



Universitat
Pompeu Fabra
Barcelona

Caracterización de los pacientes hospitalizados por primera vez por exacerbación de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

Eva Balcells Vilarnau

Caracterización de los pacientes hospitalizados por primera vez por exacerbación de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

Eva Balcells Vilarnau

TESI DOCTORAL UPF / ANY 2015

DIRECTORS DE LA TESI

Dra. Judith Garcia-Aymerich

Dr. Joaquim Gea Guiral

DEPARTAMENT DE CIÈNCIES EXPERIMENTALS I DE LA SALUT (CEXS)



**Universitat
Pompeu Fabra**
Barcelona

*Reconduïm-la a poc a poc, la vida
a poc a poc i amb molta confiança,
no pas pels vells topants ni per dreceres
grandiloqüents, sinó pel discretíssim
camí del fer i desfer de cada dia.
Reconduïm-la amb dubtes i projectes,
i amb turpituds, anhels i defallences,
humanament, entre brogit i angoixes,
pel gorg dels anys que ens correspon de viure.
En solitud, però no solitaris,
reconduïm la vida amb la certesa
que cap esforç no cau en terra eixorca.
Dia vindrà que algú beurà a mans plenes
l'aigua de llum que brolli de les pedres
d'aquest temps nou que ara esculpim nosaltres.*

Miquel Martí i Pol

ÍNDICE

11	AGRADECIMIENTOS
13	RESUMEN
15	ABSTRACT
17	PRÓLOGO
19	1. INTRODUCCIÓN
19	1.1 La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)
19	1.1.1 Definición de EPOC
19	1.1.2 Carga de la EPOC
20	1.1.3 Diagnóstico y evaluación clínica de la EPOC
22	1.1.4 Historia natural de la EPOC
22	1.2 Exacerbaciones de la EPOC
23	1.3 Primera hospitalización por exacerbación de la EPOC
24	1.4 Infradiagnóstico de la EPOC
24	1.4.1 Prevalencia de EPOC no diagnosticada
26	1.4.2 Causas del infradiagnóstico de la EPOC
26	1.4.3 Características de los pacientes con EPOC no diagnosticada
28	1.5 La calidad de vida relacionada con la salud
29	1.6 Comorbilidad psicológica en la EPOC. Ansiedad y depresión.
29	1.6.1 Prevalencia de ansiedad y depresión en la EPOC
31	1.6.2 Impacto de la ansiedad y depresión en la EPOC
31	1.6.3 Instrumentos de diagnóstico de ansiedad y depresión en pacientes con EPOC
32	1.6.4 Relación entre comorbilidad psicológica y calidad de vida relacionada con la salud
35	2. JUSTIFICACIÓN
37	3. OBJETIVOS
	3.1 Objetivo general
	3.2 Objetivos específicos

41	4. RESULTADOS
43	4.1 Artículo 1
55	4.2 Artículo 2
67	4.3 Artículo 3
81	5. DISCUSIÓN GENERAL
81	5.1 Limitaciones
81	5.2 Fortalezas
82	5.3 Implicaciones clínicas
82	5.3.1 Infradiagnóstico de la EPOC
85	5.3.2 Detección y tratamiento de la comorbilidad psicológica en los pacientes con EPOC
93	6. CONCLUSIONES
95	7. FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN
97	BIBLIOGRAFÍA
115	ANEXOS

AGRADECIMIENTOS

Escriure els agraïments de la tesi sembla fàcil, però no ho és. Hi ha moltes persones que m'han ajudat a tirar-la endavant, els companys de feina, els amics, la família. Aquest ha estat un llarg camí i potser una mica tard en la meva carrera professional, però la valoració que faig d'aquest període predoctoral és molt positiva; segurament hi ha un abans i un després d'aquest període, perquè ara sóc una "mica" investigadora.

Voldria recordar breument algunes persones que han estat claus en aquesta tesi, i a les que vull fer un especial agraïment. Va ser el Dr. Broquetas, que en aquell moment era el cap de Servei de Pneumologia de l'Hospital del Mar, qui l'any 2003 em va proposar participar en un estudi multicèntric, l'estudi PAC-EPOC, que liderava el CREAL, concretament el Josep M^a Antó i la Judith Garcia Aymerich. Acceptar aquella proposta significava treballar amb un equip d'investigadors de primera línia, fer una recerca més clínica, que no bàsica, i endinsar-me una mica en el món de l'epidemiologia. Per descomptat que l'experiència com investigador en el camp de la MPOC del Joaquim Gea, co-director de la tesi, ha estat important; però, del Quim voldria destacar sobretot, que ha estat molt persistent en la idea d'integrar les tres potes, l'assistència, la docència i la recerca, al currículum d'un metge "essencialment" assistencial com jo, i hem fet possible, el que semblava impossible.

Els investigadors predoctorals, en Jordi, l'Elena, l'Esther (ja doctors), i en David, la Marian i l'Ane (aviat doctors), m'ha acompanyat en aquest llarg recorregut, amb els seus projectes. La Lourdes, la Mireia i l'Anna han estat decisives en el treball de camp del projecte. També ho han estat la Marta i l'Ignasi, sempre a punt per ajudar i fer les anàlisis que fessin falta. Ha estat clarament un treball en equip.

Els agraïments a la Judith són molt especials, perquè ha estat una magnífica i impecable directora de tesi, ha estat sincera, respectuosa, comprensiva, ha confiat molt amb mi, i sempre ha estat quan l'he necessitada. En definitiva, m'ha donat la força necessària per seguir treballant, acabar aquest projecte comú, i continuar fent recerca i que la tesi no sigui un "bolet" aïllat en el meu currículum.

RESUMEN

Introducción: Hay poca información sobre la primera hospitalización por exacerbación de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), a pesar de ser un evento importante en la historia natural de esta enfermedad. El objetivo de esta tesis fue estudiar el perfil clínico de los pacientes hospitalizados por primera vez por una exacerbación de la EPOC, con especial atención a la comorbilidad psicológica y su relación con la calidad relacionada con la salud de la vida (CVRS), y también investigar el grado y las características del infradiagnóstico de la EPOC, en este momento.

Métodos: El estudio incluyó una amplia muestra de pacientes hospitalizados por primera vez por exacerbación de la EPOC (2004-2006). Un total de 342 pacientes fueron ampliamente caracterizados con variables sociodemográficas, clínicas y funcionales. Se evaluó la asociación entre ansiedad, depresión o ambos, y la CVRS, después de ajustar por posibles factores de confusión y se identificaron factores modificadores del efecto de esta asociación. Se investigaron las características y el pronóstico (rehospitalizaciones y mortalidad) de los pacientes con EPOC no diagnosticada.

Resultados: (1) los pacientes con EPOC tenían un amplio espectro de gravedad, con una proporción importante de pacientes con EPOC leve a moderada, y de fumadores activos; más de un tercio de pacientes tenían EPOC no diagnosticada; (2) los pacientes con EPOC no diagnosticada tenían una enfermedad menos grave y menor riesgo de rehospitalización en comparación con los pacientes con EPOC conocida; (3) este estudio mostró una asociación significativa entre ansiedad, depresión, o ambas y deterioro de la CVRS; los factores clínicamente relevantes que afectaron a la magnitud de esta asociación fueron la situación laboral, la gravedad de la EPOC, y la presencia de comorbilidades.

Conclusiones: La presente tesis es el primer estudio que describe las características de una muestra amplia y representativa de pacientes hospitalizados por primera vez por exacerbación de la EPOC; la tesis enfatiza que esta primera hospitalización abre una ventana de oportunidad para el diagnóstico de la EPOC y el inicio de un tratamiento adecuado.

Palabras clave: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, infradiagnóstico, ansiedad, depresión, calidad de vida relacionada con la salud.

ABSTRACT

Introduction: There is little information about the first hospitalisation for an exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), although it is an important event in the natural history of this disease. The aim of this thesis was to study the clinical profile of patients hospitalised for the first time for an exacerbation of COPD, with special attention to the psychological comorbidity and their relationship to health related quality of life (HRQoL), and also to investigate the extent and characteristics of underdiagnosis of COPD, at this time.

Methods: The study included a large sample of patients hospitalised for the first time for an exacerbation of COPD (2004-2006). A total of 342 patients were extensively characterised using sociodemographic, clinical and functional variables. We evaluated the association between anxiety, depression or both, and HRQoL, after adjusting for potential confounders and identified effect modifiers of this association. We also investigated the characteristics and prognosis (re-hospitalisations and mortality) of patients with undiagnosed COPD.

Results: (1) COPD patients had a wide range of severity, with a large proportion of patients with mild-to-moderate COPD, and current smokers; more than one third of patients had undiagnosed COPD; (2) undiagnosed COPD patients had less severe disease and lower risk of re-hospitalisation when compared with patients with known COPD; (3) this study showed a significant association between anxiety, depression, or both conditions and impaired HRQoL; clinically relevant factors modifying the magnitude of this association included work status, COPD severity, and the presence of comorbidities.

Conclusions: The present thesis is the first study that describes the characteristics of a large and representative sample of patients hospitalised for the first time for an exacerbation of COPD. The thesis emphasizes that this first hospitalisation opens a window of opportunity for the COPD diagnosis and the initiation of appropriate therapy.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, underdiagnosis, anxiety, depression, health related quality of life.

PRÓLOGO

Esta tesis doctoral consiste en una compilación de artículos científicos según los procedimientos del programa de doctorado en Biomedicina del Departament de Ciències Experimentals i de la Salut. La tesis incluye resumen, introducción general, justificación, objetivos, resultados (3 artículos científicos originales), discusión general, conclusiones finales y futuras líneas de investigación.

Los tres artículos que integran la tesis, han sido realizados en el marco del estudio Caracterización Fenotípica y Evolución de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (PAC-EPOC), un estudio multicéntrico español, que pretendía mejorar la comprensión de la heterogeneidad fenotípica de esta enfermedad y el grado en que dicha heterogeneidad se relaciona con su evolución.

Además, durante el período predoctoral, la doctoranda ha participado en otros subproyectos del estudio PAC-EPOC, que han dado lugar a diversas publicaciones, de las cuales la doctoranda es coautora, y que se adjuntan, al final de la tesis, en la sección de Anexos.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)

1.1.1 Definición de EPOC

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es una enfermedad prevenible y tratable, que se caracteriza por una limitación al flujo aéreo, no totalmente reversible y generalmente progresiva, que se asocia con una respuesta inflamatoria anormal del pulmón producida por partículas nocivas o gases, principalmente el humo de tabaco, y que además de los efectos pulmonares tiene consecuencias sistémicas significativas [1-3].

1.1.2 Carga de la EPOC

La EPOC es un importante problema de salud pública, por su elevada prevalencia, morbimortalidad e impacto socioeconómico.

1.1.2.1 Prevalencia de la EPOC

Las cifras de prevalencia publicadas varían en los diferentes estudios en función de los criterios espirométricos utilizados para definir la EPOC y el tipo de población estudiada. En el año 2002, el estudio BOLD (Burden of Obstructive Lung Disease), utilizando espirometría post-broncodilatadora como criterio diagnóstico, observó una variabilidad significativa entre varios países a nivel mundial (del 6 al 20% aproximadamente) [4]. Un metaanálisis de 62 estudios publicados entre 1990-2004, estimó una prevalencia mundial del 9-10% [5].

En España, el estudio IBERPOC midió la prevalencia de la EPOC entre los años 1996 y 1997, en siete zonas geográficas distintas muestreando individuos de 40 a 69 años reclutados aleatoriamente a partir del censo. La prevalencia de EPOC, definida según los criterios antiguos de la European Respiratory Society (cociente entre el volumen espiratorio forzado en el primer segundo/ capacidad vital forzada (FEV_1/FVC) post-broncodilatador $<88\%$ del valor de referencia en hombres y $<89\%$ en mujeres), fue del 9,1% con grandes diferencias según género (14,3% en hombres y 3,9% en mujeres) y área geográfica (18% en Manlleu y 4,9% en Cáceres) [6]. En un estudio más reciente en población general española de entre 40 y 80 años, el estudio EPI-SCAN (Epidemiologic Study of COPD in Spain), la prevalencia de la EPOC, según los criterios de la GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) (FEV_1/FVC post-broncodilatador $<0,70$) [2] fue del 10,2% (15,1% en hombres y 5,6% en mujeres) y la distribución por gravedad del 56,4%

de EPOC leve, 38,3% EPOC moderada, 4,6% EPOC grave y 0,5% EPOC muy grave [7, 8]. El estudio PLATINO, publicó en el año 2005, con la misma metodología que el estudio previo, una prevalencia de la EPOC en 5 ciudades de Latinoamérica del 14,3% (18,9% en hombres y 11,3% en mujeres) [9, 10].

1.1.2.2 Morbimortalidad e impacto socioeconómico de la EPOC

La EPOC fue la quinta causa de muerte en el año 2002 y se prevé que será la cuarta causa de muerte y la séptima en morbilidad, medida como años de vida ajustados por discapacidad (AVAD), en el año 2030 [11-13].

El estudio Confronting COPD International Survey [14-21], realizado en U.S.A, Canadá y seis países europeos (Francia, Italia, Alemania, Holanda, España y Reino Unido), detectó una utilización considerable de recursos por parte de individuos que referían un diagnóstico de EPOC, enfisema o bronquitis crónica en todos los países estudiados. El 12,8% habían requerido como mínimo una hospitalización y el 13,8% visitas urgentes por EPOC, en el último año. En España, estas cifras fueron más altas, del 20% y 21%, respectivamente [21]. Un porcentaje elevado de los individuos encuestados presentaba limitación para realizar las actividades de la vida diaria y hasta un 45% había perdido horas de trabajo en el último año [14].

Se han llevado a cabo numerosos estudios sobre costes de la EPOC en varios países, y todos ellos concluyen que esta enfermedad supone una proporción significativa de los costes sanitarios de cada país, tanto directos (relacionados con el diagnóstico, hospitalizaciones y tratamiento farmacológico) como indirectos (pensiones, pérdida de productividad y muerte prematura) [22]. Las hospitalizaciones suponen un 40-57% de los costes directos de los pacientes con EPOC [22-24]. Los determinantes de un mayor consumo de recursos sanitarios en los diferentes estudios son mayor edad, más comorbilidades [25], y mayor gravedad de la EPOC [23, 26, 27].

