



ESCUELA DE DOCTORADO  
INTERNACIONAL DE LA USC

Alberto  
Fernández García

Tesis doctoral

Hospitalizaciones y mortalidad  
asociadas a la Enfermedad  
Pulmonar Obstructiva Crónica  
en Galicia

Santiago de Compostela, 2022

**Programa de doctorado en Epidemiología y Salud Pública**





TESIS DE DOCTORADO

**HOSPITALIZACIONES Y MORTALIDAD  
ASOCIADAS A LA ENFERMEDAD  
PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA EN  
GALICIA**

Alberto Fernández García

ESCUELA DE DOCTORADO INTERNACIONAL DE LA UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN EPIDEMIOLOGÍA Y SALUD PÚBLICA



SANTIAGO DE COMPOSTELA

2022



D./Dña. **Alberto Fernández García**

Título de la tesis: **Hospitalizaciones y mortalidad asociadas a la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica en Galicia**

Presento mi tesis, siguiendo el procedimiento adecuado al Reglamento y declaro que:

- 1) La tesis abarca los resultados de la elaboración de mi trabajo.
- 2) De ser el caso, en la tesis se hace referencia a las colaboraciones que tuvo este trabajo.
- 3) Confirмо que la tesis no incurre en ningún tipo de plagio de otros autores ni de trabajos presentados por mí para la obtención de otros títulos.
- 4) La tesis es la versión definitiva presentada para su defensa y coincide la versión impresa con la presentada en formato electrónico.

Y me comprometo a presentar el Compromiso Documental de Supervisión en el caso que el original no esté depositado en la Escuela.

En **Santiago de Compostela, 20 de junio de 2022.**

**Firma electrónica**



## AUTORIZACIÓN DE LOS DIRECTORES DE LA TESIS

### Hospitalizaciones y mortalidad asociadas a la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica en Galicia

D<sup>a</sup>. Mónica Pérez Ríos

D. Alberto Ruano Raviña

INFORMAN:

Que la presente tesis, se corresponde con el trabajo realizado por D. Alberto Fernández García, bajo mi dirección, y autorizo su presentación, considerando que reúne los requisitos exigidos en el Reglamento de Estudios de Doctorado de la USC, y que como director de esta no incurre en las causas de abstención establecidas en la Ley 40/2015.

De acuerdo con lo indicado en el Reglamento de Estudios de Doctorado, declara también que la presente tesis doctoral es idónea para ser defendida en base a la modalidad de COMPENDIO DE PUBLICACIONES, en los que la participación del doctorando fue decisiva para su elaboración y las publicaciones se ajustan al Plan de Investigación.



## AUTORIZACIÓN DE LA TUTORA DE LA TESIS

### Hospitalizaciones y mortalidad asociadas a la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica en Galicia

D<sup>a</sup>. Mónica Pérez Ríos

INFORMA:

Que la presente tesis, se corresponde con el trabajo realizado por D. Alberto Fernández García, bajo mi tutorización, y autorizo su presentación, considerando que reúne los requisitos exigidos en el Reglamento de Estudios de Doctorado de la USC, y que como director de esta no incurre en las causas de abstención establecidas en la Ley 40/2015.

De acuerdo con lo indicado en el Reglamento de Estudios de Doctorado, declara también que la presente tesis doctoral es idónea para ser defendida en base a la modalidad de COMPENDIO DE PUBLICACIONES, en los que la participación del doctorando fue decisiva para su elaboración y las publicaciones se ajustan al Plan de Investigación.

En Santiago de Compostela, 20 de junio de 2022



## AGRADECIMIENTOS

A Mónica, mi directora de tesis, por sus consejos, el tiempo dedicado y su permanente disponibilidad, motivos de que esta tesis haya visto la luz.

A Alberto Ruano, por estar ahí para todo durante estos años. Sin su apoyo, ayuda y dedicación este proyecto no habría sido posible.

A mi padre, por inculcarme sus valores, por no perder la esperanza nunca conmigo y por ser mi acompañante en este camino que no podría haber recorrido sin él.

A los profesionales de la unidad de Epidemiología de la Dirección Xeral de Saúde Pública que han colaborado en la realización de estos estudios.

A todos los que han participado directa e indirectamente en la publicación de los artículos que forman parte de esta tesis y que han contribuido a su publicación.

A mi madre y mi hermana, las dos mujeres más importantes de mi vida y los faros que guían mis pasos. Este logro es tanto mío como vuestro.

A Maruxa, entre otras cosas, mi amiga, y a Francisco Tardáguila, mi jefe, que han apostado siempre por mí, me han brindado una estabilidad laboral y me dan alas y me permiten crecer profesionalmente cada día.

A mis compañeros de batalla en intervencionista. Me habéis sufrido en muchos días de estrés y mal humor, cubriendo turnos, guardias... no sois realmente conscientes de todo lo que me habéis ayudado. Trabajar con personas como vosotros es un orgullo.

A todos los compañeros del servicio de Radiodiagnóstico, esa gran familia de la que me siento afortunado de formar parte.

A mis abuelos, mis primos y mis tíos. Todos los recuerdos que tengo a vuestro lado rebosan felicidad. Ojalá estuvieras aquí para vivirlo conmigo, abuela.

A David, Javi, Alex, Martin, Domin, Dani, Peche, Toño, Martín, Adri y Recu. Gracias por ser ese apoyo constante, por ayudarme a levantarme en mi momento más bajo y permitirme hacerme fuerte a vuestro lado. Sois los mejores.

A mi familia del Sirius, por estar ahí siempre.

A Elena, por vivir esta aventura llena de obstáculos conmigo y por esa preocupación constante. Sin ti no hubiese sido posible.





## PRESENTACIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en la actualidad y que mayor morbimortalidad e impacto sanitario produce. Cambios sociodemográficos, con una población cada vez más envejecida y pluripatológica; en la prevalencia de consumo de tabaco, con tendencias crecientes sobre todo en las mujeres; y en el tipo y nivel de otras exposiciones a tóxicos inhalados, junto con los avances en el tratamiento y medidas de control de esta enfermedad, es posible que estén produciendo cambios en las tendencias de los episodios de descompensación más graves (hospitalizaciones) así como de la mortalidad relacionada con esta enfermedad. Sin embargo, el impacto de estos posibles cambios epidemiológicos en nuestro medio o bien no han sido estudiados o la evidencia de la que disponemos es muy escasa y con resultados muy heterogéneos.

Para poder diseñar estrategias preventivas y asistenciales más eficaces y certeras frente a esta enfermedad en Galicia, deberíamos ser conocedores del peso real de la EPOC en la carga hospitalaria, así como de las causas y lugar de fallecimiento de estos pacientes y la influencia que en ellos están teniendo variables como la edad y el género.

Por este motivo se diseñó esta tesis que se ha realizado en la modalidad de compendio por artículos, publicados o en proceso de publicación en diferentes revistas indexadas en el Journal Citation Reports (JCR).

Este trabajo ha sido estructurado en 9 capítulos.

En el **Capítulo 1** (Introducción y contextualización) se describe la situación actual de la enfermedad incluyendo en un primer bloque su concepto actual, etiología (haciendo especial énfasis en el tabaco), aspectos epidemiológicos más importantes (prevalencia y sobre todo mortalidad) y un resumen de los aspectos más importantes de la esfera clínica y terapéutica, destacando su asociación con otras enfermedades por su importante relación con los eventos en los que se profundiza en este proyecto (hospitalizaciones y mortalidad). En un segundo bloque se abordan las principales cargas asistenciales y socioeconómicas de la enfermedad incluyendo el peso de las agudizaciones y hospitalizaciones, los reingresos, los costes sanitarios y no sanitarios y su impacto social para terminar con una mención a las diferencias en todos los aspectos comentados en función del sexo.

En el **Capítulo 2** se realiza un resumen de la justificación de la necesidad y oportunidad de realizar el presente estudio y se describen de forma concreta su objetivo general y los específicos.

En el **Capítulo 3** se realiza una descripción resumida de la metodología utilizada en los 3 trabajos.

En el **Capítulo 4** se presentan de forma resumida y diferenciada los resultados de los 3 trabajos publicados.

En el **Capítulo 5** se incluye la discusión general tanto de los objetivos como de la metodología de los 3 trabajos originales y de sus resultados. Se finaliza este capítulo con una descripción de la principales ventajas y limitaciones de las investigaciones realizadas.

En el **Capítulo 6** se describen las principales conclusiones de la tesis.

En el **Capítulo 7** se comentan las posibles aplicaciones prácticas de los hallazgos de las investigaciones que se llevaron a cabo, así como posibles líneas de investigación futuras que pueden desarrollarse a partir de esta tesis.

En el **Capítulo 8** se incluye la bibliografía utilizada.

En el **Capítulo 9**, se hace mención a los conflictos de interés del doctorando y sus directores relacionados con este estudio.

En el **Capítulo 10** (anexo) se incluye los datos de las publicaciones, índices de calidad y contribuciones del doctorando de los 3 artículos originales que forman parte de esta tesis por compendio de artículos.

Los tres trabajos en los que se basan los resultados de este proyecto de tesis se esquematizan en la siguiente tabla:

Artículo de tesis	Título del artículo	Nombre de la revista	Situación	Categoría (JCR)	Factor de impacto (2021)
Primero	Hospitalizaciones POR y CON EPOC en Galicia: 20 años de evolución.	Revista Clínica Española	Publicación preliminar online PMID: 35882597	Cuartil 2	3,064
Segundo	Four Decades of COPD Mortality Trends: Analysis of Trends and Multiple Causes of Death	Journal Clinical Medicine	Publicado (J Clin Med. 2021;10:1117) PMID: 33800097	Cuartil 2	4,964
Tercero	Where do COPD patients die? 8-year trend, with special focus on sex-related differences	International Journal of COPD	Publicado (Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2022;17:1081-108) PMID: 35573656	Cuartil 4	2,893

COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease; EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; JCR: Journal Citation Reports

Parte de los resultados han sido presentados también como posters en el 55º Congreso de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) celebrado en Pamplona en junio de 2022, siendo los resúmenes publicados en el número especial que la Revista Archivos de Bronconeumología (Cuartil 1, factor de impacto 2021 de 6,333) dedica a los trabajos presentados en esta reunión anual. Las referencias de estas comunicaciones son:

1. Fernández García A, Pérez Ríos M, Fernández Villar A, Candal Pedreira C, Naveira Barbeito G, Mouriño Castro N, Rey Brandariz J, Represas Represas C, Malvar Pintos A, Ruano Raviña A. Evolución en el tiempo de las causas de hospitalización de los pacientes que ingresan con

- EPOC y su relación estacional. 55º Congreso de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Arch Bronconeumol. 2022;58 Supl Congr 1:I-II; Pág 149-50.
2. Fernández García A, Pérez Ríos M, Fernández Villar A, Candal Pedreira C, Naveira Barbeito G, Mouriño Castro N, Rey Brandariz J, Repesas Repesas C, Malvar Pintos A, Ruano Raviña A. Hospitalizaciones POR y CON enfermedad pulmonar obstructiva crónica: 20 años de evolución y variaciones en función de edad y sexo. Arch Bronconeumol. 2022;58 Supl Congr 1:I-II; Pág 153-4.
  3. Rey Brandariz J, Fernández García A, Pérez Ríos M, Fernández Villar A, Naveira Barbeito G, Candal Pedreira C, Repesas Repesas C, Cerdeira Caramés S, Mouriño Castro N, Ruano Raviña A. Evolución de la mortalidad por POR en el periodo 1980-2017: análisis de tendencias de mortalidad. 55º Congreso de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Arch Bronconeumol. 2022;58 Supl Congr 1:I-II; Pág 149.



## RESUMEN

A pesar de que la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una patología muy prevalente, una causa frecuente de mortalidad y que produce un gran impacto sanitario, debido fundamentalmente a las hospitalizaciones por agudizaciones, en Galicia se desconoce la evolución que en las últimas décadas están experimentando estos eventos, al igual que otros aspectos clave para el diseño de estrategias organizativas asistenciales y preventivas como es el lugar de fallecimiento de estos pacientes. Además, dada su frecuente asociación con otras enfermedades cardiovasculares, neoplásicas o metabólicas y procesos infecciosos agudos, en una población cada vez más anciana y pluripatológica, sería interesante conocer la evolución en las hospitalizaciones y la mortalidad relacionadas con la EPOC, incluyendo tanto los casos en los que esta enfermedad se consideró la causa fundamental del evento (POR EPOC) como aquellos en los que se hizo de forma secundaria (CON EPOC). Con este objetivo se llevó a cabo un análisis de diferentes bases de datos institucionales (Conjunto Mínimo Básico de Datos de hospitalización del SERGAS y el Registro de Mortalidad de Galicia) describiéndose la evolución durante varias décadas de los ingresos hospitalarios (1996-2018) y mortalidad POR EPOC (1980-2017) y en los casos CON EPOC durante diferentes periodos de tiempo en función de los datos disponibles. También se hizo un estudio del lugar de fallecimiento POR EPOC de un periodo de 8 años (2009-2017). Se calcularon tasas brutas y estandarizadas y se realizaron análisis en función de la edad, sexo y otras variables como la estación del año y las causas secundarias de hospitalización o fallecimiento de los pacientes.

Se analizaron 310.883 primeros ingresos CON EPOC de los que el 29,6% fueron POR EPOC y 43.269 muertes POR EPOC y 1.344 defunciones en las que la EPOC no fue considerada causa básica de defunción, así como el lugar de fallecimiento (domicilio, residencia sociosanitaria, hospital) POR EPOC de 10.274 pacientes.

Los principales resultados de este estudio son que la evaluación combinada de los registros de ingresos hospitalarios y mortalidad CON y POR EPOC aporta información complementaria que permite un mejor conocimiento de las tendencias que están experimentando estos eventos en los últimos años y ayuda a dimensionar la carga de enfermedad y muerte asociada a la EPOC. Por cada ingreso POR EPOC se producen más del doble de ingresos CON EPOC y el registro de codificación múltiple de causas de fallecimiento incrementaría más de un 40% las muertes relacionadas con la EPOC. Mientras que los ingresos (principalmente POR EPOC) muestran una tendencia creciente, en los fallecimientos POR EPOC se observa un descenso mantenido desde finales de los 90, si bien la caída es menor en la mortalidad CON EPOC. Por otra parte, la razón de masculinidad en los ingresos relacionados con la EPOC fue de aproximadamente 4 pero inferior en los grupos etarios extremos. Se describen además cambios destacables en las tendencias de ingresos en las dos últimas décadas en función del sexo y la edad, con un incremento en los varones de más edad y de las mujeres más jóvenes. También se detecta una clara estacionalidad de las hospitalizaciones POR EPOC, pero también CON EPOC, aunque con menor intensidad. En los pacientes CON EPOC los motivos de

hospitalización más frecuentes son la insuficiencia cardíaca y las neumonías y las causas básicas de fallecimiento las neoplasias broncopulmonares, diferentes patologías de origen cardiovascular y las demencias. Por último, menos de la mitad de los pacientes que fallecen POR EPOC lo hacen en su domicilio, sin cambios destacables en los últimos años, siendo cada vez más frecuente que estos pacientes mueran en residencias, aunque este hallazgo está muy condicionado por la edad y el sexo de los pacientes. Los pacientes más jóvenes y los varones fallecen con más frecuencia en el hospital, mientras que las mujeres mayores lo hacen más en las residencias.

