p.
- Salvi SS, Bames PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non smokers. *Lancet.* 2009;374:733-43.
- Santos-Sancho JM, Jimenez-Trujillo I, Hernández-Barrera V, López-de Andrés A, Carrasco-Garrido P, Ortega-Molina P, Jiménez-García R. Influenza vaccination coverage and uptake predictors among Spanish adults suffering COPD. *Hum Vaccin Immunother.* 2012;8:938-45.
- Schembri S, Morant S, Winter JH, MacDonald TM. Influenza but not pneumococcal vaccination protects against all-cause mortality in patients with COPD. *Thorax.* 2009;64:567–72.
- Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:1791–7.
- Seemungal TAR, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:1418-22.
- Seemungal TAR, Harper-Owen R, Bhowmik A, Moric I, Sanderson G, Message S, MacCallum P, et al. Respiratory viruses, symptoms and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:1618-1623.
- Seo YB, Hong KW, Kim IS, Choi WS, Baek JH, Lee J, Song JY, Lee JS, Cheong HJ, Kim WJ. Effectiveness of the influenza vaccine at preventing

- hospitalization due to acute lower respiratory infection and exacerbation of chronic cardiopulmonary disease in Korea during 2010-2011. *Vaccine*. 2013;31:1426-30.
- Shirtcliffe P, Weatherall M, Marsh S, Travers J, Hansell A, McNaughton A, et al. COPD prevalence in a random population survey: a matter of definition. *Eur Respir J* 2007;30:232-9.
- Simonsen L, Taylor RJ, Viboud C, Miller MA, Jackson LA. Mortality benefits of influenza vaccination in elderly people: An ongoing controversy. *Lancet Infect Dis*. 2007;7:658–66.
- 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*. 2000;118:981-9.
- Solanes I, Casan P, Sangenis M, Calaf N, Giraldo B, Guell R. Factores de riesgo de mortalidad en la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2007;43:445–9.
- Solanes I, Casan P. Causas de muerte y predicción de mortalidad en la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2010;46:343–346.
- Soler-Cataluña JJ, Calle M, Cosío BG, Marín JM, Monsó E, Alfageme I. Estándares de calidad asistencial en la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2009;45:196–203.
- Soler-Cataluña JJ, Martínez García MA, Catalán Serra P. The frequent exacerbator. A new phenotype in COPD? *Hot Topics Respir Med*. 2011;6:7-12.
- Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román-Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60:925-31.
- Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Sánchez L, Perpiña M, Román P. Severe exacerbations and BODE index: two independent risk factors for death in male COPD patients. *Respir Med*. 2009;103:692-9.

- Soler-Cataluña JJ, Rodríguez-Roisin R. Frequent chronic obstructive pulmonary disease exacerbators: how much real, how much fictitious? *COPD* 2010;7:276-284.
- Soriano JB, Miravittles M, Borderias L, Duran-Tauleria E, García-Rio F, Martínez J, et al. Diferencias geográficas en la prevalencia de EPOC en España: relación con hábito tabáquico, tasas de mortalidad y otros determinantes. *Arch Bronconeumol*. 2010;46:522–530.
- Tata LJ, West J, Harrison T, Farrington P, Smith C, Hubbard R. Does influenza vaccination increase consultations, corticosteroid prescriptions, or exacerbations in subjects with asthma or chronic obstructive pulmonary disease? *Thorax*. 2003;58:835-9.
- Thomsen M, Ingebrigtsen TS, Marott JL, Dahl M, Lange P, Vestbo J, et al. Inflammatory biomarkers and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA*. 2013;309:2353-61.
- Ting SC, Crooks SW, South G. The effect of influenza vaccination on the incidence of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in the immediate postvaccination period. *J Epidemiol Community Health*. 2011;65:157–9.
- Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;87:347–365.
- Vila-Córcoles A, Ochoa O, de Diego C, Valdivieso A, Herreros I, Bobé F, et al. Effects of annual influenza vaccination on winter mortality in elderly people with chronic pulmonary disease. *Int J Clin Pract*. 2008 ;62:10-7.
- Villar F, Peces-Barba G. Marcadores pronósticos en la EPOC. Papel de la comorbilidad. *Arch Bronconeumol*. 2009;45(Supl 4):2-7.
- Walters JA, Gibson PG, Wood-Baker R, Hannay M, Walters EH. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(1):CD001288.

- Walters JA, Smith S, Poole P, Granger RH, Wood-Baker R. Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;11:CD001390.
- Wedzicha J. Role of viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2004;1:115–120.
- Wedzicha JA and Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *The Lancet.* 2007;370:786-796.
- Wedzicha JA, Brill SE, Allinson JP, Donaldson GC. Mechanisms and impact of the frequent exacerbator phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Medicine* 2013;11:181.
- WHO 2008. World health statistics 2008. Consultado en junio de 2013. Disponible en: [http://www.who.int/whosis/whostat/EN\\_WHS08\\_Full.pdf](http://www.who.int/whosis/whostat/EN_WHS08_Full.pdf). 2010
- WHO 2000. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series 894. Disponible en: [http://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO\\_TRS\\_894/en/](http://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/)
- Yang H, Xiang P, Zhang E, Guo W, Shi Y, Zhang S, et al. Predictors of exacerbation frequency in chronic obstructive pulmonary disease. *European Journal of Medical Research* 2014;19:18.
- Yip NH, Yuen G, Lazar EJ, Regan BK, Brinson MD, Taylor B, et al. Analysis of hospitalizations for COPD exacerbation: Opportunities for improving care. *COPD.* 2010;7:85–92.
- Zhou Y, Wang C, Yao W, Chen P, Kang J, Huang S, et al. COPD in Chinese nonsmokers. *Eur Respir J.* 2009;33:509-18.