1.1.3 Diagnóstico y evaluación clínica de la EPOC

La EPOC se debería sospechar en todo individuo que presente disnea, tos crónica o expectoración, y antecedente de exposición a factores de riesgo de la enfermedad, básicamente al tabaco [1-3].

Para el diagnóstico de la EPOC es imprescindible la demostración de limitación al flujo aéreo mediante espirometría forzada, que se define por un FEV_1/FVC post-broncodilatador $<0,7$. El valor del FEV_1 es el parámetro que se utiliza para clasificar la gravedad y evaluar

la progresión de la EPOC. Los criterios diagnósticos y la clasificación de la gravedad según la European Respiratory Society (ERS)/American Thoracic Society (ATS) y GOLD se detallan en la tabla 1.

En los últimos años, se han incorporado a la evaluación clínica del paciente con EPOC, variables que analizan otras dimensiones de esta enfermedad, más allá de la limitación al flujo aéreo, y relativamente fáciles de medir, como el grado de disnea [28], la capacidad de ejercicio [29], y el índice de masa corporal (IMC) [30, 31]; se ha demostrado que cada una de estas variables influyen, de forma independiente del FEV₁, en la evolución y pronóstico de los pacientes con EPOC. Los índices multidimensionales desarrollados al integrar estas variables predicen mejor la mortalidad que el FEV₁ solo. El índice BODE, descrito en el año 2004 por Celli et al., ha sido el primero en validar su poder predictivo de mortalidad [32]. Este índice incluye además del FEV₁, el grado de disnea (medida con la escala modificada del Medical Research Council (mMRC)), la capacidad de ejercicio (distancia caminada en la prueba de marcha de 6 minutos) y el IMC; asigna a cada paciente una puntuación entre 0 y 10, de manera que mayores puntuaciones comportan un peor pronóstico. La guía GOLD 2011 incorporó la recomendación de realizar una valoración multidimensional que incluyera, además del grado de limitación al flujo aéreo, la frecuencia de exacerbaciones y los síntomas (disnea o puntuación del cuestionario CAT (COPD Assessment Test)) [2].

Tabla 1. Criterios diagnósticos y clasificación de la gravedad de la EPOC según la limitación al flujo aéreo.

	ERS/ATS [1]	GOLD [2]
Definición	FEV ₁ /FVC post-broncodilatador ≤0,70	FEV ₁ /FVC post-broncodilatador <0,70
Gravedad (FEV₁ % ref.)	Leve: ≥80% Moderada: 50-80% Grave: 30-50% Muy grave: <30%	GOLD 1 (leve): ≥80% GOLD 2 (moderada): 79-50% GOLD 3 (grave): 49-30% GOLD 4 (muy grave): <30%

1.1.4 Historia natural de la EPOC

La historia natural de la EPOC hace referencia sobre todo al deterioro de la función pulmonar, relacionado con el hábito tabáquico, principal factor de riesgo de esta enfermedad, y expresado como pérdida anual del FEV₁. Estudios recientes de grandes cohortes longitudinales y ensayos clínicos aportan información relevante sobre la evolución de la función pulmonar en individuos fumadores [33-35].

El estudio de la cohorte del Framingham Heart Study Offspring ha demostrado el incremento de la tasa de declinar del FEV₁ en fumadores, tanto en mujeres como en hombres, el efecto beneficioso en el declinar de la función pulmonar tras el abandono del tabaco, que es mayor cuanto más precoz es el abandono del hábito tabáquico y la presencia de fumadores susceptibles, como aquellos que tienen síntomas, que tienen un declinar más rápido de la función pulmonar [33]. Además, otros estudios han observado que la pérdida anual del FEV₁ es más rápida en estadios menos avanzados de la enfermedad, con un enlentecimiento en estadios muy graves [34, 35].

1.2 Exacerbaciones de la EPOC

Las exacerbaciones son eventos agudos que se caracterizan por un cambio en los síntomas basales del paciente (disnea, tos, expectoración), más allá de la variabilidad diaria y que comporta un cambio en el tratamiento [1, 2, 36].

Las exacerbaciones, especialmente su frecuencia y gravedad, influyen en la evolución y el pronóstico de los pacientes con EPOC. En este sentido, los pacientes que presentan exacerbaciones frecuentes presentan un mayor deterioro de la calidad de vida [37-39] y de la función pulmonar [40]. Soler-Cataluña et al., en un estudio observacional demostraron que la frecuencia y gravedad de las exacerbaciones también aumentan el riesgo de muerte, con independencia de otras variables pronósticas, de manera que las exacerbaciones que precisaron ingreso tenían más mortalidad que las atendidas en el servicio de urgencias sin ingreso [41]. Además, como ya hemos comentado anteriormente, las exacerbaciones, sobre todo las que se asocian a hospitalización, son la principal causa de utilización de recursos en esta enfermedad [22-24]. Por tanto, la prevención de las exacerbaciones es un objetivo prioritario para el manejo de esta enfermedad, como queda reflejado en las actuales guías sobre la EPOC [1-3].

Tanto variables de tipo sociodemográfico, como relacionadas con los síntomas, la gravedad de la EPOC y las comorbilidades se asocian a un riesgo incrementado de exacerbación y/o de hospitalización; además varios estudios han identificado algunos factores de

riesgo de exacerbación potencialmente modificables, relacionados con el tratamiento y el estilo de vida [42, 43]. Aunque los pacientes con EPOC más grave sufren un mayor número de exacerbaciones y más graves, las exacerbaciones pueden ocurrir en cualquier estadio de la enfermedad [44]. En el estudio ECLIPSE (Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints), un estudio prospectivo observacional en 2138 pacientes con EPOC moderada-muy grave que fueron seguidos durante 3 años, hasta un 22% de pacientes en estadio GOLD 2 tenían dos o más exacerbaciones en el primer año de seguimiento, y un 29% del estadio GOLD 4 no tenían exacerbaciones graves. Este estudio puso de manifiesto que hay pacientes más susceptibles de padecer exacerbaciones, independientemente de la gravedad de la EPOC y que el mejor predictor de futuras exacerbaciones es la historia de exacerbaciones previas [45].

1.3 Primera hospitalización por exacerbación de la EPOC

La información publicada sobre la primera hospitalización por exacerbación de la EPOC es escasa. Los trabajos previos, centrados en estudiar mortalidad y utilización de recursos sanitarios tras la primera hospitalización por EPOC, con datos obtenidos de registros hospitalarios y de mortalidad finlandeses, alertaban de una alta mortalidad tras la primera hospitalización [46-48]. En el estudio más reciente, casi una cuarta parte de los pacientes con EPOC fallecía en el año posterior a la primera hospitalización [48].

Estudios clínicos han aportado información de forma marginal sobre los pacientes en su primera hospitalización por EPOC. En nuestro medio, el estudio EFRAM (Estudio de los Factores de Riesgo de Agudización de la EPOC), en 353 pacientes hospitalizados por una exacerbación de EPOC, no detectó diferencias entre los pacientes que habían tenido hospitalizaciones previas por exacerbación, y los que no, en factores de riesgo de exacerbación potencialmente modificables como los relacionados con el hábito tabáquico, vacunaciones, técnica inhalatoria, oxigenoterapia domiciliaria, actividad física, rehabilitación y exposición laboral [42]. Otro estudio sobre factores de riesgo de mortalidad, detectó que el 24% de los 205 pacientes hospitalizados por exacerbación de EPOC no tenían hospitalizaciones previas por EPOC, y su mortalidad a los 3 años fue del 27%, menor que la de los pacientes con hospitalizaciones previas [49].

La importancia de las exacerbaciones como momento para detectar la EPOC y plantear estrategias de manejo de los pacientes con EPOC fue enfatizada en dos estudios. Zoia et al., estudiaron 118 pacientes atendidos en el servicio de urgencias de un hospital universitario italiano por exacerbación de EPOC sin hospitalizaciones previas por este motivo (63% de los cuales precisaron ingreso hospitalario), y observaron que un alto porcentaje de pacientes con EPOC de moderada a muy grave, no habían sido diagnosticados

previamente ni recibían tratamiento respiratorio [50]. Un pequeño estudio en Reino Unido concluyó que la implementación de las guías de la British Thoracic Society (BTS) desde la primera admisión hospitalaria, en un grupo de pacientes con EPOC, mejoraba las puntuaciones de los cuestionarios de calidad de vida específicos [51].

1.4 Infradiagnóstico de la EPOC

1.4.1 Prevalencia de EPOC no diagnosticada

Numerosos estudios en población general [8, 9, 52-55] (figura 1) y en atención primaria han detectado un alto porcentaje de individuos con EPOC no diagnosticada [56-58]. En cambio, el grado de infradiagnóstico de la EPOC en pacientes con exacerbación es poco conocido.

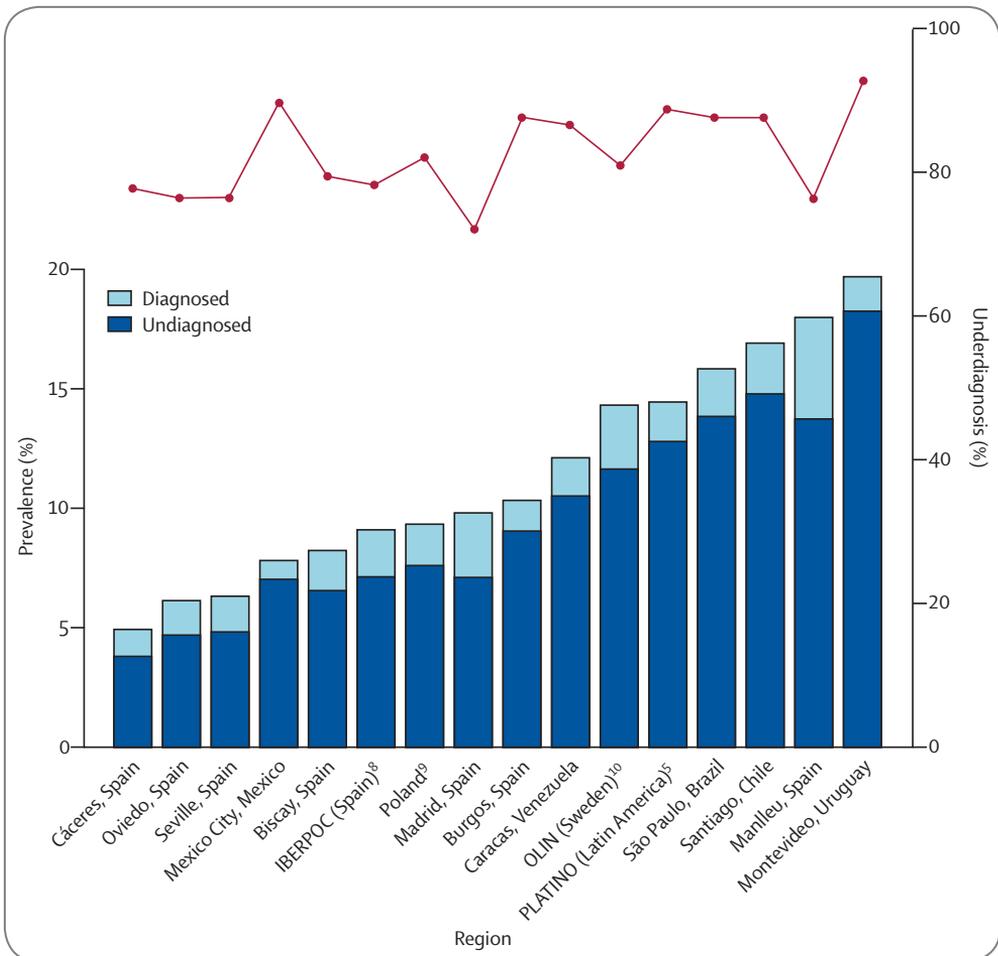
El elevado infradiagnóstico de la EPOC en población general quedó reflejado en el estudio NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), ya que durante el año 2000, de los 24 millones que tenían alteración de la función pulmonar, sólo 10 millones de estadounidenses autoreportaban diagnóstico de EPOC [52]. En una muestra nacional de USA (estudio NHANES III), Coultas et al., observaron que la presencia de limitación al flujo aéreo no diagnosticada no sólo era frecuente sino que tenía impacto funcional y en el estado de salud [53]. En nuestro medio, al comparar los datos del estudio EPI-SCAN, con los de IBERPOC, éste último publicado diez años antes, se encontró que el infradiagnóstico de la EPOC en España se había reducido sólo levemente y de forma no significativa del 78% al 73%, mientras que sí se observó una gran reducción del infratratamiento, del 81% al 54%, sobre todo en EPOC grave [8]; además la distribución del infradiagnóstico mostró variabilidad según el área geográfica [59]. En Latinoamérica, el infradiagnóstico de la EPOC superó el 88%, según datos del estudio PLATINO [9, 10]. El estudio de Jordan et al., con datos de la Health Survey for England, detectó que el 86.5% de individuos con EPOC clínicamente significativa, es decir, con al menos un síntoma respiratorio, no estaban diagnosticados [54].

En el ámbito de atención primaria, estudios realizados en diferentes países, destacan un alto porcentaje de EPOC no diagnosticada en adultos con factores de riesgo de EPOC atendidos en centros de atención primaria. De los individuos con edad igual o superior a 40 años, que acudieron a un centro de atención primaria en Polonia, el 9% de individuos tenían EPOC y de estos sólo el 19% habían sido diagnosticados previamente [56]. En un estudio griego multicéntrico [57], el 18% de individuos con edad superior a 30 años, fueron diagnosticados de EPOC, y de estos el 69% fueron nuevos diagnósticos. En un estudio canadiense, en individuos de edad igual o superior a 40 años y con historia de tabaquismo, que acudieron a 3 centros de atención primaria, el 21% fueron diagnosticados de

EPOC y un 67% de ellos no tenían conocimiento de la enfermedad respiratoria [58]. En otro estudio con un pequeño número de pacientes que acudieron a urgencias de atención primaria por infección respiratoria, un 27% no tenían diagnóstico previo de EPOC [60].

El estudio de Zoia et al., mencionado anteriormente, es el único que informa sobre infradiagnóstico en pacientes atendidos en el hospital por exacerbación de EPOC y destaca que hasta un tercio de los pacientes, tenían EPOC no diagnosticada [50].

Figura 1. Prevalencia de EPOC e infradiagnóstico relativo en una selección de estudios de base poblacional. Adaptado de Soriano et al. [55].