## RESUMO

A pesar de que a enfermidade pulmonar obstrutiva crónica (EPOC) é unha patoloxía moi prevalente, unha causa frecuente de mortalidade e que produce un gran impacto sanitario, debido fundamentalmente ás hospitalizacións por agudizacións, en Galicia descoñécese a evolución que nas últimas décadas están a experimentar estes eventos, do mesmo xeito que outros aspectos clave para o deseño de estratexias organizativas asistenciais e preventivas como é o lugar de falecemento destes pacientes. Ademais, dada a súa frecuente asociación con outras enfermidades cardiovasculares, neoplásicas ou metabólicas e procesos infecciosos agudos, nunha poboación cada vez máis anciá e pluripatolóxica, sería interesante coñecer a evolución nas hospitalizacións e a mortalidade relacionadas coa EPOC, incluíndo tanto os casos nos que esta enfermidade considerouse a causa fundamental do evento (POR EPOC) como aqueles nos que se fixo de forma secundaria (CON EPOC). Con este obxectivo levouse a cabo unha análise de diferentes bases de datos institucionais (Conxunto Mínimo Básico de Datos de hospitalización do SERGAS e o Rexistro de Mortalidade de Galicia) describíndose a evolución durante varias décadas dos ingresos hospitalarios (1996-2018) e mortalidade POR EPOC (1980-2017) e nos casos CON EPOC durante diferentes períodos de tempo en función dos datos dispoñibles. Tamén se fixo un estudo do lugar de falecemento POR EPOC dun período de 8 anos (2009-2017). Calculáronse taxas brutas e estandarizadas e realizáronse análises en función da idade, sexo e outras variables como a estación do ano e as causas secundarias de hospitalización ou falecemento dos pacientes.

Analizáronse 310.883 primeiros ingresos CON EPOC dos que o 29,6% foron POR EPOC e 43.269 mortes POR EPOC e 1.344 defuncións nas que a EPOC non foi considerada causa básica de defunción, así como o lugar de falecemento (domicilio, residencia sociosanitaria, hospital) POR EPOC de 10.274 pacientes.

Os principais resultados deste estudo son que a avaliación combinada dos rexistros de ingresos hospitalarios e mortalidade CON e POR EPOC achega información complementaria que permite un mellor coñecemento das tendencias que están a experimentar estes eventos nos últimos anos e axuda a dimensionar a carga de enfermidade e morte asociada á EPOC. Por cada ingreso POR EPOC prodúcese máis dobre de ingresos CON EPOC e o rexistro de codificación múltiple de causas de falecemento incrementaría máis dun 40% as mortes relacionadas coa EPOC. Mentres que os ingresos (principalmente POR EPOC) mostran unha tendencia crecente, nos falecementos POR EPOC obsérvase un descenso mantido desde finais dos 90, aínda que a caída é menor na mortalidade CON EPOC. Por outra banda, a razón de masculinidade nos ingresos relacionados coa EPOC foi de aproximadamente 4 pero inferior nos grupos etarios extremos. Descríbense ademais cambios destacables nas tendencias de ingresos nas dúas últimas décadas en función do sexo e a idade, cun incremento nos homes de máis idade e das mulleres máis novas. Tamén se detecta unha clara estacionalidade das hospitalizacións POR EPOC, pero tamén CON EPOC, aínda que con menor intensidade. Nos pacientes CON EPOC os motivos de hospitalización máis frecuentes son a insuficiencia cardíaca e as pneumonías e as causas básicas de falecemento as neoplasias

broncopulmonares, diferentes patoloxías de orixe cardiovascular e as demencias. Por último, menos da metade dos pacientes que falecen POR EPOC fano no seu domicilio, sen cambios destacables nos últimos anos, sendo cada vez máis frecuente que estes pacientes morran en residencias, aínda que este achado está moi condicionado pola idade e o sexo dos pacientes. Os pacientes máis novos e os homes falecen con máis frecuencia no hospital, mentres que as mulleres maiores fano máis nas residencias.

## SUMMARY

Despite the fact that chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a very prevalent pathology, a frequent cause of mortality and that produces a great health impact, mainly due to hospitalizations due to exacerbations, in Galicia the evolution that in recent decades are experiencing these events is unknown, as well as other key aspects for the design of organizational care and preventive strategies, such as the place of death of these patients. In addition, given its frequent association with other cardiovascular, neoplastic or metabolic diseases and acute infectious processes, in an increasingly elderly and multipathological population, it would be interesting to know the evolution of hospitalizations and mortality related to COPD, including both cases in those in which this disease was considered the fundamental cause of the event (DUE TO COPD) and those in which it was done secondary (WITH COPD). With this objective, an analysis of different institutional databases (Minimum Basic Set of Hospitalization Data from SERGAS and the Galician Mortality Registry) was carried out, describing the evolution of hospital admissions (1996-2018) and mortality over several decades BY COPD (1980-2017) and in cases WITH COPD during different periods of time depending on the available data. A study of the place of death DUE TO COPD was also carried out over a period of 8 years (2009-2017). Crude and standardized rates were calculated and analyzes were performed based on age, sex and other variables such as the season of the year and the secondary causes of hospitalization or death of the patients.

We analyzed 310,883 first admissions WITH COPD, of which 29.6% were BY COPD and 43,269 deaths DUE TO COPD and 1,344 deaths in which COPD was not considered the basic cause of death, as well as the place of death (address, social-health residence, hospital) DUE TO COPD in 10,247 patients.

The main results of this study are that the combined evaluation of the records of hospital admissions and mortality WITH and DUE TO COPD provides complementary information that allows a better understanding of the trends that these events are experiencing in recent years and helps to measure the burden of disease and death associated with COPD. For each admission DUE TO COPD, there are more than twice as many admissions WITH COPD and the registry of multiple coding of causes of death would increase deaths related to COPD by more than 40%. While admissions (mainly DUE TO COPD) show a growing trend, in deaths DUE TO COPD a sustained decrease has been observed since the end of the 90s, although the fall is less in mortality WITH COPD. On the other hand, the sex ratio for COPD-related admissions was about 4 but lower in extreme age groups. Remarkable changes in income trends in the last two decades according to sex and age are also described, with an increase in older men and younger women. A clear seasonality of hospitalizations DUE TO COPD, but also WITH COPD, although with less intensity, is also detected. In patients WITH COPD, the most frequent reasons for hospitalization are heart failure and pneumonia, and the basic causes of death are bronchopulmonary neoplasms, different pathologies of cardiovascular origin and dementias. Finally, less than half of the patients who die from COPD do so at home, with no notable changes in recent years, with these patients dying more and more often

in nursing homes, although this finding is highly conditioned by age and the sex of patients. Younger patients and men die more frequently in hospital, while older women die more often in nursing homes.

## **GLOSARIO DE ABREVIATURAS**

AAT: Alfa-1-antitripsina  
ABVD: Actividades Básicas de la Vida Diaria  
ATS: American Thoracic Society  
BOLD: Burden of Lung Disease  
CAT: COPD Assessment Test  
CCAA: Comunidades Autónomas  
CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades  
COTE: COPD Specific Comorbidity Test  
COVID-19: Coronavirus Disease  
CPRD: Clinical Practice Research Datalink  
ECV: Enfermedad Cardiovascular  
EM: Estancia Media  
EOS: Eosinófilos  
EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica  
ERS: European Respiratory Society  
FEV1: Volumen espirado forzado en el primer segundo  
FVC: Capacidad Vital Forzada  
GBD: Global Burden Disease Study  
GesEPOC: Guía Española de la EPOC  
GOLD: Global Initiative for Chronic Lung Disease  
HES: Hospital Episode Statistics  
HHIP: Hedgehog-interacting protein  
HTA: Hipertensión Arterial  
IC: Corticoides inhalados  
IC 95%: Intervalo de confianza al 95%  
IL: Interleucinas  
LABA: Agonistas  $\beta$ 2-adrenérgicos de larga duración  
LAMA: Anticolinérgicos de larga duración  
LCFA: Limitación Crónica del Flujo Aéreo  
LIN: Límite Inferior de Normalidad  
MA: Mortalidad Atribuida  
mMRC: Escala de disnea modificada del Medical Research Council  
NHLBI: National Heart, Lung and Blood Institute  
OMS: Organización Mundial de la Salud  
PBD: Prueba Broncodilatadora  
PCA: Porcentaje de cambio anual  
PM: Micropartículas en suspensión  
SAOS: Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño  
SARS-COV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus  
SEPAR: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica  
SERGAS: Servicio Gallego de Salud  
SLAT: Sociedad Latino Americana del Tórax

SNS: Sistema Nacional de Salud

TBM: Tasa Bruta de Mortalidad

TIOSPIR: Tiotropium Safety and Performance In Respimat

TNF: Factor de Necrosis Tumoral

USA: United States of America

## ÍNDICE

	Pág.
<b>CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN Y CONTEXTUALIZACIÓN</b>	5
1.1. Epidemiología y aspectos clínicos de la EPOC	7
1.1.1. EPOC. Concepto actual, diagnóstico y clasificación	7
1.1.2. Prevalencia de la EPOC	12
1.1.2.1. Prevalencia de la EPOC a nivel mundial	12
1.1.2.2. Prevalencia de la EPOC en España	14
1.1.3. Mortalidad relacionada con la EPOC	19
1.1.3.1. Mortalidad a nivel mundial y nacional y su evolución a lo largo del tiempo	19
1.1.3.2. Causas y predictores de mortalidad relacionadas con la EPOC	24
1.1.3.3. Lugar de fallecimiento de los pacientes con EPOC	25
1.1.4. Etiología de la EPOC	26
1.1.5. El tabaco: prevalencia y tendencias en España	29
1.1.6. Tratamiento de la EPOC	33
1.1.7. Comorbilidades en la EPOC	38
1.2. Cargas asistenciales y socioeconómicas de la EPOC	42
1.2.1. Agudizaciones y hospitalizaciones por EPOC	42
1.2.1.1. Aspectos generales	42
1.2.1.2. Hospitalizaciones relacionadas con la EPOC	45
1.2.1.3. El problema de los reingresos	48
1.2.2. Costes de la EPOC	51
1.2.3. El componente social de la EPOC	54
1.2.4. EPOC y mujer	56
<b>CAPÍTULO 2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS</b>	61
2.1. Justificación	63
2.2. Objetivos	65
<b>CAPÍTULO 3. MÉTODOS</b>	67
3.1. El Servicio Gallego de Salud y Sistemas de Información Sanitaria	69
3.2. Bases de datos. Análisis estadístico	70
3.2.1. Artículo: “Hospitalizaciones POR y CON EPOC en Galicia: 20 años de evolución”	70
3.2.2. Artículo: “Four Decades of COPD Mortality Trends: Analysis of Trends and Multiple Causes of Death”	71
3.2.3. Artículo: “Where do COPD patients die? 8-year trend, with special focus on sex-related differences”	72
3.3. Aspectos éticos	72

<b>CAPÍTULO 4. RESULTADOS</b>	73
4.1. Artículo 1. “Hospitalizaciones POR y CON EPOC en Galicia: 20 años de evolución”	75
4.2. Artículo 2. “Four Decades of COPD Mortality Trends: Analysis of Trends and Multiple Causes of Death”	76
4.3. Artículo 3. “Where do COPD patients die? 8-year trend, with special focus on sex-related differences”	78
<b>CAPÍTULO 5. DISCUSIÓN</b>	81
5.1. Discusión de los objetivos	83
5.2. Discusión del método	85
5.3. Discusión de los resultados	86
5.4. Ventajas de este estudio	90
5.5. Limitaciones	91
<b>CAPÍTULO 6. CONCLUSIONES</b>	93
<b>CAPÍTULO 7. IMPLICACIONES PRÁCTICAS</b>	97
<b>CAPÍTULO 8. BIBLIOGRAFÍA</b>	101
<b>CAPÍTULO 9. CONFLICTO DE INTERÉS</b>	121
<b>CAPÍTULO 10. ANEXO</b>	125
10.1. Anexo. Índice de publicaciones presentadas en la tesis	127

## ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

<b>Figuras:</b>	<b>Pág.</b>
1. Diagnóstico y clasificación de la EPOC según las recomendaciones GOLD	10
2. Diagnóstico de la EPOC según la Guía Española de la EPOC (GesEPOC)	11
3. Clasificación de riesgo de la EPOC según la Guía Española de la EPOC (GesEPOC)	12
4. Principales características y resultados de los estudios IBEREPOC, EPISCAN y EPISCAN II	16
5. Prevalencia de la EPOC en función de la edad en el estudio EPISCAN II	18
6. Causas de defunción en el mundo. Evolución 2000-2019	20
7. Evolución de las causas de mortalidad en España, 1991-2019 según GBD	21
8. Tasas de mortalidad por EPOC en diferentes regiones del mundo en 2017 (Global Burden of Disease)	22
9. Sustancias presentes en el humo del tabaco	28
10. Evolución en la prevalencia de fumadores en España, por sexos	32
11. Esquema terapéutico farmacológico inicial que recomienda GOLD	34
12. Esquema terapéutico farmacológico de seguimiento que recomienda GOLD	36
13. Esquema terapéutico farmacológico que recomienda GesEPOC	37
14. Prevalencia de principales comorbilidades en 6 estudios de cohortes	40
15. Esquema del posible curso evolutivo de una agudización	42
16. Posibles efectos de las agudizaciones de la EPOC sobre los pacientes	43
17. Frecuencia y gravedad de las agudizaciones en la cohorte ECLIPSE	44
18. Evolución de la prevalencia de EPOC en el sexo femenino en España	58
19. Diferencias sociodemográficas, clínicas y sociales entre mujeres y hombres descritas en el estudio SocioEPOC	59
<b>Tablas:</b>	<b>Pág.</b>
1. Definiciones actuales de la EPOC según las diferentes sociedades científicas	7
2. Prevalencia de EPOC en diferentes regiones del mundo	13
3. Prevalencia y grado de infradiagnóstico de la EPOC en España en función de la comunidad autónoma y sexo en el estudio	17
4. Estimación del número de sujetos existentes en España y Galicia para cada nivel de gravedad de la EPOC definido por GOLD	19
5. Principales factores etiológicos o de susceptibilidad de la EPOC	27
6. Tratamiento no farmacológico de la EPOC en función del riesgo de los pacientes	38
7. Índice de Comorbilidad de Cote como predictor de mortalidad en EPOC	40
8. Altas hospitalarias por agudización de EPOC en España y por comunidades autónomas según CMBD, estancia media, mortalidad global y reingresos en 30 días y reingresos por Comunidades Autónomas y totales en España.	47

9. Factores asociados con fracaso terapéutico y reingresos en pacientes tras una exacerbación de EPOC	49
10. Tipos de costes asociados de la EPOC	51
11. Principales resultados del estudio SocioEPOC	56
12. Número de ingresos CON EPOC y POR EPOC en población de 40 años y más y edad media al ingreso. Razón de masculinidad en los ingresos CON y POR EPOC y razón de ingresos CON frente a ingresos POR EPOC. Datos en global y por sexo en el periodo 1996-2018	76
13. Número de defunciones en la población de Galicia de 35 años y más, con EPOC codificada como causa básica en el certificado de defunción. Período 1980-2017	77
14. Número de fallecimientos, tasa de mortalidad por EPOC, número de defunciones en función del lugar donde se produce el deceso y número de certificados en los que no consta la información sobre el lugar de defunción acompañados del porcentaje que estas defunciones suponen sobre el total de las defunciones por EPOC. Los datos se muestran por año, sexo, grupo de edad y global para el periodo 2009-2017	79

# **CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN Y CONTEXTUALIZACIÓN**



## 1.1. EPIDEMIOLOGÍA Y ASPECTOS CLÍNICOS DE LA EPOC

### 1.1.1. EPOC. Concepto actual, diagnóstico y clasificación

El desarrollo de la definición de EPOC, desde el simposio de Ciba en 1958 hasta la actualidad, se ha basado en tres puntos en común: la aceptación generalizada del término Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, la necesidad de objetivar siempre la obstrucción funcional al flujo aéreo como criterio diagnóstico y el papel preponderante del tabaco como inductor de la enfermedad. En 1995, gracias al esfuerzo desarrollado por las sociedades respiratorias más importantes, la American Thoracic Society (ATS) y la European Respiratory Society (ERS), se comenzaron a establecer las primeras definiciones de la enfermedad, que serían adoptadas y modificadas por los diferentes países (1).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a su vez la EPOC como una enfermedad pulmonar crónica que afecta a hombres y mujeres de todo el mundo y durante la cual los bronquiolos sufren daños y se restringe el intercambio de gases. Varios procesos provocan el estrechamiento de las vías respiratorias, y puede producirse la destrucción de partes de los pulmones, obstrucción de las vías respiratorias a causa de las secreciones e inflamación del epitelio de las vías respiratorias. El enfisema se refiere a la destrucción de los alvéolos pulmonares, mientras que la bronquitis crónica consiste en una tos crónica con esputo debida a la inflamación de las vías respiratorias (2).