1.4.2 Causas del infradiagnóstico de la EPOC

Los trabajos publicados respecto al infradiagnóstico apuntan tanto a factores relacionados con el paciente como a algunos relacionados con los profesionales de la salud o el sistema sanitario.

El primer factor que contribuye al infradiagnóstico de la EPOC hace referencia a la percepción de los síntomas respiratorios. La minimización de los síntomas por parte del paciente, que los atribuye al tabaco, al envejecimiento, o a otras comorbilidades, comporta que éste no consulte con el médico. En una encuesta telefónica en población general española realizada en el año 2002, el 33% de individuos con edad igual o superior a 55 años, con historia de tabaquismo y con síntomas respiratorios, no habían consultado nunca con un médico [61]. En otros casos, como lo demostró el estudio Confronting COPD International Survey, parece existir una disparidad entre la gravedad que percibe el paciente y su grado de disnea [14]. Además, el grado de disnea puede variar ampliamente entre pacientes de un mismo estadio de gravedad, como destacó el estudio ECLIPSE, en el que incluso pacientes con limitación al flujo aéreo grave no referían disnea [62].

El segundo factor se refiere a la infrutilización de la espirometría demostrada en varios estudios, como el mencionado anteriormente, en el que sólo a un 45% de individuos con síntomas respiratorios se les había practicado una espirometría diagnóstica [61]. Un estudio posterior con datos de pacientes atendidos en atención primaria durante 2004-2005, mostró resultados similares [63].

Finalmente, y relacionado con los dos factores mencionados anteriormente, la falta conocimiento de la EPOC y de sus síntomas, que parece haber disminuido, como lo demuestra una encuesta nacional del 2011 [61, 64], es uno de los aspectos a mejorar para disminuir el grado de infradiagnóstico.

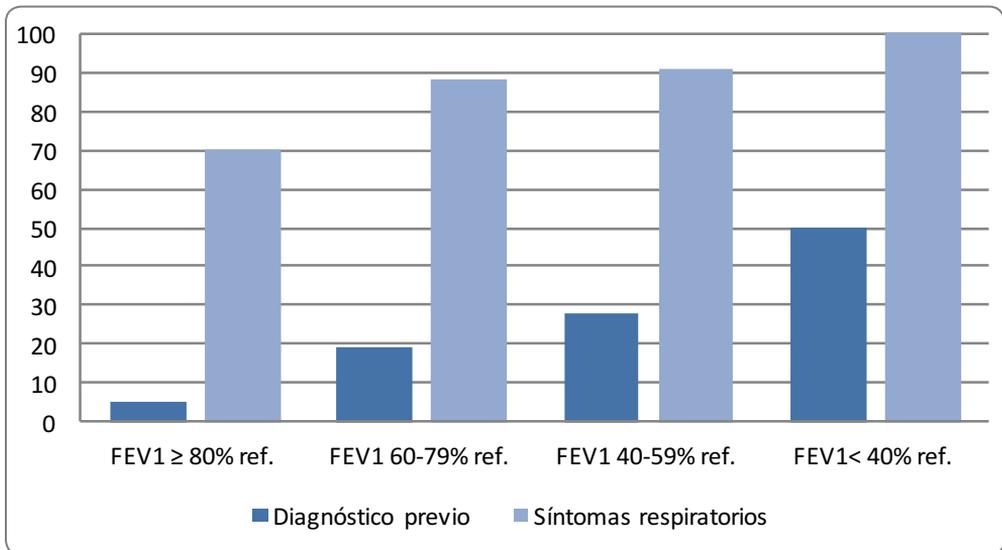
1.4.3. Características de los pacientes con EPOC no diagnosticada

De los estudios de base poblacional se deduce que hay un mayor grado de infradiagnóstico en pacientes con menor gravedad de la EPOC y en individuos que no tienen síntomas, pero también que hay un porcentaje no depreciable de individuos con EPOC grave y síntomas que aún no están diagnosticados [54, 65]. El estudio OLIN (Obstructive Lung Disease in Northern Sweden) estudió específicamente la relación entre infradiagnóstico y gravedad de la EPOC, y concluyó que la relación era claramente inversa, aunque como comentábamos anteriormente también señaló que sólo el 50% de los pacientes con FEV₁ <40% ref., la mayoría sintomáticos, referían un diagnóstico previo de enfisema, bronquitis

crónica o EPOC [65]. La distribución del infradiagnóstico por gravedad de la EPOC en este estudio se muestra en la figura 2. En el estudio de Jordan et al., el infradiagnóstico se asoció a estadios iniciales de la EPOC pero hasta el 25% de casos no diagnosticados tenían EPOC grave y hasta un 38,5% tenían disnea grado 3 [54]. El estudio EPI-SCAN mostró resultados similares en población española, con respecto a la gravedad de los pacientes y además, en una publicación posterior destacó un predominio del infradiagnóstico en mujeres [7, 66].

En atención primaria, el infradiagnóstico se relaciona con EPOC leve-moderada [56, 57], no tener o tener pocos síntomas respiratorios [57, 58], y ser más joven [57]. En cambio, en el ámbito hospitalario, el único estudio sobre infradiagnóstico en pacientes atendidos en el hospital por exacerbación de EPOC no mostró diferencias en cuanto a gravedad de la EPOC entre diagnosticados y no diagnosticados previamente [50].

Figura 2. Porcentaje de pacientes con diagnóstico previo (bronquitis crónica, enfisema o EPOC) y con síntomas respiratorios del estudio OLIN (Obstructive Lung Disease in Northern Sweden) según gravedad de la EPOC. Adaptado de Lindberg et al. [65]



1.5 La calidad de vida relacionada con la salud

La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) es un parámetro importante en la evaluación del paciente con EPOC porque proporciona información sobre cómo se siente el paciente frente a la enfermedad y como percibe las limitaciones que ella le provoca [67, 68] , y además porque su deterioro se asocia a un incremento del riesgo de mortalidad [69-71] y de exacerbación [38, 72, 73]. Como comentamos previamente, hay una estrecha relación entre la frecuencia de las exacerbaciones y el deterioro de la CVRS. En este sentido, la frecuencia de las exacerbaciones se asocia a mayor deterioro de la calidad de vida tanto a corto como a largo plazo [37-39], y a la inversa, los pacientes con peor calidad de vida, tienen mayor probabilidad de hospitalización y de exacerbación [37, 72, 73]. Por todo ello, la mejoría de la CVRS es un objetivo importante en el manejo de los pacientes con EPOC [2].

Se han identificado múltiples variables que pueden influenciar la CVRS en los pacientes con EPOC, desde variables sociodemográficas a fisiológicas, y relacionadas con comorbilidades y síntomas [74-82]. La CVRS se correlaciona de forma débil o moderada con el grado de limitación al flujo aéreo y más consistentemente con la disnea y la capacidad de ejercicio [77, 81], puede variar dentro de un mismo estadio de gravedad [74] y se ha demostrado que puede haber afectación de la CVRS en pacientes con EPOC leve [7].

Para medir la CVRS disponemos de dos tipos de cuestionarios: los genéricos y los específicos. Los cuestionarios genéricos permiten la comparación de diferentes grupos de pacientes con enfermedades distintas, y además proporcionan información sobre el “estado de salud” de las poblaciones. Los más utilizados son el *Sickness Impact Profile*, *Nottingham Health Profile* y el *SF-36*. Los cuestionarios específicos permiten evaluar el impacto de una determinada enfermedad en el individuo concreto así como estudiar la evolución de una enfermedad y sus modificaciones con el tratamiento. Los cuestionarios específicos más utilizados para la EPOC son el *Chronic Respiratory Disease Questionnaire* (CRQ) y el *St. George’s Respiratory Questionnaire* (SGRQ) [68, 83]. Más recientemente, se han desarrollado cuestionarios simples y cortos para evaluar la calidad de vida en los pacientes de EPOC, como el *Clinical COPD Questionnaire* (CCQ) y el CAT, mencionado anteriormente [84, 85].

El SGRQ es un cuestionario autoadministrado, del que existe una versión en castellano adecuadamente validada [86, 87]. Está compuesto por 50 ítems repartidos en tres dimensiones: “Síntomas” (8 ítems), que incluye frecuencia y gravedad de diferentes síntomas respiratorios, “Actividad” (16 ítems) sobre las limitaciones producidas por la

disnea, e “Impacto” (26 ítems), que aporta información sobre problemas relacionados con funcionamiento social y psicológico producidos por la enfermedad respiratoria. Los ítems del cuestionario tienen asignados pesos que proporcionan una estimación del malestar asociado con el síntoma o estado descrito. Las puntuaciones de las dimensiones y la puntuación total se obtienen aplicando dichos pesos. En este cuestionario se ha definido una diferencia de 4 puntos como la mínima clínicamente relevante [88]. La puntuación, para cada una de las dimensiones y la puntuación total, oscila entre 0 y 100. En este cuestionario las puntuaciones más altas indican peor calidad de vida.

1.6 Comorbilidad psicológica en la EPOC. Ansiedad y depresión

En los últimos años, ha crecido el interés por estudiar la comorbilidad psicológica en los pacientes con EPOC. De estas investigaciones se desprenden varias observaciones: la ansiedad y la depresión tienen una prevalencia alta en el paciente con EPOC, impactan negativamente en su calidad de vida y evolución, y con frecuencia, no están diagnosticadas [89-91].

1.6.1 Prevalencia de ansiedad y depresión en la EPOC

En los diferentes estudios publicados, se observa una gran variabilidad en la prevalencia de ansiedad y depresión en pacientes con EPOC, que es debida a la heterogeneidad de la población estudiada, y de los instrumentos utilizados para su detección [89]. En la mayoría de estudios, la evaluación de la comorbilidad psicológica en los pacientes con EPOC se basa en la detección de síntomas de ansiedad y depresión mediante cuestionarios específicos y, con menos frecuencia, en el diagnóstico de una enfermedad mental concreta a través de una entrevista psiquiátrica estructurada y según los criterios diagnósticos del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales de la Asociación Americana de Psiquiatría [92].

La prevalencia de depresión en pacientes con EPOC es superior a controles sin EPOC [93-95] y a otras enfermedades crónicas como la diabetes mellitus, artritis, hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, ictus, insuficiencia cardíaca y cáncer [96]. En pacientes con EPOC estable oscila entre un 10-42%, y en pacientes portadores de oxigenoterapia domiciliar es de hasta un 57% [89, 97]; en el ámbito de atención primaria entre un 20-27% tienen síntomas depresivos [98-100]. Después de una hospitalización por exacerbación de EPOC la prevalencia de depresión oscila entre el 9% [101] y 44% [102] y es de hasta un 58% en pacientes hospitalizados por exacerbación de la EPOC [103, 104]. El riesgo de depresión en pacientes con EPOC fue estimado por Schneider et al., en un estudio caso-control prospectivo con 35.722 pacientes con EPOC y 35.722 individuos sin EPOC,

con información procedente de la UK-based General Practice Research Database. Se observó una tasa de incidencia de diagnósticos nuevos de depresión después de un primer diagnóstico de EPOC de 16.2/1000 personas-año en el grupo con EPOC y sólo de 9.4/1000 personas-año en el grupo sin EPOC [95].

La prevalencia de ansiedad oscila entre 10-55% en pacientes con EPOC estable [89]. Hay poca información publicada sobre una prevalencia de ansiedad después de una hospitalización por exacerbación de EPOC. La prevalencia de síntomas de ansiedad en el estudio multicéntrico en los Países Nórdicos fue del 19% [101]; en cambio, la prevalencia en una cohorte asiática fue mucho menor [102]. El riesgo de ansiedad también está incrementado en el paciente con EPOC respecto a controles, tal como demostraron Eisner et al., en una gran cohorte y tras ajustar por variables sociodemográficas y tabaquismo (OR 1.85; 95% CI 1.072-3.18; $p=0.027$) [105].

La relación entre comorbilidad psicológica y EPOC es compleja, probablemente bidireccional y los mecanismos son poco conocidos. Se postula que factores como la limitación funcional, el aislamiento social o el conocimiento de tener una enfermedad crónica y progresiva, pueden conducir a trastornos psicológicos. También se especula sobre el papel del tabaco, la inflamación sistémica, y la hipoxia [90].

Varios estudios han relacionado ansiedad y/o depresión con variables sociodemográficas, clínicas y de estilo de vida (tabla 2). Uno de los aspectos en los que se ha prestado más atención es la influencia de la gravedad de la EPOC en el riesgo de comorbilidad psicológica. Con respecto a la depresión, mientras que algunos estudios han demostrado que el riesgo de depresión aumenta con la gravedad de la EPOC [94, 95, 100], otros no han detectado diferencias según el grado de limitación al flujo aéreo [98, 101, 106]. Hay menos información sobre la relación de la ansiedad con la gravedad de la EPOC. En el estudio de Eisner et al., no se observó un incremento del riesgo de ansiedad con una mayor limitación al flujo aéreo pero sí se relacionó con peores puntuaciones en índice BODE [105].

Tabla 2. Variables sociodemográficas, clínicas y de estilo de vida asociadas a ansiedad y/o depresión en pacientes con EPOC. Adaptado de Maurer et al. [89].

Género femenino [96, 98, 101, 104, 106, 107]

Menor edad [96, 99]

Vivir solo o no estar casado [96, 100]

Tabaquismo [96, 101]

Síntomas respiratorios [96, 98, 99, 100, 106]

Gravedad de la EPOC [94, 95, 100]

Oxigenoterapia domiciliaria [97]

Índice de masa corporal [98]

Comorbilidad [96]

1.6.2 Impacto de la ansiedad y depresión en la EPOC

Existe suficiente evidencia en la literatura de que la comorbilidad psicológica tiene una influencia negativa en la evolución y pronóstico de los pacientes con EPOC. En estudios prospectivos, la presencia de síntomas depresivos se ha asociado de forma independiente a un mayor riesgo de exacerbaciones y hospitalizaciones por EPOC [108], a un aumento en la frecuencia de exacerbaciones [109], y de la estancia hospitalaria [102, 108] y también a un mayor riesgo de mortalidad [70, 102, 110, 111].