Sin embargo, son las definiciones de las principales sociedades científicas de patología respiratoria las que en los últimos años han ido concretando esta enfermedad y más interés han generado.

En la tabla 1 se resumen las definiciones de la EPOC establecidas por la Guía Española de la EPOC (GesEPOC) (3) y la Global Initiative for Chronic Lung Disease (GOLD) en el momento actual (4,5).

**Tabla 1. Definiciones actuales de la EPOC según las diferentes sociedades científicas**

Año	Fuente	Definición
2017	GesEPOC (3)	Enfermedad respiratoria caracterizada por síntomas persistentes y limitación crónica al flujo aéreo, causada principalmente por el tabaco
2022	GOLD (4,5)	Enfermedad frecuente, prevenible y tratable, que se caracteriza por síntomas respiratorios y una limitación al flujo aéreo persistentes, que se deben a alteraciones de las vías respiratorias y/o alveolares causadas generalmente por una exposición importante a partículas o gases nocivos y que está influenciada por factores del huésped incluyendo el desarrollo pulmonar anormal. Las comorbilidades significativas tienen un impacto en mortalidad y morbilidad

**Abreviaturas:** GesEPOC: Guía Española de la EPOC; GOLD: Global Initiative for Chronic Lung Disease

Tal y como puede apreciarse en las dos definiciones, el eje principal es la obstrucción. Esta limitación al flujo aéreo viene reflejada por los valores de la espirometría con una disminución del FEV1 (abreviatura en inglés de Volumen espirado forzado en el primer segundo) y de la relación del cociente FEV1 / FVC (abreviatura en inglés de capacidad vital forzada) menor de 0,70. En un inicio, la obstrucción que era reversible se consideraba que era asma y la irreversible EPOC, pero se objetivó que era una clasificación muy simplista dado que había pacientes con EPOC que podían mostrar cierto grado de reversibilidad con el uso de broncodilatadores. Por ello, se estableció la necesidad de realizar una espirometría con prueba broncodilatadora que demostrara una relación FEV1/FVC menor de 0,70 y que no fuera totalmente reversible con el uso de broncodilatadores.

Otro hecho común de las definiciones es que la obstrucción es habitualmente progresiva y está relacionada con la respuesta inflamatoria anormal a partículas o gases nocivos (3,5). Esto viene determinado por la exposición al humo del tabaco, siendo éste el factor de riesgo más importante en el desarrollo de la enfermedad sin olvidar los efectos deletéreos que produce también en los nunca expuestos al humo ambiental de tabaco. Hay también otros productos inhalados que pueden ser un factor de riesgo en la génesis de la EPOC en países en vías de desarrollo como los humos producidos de la combustión de biomasa, y a nivel global los derivados de ciertas exposiciones laborales o determinadas alteraciones genéticas o ciertas infecciones que se comentarán más detalladamente en el apartado de etiología de la EPOC (4-8).

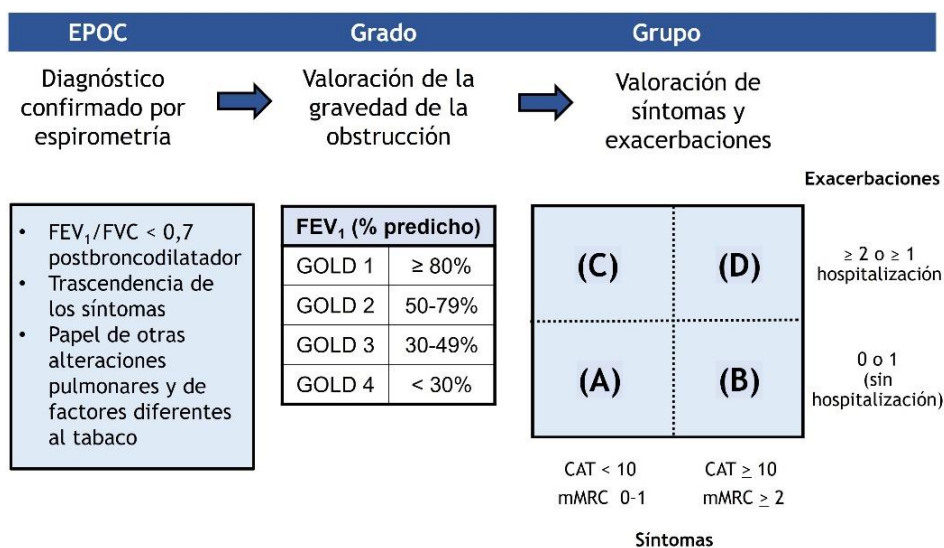
El término EPOC no debe emplearse para definir procesos que cursan con disminución del flujo aéreo pero que tienen una causa específica, como es el caso de los procesos obstructivos de las vías superiores, la fibrosis quística, las bronquiectasias u otros síndromes inespecíficos o que producen diversos tipos de disfunción ventilatoria, así como enfermedades infecciosas, cardiovasculares o de origen neuromuscular que pueden producir síntomas en parte similares (3-6). Asimismo, se recomienda utilizar el término EPOC en vez de bronquitis crónica o enfisema porque define mejor la enfermedad obstructiva. El enfisema es un término morfológico (anatomía y radiología) y la bronquitis crónica, como hemos definido anteriormente, es un término clínico, pero en ninguna de las dos circunstancias hay una asociación obligatoria con limitación al flujo aéreo. Por tanto, podemos encontrar pacientes fumadores que puedan presentar criterios de bronquitis crónica y/o enfisema, pero que no presenten criterios espirométricos de EPOC, y viceversa. De relevante importancia es hacer una mención especial a las diferencias entre EPOC y asma bronquial, definiendo la segunda como una enfermedad que cursa con obstrucción reversible al flujo aéreo que puede corregirse totalmente, y en la que se producen mayores variaciones en los flujos aéreos, quedando específicamente diferenciada conceptual y terminológicamente de la EPOC, aunque la separación con algunos casos de asma crónica con obstrucción al flujo aéreo no reversible puede ser difícil.

Hasta llegar a la definición actual, en las últimas décadas la visión de los expertos ha ido evolucionando. Auspiciados por el National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) de Estados Unidos y la OMS, en 2001 se desarrolló el primer documento de la GOLD con el fin

de resaltar la importancia de esta patología y cambiar el concepto nihilista que se tenía de la enfermedad sobre la irreversibilidad de la pérdida de función pulmonar y la escasez de posibilidades terapéuticas. En ese momento GOLD proponía una clasificación de la gravedad de la EPOC basada en el grado de pérdida de función pulmonar (FEV1) y las alteraciones del intercambio gaseoso. Se incluía un estadio GOLD 0 (“en riesgo”), definido por la espirometría normal en pacientes sintomáticos que hubieran estado expuestos a gases tóxicos, viendo una posible oportunidad para la detección e intervención precoces (9). Este documento incluía la exposición a gases y partículas nocivas, y no solo el tabaco como factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad, aspecto que generó bastantes controversias entre los expertos. A partir de esta publicación, las recomendaciones GOLD se convirtieron en un referente en el manejo de la EPOC, por lo que han sido actualizadas posteriormente. En 2006 se publicó una nueva versión con bastantes aspectos diferenciales, como la descripción de los efectos extrapulmonares de la EPOC y el refuerzo positivo de que se trataba de una enfermedad prevenible y tratable, pero eliminando el estadio 0 de su clasificación de gravedad que se basaba fundamentalmente en el valor porcentual del FEV1. Si bien la clasificación espirométrica seguía recomendando el uso del cociente FEV1/FVC postbroncodilatador menor de 0,7 para definir la obstrucción al flujo aéreo, los documentos reconocían que el uso de este valor fijo tenía limitaciones, sobrediagnosticando a pacientes de mayor edad (deterioro fisiológico de los flujos y volúmenes pulmonares con la edad) e infradiagnosticando a los más jóvenes. En esta segunda edición, se señaló al tabaquismo como el factor de riesgo más común para el desarrollo de EPOC (10). La siguiente versión se publicó 5 años después, incluyendo las comorbilidades en su definición y destacando la importancia de su control en el manejo de la EPOC y del control de las agudizaciones con las que puede cursar ya que alteran en gran medida la historia natural de la enfermedad. Empieza a hablarse de la multidimensionalidad de la EPOC, incluyendo aspectos funcionales como hasta ahora, pero también el impacto clínico presente y los riesgos futuros, estableciendo una clasificación en 4 grupos (clasificación ABCD), en función de las alteraciones medidas por el grado de obstrucción espirométrica (valor del FEV1), clínicas (nivel de disnea e impacto clínico) y riesgo mediante la frecuencia y gravedad de las exacerbaciones en el año previo. Se mantenía la clasificación espirométrica previa de 2006 en 4 niveles: GOLD 1, leve, con FEV1 > 80% del valor de referencia; GOLD 2, moderado, FEV1 = 50-79%; GOLD 3, grave, FEV1 = 30-49%; GOLD IV, muy grave, FEV1 < 30%. Para evaluar el impacto se recomendaba usar el grado de disnea utilizando la escala modificada del Medical Research Council (mMRC) británico y el cuestionario CAT (COPD Assessment Test). Si bien esta propuesta fue bien recibida por los profesionales, posteriormente recibió críticas ya que era difícil de implementar en la práctica clínica, sobre todo en ámbitos no especializados, y también porque a efectos pronósticos la evolución era peor en el grupo B que en el C. Otro aspecto clave que generó controversias es que el grado de obstrucción y las exacerbaciones previas se incluían con igual peso en la clasificación, a pesar de que la evidencia indicaba una mayor trascendencia de estas últimas con una necesidad de una influencia más importante en las decisiones terapéuticas (11). En el 2017, se elaboró un nuevo documento basado en un sistema de evaluación ABCD en el que se separaban los grados espirométricos de los cuatro cuadrantes de la clasificación ABCD. Las recomendaciones farmacológicas se basan así, exclusivamente, en

los síntomas y la historia de exacerbaciones (12). Posteriores actualizaciones de GOLD profundizan en estos aspectos, pero mantienen la misma clasificación de la enfermedad. En la figura 1 se esquematiza el diagnóstico y clasificación de la EPOC según las recomendaciones GOLD actuales (4,5).

Figura 1. Diagnóstico y clasificación de la EPOC según las recomendaciones GOLD



Fuente: Elaboración propia a partir de las referencias 3 y 4

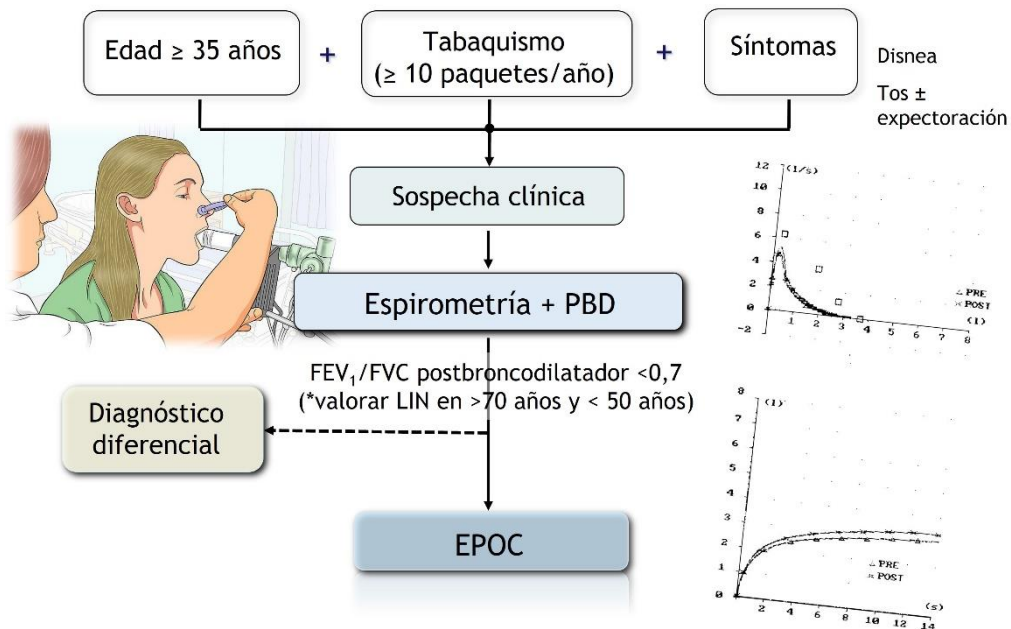
**Abreviaturas:** EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; FEV1: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC: Capacidad vital forzada; CAT: COPD Assessment Test; mMRC: Escala de disnea modificada del Medical Research Council

Con respecto a la GesEPOC, la primera versión se publicaba en 2012 (13), promovida por diferentes sociedades científicas (principalmente SEPAR), y cuya última actualización completa fue realizada en 2017. En 2014 la guía fue actualizada (14) y en 2017 y 2021 se han publicado algunas modificaciones relacionadas con aspectos terapéuticos (15,16). Esta guía fue muy disruptiva ya que era la primera que a nivel internacional proponía un concepto y abordaje diferentes de la EPOC, basada en fenotipos clínicos intentando hacer una aproximación a la enfermedad más personalizada. GesEPOC, por tanto, pretendía realizar un abordaje del tratamiento de la EPOC más individualizado según las características clínicas de los pacientes y complejidad, además de su nivel de riesgo. Con respecto al diagnóstico, los criterios son similares a los propuestos por GOLD y no han variado en sus diferentes versiones, salvo en el criterio de edad que pasó de 40 años a 35 (4,5,12,14). Se representa de forma esquematizada en la figura 2.

En su versión inicial, al igual que la GOLD, esta guía, intentaba definir la enfermedad desde una visión multidimensional, incluyendo la intensidad sintomática, el riesgo de agudizaciones, la gravedad de la obstrucción, utilizando además índices pronósticos validados como el BODE

o el BODEx (situación nutricional, obstrucción, nivel de disnea, capacidad de esfuerzo o exacerbaciones).

Figura 2. Diagnóstico de la EPOC según la Guía Española de la EPOC (GesEPOC)



Fuente: Elaboración propia a partir de las referencias 3, 14 y 15

Abreviaturas: PBD: Prueba broncodilatadora; FEV<sub>1</sub>: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC: Capacidad Vital Forzada; LIN: Límite inferior de normalidad

Para hacer más factible su uso en la práctica clínica, en la actualización del 2017 se sustituyó esta clasificación de la gravedad por una clasificación de riesgo mucho más sencilla (bajo o alto riesgo), basándose en el grado de obstrucción espirométrica, la intensidad de la disnea y las exacerbaciones en el año previo, aconsejando la determinación del fenotipo clínico únicamente en pacientes de alto riesgo. De esta manera intenta simplificar la caracterización de los enfermos y facilitar las decisiones terapéuticas, de forma que en los de bajo riesgo solo recomienda la utilización de broncodilatadores y en los de más riesgo propone un abordaje más individualizado. En la figura 3 se representa de forma esquemática esta propuesta de clasificación de riesgo recomendada en la última versión (16).

Entre GesEPOC y GOLD se pueden destacar algunas diferencias y similitudes. Si bien las dos tienen en común la obstrucción en la espirometría tras aplicar una dosis determinada de broncodilatadores, en su concepto utilizan distintos puntos de corte de consumo de tabaco (menos exigente en GesEPOC).