El impacto de la ansiedad ha sido menos estudiado. En el estudio de Gudmundsson et al., tener síntomas de ansiedad incrementó el riesgo de rehospitalización a los 12 meses, en los pacientes que tenían puntuaciones del SGRQ total superiores a 60 unidades [73]. En cambio, Xu et al., observaron que los síntomas de ansiedad se asociaron a una mayor duración de la exacerbación, pero no a un mayor riesgo de exacerbaciones ni de hospitalizaciones [108]. Fan et al., no detectaron un incremento de mortalidad en pacientes con síntomas de ansiedad [110].

1.6.3 Instrumentos de diagnóstico de ansiedad y depresión en pacientes con EPOC

La mayoría de trabajos que investigan la comorbilidad psicológica de la EPOC, utilizan cuestionarios para detectar la presencia de síntomas de ansiedad y depresión, como sustitutos del diagnóstico psiquiátrico de la enfermedad mental concreta. Respecto a estos cuestionarios hay que hacer varias consideraciones a tener en cuenta para interpretar la información publicada sobre prevalencia e impacto de estas comorbilidades.

En primer lugar, estos cuestionarios se consideran instrumentos de cribado más que de diagnóstico de una enfermedad mental específica, que lo debería realizar un profesional de salud mental, a través de una entrevista clínica estructurada y siguiendo los criterios del DSM. En segundo lugar, el potencial solapamiento entre algunos ítems para medir síntomas de ansiedad y depresión con aquellos que miden síntomas de la propia EPOC, puede llevar a la sobrestimación de ansiedad y depresión en el paciente con EPOC.

El cuestionario más utilizado es el Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), está validado en el paciente con EPOC y tiene un buen valor predictivo positivo [112, 113]. Es un cuestionario autoadministrado de 14 ítems, integrado por dos subescalas de 7 ítems, una de ansiedad (ítems impares) y otra de depresión (ítems pares). Los ítems de la subescala de ansiedad están seleccionados a partir del análisis y revisión de la escala de ansiedad de Hamilton, evitando la inclusión de síntomas físicos que puedan ser confundidos por parte del paciente con la sintomatología propia de su enfermedad física. Los ítems de

la subescala de depresión se centran en el área de la anhedonia (pérdida de placer), evitando cuestiones sobre la pérdida de energía. Cada subescala es puntuable de 0 a 21 puntos. La intensidad o frecuencia del síntoma se evalúa en una escala de Likert de 4 puntos (rango 0–3), donde 0 indica ausencia del síntoma y 3 alta frecuencia del síntoma. La puntuación corresponde al sumatorio de los ítems respectivos.

1.6.4 Relación entre comorbilidad psicológica y calidad de vida relacionada con la salud

Varios estudios han demostrado una asociación independiente entre comorbilidad psicológica, en concreto presencia de síntomas de ansiedad y/o depresión, y deterioro de la CVRS, ésta última medida tanto con cuestionarios específicos como genéricos. La mayoría de estos estudios son transversales, y en pacientes ambulatorios [76, 99, 105, 114-118]. La influencia de factores psicológicos en la CVRS de los pacientes con EPOC ha sido evaluada también en pacientes que han sufrido hospitalización [101-103]. Este aspecto ha sido analizado de forma prospectiva, y se ha concluido que la ansiedad y/o depresión predicen futura CVRS [119]. Oga et al., demostraron que cambios a 5 años en estado psicológico no se correlacionaron de forma significativa con cambios en el FEV₁, pero si se correlacionaron moderadamente con cambios en estado de salud.

En cambio, se ha prestado poca atención a potenciales factores modificadores de la relación entre comorbilidad psicológica y CVRS. En el único estudio publicado, Hajiro et al., analizaron las variables que pueden influenciar la calidad de vida según diferentes estadios de gravedad de la EPOC en un modelo multivariado, en el que incluyeron variables psicológicas, en concreto síntomas de ansiedad y depresión medidos con el cuestionario HAD. Se observó que la ansiedad influye en la calidad de vida de pacientes con enfermedad moderada-grave (FEV₁ <60% ref.). Este estudio tenía dos limitaciones importantes: que sólo incluyó hombres y un pequeño número de pacientes con EPOC leve [76].

2. JUSTIFICACIÓN

A pesar de la abundante investigación sobre las exacerbaciones de EPOC, el interés en estudiar la primera hospitalización por exacerbación de la EPOC, evento importante en la historia natural de esta enfermedad, ha sido muy limitado.

El estudio del perfil clínico del paciente con EPOC en esta primera hospitalización puede suponer una contribución importante en la investigación de esta enfermedad. Conocer en qué fase de la enfermedad se encuentra el paciente y el grado de infradiagnóstico, así como profundizar en aspectos clínicamente relevantes, como factores psicológicos y calidad de vida, debería permitir optimizar y/o plantear nuevas estrategias de diagnóstico y manejo de la EPOC, para mejorar el pronóstico de estos pacientes.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo general

Conocer el perfil clínico del paciente con EPOC, con especial atención a la comorbilidad psicológica y su relación con la CVRS, y asimismo el grado y características del infradiagnóstico de la EPOC, en la primera hospitalización por exacerbación de EPOC.

3.2 Objetivos específicos

Objetivo 1:

Describir las características sociodemográficas, estilo de vida, características clínicas y funcionales y comorbilidades de los pacientes hospitalizados por primera vez por exacerbación de la EPOC, tanto en el momento de su primera admisión como en estabilidad clínica.

Artículo 1:

Characteristics of patients admitted for the first time for COPD exacerbation.

Balcells E, Antó JM, Gea J, Gómez FP, Rodríguez E, Marin A, Ferrer A, de Batlle J, Farrero E, Benet M, Orozco-Levi M, Ferrer J, Agustí AG, Gáldiz JB, Belda J, Garcia-Aymerich J, and the PAC-COPD Study Group.
Respir Med. 2009;103:1293-302.

Objetivo 2:

Evaluar la asociación independiente entre síntomas de depresión y ansiedad, y CVRS en pacientes con EPOC.

Identificar los factores modificadores del efecto de dicha relación.

Artículo 2:

Factors affecting the relationship between psychological status and quality of life in COPD patients .

Balcells E, Gea J, Ferrer J, Serra I, Orozco-Levi M, de Batlle J, Rodriguez E, Benet M, Donaire-González D, Antó JM, Garcia-Aymerich J, and the PAC-COPD Study Group.
Health Qual Life Outcomes. 2010;8:108.

Objetivo 3:

Describir las características de los pacientes con EPOC no diagnosticada en el momento de su primera hospitalización por exacerbación de la EPOC.

Describir la evolución de los pacientes con EPOC no diagnosticada, a corto y medio plazo, en cuanto a rehospitalizaciones y mortalidad.

Artículo 3:**Characterisation and prognosis of undiagnosed chronic obstructive pulmonary disease patients at their first hospitalisation**

Balcells E, Gimeno-Santos E, de Batlle J, Ramon MA, Rodríguez E, Benet M, Farrero E, Ferrer A, Guerra S, Ferrer J, Sauleda J, Barberà JA, Agustí A, Rodríguez-Roisin R, Gea J, Antó JM, Garcia-Aymerich J, and the PAC-COPD Study Group.
BMC Pulm Med. 2015;15:4.

4. RESULTADOS

Artículo 1

Characteristics of patients admitted for the first time for COPD exacerbation

Balcells E, Antó JM, Gea J, Gómez FP, Rodríguez E, Marin A, Ferrer A, de Batlle J, Farrero E, Benet M, Orozco-Levi M, Ferrer J, Agustí AG, Gáldiz JB, Belda J, Garcia-Aymerich J, and the PAC-COPD Study Group.

Respir Med. 2009;103:1293-302.

Artículo 2

Factors affecting the relationship between psychological status and quality of life in COPD patients

Balcells E, Gea J, Ferrer J, Serra I, Orozco-Levi M, de Batlle J, Rodriguez E, Benet M, Donaire-González D, Antó JM, Garcia- Aymerich J, and the PAC-COPD Study Group.

Health Qual Life Outcomes. 2010;8:108.

Artículo 3

Characterisation and prognosis of undiagnosed chronic obstructive pulmonary disease patients at their first hospitalisation

Balcells E, Gimeno-Santos E, de Batlle J, Ramon MA, Rodríguez E, Benet M, Farrero E, Ferrer A, Guerra S, Ferrer J, Sauleda J, Barberà JA, Agustí A, Rodriguez-Roisin R, Gea J, Antó JM, Garcia-Aymerich J, and the PAC-COPD Study Group.

BMC Pulm Med. 2015;15:4.

4.1 Artículo 1

Characteristics of patients admitted for the first time for COPD exacerbation

Balcells E, Antó JM, Gea J, Gómez FP, Rodríguez E, Marin A, Ferrer A, de Batlle J, Farrero E, Benet M, Orozco-Levi M, Ferrer J, Agustí AG, Gáldiz JB, Belda J, Garcia-Aymerich J, and the PAC-COPD Study Group.

Respir Med. 2009;103:1293-302

Balcells E, Antó JM, Gea J, Gómez FP, Rodríguez E, Marin A, Ferrer A, de Batlle J, Farrero E, Benet M, Orozco-Levi M, Ferrer J, Agustí AG, Gáldiz JB, Belda J, Garcia-Aymerich J; PAC-COPD Study Group. [Characteristics of patients admitted for the first time for COPD exacerbation](#). *Respir Med*. 2009 Sep;103(9):1293-302. doi: 10.1016/j.rmed.2009.04.001.

4.2 Artículo 2

Factors affecting the relationship between psychological status and quality of life in COPD patients

Balcells E, Gea J, Ferrer J, Serra I, Orozco-Levi M, de Batlle J, Rodriguez E, Benet M, Donaire-González D, Antó JM, Garcia- Aymerich J, and the PAC-COPD Study Group.

Health Qual Life Outcomes. 2010;8:108.

Balcells E, Gea J, Ferrer J, Serra I, Orozco-Levi M, de Batlle J et al. [Factors affecting the relationship between psychological status and quality of life in COPD patients](#). Health and quality of life outcomes. 2010; 8: 108. DOI 10.1186/1477-7525-8-108

4.3 Artículo 3

Characterisation and prognosis of undiagnosed chronic obstructive pulmonary disease patients at their first hospitalisation

Balcells E, Gimeno-Santos E, de Batlle J, Ramon MA, Rodríguez E, Benet M, Farrero E, Ferrer A, Guerra S, Ferrer J, Sauleda J, Barberà JA, Agustí A, Rodríguez-Roisin R, Gea J, Antó JM, Garcia-Aymerich J, and the PAC-COPD Study Group.

BMC Pulm Med. 2015;15:4

Balcells E, Gimeno-Santos E, de Batlle J, Ramon MA, Rodríguez E, Benet M, Farrero E, Ferrer A, Guerra S, Ferrer J, Sauleda J, Barberà JA, Agustí À, Rodríguez-Roisin R, Gea J, Antó JM, Garcia-Aymerich J; PAC-COPD Study Group. [Characterisation and prognosis of undiagnosed chronic obstructive pulmonary disease patients at their first hospitalisation](#). *BMC Pulm Med*. 2015 Jan 17;15:4. doi: 10.1186/1471-2466-15-4.

5. DISCUSIÓN GENERAL

La discusión de esta tesis se contempla como una discusión general, con el objetivo de integrar y complementar las discusiones específicas de cada artículo de la tesis.

5.1 Limitaciones

Aunque las limitaciones de los diferentes estudios que forman parte de la tesis se detallan en cada artículo, en el marco de una discusión general, ciertas limitaciones de esta tesis merecen ser subrayadas.

Una de las principales limitaciones es que los resultados tanto de la caracterización de los pacientes como del infradiagnóstico en la primera hospitalización por exacerbación de la EPOC, pueden no ser aplicables en otros países, con sistemas sanitarios diferentes. Además, algunas características de la cohorte, en concreto en lo referente al pequeño tamaño muestral de algunos subgrupos de pacientes, limitan las conclusiones en mujeres, pacientes con sólo síntomas de depresión y pacientes con EPOC muy grave no diagnosticada.

5.2 Fortalezas

En primer lugar, la presente tesis doctoral constituye el primer estudio de caracterización de los pacientes hospitalizados por primera vez por exacerbación de la EPOC, y se enmarca dentro del estudio Caracterización Fenotípica y Evolución de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (PAC-EPOC), cuyo objetivo principal ha sido describir la variabilidad fenotípica de los pacientes con EPOC en esta primera hospitalización y proponer una clasificación en subtipos (artículo 1). El estudio, de tipo multicéntrico, se ha llevado a cabo en una muestra representativa y amplia de pacientes con EPOC y se han analizado un amplio número de variables, con el objetivo de realizar una evaluación multidimensional de estos pacientes. El análisis descriptivo se ha complementado con un análisis multivariado que ha identificado las variables asociadas a EPOC leve-moderada en la primera hospitalización por exacerbación de la EPOC.

En segundo lugar, la tesis profundiza en la relación entre comorbilidad psicológica (ansiedad y depresión) y CVRS, y específicamente en un aspecto poco estudiado, como es la identificación de potenciales factores que pueden influenciar dicha relación, en una muestra no representada en estudios previos, homogénea en cuanto a hospitalizaciones, y en la que predomina la EPOC leve-moderada (artículo 2).

Finalmente, aporta información novedosa y de aplicabilidad clínica sobre el grado de infradiagnóstico, las características y evolución de los pacientes con EPOC no diagnosticada, en el momento de la primera hospitalización por exacerbación de la EPOC (artículo 3).

5.3 Implicaciones clínicas

Las implicaciones clínicas de la presente tesis doctoral son sobre todo en el campo del infradiagnóstico de la EPOC y de la detección y tratamiento de la comorbilidad psicológica en el paciente con EPOC.

5.3.1 Infradiagnóstico de la EPOC

Nuestro estudio, centrado en la caracterización de los pacientes hospitalizados por primera vez por exacerbación de la EPOC, hace dos contribuciones importantes a la investigación de la EPOC. En primer lugar, alerta del importante retraso en el diagnóstico de esta enfermedad al detectar que más de un tercio de los pacientes tiene EPOC no diagnosticada en la primera hospitalización por EPOC; en segundo lugar, destaca que esta primera hospitalización puede ser un momento clave en la historia natural de esta enfermedad, porque puede ocurrir en pacientes con limitación crónica al flujo aéreo de leve a moderada y sin diagnóstico previo de EPOC.