Figura 3. Clasificación de riesgo de la EPOC según la Guía Española de la EPOC (GesEPOC)

	Riesgo BAJO (debe cumplir todos los criterios)	Riesgo ALTO (cumple al menos 1 criterio)
Obstrucción (FEV <sub>1</sub> postbroncodilatador, %)	≥ 50%	< 50%
Disnea (mMRC)	0 - 1	2 - 4
Exacerbaciones (último año)	0 con ingreso o 1 sin ingreso	≥ 2 sin ingreso o 1 con ingreso

Fuente: Elaboración propia a partir de la referencia 16.

**Abreviaturas:** FEV1: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo; mMRC: Escala de disnea modificada del Medical Research Council

Como se ha visto, la EPOC es una enfermedad muy heterogénea y por ello no es posible caracterizarla utilizando sólo la espirometría. En los últimos 10-15 años, se desarrolló la visión fenotípica de la enfermedad con el fin de poder hacer una evaluación más personalizada (17,18), si bien ahora se ha avanzado hacia la definición de características tratables y llegar a una medicina de mayor precisión en esta enfermedad (19-21).

## 1.1.2. Prevalencia de la EPOC

### 1.1.2.1. Prevalencia de la EPOC a nivel mundial

Si lo comparamos con las enfermedades neoplásicas u otras crónicas, el conocimiento de la epidemiología y distribución en la población general de las enfermedades respiratorias crónicas, y especialmente la EPOC, sigue siendo aún una asignatura pendiente. Esto explica en gran medida la desproporción histórica entre la magnitud del problema y su bajo conocimiento en la opinión pública, la escasa percepción de necesidad y urgencia para atajar el problema y la limitada asignación de recursos para asistencia y de financiación para investigación (22-25). Diversos estudios, varios de ellos recientemente realizados en España y Galicia, reflejan que, si bien ha mejorado, el grado de conocimiento de la población general en comparación con otras enfermedades crónicas es muy bajo (23,24).

En esta línea, los estudios de prevalencia sobre la enfermedad a nivel mundial han sido escasos. Hasta el año 2001 solo se habían publicado una treintena de estudios en los que se analizaba la prevalencia de la EPOC a nivel mundial, cifras llamativamente bajas si se comparan con los llevados a cabo con otras patologías cardiovasculares o neoplásicas o incluso con alguna

respiratoria como el asma. Sin embargo, afortunadamente, en los últimos años ha habido un interés creciente por conocer la verdadera prevalencia de la EPOC tanto a nivel mundial como en nuestro país y se han puesto en marcha múltiples iniciativas y proyectos para ello, incluyendo las estimaciones realizadas en los diversos informes del Global Burden Disease de la Universidad de Washington en Seattle, en el que se indica que existen 174 millones de personas en el mundo que padecen EPOC, si bien otros estudios indican que esta cifra es muy superior llegando casi al doble (384 millones) (26,27). En una revisión sistemática que incluyó 123 estudios de muchas regiones distintas del mundo se estimaba que en 1990 existían 106,3 millones de casos de EPOC en zonas rurales (prevalencia del 8,8% de la población general) y 120 millones en zonas urbana (prevalencia del 13,2%) pero que estas cifras ascendían en 2010 a 153,7 millones en zonas rurales (prevalencia del 9,7%) y 230 millones de casos de EPOC en zonas urbanas (prevalencia del 13,6%) (Tabla 2).

**Tabla 2. Prevalencia de EPOC en diferentes regiones del mundo**

	1990		2010		% de incremento en casos de EPOC
	Casos (millones)	Prevalencia (%)	Casos (millones)	Prevalencia (%)	
Mundial	227,3	10,7 (7,3-14,0)	384,0	11,7 (8,4-15,0)	68,9
Región africana	14,1	9,8 (8,9-10,7)	28,5	11,4 (10,5-12,3)	102,1
Región americana	41,6	13,3(12,9-13,7)	72,0	15,2 (14,9-15,5)	73,1
Región mediterránea oriental	13,4	11,8 (10,1-13,5)	29,3	13,4 (11,8-15,1)	118,7
Región europea	54,2	11,8(11,6-12,0)	66,4	13,7 (13,5-13,9)	22,5
Región sudeste asiático	44,5	7,9 (7,5-8,4)	75,1	9,7 (9,3-10,1)	68,8
Región del pacífico occidental	59,5	9,2 (9,0-9,4)	112,7	11,1 (10,9-11,3)	89,4
Urbana	120,9	13,2 (10,0-16,4)	230,3	13,6 (11,2-16,9)	90,5
Rural	106,3	8,8 (6,5-11,1)	153,7	9,7 (7,6-11,8)	44,6

**Fuente:** Elaboración propia a partir de la referencia 26.

En hombres mayores de 30 años la prevalencia global fue del 14,3% (IC 95%: 13,3% -15,3%) en comparación con las mujeres con 7,6% (IC 95%: 7,0% - 8,2%) (26). Debe resaltarse que la distribución descrita no es uniforme ni por regiones ni por ámbito de residencia (urbana o rural) de forma que de los 123 estudios diferentes (140 estimaciones) la mayor parte eran europeos y centrados en áreas urbanas. 94 de los estudios se realizaron entre 2001 y 2010 y prácticamente todos utilizaron la relación FEV1/FVC por debajo de 70 en la espirometría para realizar el diagnóstico de EPOC (26).

Este hecho, además de que no se haya incluido obligatoriamente la preexistencia de un factor de riesgo para el diagnóstico de EPOC, no ha estado exenta de críticas por la posibilidad de sobrediagnóstico, pero aporta mucha uniformidad y factibilidad a los estudios (27,28).

A pesar de la importante aportación de todos estos trabajos, en una enfermedad tan prevalente y de tanto impacto, es fundamental una vigilancia epidemiológica y monitorización de su prevalencia con el fin de dimensionar los recursos necesarios y establecer las políticas sanitarias precisas y definir modelos de evolución de la prevalencia y cargas sanitarias y sociales de la enfermedad. Por ello existen algunas iniciativas que permiten controlar periódicamente la prevalencia de la EPOC en el mundo. Incluida en la iniciativa GOLD está el proyecto Burden of Lung Disease (BOLD), con el objetivo de realizar estimaciones de forma fiable y utilizando metodología estandarizada a nivel internacional de la prevalencia de EPOC y su impacto socioeconómico y sanitario, la determinación de sus factores de riesgo y de las variaciones en ellos, si es que se producen (29-33). Este proyecto ya se ha puesto en marcha en más de 31 países (40 lugares diferentes). Esta iniciativa colabora con otra auspiciada por la Sociedad Latino Americana del Tórax (SLAT) que es PLATINO, y que ya ha realizado publicaciones de la estimación de la prevalencia en varios países iberoamericanos (34-36). Por último, una de las iniciativas más importantes es el Global Burden Disease (GBD) de la Universidad de Washington en Seattle, que mediante meta-regresión de otros estudios permite modelizar las estimaciones de la EPOC y otras muchas enfermedades en los diferentes países y regiones (37-39). Algunos datos de estos estudios se presentarán en los siguientes capítulos de este documento.

#### **1.1.2.2. Prevalencia de la EPOC en España**

En España se han realizado tres grandes estudios epidemiológicos para conocer la prevalencia, características, infradiagnóstico y distribución por sexo y geográfica de la EPOC. Estos son el IBERPOC en 1997, EPISCAN (Estudio epidemiológico de la EPOC en España) en 2007 y EPISCAN II en 2017 (40-48). Si bien sus características y resultados principales se describen en la figura 4, a continuación, haremos una descripción más detallada de cada uno de ellos.

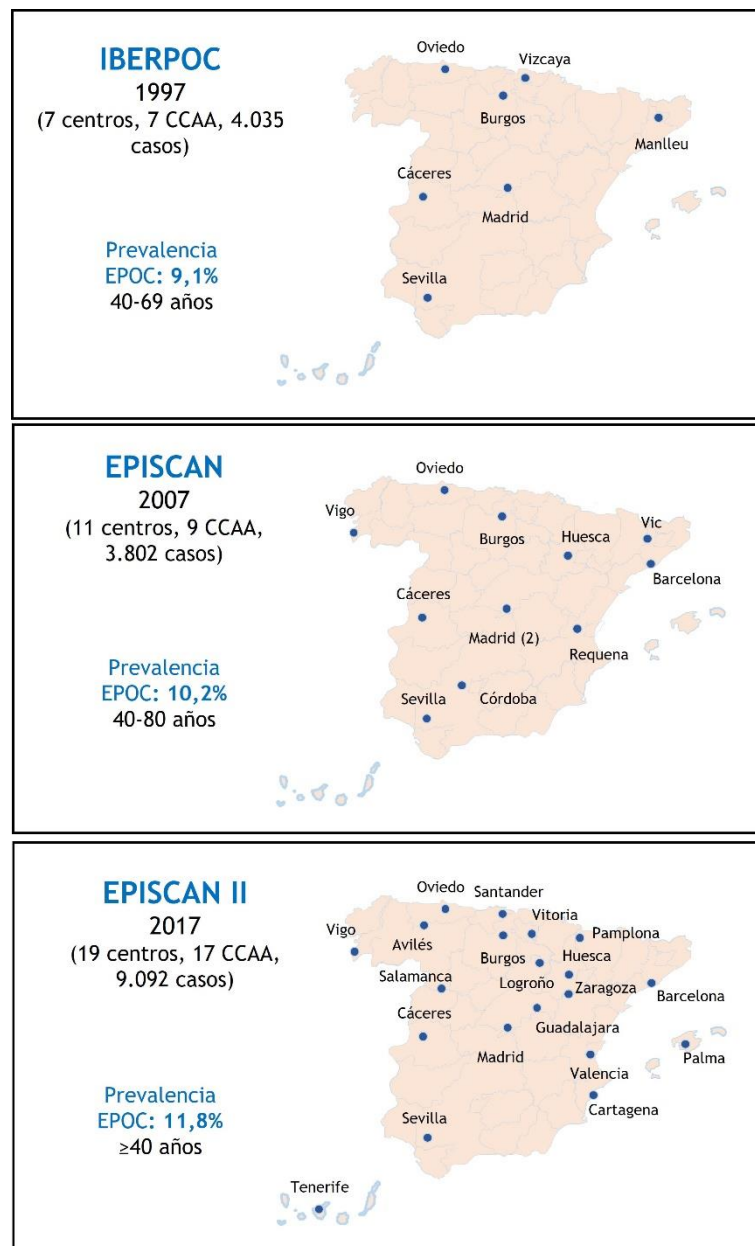
El primero de los estudios fue el IBERPOC que estudió la prevalencia de la EPOC en siete lugares diferentes españoles de siete CCAA diferentes: Oviedo, Vizcaya, Cáceres, Burgos, Madrid (Área Sanitaria del Hospital La Paz), Manlleu (Cataluña) y Sevilla (40-43). El cálculo de prevalencia se realizó estudiando los criterios vigentes en ese momento para definir la obstrucción espirométrica tras la administración de broncodilatadores por la European Respiratory Society que eran presentar un valor de la ratio FEV1/FVC <88% del teórico en hombres y del 99% de mujeres. La prevalencia fue del 9,1%, siendo del 14,3% en varones y del 3,9% de mujeres. En función del tabaquismo, la prevalencia varió del 15% en fumadores y del 12,8% en exfumadores al 4,1% en nunca fumadores. Según los datos de este estudio se podría estimar que en esos momentos en España podían existir unas 1.228.000 personas con EPOC, si bien el 78,2% de los sujetos diagnosticados de EPOC lo desconocían. Ser mujer, vivir en zonas rurales, tener una peor situación socioeconómica, la menor edad, fumar menos y presentar

sintomatología respiratoria (bronquitis crónicas) se relacionaron con un mayor grado de infradiagnóstico en IBERPOC (40-43). En este trabajo se describió también una variabilidad en la prevalencia en función de las localizaciones en las que se realizó, presentando la comarca catalana de Manlleu la prevalencia más alta (18%) y la zona de Cáceres la más baja (4,9%). Estas diferencias podrían explicarse por factores ocupacionales o ambientales no estudiados (solo se analizó el tabaquismo). Un elevado número de casos correspondió en algunas áreas especialmente a mujeres no fumadoras mayores de 55 años y con antecedentes de patologías respiratorias en la infancia (40-43).

Una década después se realizó el estudio EPISCAN, que fue otro estudio epidemiológico, observacional, transversal, multicéntrico, de ámbito nacional en España y de base poblacional con selección aleatoria de participantes mediante un muestreo en dos etapas y estratificado en las zonas próximas a los centros participantes. Los once centros participantes fueron seleccionados de acuerdo a cuatro zonas geográficas (norte, levante, sur y centro) del territorio español, a saber: Barcelona, Burgos, Córdoba, Huesca, Madrid (con dos centros, uno en La Paz y otro en La Princesa), Oviedo, Sevilla, Requena (Valencia), Vic (Barcelona) y Vigo (Pontevedra), lo que significaba ya la inclusión de 11 áreas de 9 CCAA (44,45). El muestreo del estudio fue bietápico y aleatorio, mediante muestreo telefónico incluyendo hombres y mujeres de la población general, de edad entre 40 y 80 años y residentes en España. El trabajo de campo se realizó entre mayo de 2006 y julio de 2007. La prevalencia de EPOC del estudio EPISCAN, en la que la definición utilizada fue la recomendada por GOLD (cociente FEV1/FVC <0,70 post-broncodilatador), fue del 10,2% (15,1% en varones y 5,7 % en mujeres). Con esa prevalencia, la estimación en ese momento de casos de EPOC existentes entre los 21,4 millones de españoles con una edad entre 40 y 80 años era de 2.185.764, siendo 1.571.868 varones y 628.102 mujeres. Como un 73% de los casos no estaban diagnosticados previamente, podría estimarse que 1.595.000 españoles lo desconocían, por tanto, no eran tratados para esta enfermedad (44,45).

Comparado con el estudio IBERPOC, el infradiagnóstico de EPOC en España se había reducido sólo levemente (del 78% al 73%), si bien debe remarcarse que si se objetivó una disminución significativa en pacientes no tratados (que se redujeron del 81% al 54%) (44-46). Utilizando la misma definición de obstrucción en el EPISCAN que se había utilizado en IBERPOC (basadas en el % del teórico del cociente FEV1/FVC) para definir la obstrucción del flujo aéreo espirométrica no totalmente reversible compatible con la EPOC, la prevalencia de EPOC en la población entre 40 y 69 años de edad se redujo en España entre 1997 y 2007 del 9,1% (IC 95%: 8,1% - 10,2%) al 4,5% (IC 95%: 2,4% - 6,6%), lo que supone un descenso del 50,4% (46). Si lo que se compara es la gravedad del nivel de obstrucción utilizando criterios GOLD, las distribuciones de prevalencias de estas fueron en 1997 de 38,3% leve, 39,7% moderada y 22,0% grave y en 2007 85,6% leve, 13% moderada y 1,4% grave (en la muestra total) y de 84,3% leve, 15% moderada y 0,7% grave (en el subgrupo de 40 a 69 años) (46). Sin embargo, estas diferencias deben valorarse teniendo en cuenta las diferencias metodológicas entre ambos estudios.

Figura 4. Principales características y resultados de los estudios IBERPOC, EPISCAN Y EPISCAN II



Fuente: Elaboración propia a partir de las referencias 40-48.

En 2017 se lleva a cabo en 19 hospitales españoles de las 17 CCAA el estudio EPISCAN II, que incluyó a sujetos de más de 40 años a los que se realizó una espirometría con prueba broncodilatadora. Se contactó inicialmente a un total de 12.825 sujetos, 9.433 (73,6%) aceptaron participar, de los cuales 9.092 realizaron una espirometría válida. Las características basales más importantes de esta población fueron: 52,6% mujeres, con una edad media de 60 (desviación estándar: 11 años), siendo un 19,8% fumadores activos actuales mientras que el 34,2% habían fumado previamente. La prevalencia de EPOC (definición FEV1/FVC <0,7

postbroncodilatador) fue del 11,8% (IC 95%: 11,2% - 12,5%) con una alta variabilidad por región (2,4 veces) y sexo (tabla 3) (48).