El importante retraso diagnóstico de la EPOC merece un breve comentario sobre las actuales recomendaciones de diagnóstico precoz de la EPOC. Las diferentes sociedades científicas destacan la importancia de la detección precoz de la EPOC porque permite intervenir en estadios más leves de enfermedad, con el objetivo de mejorar los síntomas respiratorios, la calidad de vida, y prevenir las exacerbaciones; en sus guías recomiendan realizar espirometría a los individuos con factores de riesgo de EPOC (básicamente edad y hábito tabáquico) y síntomas respiratorios [2, 120-122].

Precisamente, algunos aspectos relacionados con los síntomas respiratorios, como que éstos pueden ser inespecíficos, pueden estar ausentes en etapas iniciales de la enfermedad o incluso que los pacientes con EPOC grave pueden presentar pocos síntomas, pueden favorecer el retraso diagnóstico de esta enfermedad y, por tanto, hay que tenerlos en cuenta a la hora de desarrollar nuevos programas para mejorar el diagnóstico precoz de la EPOC.

Se han evaluado diferentes estrategias de detección precoz de la EPOC en los últimos años, en diferentes países y especialmente en el ámbito de atención primaria. Estas

estrategias se han basado en la detección oportunista o búsqueda activa de casos [55]. Se han utilizado cuestionarios de cribado (la mayoría con preguntas acerca de síntomas respiratorios y hábito tabáquico) para seleccionar individuos con mayor riesgo de sufrir la enfermedad, alternativas más sencillas a la espirometría convencional o cribado en otros entornos, como en las farmacias [123-125]. Otra cuestión relevante al aplicar estrategias de diagnóstico precoz en la práctica clínica, como es el beneficio de potenciales intervenciones en individuos asintomáticos y con estadios leves de la enfermedad, ha sido menos estudiado

Definir las características de los pacientes con EPOC no diagnosticada en la primera hospitalización por EPOC (artículo 3), permite profundizar sobre el conocimiento de los posibles factores que influyen en el retraso diagnóstico y por tanto puede contribuir a diseñar estrategias futuras para mejorar la detección precoz de la EPOC. El perfil del individuo sin diagnóstico previo de EPOC en la primera hospitalización, y respecto al que tiene diagnóstico de EPOC, es similar al descrito en individuos con EPOC no diagnosticada en otros ámbitos, como en atención primaria, es decir, y tal como comentamos en la introducción, con una menor limitación al flujo aéreo, con menos síntomas y más jóvenes [56-58]. A nivel poblacional, el estudio más reciente sobre determinantes del infradiagnóstico también muestra datos similares a los nuestros [126].

Una menor utilización de servicios sanitarios es un aspecto a destacar de la caracterización de los pacientes con EPOC no diagnosticada. El papel del contacto con servicios sanitarios en el diagnóstico de la EPOC no es bien conocido. Por un lado, la utilización de servicios sanitarios, específicamente referido a las hospitalizaciones, parece jugar un papel importante en el diagnóstico de la EPOC, tal como destacaron Murphy et al. [127], y nuestro estudio lo corrobora. Por otro lado, recientemente un estudio retrospectivo de una gran cohorte de pacientes con EPOC en el Reino Unido demuestra que sigue habiendo un alto porcentaje de individuos que ha tenido contacto con servicios sanitarios por problemas respiratorios, en los 5 últimos años que preceden al diagnóstico de la EPOC, es decir oportunidades fallidas para realizar el diagnóstico de EPOC, tanto en atención primaria como en el ámbito hospitalario (tabla 3) [128].

Tabla 3. Oportunidades fallidas para el diagnóstico de EPOC en los años que preceden al diagnóstico de EPOC. Adaptado de Jones et al. [128].

	0-5 years (n=38 859)	6-10 years (n=22 286)	11-15 years (n=9351)	16-20 years (n=1167)
Lower respiratory consultation	32 900 (85%)	12 856 (58%)	3943 (42%)	95 (8%)
Lower respiratory prescribing consultation	26 472 (68%)	10 627 (48%)	3185 (34%)	31 (3%)
Prescribed oral steroids	15 498 (40%)	3869 (17%)	928 (10%)	1 (<1%)
Prescribed antibiotics	21 364 (55%)	8656 (39%)	2544 (27%)	1 (<1%)
Chest radiography	14 675 (38%)	3366 (15%)	648 (7%)	19 (2%)
Outpatient consultation	4237 (11%)	1645 (7%)	364 (4%)	0 (0%)
Admitted to hospital	881 (2%)	220 (1%)	53 (1%)	3 (<1%)

Data are n (%). Shows the number and proportion of patients who had one or more of each event in each 5-year period. COPD=chronic obstructive pulmonary disease.

La importancia de la primera hospitalización por exacerbación de la EPOC radica en aspectos de la caracterización de los pacientes ya comentados, como el predominio de EPOC leve-moderada y su asociación con la ausencia de diagnóstico previo de EPOC, y también de la evolución de los pacientes sin diagnóstico previo de EPOC, que como hemos observado, está sobre todo condicionada por la gravedad, y en la que el infradiagnóstico previo no es un determinante; el alto porcentaje de fumadores sobre todo en pacientes sin diagnóstico previo y la evolución del hábito tabáquico tras el diagnóstico de EPOC, son otros resultados que refuerzan la importancia del primer ingreso como oportunidad clínica.

Por tanto, más allá de estrategias de diagnóstico precoz de la EPOC, nuestro trabajo destaca que centrar la atención en la primera hospitalización por exacerbación de EPOC debería ser un objetivo a incorporar en la práctica clínica habitual, ya que el infradiagnóstico no está confinado al ámbito de atención primaria y en la primera hospitalización se pueden diagnosticar y aplicar intervenciones específicas. Posterior a la publicación de la caracterización de los pacientes hospitalizados por primera vez por exacerbación de la EPOC (artículo 1), Suissa et al. investigaron el patrón de exacerbaciones y mortalidad de una gran cohorte de pacientes hospitalizados por primera vez por exacerbación de EPOC, y sus resultados han reforzado y complementado, con información adicional, nuestras conclusiones. Este estudio canadiense concluye que después de la primera hospitalización se abre una ventana de oportunidad para prevenir futuras exacerbaciones, es decir, evitar la segunda hospitalización a partir de la cual hay un incremento de las exacerbaciones y mortalidad. Pero, de este estudio hay que mencionar dos limitaciones importantes: el reclutamiento a partir de los diagnósticos al alta hospitalaria, y la ausencia de información sobre la gravedad de la EPOC [129].

5.3.2 Detección y tratamiento de la comorbilidad psicológica en los pacientes con EPOC

En la actualidad, existe suficiente evidencia de que la ansiedad y depresión son comorbilidades importantes en la EPOC, ya que influyen en la evolución de esta enfermedad [130] y se asocian a un mayor consumo de recursos sanitarios [131]. Las guías recientes de la EPOC recomiendan investigar sobre síntomas de ansiedad y depresión en los pacientes con EPOC [2, 121]. Estas recomendaciones son generales, poco detalladas en cuanto a la metodología diagnóstica y se desconoce hasta qué punto se han incorporado a la práctica clínica habitual. En este sentido, la presente tesis hace varias aportaciones relevantes a las recomendaciones actuales sobre detección de comorbilidad psicológica, ansiedad y depresión, en pacientes con EPOC

Uno de los aspectos que merece ser discutido con detalle, al no haber información previa al respecto, es el relacionado con las características de la comorbilidad psicológica en pacientes con EPOC tras su primera hospitalización. Nuestro trabajo hace énfasis en el predominio de síntomas de ansiedad, siendo su prevalencia, medida con el mismo cuestionario y puntos de corte, similar a la observada en pacientes con EPOC más grave tras una hospitalización por exacerbación [101], y mucho mayor que la cohorte asiática del estudio de Ng et al. [102]. Por tanto, nuestro estudio amplía el conocimiento sobre ansiedad, comorbilidad a la que se ha prestado menos atención que a la depresión en los últimos años, y de la que un estudio reciente multicéntrico prospectivo ha destacado que es una de las comorbilidades que tiene un mayor impacto negativo sobre la supervivencia de estos pacientes [132].

Tabla 4. Comorbilidades con una mayor asociación con incremento del riesgo de mortalidad, adaptado de Divo et al. [132].

Comorbidity	Prevalence (%)	Hazard Ratio (95% confidence interval)	P Value
Oncologic			
Lung cancer	9.1	2.02 (1.63–2.51)	<0.001
Pancreatic cancer	0.4	2.72 (1.18–6.30)	0.02
Esophageal cancer	0.4	2.79 (1.15–2.79)	0.02
Breast cancer*	7	6.18 (1.07–35.68)	0.04
Pulmonary			
Pulmonary fibrosis	6.1	1.51 (1.13–2.03)	0.006
Cardiac			
Atrial fibrillation/flutter	13	1.56 (1.25–1.96)	<0.001
Congestive heart failure	15.7	1.33 (1.06–1.68)	0.02
Coronary artery disease	30.2	1.27 (1.06–1.54)	0.01
Gastrointestinal			
Gastric/duodenal ulcers	11.5	1.32 (1.05–1.66)	0.02
Liver cirrhosis	2.5	1.68 (1.07–2.65)	0.02
Endocrine			
Diabetes with neuropathy	4	1.54 (1.05–2.27)	0.03
Psychiatric			
Anxiety*	13.8	13.76 (2.13–88.63)	0.006

* Calculated on the female cohort and excluding male-specific comorbidities from the multivariate analysis.

El presente estudio proporciona información sobre un aspecto controvertido, como es la relación entre comorbilidad psicológica y gravedad de la EPOC. Nuestros resultados son concordantes con varios estudios, en diferentes ámbitos sanitarios, que no han detectado diferencias en ansiedad y/o depresión por gravedad de la EPOC [98, 101, 106]. Pero, sobre todo, al evaluar pacientes con amplio espectro de gravedad de la EPOC, complementa la escasa información previa sobre comorbilidad psicológica en pacientes con EPOC leve-moderada [94, 106]. Al respecto, Omachi et al. enfatizaron que en una cohorte de 1202 pacientes, los que tenían EPOC leve-moderada ya tenían un mayor riesgo de depresión que sujetos sanos de la misma edad y sexo (tabla 5) [94]. Investigaciones posteriores al presente estudio han confirmado la presencia de ansiedad y depresión en estadios menos graves de la EPOC. En el estudio observacional prospectivo multicéntrico con 2118 pacientes, ECLIPSE (Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints), casi un 25% de pacientes con EPOC estable GOLD 2 tenían síntomas de depresión [133]; en un estudio chino con 1100 pacientes, la prevalencia de depresión fue del 30%, y la de ansiedad del 34%, para el mismo estadio de gravedad [134]

Tabla 5. Prevalencia y odds de depresión en pacientes con EPOC comparadas con controles, adaptado de Omachi et al. [94]

	n	Depressive Symptoms*	OR [†] (95% CI)
COPD subjects[‡]			
FEV ₁ ≥80% predicted	283	75 (26.5%)	3.1 (1.7 to 5.6)
FEV ₁ ≥50–80% predicted	549	142 (25.9%)	2.9 (1.7 to 5.1)
FEV ₁ ≥30–50% predicted	258	74 (28.7%)	4.6 (2.5 to 8.4)
FEV ₁ <30% predicted	112	39 (34.8%)	8.0 (4.1 to 15.7)
Referents	302	17 (5.6%)	1.0 (referent)

* Geriatric depression score ≥ 6

[†] Odds ratio for COPD vs. referents for each subgroup of COPD. Results are from multivariate logistic regression adjusted for age, gender, marital status, race, education, annual household income, body-mass index, and all comorbidities listed in Table 1. Other factors associated with depressive symptoms in multivariate analysis were age, gender, education, annual household income, bmi, and history of stroke, sleep apnea, and lower back pain (p<.05 for all). In χ^2 test for trend, decreasing FEV₁ categorizations were associated with increasing odds of depressive symptoms (p<.001)

[‡] Comparing the whole COPD group to referents in multivariate analysis adjusted for the same covariates yields an odds ratio for depressive symptoms of 3.6 (95% CI: 2.1 – 6.1).

Además, nuestro trabajo destaca la influencia de la comorbilidad psicológica en la CVRS, en función de la gravedad de la EPOC. La ansiedad puede no sólo estar presente sino impactar en la calidad de vida de los pacientes con EPOC en fases más incipientes de la enfermedad. Al coexistir ansiedad y depresión, el impacto es mayor en los pacientes con EPOC más grave. En cambio, en un estudio previo, comentado en la introducción, limitado por el escaso número de pacientes con enfermedad leve y la ausencia de mujeres, la ansiedad fue un determinante de la CVRS sólo en pacientes con $FEV_1 < 60\%$ ref. [76].

En relación a la gravedad de la EPOC, las guías vigentes hacen énfasis en detectar ansiedad y depresión sobre todo, en pacientes con EPOC grave [2], en pacientes con hipoxemia y disnea grave [121], y en pacientes con EPOC en fase final de la vida [135]. Basándonos en nuestros resultados, se debería estar alerta a la presencia de ansiedad y depresión en cualquier estadio de gravedad de la EPOC y también sería importante definir el tipo de comorbilidad psicológica, ansiedad y/o depresión, teniendo en cuenta que a menudo pueden coexistir.

Un resultado novedoso de la tesis, es que los pacientes con EPOC activos laboralmente son un grupo especialmente susceptible al impacto de la comorbilidad psicológica, específicamente la ansiedad, en su CVRS. Es bien conocido que la EPOC puede condicionar pérdida de días de trabajo y ser causa de incapacidad laboral [14, 136, 137]; además los pacientes con EPOC pueden tener una mayor percepción de limitación de las actividades laborales, que individuos con otras enfermedades crónicas [137] y referir peor calidad de vida que individuos sin EPOC, y esto ya se observa incluso en población trabajadora con limitación crónica al flujo aéreo leve-moderada y sin diagnóstico previo [136]. En cambio, la comorbilidad psicológica en pacientes con EPOC y vida laboral activa es un tema no explorado en la literatura médica. Aspectos relacionados con la comorbilidad psicológica podrían afectar a la adaptación de los pacientes a la limitación de las actividades laborales [138]. Nuestros resultados consolidan las recomendaciones de las guías nacionales publicadas recientemente sobre la evaluación de la capacidad laboral, que ya incorporan la valoración de la CVRS y de síntomas de ansiedad y depresión [139].