La prevalencia global fue del 14,6% (IC 95%: 13,5% - 15,7%) en los hombres y del 9,4% (IC 95%: 8,6% - 10,2%) en las mujeres utilizando el cociente fijo, pero disminuía al 6,0% (IC 95%: 5,5% - 6,5%) en general y al 7,1% (IC 95%: 6,4% - 8,0%) en los hombres y 4,9% (IC 95%: 4,3% - 5,6%) en mujeres si se utilizaba el límite inferior de la normalidad espirométrico para la definición de la obstrucción (48).

Como era de esperar, la prevalencia de EPOC aumentó a medida que se incrementaba la edad (figura 5), en ambos sexos, observándose la mayor prevalencia en los sujetos mayores de 80 años [hombres: 34,7% (IC 95%: 28,1% - 41,6%); mujeres: 26,1% (IC 95%: 20,9% - 31,9%)].

**Tabla 3. Prevalencia y grado de infradiagnóstico de la EPOC en España en función de la comunidad autónoma a nivel global y por sexo en el estudio**

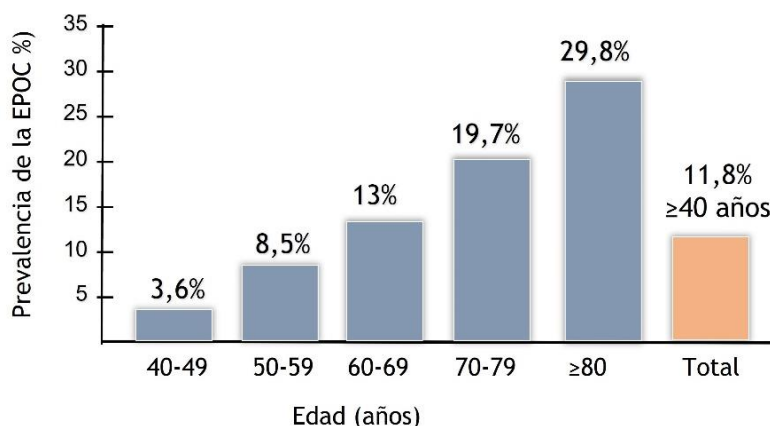
Comunidad Autónoma	Prevalencia de EPOC por cociente fijo*			Infradiagnóstico de EPOC por cociente fijo*		
	Total n (%)	Mujeres (%)	Hombres (%)	Total n (%)	Mujeres n (%)	Hombres n (%)
Andalucía	49 (8,5)	6,7	10,2	39 (79,6)	16 (84,2)	23 (76,7)
Aragón	75 (12,6)	10,7	14,5	57 (76,0)	29 (90,6)	28 (65,1)
Asturias	41 (7,1)	5,2	9,1	32 (78,0)	14 (93,3)	18 (69,2)
C. Valenciana	50 (10,4)	9,1	12,1	37 (74,0)	19 (76,0)	18 (72,0)
Cantabria	67 (11,3)	7,6	15,2	47 (70,1)	17 (73,9)	30 (68,2)
C. La Mancha	55 (9,7)	6,4	13,0	48 (87,3)	18 (100,0)	30 (81,1)
C. León	65 (10,7)	8,8	13,8	57 (87,7)	30 (90,9)	27 (84,4)
Cataluña	103 (17,3)	11,9	22,7	83 (80,6)	30 (85,7)	53 (77,9)
Extremadura	96 (16,9)	12,7	21,1	79 (82,3)	32 (88,9)	47 (78,3)
Galicia	92 (16,8)	10,2	22,8	67 (72,8)	20 (74,1)	47 (72,3)
Islas Baleares	66 (11,1)	8,9	14,9	24 (70,6)	10 (58,8)	14 (82,4)
Islas Canarias	34 (11,1)	8,9	14,9	24 (70,6)	10 (58,8)	14 (82,4)
La Rioja	51 (9,6)	7,6	11,7	21 (41,2)	12 (57,1)	9 (30,0)
Madrid	84 (14,0)	16,6	11,5	57 (67,9)	38 (77,6)	19 (54,3)
Murcia	55 (9,4)	8,2	10,5	47 (85,5)	23 (95,8)	24 (77,4)
Navarra	66 (13,5)	12,3	16,0	45 (68,2)	28 (70,0)	17 (65,4)
País Vasco	28 (10,1)	6,0	16,5	17 (60,7)	5 (50,0)	12 (66,7)
TOTAL	1077 (11,8)	9,4	14,6	804 (74,6)	361 (80,6)	443 (70,4)

\*Obstrucción definida por FEV1/FVC en espirometría tras broncodilatación < 70%

**Fuente:** Elaboración propia a partir de la referencia 48.

El infradiagnóstico de EPOC fue del 74,7%, con destacables diferencias entre áreas geográficas y sexo (tabla 3). El grado de infradiagnóstico fue menor en La Rioja (41,2%) y mayor en Castilla-León (87,7%). El infradiagnóstico en las mujeres es un 10% superior al de los hombres (48).

Figura 5. Prevalencia de la EPOC en función de la edad en el estudio EPISCAN II



Fuente: Elaboración propia a partir de la referencia 47.

Obstrucción definida por FEV1/FVC en espirometría tras broncodilatación < 70%

Los casos detectados con EPOC en el estudio EPISCAN II fueron más frecuentemente varones, 7 años de media más mayores, con menor nivel de estudios y con mayor consumo de tabaco, incluso de cigarrillos electrónicos, que la población que no presentaba alteraciones espirométricas sugestivas de EPOC (48). Por otra parte, estos sujetos presentaban más comorbilidades y puntuaciones más altas en índices como BODE y COTE, más alteraciones de la esfera psicoafectiva (ansiedad/depresión y deterioro cognitivo) y problemática social (48).

Los resultados de EPISCAN II están en línea con las estimaciones del Global Burden Disease para la EPOC en España que estimaba que en 2015 podrían existir en nuestro país unos 2.900.000 sujetos con la enfermedad (estimación EPISCAN II, algo más de 3.000.000 millones de españoles con EPOC).

Sin embargo, para poder estimar el posible impacto de la enfermedad y sus cargas, sería interesante evaluar de alguna forma el nivel de gravedad de la población. Para poder dimensionar el problema es necesario conocer también la gravedad de los pacientes con EPOC, puesto que como se comentará, su necesidad de cuidados e impacto clínico, asistencial y económico y riesgo de eventos serán diferentes (49). Basándonos en la gravedad de la EPOC detectada en los 3.800 pacientes del estudio EPISCAN realizado en 2007 (44,45), en el que el 57% de los pacientes presentaban una clasificación funcional GOLD I, un 38% GOLD II y un 5% GOLD III-IV, y el número de españoles que figuran en España y Galicia en la página web del Instituto Nacional de Estadística, se podría hacer una estimación aproximada (tabla 4) del número de sujetos existentes a nivel nacional y de Galicia para cada uno de los niveles de gravedad funcional de la EPOC definidos por GOLD.

**Tabla 4. Estimación del número de sujetos existentes en España y Galicia para cada nivel de gravedad de la EPOC definido por GOLD**

Gravedad (funcional)	España	Galicia
EPOC leve	1.710.000	132.696
EPOC moderada	1.140.000	88.464
EPOC grave/muy grave	150.000	11.640

Población estimada con EPOC: 3.000.000 en España y 233.000 en Galicia en función de las prevalencias nacionales y gallegas y los niveles de gravedad de las referencias 44 y 48.

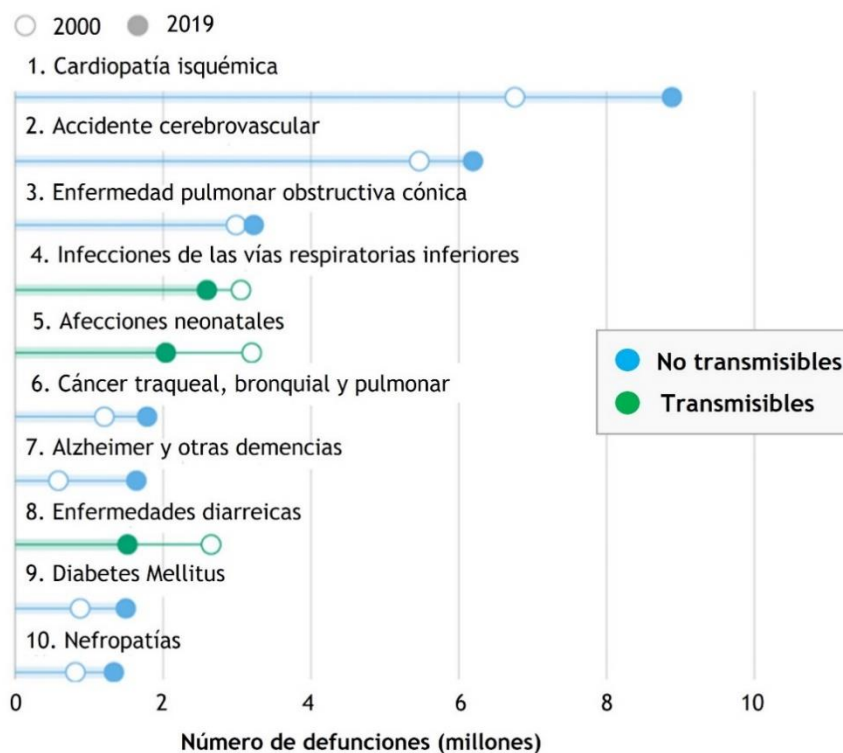
### 1.1.3. Mortalidad relacionada con la EPOC

#### 1.1.3.1. Mortalidad a nivel mundial y nacional y su evolución a lo largo del tiempo

Según la OMS las causas principales de defunción en el mundo, en función del número total de fallecimientos, pueden agruparse en 3 grandes apartados: enfermedades cardiovasculares (cardiopatía isquémica y accidentes cerebrovasculares), enfermedades respiratorias (EPOC e infecciones respiratorias de las vías inferiores) y las afectaciones neonatales (accidentales, complicaciones periparto e infecciones) (50). De forma general, las causas de defunción pueden agruparse en 3 categorías: enfermedades transmisibles (enfermedades infecciosas y parasitarias y afecciones maternas, perinatales y nutricionales), enfermedades no transmisibles (crónicas) y lesiones (50). A nivel mundial, 7 de las 10 causas principales de defunción en 2019 fueron enfermedades no transmisibles, que significaron el 44% de todas las defunciones y el 80% del total de las 10 causas principales (figura 6). El conjunto de las enfermedades no transmisibles representó el 74% de las defunciones en el mundo en 2019, siendo la principal causa de fallecimiento la cardiopatía isquémica, causa del 16% del total de muertes, con un claro aumento desde el año 2000 (de más de 2 millones de defunciones a 8,9 millones en 2019). El accidente cerebrovascular y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica son la segunda y tercera causas de defunción, representando el 11% y el 6% del total de muertes, respectivamente. En el año 2019, la EPOC ha sido la tercera causa de muerte ocasionando 3,23 millones de fallecimientos en el mundo (50). También está aumentando el número de fallecimientos por neoplasias broncopulmonares, enfermedad muy relacionada con la EPOC, y que ha pasado de 1,2 millones a 1,8 millones, ocupando el 6º lugar entre las causas de defunción actuales. En 7º lugar se encuentra la enfermedad de Alzheimer y demencias, si bien 2/3 de los fallecimientos por esta causa ocurren en mujeres (50).

En la figura 6 también puede observarse la disminución de las enfermedades no transmisibles en estas dos últimas décadas, siendo la más frecuentes las infecciones respiratorias de vías bajas. Si bien supusieron la causa de muerte en 2,6 millones de personas, esto supone casi medio millón menos que hace 2 décadas.

Figura 6. Causas de defunción en el mundo. Evolución 2000-2019



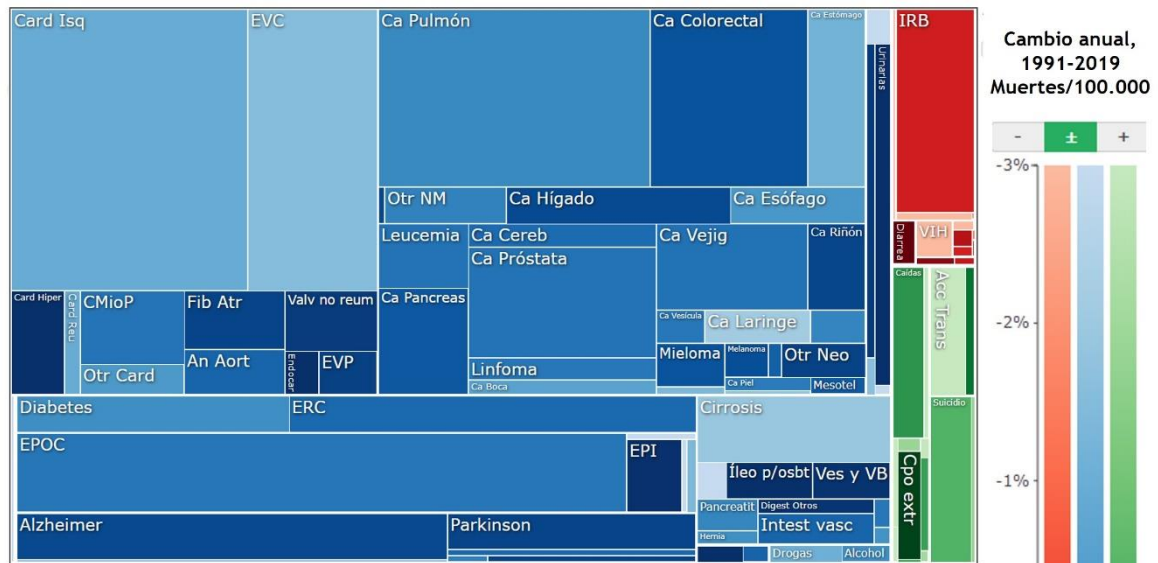
Fuente: Elaboración propia a partir de la referencia 50.

Si clasificamos los países por su nivel económico, en los países con ingresos bajos la EPOC no aparece entre las 10 primeras, encontrándose entre las 5 primeras causas de muerte en el resto de los países: 4º lugar si ingresos medianos bajos, 3º si medianos altos y 5ª posición en los que presentan una buena situación económica según el Banco Mundial (50). Hay que destacar también que, salvo en los países más pobres, las 5-6 principales causas de fallecimiento incluyen en todos los grupos las enfermedades cardiovasculares, el cáncer broncopulmonar, la EPOC y las infecciones del tracto respiratorio inferior; todas ellas patologías muy relacionadas, como se comentará a lo largo del presente documento. Cuando el nivel económico es intermedio-alto o alto, la EPOC como causa de muerte en las últimas dos décadas tiende a disminuir o estabilizarse (50). En los países de recursos más altos debe destacarse el incremento notable de los fallecimientos por demencias.