Cuando coexisten ansiedad y depresión, la presencia de otras comorbilidades incrementa de forma significativa el impacto de la comorbilidad psicológica en la CVRS. La marcada influencia del número de comorbilidades en la CVRS es un hallazgo esperable, y ya se ha observado en varios estudios [140, 141]. De hecho, recientemente, algunos estudios destacan la importancia de incluir las comorbilidades en la evaluación multidimensional de los pacientes con EPOC [132, 142].

Por tanto, otra aportación a las recomendaciones actuales, es considerar la presencia de otros factores (no sólo la gravedad de la EPOC) como la situación laboral y la presencia de comorbilidades, los cuales pueden incrementar el impacto de la comorbilidad psicológica en la CVRS del paciente con EPOC.

Los resultados de nuestro estudio también indican que la ansiedad y depresión son factores potencialmente modificables de la calidad de vida de los pacientes con EPOC, y además se asocian a otros factores que se han relacionado con la evolución de esta enfermedad, como el tabaquismo. Otros factores en los que es importante intervenir, no explorados en nuestro trabajo, y que se han asociado a comorbilidad psicológica son la menor adherencia al tratamiento [143, 144] y la disminución de la actividad física [145, 146]. La asociación entre tabaquismo y comorbilidad psicológica no sorprende porque varios estudios han concluido que el tabaquismo es un determinante de ansiedad y/o depresión en el paciente con EPOC [101, 133, 134], y además adquiere una relevancia especial por el alto porcentaje de fumadores activos en la primera hospitalización por EPOC, ya que el tabaquismo es el principal factor modificable de exacerbaciones y mortalidad en los pacientes con EPOC. Recientemente, un estudio prospectivo ha demostrado que hay interacción entre tabaquismo y comorbilidad psicológica, ansiedad y depresión, que condiciona un incremento del riesgo de muerte en los pacientes con EPOC [147]. En el tratamiento del tabaquismo en los pacientes con EPOC es fundamental la valoración del estado de ánimo, ya que la presencia de ansiedad y depresión se ha relacionado con fracaso en la abstinencia tabáquica [148]; en el estudio prospectivo de Ng et al., en pacientes que habían precisado hospitalización por exacerbación de EPOC, la presencia de síntomas depresivos se asoció a persistencia del hábito tabáquico [102].

Por último, se debería incorporar la recomendación de explorar síntomas de ansiedad y depresión tras la primera hospitalización por exacerbación de EPOC. De hecho la guía NICE (National Institute for Health and Care Excellence), alerta de la importancia de su detección especialmente en aquellos pacientes visitados o admitidos en el hospital por exacerbación de EPOC [121]. Además, esta recomendación se ve reforzada por el hecho que el riesgo de depresión es mayor al año del diagnóstico de la EPOC, como demuestra un estudio reciente [149], y en la primera hospitalización hay un alto porcentaje de pacientes nuevamente diagnosticados de EPOC.

El infratratamiento es otro aspecto a destacar de la comorbilidad psicológica en la EPOC [89, 133] y los resultados de la presente tesis en conjunto refuerzan la necesidad de tratar esta comorbilidad en el paciente con EPOC. Hasta la fecha, se han evaluado tanto intervenciones farmacológicas como no farmacológicas, pero esto no se ha plasmado en la publicación de recomendaciones específicas en este tipo de pacientes. Según las

guías internacionales, en los pacientes con EPOC, la ansiedad y depresión deben ser tratadas de la manera habitual, teniendo en cuenta la edad de los pacientes, efectos adversos de los fármacos e interacciones farmacológicas [2, 150]. En la tabla 6 se indican los estudios aleatorizados y controlados con placebo que han analizado la eficacia del tratamiento farmacológico. El pequeño tamaño muestral, período de seguimiento corto, y heterogeneidad en cuanto al tipo de pacientes incluidos, fármacos e instrumentos utilizados, no han permitido sacar conclusiones robustas al respecto [151-160]. Un estudio reciente con un mayor número de pacientes, ha demostrado mejoría de los síntomas de ansiedad y depresión, de la CVRS, y la capacidad de ejercicio en pacientes con EPOC tratados con sertralina respecto placebo [161].

Con respecto a la rehabilitación pulmonar hay que hacer varias consideraciones: los síntomas de ansiedad y depresión son frecuentes en los pacientes que se incluyen en programas de rehabilitación, su presencia se asocia a un menor cumplimiento de estos programas [162], y pueden mejorar con esta intervención [163, 164]. Las recientes guías de la BTS señalan que los pacientes con EPOC y síntomas de ansiedad y/o depresión se pueden beneficiar de estos programas de rehabilitación [165]. En la reciente revisión sistemática, Coventry et al., detectaron una disminución de la ansiedad y la depresión en los pacientes que recibían intervenciones psicológicas y de estilo de vida, que incluían un componente de ejercicio [166].

Tabla 6. Tratamiento farmacológico de la ansiedad y/o depresión en pacientes con EPOC. Ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo.

Primer autor [ref.]	Pacientes/ Fármaco	Instrumentos	Resultados
Gordon [151]	N=13 Desipramina (8s)	BDI, SAS	Mejoría de la depresión (ambos tratamientos)
Light [152]	N=12 Doxepina (6s)	STAI, BDI FEV ₁ , PaO ₂ , PaCO ₂ 12MWD	No diferencias respecto a placebo
Borson [153]	N=36 Nortriptilina (12s)	HRSD 12MWD SIP, Disnea	Mejoría de la ansiedad, depresión, síntomas respiratorios, capacidad de ejercicio
Argyropoulou [154]	N=16 Buspirona (2s)	SCL-90-R 6MWD, WRmax	Mejoría de la ansiedad, depresión, capacidad de ejercicio
Sigh [155]	N=11 Buspirona (6s)	STAI 12MWD	No diferencias respecto a placebo
Ström [156]	N=26 Buspirona (12s)	HADS, MACL SIP; Disnea	No diferencias respecto a placebo
Lacasse [157]	N=36 Paroxetina (12s)	GDS SF-36, CRQ	Mejoría del dominio emocional de CRQ
Eiser [158]	N=28 Paroxetina (6s)	HADS, BDI MADRS, SGRQ, 6MWD	No diferencias respecto a placebo
Silvertooth [159]	N=19 Citalopram (12s)	HRSD	Tendencia del citalopram a ser más efectivo en pacientes con ansiedad leve-moderada.
Hey [161]	N=120 Sertralina (6s)	HRSD CAT 6MWD	Mejoría de la ansiedad, depresión, calidad de vida, capacidad de ejercicio

BDI: Beck Depression Inventory; **SAS:** Zung Self-Rating Depression Scale; **STAI:** Spielberger's State-Trait Anxiety Inventory; **HRSD:** Hamilton Depression Rating Scale; **SIP:** Sickness Impact Profile; **SCL-90-R:** Symptom Check-List-90-R; **HADS:** Hospital Anxiety and Depression Scale; **MACL:** Mood Adjective Check List; **GDS:** Geriatric Depression Scale; **SF-36:** Short Form (36) Health Survey; **CRQ:** Chronic Respiratory Disease Questionnaire; **MADRS:** Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; **SGRQ:** Saint George Respiratory Questionnaire; **CAT:** COPD Assessment Test; **6MWD:** distancia en la prueba de marcha de 6 minutos; **WRmax:** carga máxima de trabajo.

6. CONCLUSIONES

- 1** En la primera hospitalización por exacerbación de EPOC, los pacientes con EPOC tienen un amplio espectro de gravedad, con una proporción importante de EPOC leve a moderada.
- 2** La EPOC leve-moderada se asocia a género femenino, tener una prueba broncodilatadora significativa, y no referir enfermedad respiratoria previa.
- 3** Un tercio de los pacientes hospitalizados por primera vez por exacerbación de EPOC no tienen diagnóstico previo de EPOC.
- 4** Los pacientes con EPOC no diagnosticada tienen un menor riesgo de rehospitalización pero mortalidad similar, comparado con los pacientes con diagnóstico previo de EPOC.
- 5** Tras la primera hospitalización por exacerbación de la EPOC, se detecta una asociación independiente entre comorbilidad psicológica (síntomas de ansiedad y/o depresión) y peor CVRS, que se modifica por variables sociodemográficas, gravedad de la EPOC y presencia de comorbilidad.
- 6** El impacto de la ansiedad en la CVRS es mayor en pacientes con vida laboral activa y en pacientes que tienen una EPOC leve-moderada.
- 7** Cuando coexisten ansiedad y depresión, el impacto en calidad de vida es mayor en pacientes con EPOC grave-muy grave, y en los que tienen más de una comorbilidad.

7. FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Las futuras líneas de investigación deberían contestar preguntas que se han generado en la discusión de la presente tesis:

- 1** Evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento farmacológico y no farmacológico para tratar ansiedad y depresión, específicamente en pacientes con EPOC, con ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo, con un amplio número de pacientes, y con un seguimiento a largo plazo. En estos estudios deberían tenerse en cuenta la situación laboral, la gravedad de la EPOC y las comorbilidades como posibles modificadores del efecto de las intervenciones.
- 2** Estudios que ayuden a definir las estrategias de detección de comorbilidad psicológica (ansiedad y depresión) en el paciente con EPOC: cómo, en qué ámbito y a qué pacientes.
- 3** Investigar el papel del psiquiatra en la valoración de la comorbilidad psicológica del paciente con EPOC, en el marco de atención y manejo multidisciplinar.
- 4** Profundizar en el estudio de los factores asociados a infradiagnóstico de la EPOC a través de estudios que se centren en el primer contacto con los servicios sanitarios, en diferentes niveles asistenciales.
- 5** Estudiar los efectos del infradiagnóstico sobre la evolución de la enfermedad, en los sujetos que cumplen criterios de EPOC a nivel poblacional.

BIBLIOGRAFÍA

- 1** Celli BR, MacNee W. 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.
- 2** Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD) 2011. Disponible en: <http://www.goldcopd.org> (accessed 30 July 2013)
- 3** Peces-Barba G, Barberà JA, Agustí A, Casanova C, Casas A, Izquierdo JL, et al. Guía clínica SEPAR-ALAT de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol.* 2008;44:271-81.
- 4** 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.
- 5** 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.
- 6** Sobradillo Peña V, 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.
- 7** Miravittles M, Soriano JB, García-Río F, Muñoz L, Duran-Tauleria E, Sanchez G, et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax.* 2009;64:863-8.
- 8** Soriano JB, Ancochea J, Miravittles M, García-Río F, Duran-Tauleria E, Muñoz L, et al. Recent trends in COPD prevalence in Spain: a repeated cross-sectional survey 1997-2007. *Eur Respir J.* 2010;36:758-65.
- 9** Menezes AM, Perez-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.

- 10 Menezes AM, Perez-Padilla R, Hallal PC, Jardim JR, Muiño A, Lopez MV, et al. Worldwide burden of COPD in high- and low-income countries. Part II. Burden of chronic obstructive lung disease in Latin America: the eisner PLATINO study. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12:709-12.
- 11 Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PloS Med*. 2006;3:e442.
- 12 The global burden of disease, 2008 update. World Health Organization. Disponible en: <http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en/> (accessed: September 5 2013).
- 13 Murray CJ, López AD. Measuring the Global Burden of Disease. *N Engl J Med*. 2013;369:448-57.
- 14 Rennard S, Decramer M, Calverley PMA, Pride NB, Soriano JB, Vermeire PA, et al. Impact of COPD in North America and Europe in 2000: subjects' perspective of Confronting COPD International Survey. *Eur Respir J*. 2002;20:799-805.
- 15 Halpern MT, Stanford RH, Borker R. The burden of COPD in the USA: results from the Confronting COPD survey. *Respir Med*. 2003;97:S81-9
- 16 Chapman KR, Bourbeau J, Rance L. The burden of COPD in Canada: results from the Confronting COPD survey. *Respir Med*. 2003;97:S23-31.
- 17 Piperno D, Huchon G, Pribil C, Boucot I, Similowski T. The burden of COPD in France: results from the Confronting COPD survey. *Respir Med*. 2003;97:S33-42.
- 18 Dal Negro R, Rossi A, Cerveri I. The burden of COPD in Italy: results from the Confronting COPD survey. *Respir Med*. 2003;97:S43-50.
- 19 Wouters EFM. The burden of COPD in the Netherlands: results from the Confronting COPD survey. *Respir Med*. 2003;97:S51-9.
- 20 Britton M. The burden of COPD in the UK: results from the Confronting COPD survey. *Respir Med*. 2003; 97:S71-9.
- 21 Izquierdo JL. The burden of COPD in Spain: results from the Confronting COPD survey. *Respir Med*. 2003;97:S61-9.

- 22** Chapman KR, Mannino DM, Soriano JB, Vermeire PA, Buist AS, Thun MJ, et al. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2006;27:188-207.
- 23** Masa JF, Sobradillo V, Villasante C, Jiménez-Ruiz CA, Fernández-Fau L, Viejo JL, et al. Costs of chronic obstructive pulmonary disease in Spain. Estimation from a population-based study. *Arch Bronconeumol*. 2004;40:72-9.
- 24** Toy EL, Gallagher KF, Stanley EL, Swensen AR, Duh MS. The economic impact of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and exacerbation definition: a review. *COPD*. 2010;7:214-28.
- 25** Simon-Tuval T, Scharf SM, Maimon N, Bernhard-Scharf BJ, Reuveni H, Tarasiuk A. Determinants of elevated healthcare utilization in patients with COPD. *Respir Res*. 2011;13:12-7.
- 26** Jansson SA, Backman H, Stenling A, Lindberg A, Rönmark E, Lundbäck B. Health economic costs of COPD in Sweden by disease severity - Has it changed during a ten years period?. *Respir Med*. 2013;107:1931-8.
- 27** Guarascio AJ, Ray SM, Finch CK, Self TH. The clinical and economic burden of chronic obstructive pulmonary disease in the USA. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2013;5:235-45.
- 28** 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.
- 29** Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, Taylor J, Celli BR. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur Respir J*. 2004;23:28-33.
- 30** 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.
- 31** Landbo C, Prescott E, Lange P, Vestbo J, Almdal TP. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:1856-61.