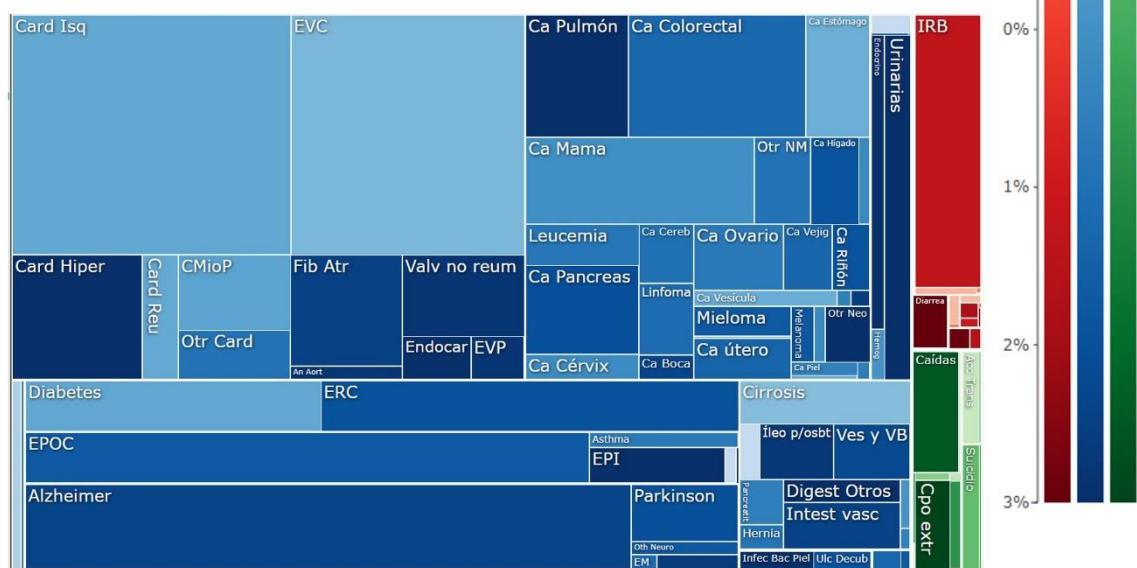
La evolución de las causas de mortalidad en España entre 1991 y 2019 se representan en la figura 7, observándose el mayor aumento de la EPOC y el cáncer de pulmón (sobre todo en mujeres), si se comparan con la cardiopatía isquémica o el ictus (51).

Figura 7. Evolución de las causas de mortalidad en España, 1991-2019 según Global Burden Disease

Hombres, 1991-2019



Mujeres, 1991-2019

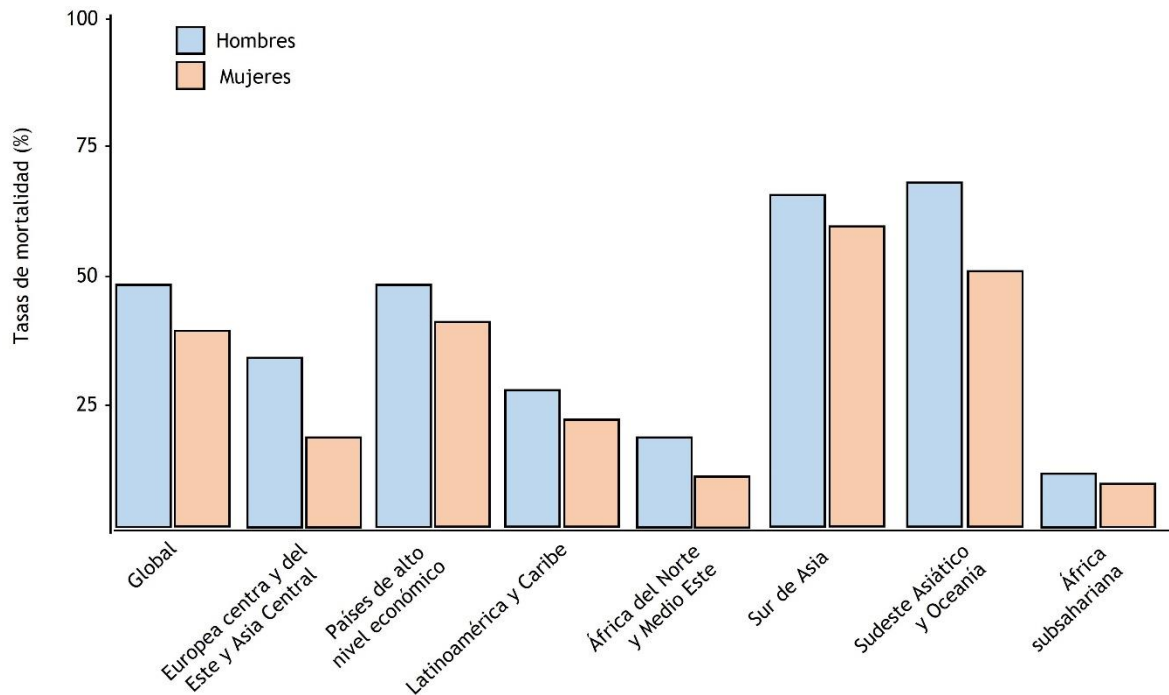


Fuente: Elaboración propia a partir del aplicativo del Global Burden of Disease. Disponible en GBD Compare | IHME Viz Hub (healthdata.org) 51

Según las estimaciones del GBD a nivel mundial las enfermedades respiratorias crónicas en 2017 fueron la 3ª causa de muerte con el 7% (IC 95%: 6,8% - 7,2%) de todas las muertes, detrás de las enfermedades cardiovasculares y las neoplasias (52). Las defunciones por enfermedades respiratorias crónicas ascendieron a 3.914.196 en ese año, lo que implicó un incremento del 18% desde 1990. Tanto en hombres como en mujeres, la mayoría de estas muertes se debieron a la EPOC (5,7% de las muertes por todas las causas), siendo mayores en ambos sexos en Asia meridional y Oceanía y menores en el África subsahariana (51) (figura 8). Las tasas

estandarizadas por edad de mortalidad por EPOC fueron de 42 muertes por 100.000 personas (46,7 en hombres y 37 en mujeres por cada 100.000 habitantes) (51).

**Figura 8. Tasas de mortalidad por EPOC en diferentes regiones del mundo en 2017 (Global Burden of Disease)**



Fuente: Elaboración propia a partir de la referencia 52.

Las variaciones en las tendencias entre las regiones del mundo y los países se explican en gran medida por diferencias en el consumo de tabaco, exposición a humo ambiental de tabaco y contaminación ambiental y doméstica y a las exposiciones ocupacionales. Todos estos factores pueden explicar las tres cuartas partes de la mortalidad relacionada con la EPOC (53).

La evolución de estos datos a lo largo del tiempo puede ser útil para priorizar las políticas sanitarias y ver los resultados de éstas.

A nivel internacional, en un trabajo reciente realizado en 24 países (6 latinoamericanos, 2 norteamericanos, 2 asiáticos, 2 de Oceanía y 12 europeos) y en el que se incluyeron 3,36 millones de defunciones por EPOC (56% en varones) ocurridas entre 1995 y 2017, se observó que las tasas estandarizadas de mortalidad, tanto en varones como en mujeres, disminuyeron o se mantuvieron estables, mientras que en Europa los resultados fueron más variables y con diferencias en función del sexo (54). En varones, las tasas disminuyeron en la mayor parte de los países, salvo Hungría, Croacia o República Checa en los que se mantuvieron estables o

incluso aumentaron. En mujeres, las tasas de mortalidad por EPOC han aumentado en 12 de los países estudiados, especialmente europeos, llegando casi al 5% en países como Hungría.

Los datos más recientes (2016-2017) indican que las tasas globales fueron más altas en Hungría (141/100.000 en hombres y 75/100.000 en mujeres) y en USA en mujeres (71/100.000). Por el contrario, países como Italia, Israel o Costa Rica presentan entre los hombres tasas de mortalidad entre 30 y 40 muertes por 100.000 y Letonia, Lituania y España entre 5 y 10 muertes por 100.000 personas entre las mujeres. A pesar de estas diferencias, salvo en países anglosajones como USA, Reino Unido y Nueva Zelanda en los que las tasas de mortalidad por EPOC son casi iguales en hombres que en mujeres, en el resto las de los varones duplican a las de las mujeres (54).

El GBD estima que cada año se producen en España 28.766 muertes por EPOC, constituyendo la 5ª causa de muerte entre los varones y la 7ª para las mujeres (tasas estandarizadas por edad anuales de 60 y 17 por 100.000 habitantes respectivamente), lo que implica un aumento con respecto a las descritas en 1998, sobre todo en las mujeres en las que ocupaba el 8º lugar como causa de muerte (en los varones ocupaba también el 5º lugar) (52). Las tasas estandarizadas por edad en 1998 en varones y mujeres eran 56 y 12 por cada 100.000 habitantes respectivamente (55).

En comparación con los países vecinos, España se sitúa en un rango intermedio dentro de la Unión Europea encabezada por algunos países de Europa del Este y anglosajones. En un estudio de López-Campos y cols. (56) en el que se analizaron las tendencias de mortalidad de 27 países europeos entre 1994 y 2010, se objetivó una tendencia decreciente en ambos sexos. En los varones, la tasa de mortalidad disminuyó de 90,1 casos por 100.000 personas en 1994 a 61,3 en 2010 y en las mujeres el descenso fue menos acusado y pasó de 27,0 a 25,2 (57). A nivel nacional, en este trabajo se indica que la tasa de mortalidad por EPOC descendió en ese tiempo también en ambos sexos. El mismo primer autor del anterior trabajo también describió la evolución de la mortalidad por EPOC en la Comunidad Autónoma de Andalucía, observando una tendencia bimodal, con un decrecimiento entre 1975 y 1981 y un ascenso hasta el año 1993 en las mujeres y 1997 en los varones, que es cuando se inician las tendencias decrecientes. De forma global, las cifras de mortalidad por EPOC disminuyeron tanto en varones (de 149,1 casos por 100.000 habitantes a 98,0), como en mujeres (de 26,4 a 12,0) (38). Si bien carecemos de datos recientes, parece que la mortalidad por EPOC no es homogénea en España. En 2005, las tasas de mortalidad por EPOC fueron más elevadas en Asturias, Ceuta y Murcia en hombres y Ceuta, Galicia y Comunidad Valenciana en mujeres. Con respecto a las más bajas, en varones fueron Melilla, Comunidad de Madrid y Aragón y en mujeres Cantabria, Extremadura y Melilla (57).

Como posible evolución futura, Soriano y cols., basándose en varios de los estudios anteriormente comentados y estandarizando por edad y modelización por métodos de metarregresión avanzados, estiman cómo evolucionará la mortalidad hasta el año 2040, indicando que la mayor parte de las regiones (menos Asia meridional y oriental y Oceanía) tendrán tasas de mortalidad por EPOC menores de 25 muertes por 100.000 personas (58).

### 1.1.3.2. Causas y predictores de mortalidad relacionadas con la EPOC

Las diferentes e imprecisas definiciones sobre la EPOC existentes hacen que sea difícil cuantificar la morbilidad y la mortalidad de esta enfermedad, que generalmente se infraestima (59,60). En múltiples estudios se ha demostrado que la mortalidad por EPOC está infradiagnosticada o erróneamente clasificada y que hasta en un 75% de los casos, incluso en pacientes con EPOC grave, se incluye la EPOC como la causa principal de muerte, y que en la mitad de los casos en los que si figura la EPOC como causa no existe confirmación espirométrica (59-63). En el ensayo clínico TORCH, primer gran ensayo clínico internacional en pacientes con una obstrucción bronquial moderada con seguimiento de 3 años, en el que un comité de expertos analizó las causas de mortalidad en los pacientes con EPOC, se demostró que solo en la mitad de los casos coincidía la causa real de fallecimiento con la descrita en las historias médicas de los pacientes (64).

Si bien este aspecto no ha sido bien aclarado hasta el momento, se piensa que parte del problema es que en los certificados de defunción habitualmente la EPOC se declara como causa contribuyente a la muerte, pero no como causa principal. Además, otra limitación importante es que los datos de los que disponemos están basados en la idea del registro de una sola causa principal de muerte, aspecto que, en una enfermedad como la EPOC, en la que frecuentemente coexisten otras patologías crónicas y que tiene una mayor susceptibilidad a eventos agudos infecciosos o cardiovasculares, hace más compleja aún la codificación de las causas de su fallecimiento (59-63). El progresivo aumento de la esperanza de vida de la población de los países de nuestro entorno dificulta la definición de una única causa. Desde un punto de vista clínico parece cada vez más complicado en sujetos ancianos, dada la coexistencia de la EPOC con enfermedades cardiovasculares, metabólicas, neoplasias avanzadas o eventos infecciosos agudos, poder concretar cuál ha sido exactamente la causa principal del fallecimiento, y si éste ha sido “por” EPOC o “con” EPOC (59-60).

Si bien existen importantes diferencias entre los múltiples estudios realizados, en los pacientes con EPOC la probabilidad de fallecer es muy variable en función de su edad, comorbilidades, función pulmonar, número de eventos como exacerbaciones y gravedad de las mismas y su situación nutricional o estado socioeconómico, entre otras (60-63). De hecho, se han intentado validar de diferentes formas muchas escalas pronósticas que incluyen estas y otras variables (64,65).

La causa más frecuente por la que fallecen los pacientes con EPOC en el hospital es la insuficiencia respiratoria, pero aun así constituye menos del 50% de los fallecidos en algunos trabajos, correspondiendo el resto a enfermedades cardiovasculares, infecciones o tumores de diferente estirpe (62-64). En los ensayos clínicos TORCH y TIOSPIR en los que se ha realizado un seguimiento a largo plazo, se estudió de forma minuciosa la causa de los fallecimientos de los pacientes (64-67). En TORCH (FEV1 < 60%), de 911 fallecidos, el 35% lo eran por causa respiratoria, 75% de ellos en el seno de una agudización grave, el 26% de diferentes etiologías cardiovasculares (16% de forma súbita), las neoplasias el 21% (2/3 carcinomas pulmonares), neumonías en el 8% de los casos y en un 8% no se pudo establecer la causa (64). En TIOSPIR

(FEV1 medio = 48%), de los 1302 fallecidos, se describen como las causas más frecuentes de fallecimiento las de origen respiratorio (34%), seguidas de las cardiovasculares (2/3 de forma súbita) y los tumores (23,4%) (67).

En el estudio de cohortes SocioEPOC, recientemente publicado y realizado en un centro gallego, se siguieron estrechamente 247 pacientes varones tras una hospitalización por una agudización grave. De los mismos, durante una mediana de 712 (IC 95%: 60 - 912) días, fallecieron 54 (21,9%, IC 95%: 17% - 27%), 38 (15,4%, IC 95%: 11% - 20%) en el primer año de seguimiento. En 52 de 54 pacientes se pudo acceder a información fiable de la causa del fallecimiento, debiéndose en 29 (55%) exclusivamente a insuficiencia respiratoria crónica descompensada refractaria en relación con una exacerbación grave o la propia enfermedad en su fase más avanzada, en 5 (9,6%) se añadió una insuficiencia cardíaca, en 3 (6%) neumonías, en 10 (19,2%) una neoplasia avanzada (6 de pulmón), en 3 (6%) patología abdominal (2 oclusión intestinal de causa incierta y 1 isquemia intestinal) y en 2 (3,8%) un accidente cerebrovascular (65). Los factores que de forma independiente se asociaron con el riesgo de fallecer fueron la edad, el bajo IMC, una menor función pulmonar (FEV1), un mayor número de comorbilidades y un mayor grado de dependencia para actividades básicas o instrumentales, siendo el peso de la funcionalidad y capacidades de los pacientes superior al de las otras variables clínicas o demográficas (66).