- 32** Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2004;350:1005-12.
- 33** 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.
- 34** Tantucci C, Modena D. Lung function decline in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2012;7:95-9.
- 35** Drummond MB, Hansel NN, Connett JE, Scanlon PD, Tashkin DP, Wise RA. Spirometric predictors of lung function decline and mortality in early Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185:1301-6.
- 36** Rodríguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest.* 2000;117:S398-401.
- 37** Miravittles M, Ferrer M, Pont A, Zalacaín R, Álvarez-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;59:387-95.
- 38** Spencer S, Calverley PMA, Burge PS, Jones PW. Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in COPD. *Eur Respir J.* 2004;23:698-702.
- 39** Seemungal TA, 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.
- 40** 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.
- 41** 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.
- 42** Garcia-Aymerich J, Barreiro E, Farrero E, Marrades RM, Morera J, Antó JM; EFRAM investigators. Patients hospitalized for COPD have a high prevalence of modifiable risk factors for exacerbation (EFRAM study). *Eur Respir J.* 2000;16:1037-42.

- 43** Bahadori K, FitzGerald JM. Risk factors of hospitalization and readmission of patients with COPD exacerbation-systematic review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2007;2:241-51.
- 44** Donaldson GC, Wedzicha JA. COPD exacerbations .1: Epidemiology. *Thorax.* 2006;61:164-8.
- 45** Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al; Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2010;363:1128-38.
- 46** Vilkmann S, Keistinen T, Tuuponen T, Kivelä SL. Survival and cause of death among elderly chronic obstructive pulmonary disease patients after first admission to hospital. *Respiration.* 1997;64:281-4.
- 47** Keistinen T, Tuuponen T, Kivelä SL. Survival experience of the population needing hospital treatment for asthma or COPD at age 50-54 years. *Respir Med.* 1998;92:568-72.
- 48** Kinnunen T, Säynäjäkangas O, Keistinen T. The COPD-induced hospitalization burden from first admission to death. *Respir Med.* 2007;101:294-9.
- 49** Gunen H, Hacievliyagil SS, Kosar F, Mutlu LC, Gulbas G, Pehlivan E, et al. Factors affecting survival of hospitalised patients with COPD. *Eur Respir J.* 2005;26:234-41.
- 50** Zoia MC, Corsico AG, Beccaria M, Guarnone R, Cervio G, Testi R. Exacerbations as a starting point of pro-active chronic obstructive pulmonary disease management. *Respir Med.* 2005;99:1568-75.
- 51** Dheda K, Crawford A, Hagan G, Roberts CM. Implementation of British Thoracic Society guidelines for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: impact on quality of life. *Postgrad Med J.* 2004;80:169-71.
- 52** Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Ford ES, Redd SC. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance--United States, 1971-2000. *Respir Care.* 2002;47:1184-99.

- 53** Coultas DB, Mapel D, Gagnon R, Lydick E. The health impact of undiagnosed airflow obstruction in a national sample of United States adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:372-77.
- 54** Jordan RE, Lam KH, Cheng KK, Miller MR, Marsh JL, Ayres JG, et al. Case finding for chronic obstructive pulmonary disease: a model for optimising a targeted approach. *Thorax.* 2010;65:492-8.
- 55** Soriano JB, Zielinski J, Price D. Screening for and early detection of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet.* 2009;374:721-32.
- 56** Bednarek M, Maciejewski J, Wozniak M, Kuca P, Zielinski J. Prevalence, severity and underdiagnosis of COPD in the primary care setting. *Thorax.* 2008;63:402-7.
- 57** Minas M, Hatzoglou C, Karetsi E, Papaioannou AI, Tanou K, Tsaroucha R, et al. COPD prevalence and the differences between newly diagnosed and previously diagnosed COPD patients in a spirometry program. *Prim Care Respir J.* 2010;19:363-70.
- 58** Hill K, Goldstein RS, Guyatt GH, Blouin M, Tan WC, Davis LL, et al. Prevalence and underdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease among patients at risk in primary care. *CMAJ.* 2010;182:673-8.
- 59** Soriano JB, Miravittles M, Borderías L, Duran-Taulería E, García Río F, Martínez J, et al. Geographical variations in the prevalence of COPD in Spain: relationship to smoking, death rates and other determining factors. *Arch Bronconeumol.* 2010;46:522-30.
- 60** Sandelowsky H, Ställberg B, Nager A, Hasselström J. The prevalence of undiagnosed chronic obstructive pulmonary disease in a primary care population with respiratory tract infections - a case finding study. *BMC Fam Pract.* 2011;12:122.
- 61** Miravittles M, de la Roza C, Morera J, Montemayor T, Gobartt E, Martín A, et al. Chronic respiratory symptoms, spirometry and knowledge of COPD among general population. *Respir Med.* 2006;100:1973-80.
- 62** Agusti A, Calverley PM, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas DA, et al; The Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) investigators. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res.* 2010;11:122.

- 63** Monteagudo M, Rodriguez-Blanco T, Parcet J, Peñalver N, Rubio C, Ferrer M, Miravittles M. Variability in the performing of spirometry and its consequences in the treatment of COPD in primary care. *Arch Bronconeumol*. 2011;47:226-33.
- 64** Soriano JB, Calle M, Montemayor T, Alvarez-Sala JL, Ruiz-Manzano J, Miravittles M. The general public's knowledge of chronic obstructive pulmonary disease and its determinants: current situation and recent changes. *Arch Bronconeumol*. 2012;48:308-15.
- 65** Lindberg A, Bjerg A, Rönmark E, Larsson LG, Lundbäck B. Prevalence and underdiagnosis of COPD by disease severity and the attributable fraction of smoking Report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. *Respir Med*. 2006;100:264-72.
- 66** Ancochea J, Miravittles M, García-Río F, Muñoz L, Sánchez G, Sobradillo V, Duran-Tauleria E, Soriano JB. Underdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in women: quantification of the problem, determinants and proposed actions. *Arch Bronconeumol*. 2013;49:223-9.
- 67** Curtis JR, Patrick DL. The assessment of health status among patients with COPD. *Eur Respir J*. 2003;21:36-45.
- 68** Manual SEPAR de Procedimientos. Módulo 12. Herramientas para la medida de la calidad de vida relacionada con la salud. Barcelona. Publicaciones Permanyer 2007.
- 69** Domingo-Salvany A, Lamarca R, Ferrer M, Garcia-Aymerich J, Alonso J, Félez M, et al. Health-related quality of life and mortality in male patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:680-5.
- 70** Almagro P, Calbo E, Ochoa de Echagüen A, Barreiro B, Quintana S, Heredia JL, et al. Mortality After Hospitalization for COPD. *Chest*. 2002;121:1441-8.
- 71** 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.

- 72** Fan VS, Curtis JR, Tu SP, McDonell MB, Fihn SD; Ambulatory Care Quality Improvement Project Investigators. Using quality of life to predict hospitalisation and mortality in patients with obstructive lung diseases. *Chest*. 2002;122:429-36.
- 73** Gudmundsson G, Gislason T, Janson C, Lindberg E, Hallin R, Ulrik CS, et al. Risk factors for rehospitalisation in COPD: role of health status, anxiety and depression. *Eur Respir J*. 2005;26:414-9
- 74** Ferrer M, Alonso J, Morera J, Marrades RM, Khalaf A, Aguar C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease stage and health-related quality of life. *Ann Intern Med*. 1997;127:1072-79.
- 75** Wijnhoven HA, Kriegsman DM, Hesselink AE, de Haan M, Schellevis FG. The influence of co-morbidity on health-related quality of life in asthma and COPD patients. *Respir Med*. 2003;97:468-75.
- 76** Hajiro T, Nishimura K, Tsukino M, Ikeda A, Oga T. Stages of disease severity and factors that affect health status of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2000;94:841-6.
- 77** Ketelaars CAJ, Schlösser MAG, Mostert R, Abu-Saad H, Halfens RJG, Wouters EFM. Determinants of health-related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1996;51:39-43.
- 78** Wijnhoven HA, Kriegsman DM, Hesselink AE, Penninx BW, de Haan M. Determinants of different dimensions of disease severity in asthma and COPD. *Chest*. 2001;119:1034-42.
- 79** de Torres JP, Casanova C, Hernández C, Abreu J, Montejo de Garcini A, Aguirre-Jaime A, et al. Gender associated differences in determinants of quality of life in patients with COPD: a case series study. *Health Qual Life Outcomes*. 2006;4:72.
- 80** Shoup R, Dalsky G, Warner S, Davies M, Connors M, Khan M, et al. Body composition and health-related quality of life in patients with obstructive airways disease. *Eur Respir J*. 1997;10:1576-80.
- 81** Moy ML, Reilly JJ, Ries AL, Mosenifar Z, Kaplan RM, Lew R, et al. National Emphysema Treatment Trial Research Group. Multivariate models of determinants of health-related quality of life in severe chronic obstructive pulmonary disease. *J Rehabil Res Dev*. 2009;46:643-54.

- 82** de Miguel Díez J, Izquierdo Alonso JL, Rodríguez González-Moro JM, de Lucas Ramos P, Bellón Cano JM, Molina París J. Quality of life with chronic obstructive pulmonary disease: the influence of level of patient care. *Arch Bronconeumol*. 2004;40:431-7.
- 83** Jones PW. Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2001;56:880-7.
- 84** van der Molen T, Willemse BW, Schokker S, ten Hacken NH, Postma DS, Juniper EF. Development, validity and responsiveness of the Clinical COPD Questionnaire. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;1:13.
- 85** Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J*. 2009;34:648-54.
- 86** Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Respir Med*. 1991;85:25-31.
- 87** Ferrer M, Alonso J, Prieto L, Plaza V, Monsó E, Marrades R, et al. Validity and reliability of the St George's Respiratory Questionnaire after adaptation to a different language and culture: the Spanish example. *Eur Respir J*. 1996;9:1160-6.
- 88** Jones PW. Interpreting thresholds for a clinically significant change in health status in asthma and COPD. *Eur Respir J*. 2002;19:398-404.
- 89** Maurer J, Rebbapragada V, Borson S, Goldstein R, Kunik ME, Yohannes AM, et al, and for the ACCP Workshop Panel on Anxiety and Depression in COPD: Anxiety and depression in COPD: current understanding, unanswered questions, and research needs. *Chest*. 2008;134:43-56.
- 90** Hill K, Geist R, Goldstein RS, Lacasse Y. Anxiety and depression in end-stage COPD. *Eur Respir J*. 2008;31:667-77.
- 91** Vögele C, von Leupoldt A. Mental disorders in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med*. 2008;102:764-73.
- 92** American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th Edn. Text revision. Washington, American Psychiatric Association, 2000.

- 93** van den Bemt L, Schermer T, Bor H, Smink R, van Weel-Baumgarten E, Lucassen P, et al. The risk for depression comorbidity in patients with COPD. *Chest*. 2009;135:108-14.
- 94** Omachi TA, Katz PP, Yelin EH, Gregorich SE, Iribarren C, Blanc PD, et al. Depression and health-related quality of life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med*. 2009;122:778.e9-15.
- 95** Schneider C, Jick SS, Bothner U, Meier CR. COPD and the risk of depression. *Chest*. 2010;137:341-47.
- 96** Schane RE, Woodruff PG, Dinno A, Covinsky KE, Walter LC. Prevalence and risk factors for depressive symptoms in persons with chronic obstructive pulmonary disease. *J Gen Intern Med*. 2008;23:1757-62.
- 97** Lacasse Y, Rousseau L, Maltais F. Prevalence of depressive symptoms and depression in patients with severe oxygen dependent chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil*. 2001;21:80-6.
- 98** Chavannes NH, Huibers MJH, Schermer TRJ, Hendriks A, van Weel C, Wouters EFM, et al. Associations of depressive symptoms with gender, body mass index and dyspnea in primary care COPD patients. *Fam Pract*. 2005;22:604-7.
- 99** Cleland JA, Lee AJ, Hall S. Associations of depression and anxiety with gender, age, health-related quality of life and symptoms in primary care COPD patients. *Fam Pract*. 2007;24:217-23.
- 100** van Manen JG, Bindels PJ, Dekker FW, IJzermans CJ, van der Zee JS, Schadé E. Risk of depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease and its determinants. *Thorax*. 2002;57:412-6.
- 101** Gudmundsson G, Gislason T, Janson C, Lindberg E, Ulrik CS, Brøndum E, et al. Depression, anxiety and health status after hospitalisation for COPD: a multicentre study in the Nordic countries. *Respir Med*. 2006;100:87-93.
- 102** Ng TP, Niti M, Tan WC, Cao Z, Ong KC, Eng P. Depressive symptoms and chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med*. 2007;167:60-7.
- 103** Andenaes R, Kalfoss MH. Psychological distress in hospitalized patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Epidemiol*. 2004;19:851-9.

- 104** Dowson C, Laing R, Barraclough R, Town I, Mulder R, Norris K, et al. The use of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a pilot study. *N Z Med J*. 2001;114:447-9.
- 105** Eisner MD, Blanc PD, Yelin EH, Katz PP, Iribarren C, et al. Influence of anxiety on health outcomes in COPD. *Thorax*. 2010;65:229-34.
- 106** Di Marco F, Verga M, Reggente M, Casanova FM, Santus P, Blasi F, et al. Anxiety and depression in COPD patients: the roles of gender and disease severity. *Respir Med*. 2006;100:1767-74.
- 107** Laurin C, Lavoie KL, Bacon SL, Dupuis G, Lacoste G, Cartier A, et al. Sex differences in the prevalence of psychiatric disorders and psychological distress in patients with COPD. *Chest*. 2007;132:148-55.
- 108** Xu W, Collet JP, Shapiro S, Lin Y, Yang T, Platt RW, et al. Independent effect of depression and anxiety on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations and hospitalizations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178:913–20.
- 109** Quint JK, Baghai-Ravary R, Donaldson GC, Wedzicha JA. Relationship between depression and exacerbations in COPD. *Eur Respir J*. 2008;32:53–60.
- 110** Fan VS, Ramsey SD, Giardino ND, Make BJ, Emery CF, Diaz PT, et al; National Emphysema Treatment Trial (NETT) Research Group. Sex, depression, and risk of hospitalization and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med*. 2007;167:2345–53.
- 111** de Voogd JN, Wempe JB, Koëter GH, Postema K, van Sonderen E, Ranchor AV, Coyne JC, et al. Depressive Symptoms as Predictors of Mortality in Patients With COPD. *Chest*. 2009;135:619–25.
- 112** Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67:361-70.
- 113** Quintana JM, Padierna A, Esteban C, Arostegui I, Bilbao A, Ruiz I. Evaluation of the psychometric characteristics of the Spanish version of the Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand*. 2003;107:216-21.

- 114** Peruzza S, Sergi G, Vianello A, Pisent C, Tiozzo F, Manzan A, et al. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in elderly subjects: impact on functional status and quality of life. *Respir Med.* 2003;97:612-7.
- 115** Cully JA, Graham DP, Stanley MA, Ferguson CJ, Sharafkhaneh A, Soucek J, et al. Quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease and comorbid anxiety or depression. *Psychosomatics.* 2006;47:312-9.
- 116** Kühl K, Schürmann W, Rief W. Mental disorders and quality of life in COPD patients and their spouses. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2008;3:727-36.
- 117** Bentsen SB, Henriksen AH, Wentzel-Larsen T, Hanestad BR, Wahl AK. What determines subjective health status in patients with chronic obstructive pulmonary disease: importance of symptoms in subjective health status of COPD patients. *Health Qual Life Outcomes.* 2008;6:115.
- 118** Al-shair K, Dockry R, Mallia-Milanes B, Kolsum U, Singh D, Vestbo J. Depression and its relationship with poor exercise capacity, BODE index and muscle wasting in COPD. *Respir Med.* 2009;103:1572-9.
- 119** Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T, Mishima M. Longitudinal deteriorations in patient reported outcomes in patients with COPD. *Respir Med.* 2007;101:146-53.
- 120** U.S. Preventive Services Task Force. Screening for chronic obstructive pulmonary disease using spirometry: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2008;148:529-34.
- 121** Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care (NICE Clinical Guideline 101). National Institute for Health and Care Excellence, 2010.
- 122** Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, 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.
- 123** Price D, Crockett A, Arne M, Garbe B, Jones RC, Kaplan A, Langhammer A, Williams S, Yawn BP. Spirometry in primary care case-identification, diagnosis and management of COPD. *Prim Care Respir J.* 2009;18:216-23.

- 124** Miravittles M, Llor C, Calvo E. Validación de la versión traducida del Chronic Obstructive Pulmonary Disease-Population Screener (COPD-PS). Su utilidad y la del FEV₁/FEV₀ para el diagnóstico de la EPOC. *Med Clin*. 2012;139:522-30.
- 125** Castillo D, Burgos F, Guayta R. Airflow obstruction case finding in community-pharmacies: A novel strategy to reduce COPD underdiagnosis. *Respir Med*. 2015;109:475-82.
- 126** Lamprecht B, Soriano JB, Studnicka M, Kaiser B, Vanfleteren LE, Gnatiuc L, et al; BOLD Collaborative Research Group, the EPI-SCAN Team, the PLATINO Team, and the PREPOCOL Study Group. Determinants of Underdiagnosis of COPD in National and International Surveys. *Chest*. 2015;148:971-85.
- 127** Murphy DE, Panos RJ. Diagnosis of COPD and clinical course in patients with unrecognized airflow limitation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2013;8:199-208.
- 128** Jones RC, Price D, Ryan D, Sims EJ, von Ziegenweidt J, Mascarenhas L, et al; Respiratory Effectiveness Group. Opportunities to diagnose chronic obstructive pulmonary disease in routine care in the UK: a retrospective study of a clinical cohort. *Lancet Respir Med*. 2014;2:267-76.
- 129** Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Long term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax*. 2012;67:957-63.
- 130** Atlantis E, Fahey P, Cochrane B, Smith S. Bidirectional associations between clinically relevant depression or Anxiety and COPD. A Systematic Review and Meta analysis. *Chest*. 2013;144:766-77.
- 131** Dalal AA, Shah M, Lunacsek O, Hanania NA. Clinical and economic burden of depression/anxiety in chronic obstructive pulmonary disease patients within a managed care population. *COPD*. 2011;8:293-9.
- 132** Divo M, Cote C, de Torres JP, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata V, et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:155-61.
- 133** Hanania NA, Müllerova H, Locantore NW, Vestbo J, Watkins ML, Wouters EF, et al. Determinants of depression in the ECLIPSE chronic obstructive pulmonary disease cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:604-11.

- 134** Lou P, Zhu Y, Chen P, Zhang P, Yu J, Zhang N, Chen N, Zhang L, Wu H, Zhao J. Prevalence and correlations with depression, anxiety, and other features in outpatients with chronic obstructive pulmonary disease in China: a cross-sectional case control study. *BMC Pulm Med.* 2012;12:53.
- 135** Escarrabill J, Soler Cataluña JJ, Hernández C, Servera. Recomendaciones sobre la atención al final de la vida en pacientes con EPOC. *Arch Bronconeumol.* 2009;45:297-303.
- 136** Roche N, Dalmay F, Perez T, Kuntz C, Vergnenègre A, Neukirch F, et al. Impact of chronic airflow obstruction in a working population. *Eur Respir J.* 2008;31:1227-33.
- 137** Eisner MD, Yelin EH, Trupin L, Blanc PD. The influence of chronic respiratory conditions on health status and work disability. *Am J Public Health.* 2002;92:1506-13.
- 138** Boot CR, van Exel NJ, van der Gulden JW. "My lung disease won't go away, it's there to stay": profiles of adaptation to functional limitations in workers with asthma and COPD. *J Occup Rehabil.* 2009;19:284-92.
- 139** Martínez González C, González Barcala FJ, Belda Ramírez J, González Ros I, Alfageme Michavila I, Orejas Martínez C, et al; Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR). Recommendations for fitness for work medical evaluations in chronic respiratory patients. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR). *Arch Bronconeumol.* 2013;49:480-90.
- 140** Frei A, Muggensturm P, Putcha N, Siebeling L, Zoller M, Boyd CM, ter Riet G, Puhon MA. Five comorbidities reflected the health status in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the newly developed COMCOLD index. *J Clin Epidemiol.* 2014;67:904-11.
- 141** Koskela J, Kilpeläinen M, Kupiainen H, Mazur W, Sintonen H, Boezen M, Lindqvist A, Postma D, Laitinen T. Co-morbidities are the key nominators of the health related quality of life in mild and moderate COPD. *BMC Pulm Med.* 2014;14:102.
- 142** Almagro P, Soriano JB, Cabrera FJ, Boixeda R, Alonso-Ortiz MB, Barreiro B, Diez-Manglano J, Murio C, Heredia JL; Working Group on COPD, Spanish Society of Internal Medicine. Short- and medium-term prognosis in patients hospitalized for COPD exacerbation: the CODEX index. *Chest.* 2014;145:972-80.

- 143** Khdour MR, Hawwa AF, Kidney JC, Smyth BM, McElnay JC. Potential risk factors for medication non-adherence in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur J Clin Pharmacol.* 2012; 68:1365-73.
- 144** Di Matteo, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Arch Intern Med.* 2000;160:2101-7.
- 145** Miravittles M, Cantoni J, Naberan K. Factors associated with a low level of physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lung.* 2014;192:259-65.
- 146** Di Marco F, Terraneo S, Roggi MA, Repossi AC, Pellegrino GM, Veronelli A, et al. Physical activity impairment in depressed COPD subjects. *Respir Care.* 2014;59:726-34.
- 147** Lou P, Chen P, Zhang P, Yu J, Wang Y, Chen N, Zhang L, Wu H, Zhao J. Effects of smoking, depression, and anxiety on mortality in COPD patients: a prospective study. *Respir Care.* 2014;59:54-61.
- 148** Jiménez-Ruiz CA, Riesco Miranda JA, Altet Gómez N, Lorza Blasco JJ, Signes-Costa Miñana J, Solano Reina S, et al; Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Treatment of smoking in smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Arch Bronconeumol.* 2013;49:354-63.
- 149** Tsai TY, Livneh H, Lu MC, Tsai PY, Chen PC, Sung FC. Increased risk and related factors of depression among patients with COPD: a population-based cohort study. *BMC Public Health.* 2013;13:976.
- 150** National Collaborating Centre for Mental Health. *Depression in Adults with a Chronic Physical Health Problem: treatment and management (91).* London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2009.
- 151** Gordon GH, Michiels TM, Mahutte CK, Light RW. Effect of desipramine on control of ventilation and depression scores in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Psychiatry Res* 1985; 15:25-32.

- 152** Light RW, Merrill EJ, Despars J, Gordon GH, Mutalipassi LR. Doxepin treatment of depressed patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Archive of Internal Medicine*. 1986;146:1377–80.
- 153** Borson S, McDonald GJ, Gayle T, Deffebach M, Lakshminarayan S, VanTuinen C. Improvement in mood, physical symptoms, and function with nortriptyline for depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Psychosomatics*. 1992;33:190-201.
- 154** Argyropoulou P, Patakas D, Koukou A, Vasiliadis P, Georgopoulos D. Buspirone effect on breathlessness and exercise performance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 1993;60:216-20.
- 155** Singh NP, Despars JA, Stansbury DW, Avalos K, Light RW. Effects of buspirone on anxiety levels and exercise tolerance in patients with chronic airflow obstruction and mild anxiety. *Chest*. 1993;103:800–4.
- 156** Ström K, Boman G, Pehrsson K, Alton M, Singer J, Rydström PO, et al. Effect of protriptyline, 10 mg daily, on chronic hypoxaemia in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 1995;8:425-9.
- 157** Lacasse Y, Beaudoin L, Rousseau L, Maltais F. Randomized trial of paroxetine in end-stage COPD. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2004;61:140-7.
- 158** Eiser N, Harte R, Spiros K, Phillips C, Isaac MT. Effect of treating depression on quality-of-life and exercise tolerance in severe COPD. *Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2005;2:233–41.
- 159** Silvertooth EJ, Doraiswamy PM, Clary GL, Babyak MA, Wilkerson N, Hellegars C, et al. Citalopram and quality of life in lung transplant recipients. *Psychosomatics*. 2004;45:271-2.
- 160** Usmani ZA, Carson KV, Cheng JN, Esterman AJ, Smith BJ. Pharmacological interventions for the treatment of anxiety disorders in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 11. Art. No.: CD008483.
- 161** He Y, Zheng Y, Xu C, Yang H, Wang Z, Zhou L, et al. Sertraline hydrochloride treatment for patients with stable chronic obstructive pulmonary disease complicated with depression: a randomized controlled trial. *Clin Respir J*. 2014 Oct 13.

- 162** Garrod R, Marshall J, Barley E, Jones PW. Predictors of success and failure in pulmonary rehabilitation. *Eur Respir J*. 2006;27:788-94.
- 163** Coventry PA, Hind D. Comprehensive pulmonary rehabilitation for anxiety and depression in adults with chronic obstructive pulmonary disease: Systematic review and meta-analysis. *J Psychosom Res*. 2007;63:551-65.
- 164** Paz-Díaz H, Montes de Oca M, López JM, Celli BR. Pulmonary rehabilitation improves depression, anxiety, dyspnea and health status in patients with COPD. *Am J Phys Med Rehabil*. 2007;86:30-6.
- 165** Bolton CE, Bevan-Smith EF, Blakey JD, Crowe P, Elkin SL, Garrod R, et al; British Thoracic Society Pulmonary Rehabilitation Guideline Development Group; British Thoracic Society Standards of Care Committee. British Thoracic Society guideline on pulmonary rehabilitation in adults. *Thorax*. 2013;68:Suppl 2:ii1-30.
- 166** Coventry PA, Bower P, Keyworth C, Kenning C, Knopp J, Garrett C. The Effect of Complex Interventions on Depression and Anxiety in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2013;8:e60532.

Anexos

Donaire-Gonzalez D, Gimeno-Santos E, **Balcells E**, de Batlle J, Ramon MA, Rodriguez E, Farrero E, Benet M, Guerra S, Sauleda J, Ferrer A, Ferrer J, Barberà JA, Rodriguez-Roisin R, Gea J, Agustí A, Antó JM, Garcia-Aymerich J; PAC-COPD Study Group. Benefits of physical activity on COPD hospitalisation depend on intensity. *Eur Respir J*. 2015;46:1281-9.

Ramon MA, Gimeno-Santos E, Ferrer J, **Balcells E**, Rodríguez E, de Batlle J, Gómez FP, Sauleda J, Ferrer A, Barberà JA, Agustí A, Gea J, Rodriguez-Roisin R, Antó JM, Garcia-Aymerich J; PAC-COPD Study Group. Hospital admissions and exercise capacity decline in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2014;43:1018-27.

Donaire-Gonzalez D, Gimeno-Santos E, **Balcells E**, Rodríguez DA, Farrero E, de Batlle J, Benet M, Ferrer A, Barberà JA, Gea J, Rodriguez-Roisin R, Antó JM, Garcia-Aymerich J. Physical activity in COPD patients: patterns and bouts. *Eur Respir J*. 2013;42:993-1002.

de Batlle J, Mendez M, Romieu I, **Balcells E**, Benet M, Donaire-Gonzalez D, Ferrer JJ, Orozco-Levi M, Antó JM, Garcia-Aymerich J; PAC-COPD Study Group. Cured meat consumption increases risk of readmission in COPD patients. *Eur Respir J*. 2012;40:555-60.

Donaire-Gonzalez D, Gimeno-Santos E, Serra I, Roca J, **Balcells E**, Rodríguez E, Farrero E, Antó JM, Garcia-Aymerich J; en representación del PAC-COPD Study Group. Validation of the Yale Physical Activity Survey in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Arch Bronconeumol*. 2011;47:552-60.

de Batlle J, Sauleda J, **Balcells E**, Gómez FP, Méndez M, Rodriguez E, Barreiro E, Ferrer JJ, Romieu I, Gea J, Antó JM, Garcia-Aymerich J; PAC-COPD Study Group. Association between $\Omega 3$ and $\Omega 6$ fatty acid intakes and serum inflammatory markers in COPD. *J Nutr Biochem*. 2012;23:817-21.

de Batlle J, Barreiro E, Romieu I, Mendez M, Gómez FP, **Balcells E**, Ferrer J, Orozco-Levi M, Gea J, Antó JM, Garcia-Aymerich J. Dietary modulation of oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Free Radic Res*. 2010;44:1296-303.

de Batlle J, Romieu I, Antó JM, Mendez M, Rodríguez E, **Balcells E**, Ferrer A, Gea J, Rodriguez-Roisin R, Garcia-Aymerich J; PAC-COPD Study Group. Dietary habits of firstly admitted Spanish COPD patients. *Respir Med*. 2009 ;103:1904-10.