### **1.1.3.3. Lugar de fallecimiento de los pacientes con EPOC**

A pesar de que es un indicador fundamental de la atención a pacientes con enfermedades crónicas, en nuestro medio casi no existen evidencias sobre el lugar de fallecimiento de los pacientes con EPOC (68,69). En otro tipo de enfermedades, como las oncológicas o algunas neurodegenerativas, estimar el tiempo de supervivencia y programar y organizar la atención a la fase final de la vida se puede hacer de forma mucho más precisa que en la mayoría de los pacientes con EPOC, que si bien pueden fallecer durante agudizaciones o eventos cardiovasculares o infecciosos no fácilmente predecibles, en otras muchas ocasiones (ya cada vez con mayor frecuencia) lo hacen por una insuficiencia respiratoria refractaria o síndromes generales de curso no agudo. A pesar de que los cuidados paliativos en pacientes con EPOC son coste-efectivos, su desarrollo no está ni mucho menos implementado, sobre todo si se compara con los realizados en otras enfermedades (70,71). Sin embargo, la preferencia de los pacientes con patologías avanzadas y su entorno es fallecer en sus propios domicilios, y esta posibilidad debe poder ofertarse en una asistencia de calidad de los cuidados al final de la vida y dar valor a las decisiones y deseos de los pacientes, familiares o cuidadores, teniendo en cuenta en todo momento, si es que los enfermos no pueden expresar sus deseos, las decisiones previas manifestadas (72). Estas decisiones, además del nivel de limitación de los esfuerzos terapéuticos, deberían incluir la ubicación (domicilio o institución) en la que se deben llevar a cabo éstos (72). En comparación con otros países de nuestro entorno, la proporción de población española que ha cumplimentado el documento de voluntades anticipadas es mucho menor (71). Conocer el lugar de fallecimiento y su evolución en el tiempo en España y Galicia nos aportaría

una valiosa información sobre la calidad de la atención prestada a los pacientes con esta enfermedad, aunque lamentablemente los estudios son escasos y no aportan una perspectiva temporal suficiente. Un estudio internacional (14 países, entre ellos España) publicado en 2017 en el que se analiza el lugar de fallecimiento de más de 5 millones y medio de pacientes con EPOC y cáncer de pulmón ocurridos en 2008, refleja una enorme variabilidad sobre el lugar de muerte, oscilando el fallecimiento en domicilio en los sujetos con EPOC entre el 10% (Canadá) y el 55% (México) (50). Ajustado por variables sociodemográficas los pacientes con EPOC tenían menos probabilidad de fallecer en domicilio o en una residencia de ancianos que los que padecían cáncer. Con respecto a los datos de España, se incluyen únicamente 2.564 muertes por EPOC ocurridas en Andalucía en 2008, siendo el 36,3% en el domicilio, el 56,7% en el hospital y el 6,2% en residencias de ancianos, siendo con Italia uno de los países en los que menos diferencias había en relación con el lugar de fallecimiento entre EPOC y cáncer de pulmón (68).

Sobre las tendencias a lo largo del tiempo, lamentablemente no existen estudios realizados en Galicia y España. Un estudio norteamericano publicado recientemente en el que, además de EPOC, se incluyen otras enfermedades respiratorias no neoplásicas (enfermedades intersticiales pulmonares y fibrosis quística), se evidencia que entre 2003 y 2017 en USA se ha reducido el número de fallecimientos en el hospital (de 44,4% a 28,3%), produciéndose un aumento de los mismos en el domicilio (de 23,3% a 34,7%) (69).

#### 1.1.4. Etiología de la EPOC

El humo del tabaco es la causa más importante de EPOC en el mundo si bien entre el 25% y el 45% de todos los pacientes con EPOC nunca han fumado (73,74). La exposición a otros tóxicos inhalados como los producidos por la combustión de la biomasa (madera, carbón...), de utilización frecuente en el hogar en muchos países en vías de desarrollo, está muy generalizado y es posiblemente la segunda causa de EPOC, y la primera en sujetos que nunca han fumado (73,74). Otras exposiciones a humos y vapores como las producidas en ciertas actividades laborales (agricultura, ganadería, minería, construcción, exposición a productos químicos en la industria) o por la contaminación ambiental, pueden también llegar a producir esta enfermedad o contribuir al desarrollo de la misma, sobre todo si se asocian con los dos primeros factores (73). El papel de la exposición a radón como causa de EPOC no está establecido (75).

A pesar de que el tabaquismo es el principal factor productor de la enfermedad, solo el 15% de los fumadores desarrolla EPOC, lo que indica que otros factores como el perfil genético o la interacción con otras variables ambientales (infecciones víricas, por ejemplo) pueden modificar la susceptibilidad a desarrollarla (76). Sin embargo, los determinantes genéticos de la EPOC, salvo para algunas entidades concretas, como es el déficit de alfa1-antitripsina, no están consistentemente definidas y parece que se relacionan con genes que marcan procesos inflamatorios y de oxidación-reducción, actividad enzimática y regeneración celular a nivel pulmonar (76,77).

En la tabla 5 se muestran los principales factores etiológicos o de susceptibilidad de la EPOC:

Tabla 5. Principales factores etiológicos o de susceptibilidad de la EPOC

Ambientales	Genéticos
Tabaquismo activo Tabaquismo pasivo Humo de biomasa Tóxicos ocupacionales inhalados Contaminación del aire Infecciones Desarrollo pulmonar anómalo	Sexo Raza Hiperreactividad bronquial Déficit de alfa-1-antitripsina Otros genes de susceptibilidad no bien conocidos

**Fuente:** Elaboración propia a partir de la referencia 73.

En la EPOC se produce un proceso inflamatorio crónico debido a una respuesta exagerada o una reparación inadecuada ante determinados estímulos (fundamentalmente humo del tabaco), porque se produce la activación de macrófagos, con la consiguiente liberación de TNF- $\alpha$ , leucotrienos como el LTB-4, varios tipos de interleucinas (IL-1, IL-8, entre otras) y muchos otros tipos de sustancias quimiotácticas y proteasas (73-77). Por ello, se altera la interacción entre las células epiteliales y mesenquimales y se modifica la estructura y función correcta tanto de las vías aéreas como del parénquima pulmonar, sin que estas alteraciones puedan repararse, con lo que se produce un remodelado de estas estructuras (77).

En el humo del tabaco están presentes múltiples sustancias químicas que dependen de los componentes del tabaco y sus aditivos, además de las sustancias resultantes de la ignición y calentamiento del cigarrillo y de la manera que cada uno de los sujetos tenga de fumar. Se conoce como corriente principal la que se genera tras la exhalación, y es la que lleva más cantidad de tóxicos, y corriente secundaria la que se debe a la combustión espontánea. El humo ambiental incluye lo inhalado en la corriente secundaria más lo que el fumador espira de lo inhalado en la principal (73).

En la figura 9 se describen las distintas sustancias presentes en el humo del tabaco.

En relación con el tabaquismo pasivo (domicilio, entorno laboral etc.), en una reciente revisión sistemática sobre EPOC en no fumadores en el que se incluyen 5 estudios en esta línea, se demuestra que hay un riesgo incrementado, si bien variable entre los distintos estudios, existiendo en alguno de ellos una clara asociación entre la intensidad de la exposición y el riesgo (56). Posiblemente, el mecanismo biológico del tabaquismo pasivo no sea diferente al del fumador activo.

De los principales componentes de la contaminación del aire que son las micropartículas en suspensión (PM<sub>10</sub>), el ozono, el SO<sub>2</sub> y el NO<sub>2</sub>, son los dos primeros en los que hay más evidencia sobre su nocividad, aunque existen otros. De estos, la materia en suspensión (PM<sub>10</sub>) y el ozono son los que a nivel de estudios epidemiológicos son responsables de causar más daño (73). Parece que también se pueden asociar (o ser un coadyuvante) todo el resto de las partículas en suspensión transportadas por el aire que se originan por procesos naturales (climatológicos, erosivos, ...) o la contaminación existente sobre todo en grandes ciudades o zonas industriales, y que incluyen tanto sustancias primarias como secundarias debido a diferentes procesos de

degradación (73). La exposición crónica a grandes valores de PM puede no solo exacerbar la EPOC previa sino ser causante de una obstrucción crónica del flujo de aire, y existen estudios en los que la severidad de los cuadros se ha asociado con los niveles de PM<sub>10</sub> y PM<sub>2,5</sub> (73).

Figura 9. Sustancias presentes en el humo del tabaco.



Fuente. Elaboración propia a partir de la referencia 73.

Casi un tercio de la población mundial, especialmente en zonas rurales de países poco desarrollados, está expuesta de forma diaria al humo de biomasa. En la revisión sistemática ya referida, los resultados de los 8 estudios analizados indican una importante asociación entre esta exposición y la EPOC, especialmente en mujeres que nunca han fumado y que cocinan con madera o carbón, y que el riesgo aumenta con la intensidad de la exposición (74). El mismo efecto se observa en los 9 estudios incluidos realizados en diferentes países, en los que se analiza la asociación entre diferentes exposiciones a tóxicos inhalados ocupacionales y laborales y el desarrollo de la EPOC, si bien los autores resaltan las diferencias a nivel de la definición de la enfermedad y de los vapores, humos y polvos incluidos (74).

La prevalencia de EPOC aumenta con la edad y a partir del desarrollo pulmonar máximo que consiguen los adultos en su juventud empieza a producirse un descenso de la función pulmonar. Los factores que alteran el correcto desarrollo pulmonar en la gestación o la infancia (exposiciones maternas o del propio individuo, prematuridad, procesos infecciosos, enfermedades alérgicas o inmunomediadas, etc.) también van a aumentar la posibilidad de desarrollar EPOC, entre otras razones porque el individuo llega a su madurez con una menor función pulmonar (78).

También, en diversos estudios, se han relacionado la hiperreactividad bronquial y el asma con la EPOC (73). En los 5 estudios de la revisión sistemática de Pando y cols. (56) se describe esta asociación que, en varios de ellos, llega a superar el 10% y que podría deberse a que la inflamación crónica existente en estos sujetos conlleva un remodelado con la consiguiente fibrosis y engrosamiento de las vías aéreas.

La presencia de frecuentes infecciones (víricas, bacterianas, tuberculosis) podrían jugar un rol destacable en el desarrollo de la EPOC y su progresión, bien produciendo EPOC directamente o de forma indirecta al potenciar la posibilidad de una hiperreactividad bronquial o un menor desarrollo pulmonar antes de la edad adulta (73). La literatura existente en esta línea, recientemente agrupada, es consistente en demostrar esta asociación, especialmente con la tuberculosis y las infecciones víricas de repetición, sobre todo en la infancia (74).

El factor genético que aumenta el riesgo de EPOC más estudiado es el déficit de alfa1-antitripsina (AAT) (79-81). Esta proteína, codificada por el gen AAT localizado en el cromosoma 14 y sintetizada fundamentalmente a nivel hepático y por los macrófagos pulmonares, gracias a sus propiedades antiproteasas, es capaz de modular enzimas que degradan la matriz extracelular y posiblemente también posea algún efecto antiinflamatorio (79,80). Para este gen se han determinado unos polimorfismos de un único nucleótido caracterizados por la rapidez de movilidad en la electroforesis condicionada por su estructura tridimensional y que son: F (rápido), M (intermedio), S (lento) y Z (muy lento) (81). La gravedad de las deficiencias de AAT dependerá de las variantes alélicas que condicionan el genotipo del individuo y los niveles de AAT en sangre que normalmente están entre 120 y 220 mg/dl (80,81).

Sin embargo, el déficit de AAT solo produce del 1-2% de los casos de EPOC, por lo que deben coexistir otras alteraciones genéticas todavía poco conocidas, y que la susceptibilidad a la EPOC puede ser un proceso de tipo poligénico complejo (73). Estudios familiares han permitido identificar áreas cromosómicas con genes proinflamatorios y antioxidantes que pueden producir una mayor susceptibilidad como son los genes del receptor de la interleucina 6 (IL-6R), de la glutatión S-transferasa (GSTO2), de la HHIP (hedgehog-interacting protein) y del miembro A1 de la familia con semejanza en la secuencia 13 (73,82).

### **1.1.5. El tabaco: prevalencia y tendencia en España**

El consumo de tabaco es uno de los factores de riesgo más relevantes de enfermedad y muerte. Está demostrado que el tabaco aumenta el riesgo de aparición de un amplio número de enfermedades, y que los fumadores tienen una menor esperanza de vida (83). Se han determinado asociaciones causales del tabaquismo con diversas enfermedades. Las principales enfermedades asociadas al consumo de tabaco son las enfermedades del corazón, varios tipos de cáncer, especialmente el cáncer de pulmón, y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, precisamente, las principales causas de muerte en nuestro medio. Han ingresado en la lista de enfermedades relacionadas con el tabaco patologías como la diabetes, la tuberculosis, el cáncer de colon y recto o el carcinoma hepatocelular. El tabaco es causante de aproximadamente el

30% de las muertes por cáncer, del 20% de las producidas por enfermedades cardiovasculares y del 80% de las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC). El 50% de las personas que fuman regularmente morirán a causa del tabaco (84).

Sin embargo, no se tenía una concepción nociva del tabaco hasta que el Surgeon General de los Estados Unidos, a comienzos de la década de los 70, alertó sobre el grave perjuicio que suponía la exposición al humo emitido por los cigarrillos para la salud. Pero hasta la publicación de un informe titulado: *The health consequences of involuntary smoking* en el año 1986 no se incide realmente en la relevancia del tabaquismo pasivo. En el mismo se describía el aumento en el riesgo de los no fumadores expuestos al humo de padecer cáncer de pulmón y otras enfermedades. Este informe supuso un punto de inflexión y, desde este momento, comenzó a incidirse en la importancia de proteger a la población de esta sustancia dañina, para la que no existen niveles seguros de exposición (85).

El estudio que lleva por título “*The health consequences of involuntary exposure to tobacco smoke*” de 2006 recomendaba la habilitación de espacios libres de humo a nivel tanto público como privado como medida protectora para la población, reafirmando la OMS este principio dos años más tarde como instrumento para fortalecer las leyes contra el tabaquismo (85).

En el año 2014 el departamento de salud de los Estados Unidos publica: *The health consequences of smoking: 50 years of progress*, coincidiendo con el aniversario del primer manuscrito elaborado por esta organización sobre las consecuencias perjudiciales sobre la salud que tiene el tabaquismo. Uno de los puntos prioritarios del Convenio Marco de la Organización Mundial de la Salud para el Control del Tabaco es realizar una vigilancia en las tendencias de consumo y su repercusión en la salud de la población general, empleando para ello la mortalidad atribuida al consumo de tabaco (MA), cuya estimación permite obtener una visión complementaria a la prevalencia del consumo y nos permite obtener una aproximación real del impacto que el tabaco tiene sobre la salud a nivel poblacional siendo, por tanto, objeto de análisis en múltiples estudios, siendo los más importantes comentados en líneas posteriores (86,87).

Estas políticas públicas de control del tabaquismo recomendadas por el Convenio Marco están generando una disminución de entre el 0,5% y el 1% en la prevalencia del consumo de tabaco en países desarrollados, mientras esta prevalencia aumenta inexorablemente en los países menos enriquecidos.

En el mundo, más de mil millones de personas fumaban tabaco en 2015. En ese año la prevalencia mundial estandarizada por edad del consumo de tabaco diario disminuyó al 15%, un descenso del 29% desde 1990. Sin embargo, 1 de cada 4 hombres y 1 de cada 20 mujeres en el mundo continuaban fumando a diario (53).

Existen variaciones regionales en el consumo de tabaco en los adultos que van desde una media del 13% en África, Caribe, América del Norte y Central, al 29,5% en Oceanía (84).

La mortalidad a nivel global por causa del tabaco se estima actualmente en 6 millones de personas/año y se ha estimado que un 10% han muerto por efecto de la exposición al humo

ambiental de tabaco. Esta cifra podría ascender hasta los 8 millones en el año 2030 si no se toman medidas y continúa este crecimiento (88).

En España no es hasta el año 2006 que comienzan a tomarse medidas legales para disminuir el consumo de tabaco a nivel poblacional. Este año entra en vigor la Ley 28/2005 de medidas sanitarias frente al tabaco que englobaba la toma de medidas en la regulación de la venta, el suministro, el consumo y todo lo referente a los contenidos publicitarios de los productos relacionados con el tabaco.

Esta ley fue la impulsora de la prohibición de fumar en los lugares de trabajo, exceptuando al sector hostelero al que permitió acondicionar zonas para fumadores y no fumadores en función de las características del local en cuestión.

Pero en enero de 2010 entra en vigor la Ley 42/2010 que modifica a la anterior, prohibiendo el consumo de tabaco en lugares de ocio, sin permitir excepción alguna (84).

El cambio de la Ley permitió objetivar que las leyes reguladoras a nivel global como la 42/2010, tienen un impacto mayor en las prevalencias de exposición al humo de tabaco que las leyes parciales, como la del año 2005 (85).

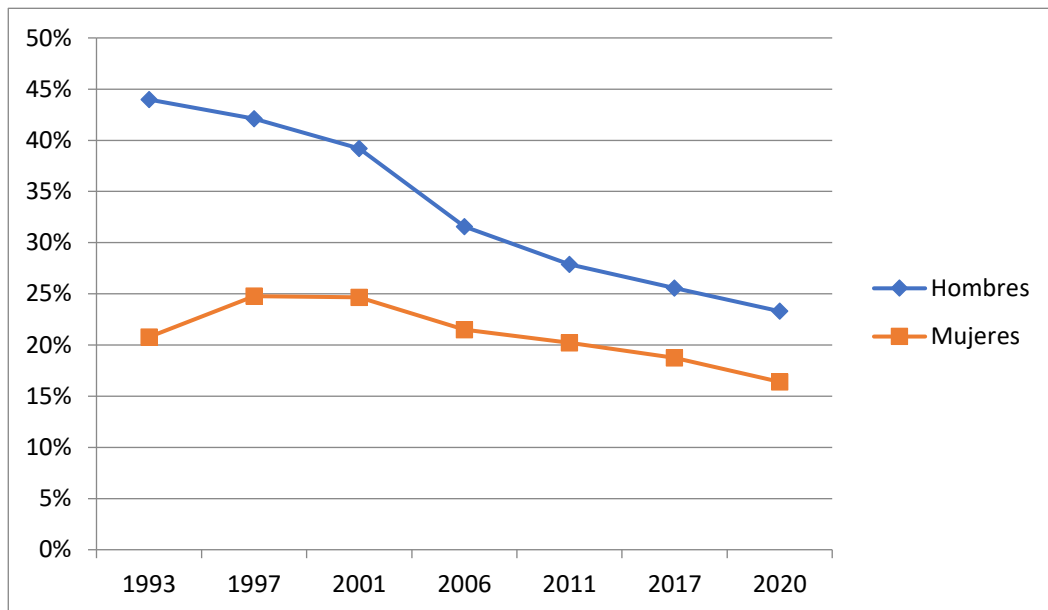
Según la Encuesta Europea de Salud, en el año 2020 en España fumaban a diario el 23,3% de los hombres y el 16,4% de las mujeres. La prevalencia ha descendido de forma notable en las últimas décadas, evolución que podemos valorar en la figura 10.

En el caso de los hombres, el grupo de edad con mayor porcentaje es el de 25 a 34 años y el de 45 a 54 en el caso de las mujeres. La población que fuma a diario se concentra entre los 25 y los 64 años, con un porcentaje que ronda el 30% en los hombres y el 20% en las mujeres. A partir de los 65 años se produce un descenso de la población que fuma a diario, aunque esta disminución es más marcada en las mujeres (90).

El porcentaje de fumadores ocasionales es mucho más reducido (2,6% de los hombres y 2,1% de las mujeres). En el caso de los hombres se concentran sobre todo en el grupo de edad de 25 a 34 años y en el caso de las mujeres en el grupo de edad entre 15 y 24 años.

Sin embargo, las diferencias entre los exfumadores están mucho más marcadas (26,8% hombres vs 12,7% mujeres). Si lo analizamos por grupos de edad, la diferencia es todavía más clara, siendo el porcentaje de exfumadores mucho mayor entre la población de edad más avanzada en los hombres (51,8% de los hombres entre 75-84 años vs el 26,1% de los varones entre 45-54 años). En el caso de las mujeres se produce un aumento progresivo hasta el grupo de edad entre 55-64 años (27,5%), para posteriormente disminuir siendo en el grupo de edad de 75-84 años únicamente de un 6,8% (90).

Figura 10. Evolución en la prevalencia de fumadores en España, por sexos.



Fuente: Elaboración propia a partir de las referencias 86 y 89.

Según los datos obtenidos en la Encuesta Europea de Salud-2020, el 46,4% de los hombres y el 64,8% de las mujeres nunca han fumado. En el caso de los hombres, los porcentajes más altos corresponden al grupo de edad de 15 a 24 años (73,9%) y en el caso de las mujeres al grupo de edad de 85 años y más (95,6%) (90).

Según uno de los estudios más recientes sobre mortalidad asociada al tabaco en España, en el año 2016 se produjeron 56.124 fallecimientos por causa del tabaco entre la población con edades superiores a los 34 años, lo que corresponde al 13,7% de todas las muertes ocurridas ese año (86).

El 84% de estas muertes corresponden a hombres (47.000) y la mitad de las mismas ocurrieron entre la población mayor de 74 años (27.795). El 50% de la mortalidad asociada se debió a tumores (28.281), siendo el 65% de los mismos por cáncer de pulmón. Más de la mitad de la mortalidad se vinculó con el cáncer de pulmón y la EPOC (24.244 muertes en hombres y 4.433 en mujeres). En ambos sexos e independientemente de la edad, la patología con mayor mortalidad fue el cáncer de pulmón (15.214 hombres y 3.020 mujeres). 13.849 muertes, aproximadamente el 25%, fueron prematuras (edad < 65 años): 22,6% en el caso de los hombres y 35,1% en las mujeres (86).

Con respecto a la edad, la mortalidad asociada al consumo de tabaco aumentó en conjunto al aumentar la edad en ambos sexos. El 85% de las muertes por cáncer de pulmón en hombres y el 80% en mujeres con edades comprendidas entre los 35 y 54 años están relacionadas con el consumo de tabaco mientras que para la EPOC entre los 55 y 64 años estos porcentajes suponen el 85% y el 66% respectivamente. Entre los 35 y 74 años la carga de mortalidad más elevada

en ambos sexos se observa en la población fumadora, mientras que en los mayores de 75 años la mayoría de las muertes se producen en los exfumadores, sobre todo varones (86).

En 2025 se espera que la prevalencia de consumo de tabaco y las muertes por causa del tabaco descieran paralelamente en la gran mayoría de países desarrollados. Esto parece ser claro en el caso de los hombres, pero desconocemos la proporción de las mujeres jóvenes que se incorporarán al consumo de tabaco. Siguiendo este modelo, España se ubicaría en la transición de la fase 3 a la fase 4, mientras los países más desarrollados se encuentran ya en la fase 4. En la fase 3 se produce una disminución de la prevalencia en ambos sexos (más marcado en los hombres) mientras la mortalidad tiende a equilibrarse en los varones y crecer bruscamente en las mujeres. La mortalidad atribuible al tabaco en esta fase se sitúa entre un 10 y un 30% del total (en España un 15,2% en 2012; siendo un 22,6% en el varón y un 7,6% en la mujer). En la fase 4, el porcentaje de defunciones por tabaco en el hombre puede alcanzar un 1/3 del total, siendo ligeramente inferior en la mujer (91).

En los próximos veinte años seguiremos observando en España un descenso progresivo de la prevalencia de tabaquismo en ambos sexos, hasta llegar a la confluencia por sexos como ya sucede en menores de 25 años. La mortalidad en la actualidad y en el futuro es un indicador útil a largo plazo de la efectividad de las medidas de control de la prevalencia adoptadas en el pasado. La implantación de medidas de control efectivas tanto poblacionales como individuales determinará el precio en vidas perdidas cada año por la epidemia de tabaquismo (91).

#### **1.1.6. Tratamiento de la EPOC**

La primera medida en el abordaje terapéutico de los pacientes con EPOC es el abandono del hábito tabáquico o de las exposiciones a tóxicos inhalados. Las principales medidas terapéuticas pueden agruparse en farmacológicas y no farmacológicas.

Con respecto a los fármacos, dado que ninguno de ellos ha demostrado de manera concluyente modificar el deterioro a largo plazo de la función pulmonar, los objetivos del tratamiento van dirigidos a reducir los síntomas, la frecuencia y gravedad de las exacerbaciones y mejorar la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida. El tratamiento debe individualizarse según la gravedad de los síntomas, el riesgo de exacerbaciones y la respuesta a los diversos tratamientos (4,5,13-16).

La base del tratamiento farmacológico de la EPOC estable son los broncodilatadores inhalados (agonistas  $\beta_2$  o anticolinérgicos). En los pacientes que permanecen sintomáticos, a pesar del tratamiento con broncodilatadores de acción corta, se utilizan los agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos de larga duración (abreviatura en inglés, LABA) y/o los anticolinérgicos de larga duración (abreviatura en inglés, LAMA), bien de forma individual o combinada, añadiéndoles corticoides inhalados (abreviatura en inglés, IC) en aquellos pacientes que presenten exacerbaciones de forma frecuente. Muchos pacientes pueden ser tratados adecuadamente con LABA o LAMA. Otros pacientes pueden requerir la combinación de un LABA y un IC o de dos broncodilatadores (LAMA/LABA). Además, en una proporción de pacientes será necesario

escalar a una terapia triple (LAMA/LABA/IC) debido a la necesidad clínica de prevenir próximas agudizaciones, aliviar los síntomas, o ambos, a pesar del tratamiento con monoterapia o dobles combinaciones (4,5,13-16). El empleo de IC en el tratamiento de la EPOC ha sido motivo de debate en los últimos años. En líneas generales, las guías de práctica clínica reservan su uso para pacientes con frecuentes exacerbaciones o determinadas características tratables (eosinofilia), asociándolos siempre a uno o dos broncodilatadores de acción prolongada y distinto mecanismo de acción. Sin embargo, la evidencia es cada vez mayor sobre que no todos los pacientes responden de la misma forma ni todas las exacerbaciones se producen por los mismos mecanismos biológicos, por lo que sigue existiendo cierta controversia sobre cuál es la indicación precisa de estos fármacos. Además, los IC no están exentos de efectos secundarios por lo que siempre se debe de balancear el riesgo-beneficio de su utilización (4,5,13-16).

En función de la caracterización de los pacientes, GOLD y GesEPOC proponen esquemas terapéuticos farmacológicos con diferentes orientaciones.

GOLD, en su última revisión, mantiene la propuesta de valoración multidimensional en grupos A, B, C y D, pero resalta en que esta solo debe aplicarse al paciente no tratado previamente, visto por primera vez (4,5). En la figura 11 se esquematizan las recomendaciones terapéuticas farmacológicas iniciales en los grupos A, B, C y D que hace GOLD.

Figura 11. Esquema terapéutico farmacológico inicial que recomienda GOLD.

<p>≥ 2 exacerbaciones moderadas ó ≥ 1 grave</p>	<p><b>Grupo C</b></p> <p>LAMA</p>	<p><b>Grupo D</b></p> <p>LAMA ó LAMA + LABA* ó LAMA + IC**</p> <p>*Si muy sintomático **Si eosinófilos ≥ 300 cel/<math>\mu</math>L</p>
	<p><b>Grupo A</b></p> <p>Un broncodilatador</p>	<p><b>Grupo B</b></p> <p>Un broncodilatador (LABA o LAMA)</p>
<p>0-1 exacerbaciones moderadas y 0 graves</p>	<p>mMRC 0-1 CAT &lt; 10</p>	<p>mMRC ≥ 2 CAT ≥ 10</p>

Fuente: Elaboración propia a partir de las referencias 4 y 5.

Abreviaturas: LAMA: Anticolinérgicos de larga duración; LABA: Agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos de larga duración  
IC: Corticoides inhalados; CAT: COPD Assessment Test; mMRC: Escala de disnea modificada del Medical Research Council

En este documento se hace hincapié en la necesidad de valorar el efecto del tratamiento inicial en todos los pacientes con EPOC. Se propone así revisar su efecto sobre los síntomas, fundamentalmente la disnea y las agudizaciones, valorar la técnica inhalatoria del paciente y su grado de cumplimiento terapéutico para, finalmente, ajustar (si es necesario), lo que significa que, como se comenta a continuación, se puede aumentar (escalar) o disminuir (desescalar) la intensidad terapéutica, pero también es posible considerar la necesidad de cambiar el tipo de inhalador concreto que se esté utilizando por otro que pueda resultar más conveniente, o el régimen terapéutico [(tipo concreto de molécula (LAMA, LABA o IC) que el paciente usa y la pauta establecida (cada 24/h o cada 12/h)].

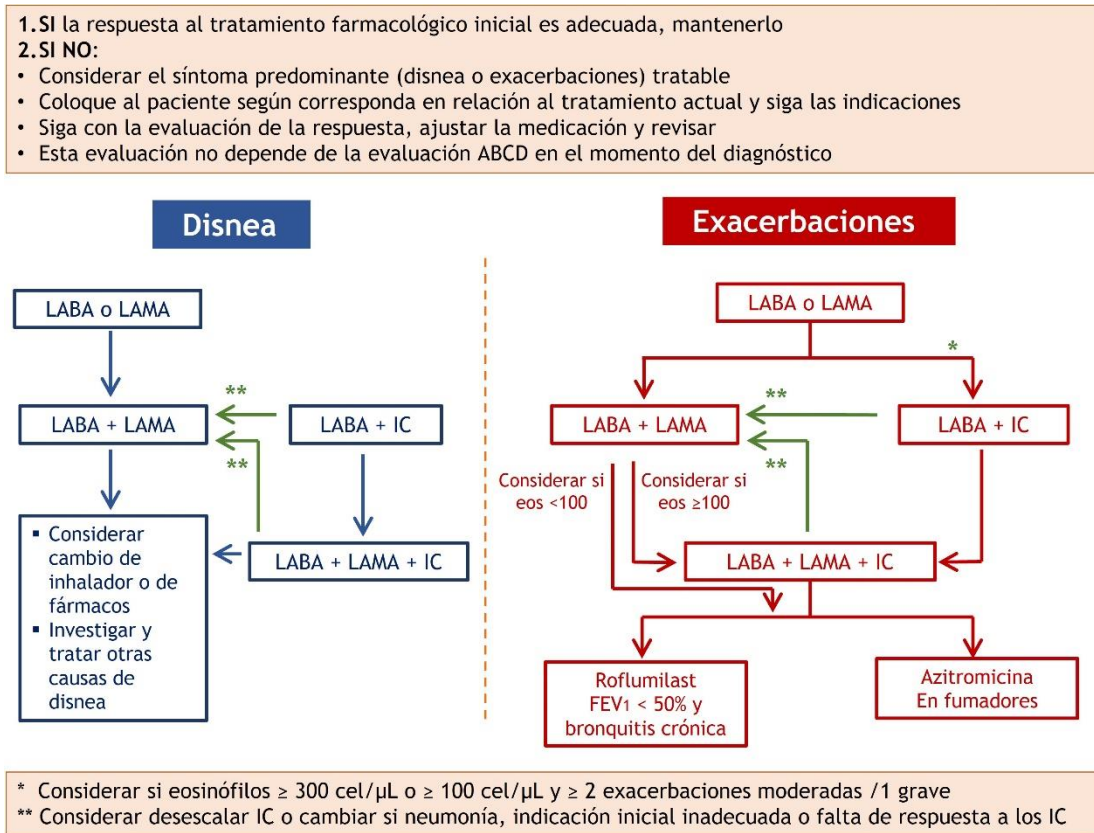
Estos posibles cambios dependen del juicio clínico, después de revisar y valorar la respuesta terapéutica inicial. Aunque esta estrategia es, aparentemente, muy obvia, GOLD hace énfasis en ella por considerarla de suma importancia en la práctica clínica. El grupo asignado a un paciente puede cambiar con el tiempo, lo que podría reflejar una respuesta positiva al tratamiento o empeoramiento (figura 12). Si la respuesta al tratamiento inicial es apropiada, este debe mantenerse sin cambios. Por el contrario, si la valoración de la respuesta al tratamiento inicial no es satisfactoria, GOLD propone un algoritmo terapéutico basado en el problema principal (rasgo tratable) que el paciente sigue presentando: disnea o exacerbación (con o sin disnea). En este contexto se propone entonces que, en función del problema que haya que tratar [disnea (algoritmo azul) o exacerbaciones (algoritmo rojo)] se ubique al paciente en la casilla correspondiente a su tratamiento actual, aunque el algoritmo de exacerbación debe ser utilizado para los pacientes que sufren de ambos síntomas y exacerbaciones. El clínico necesita decidir el rasgo predominante que requiere un tratamiento más eficaz en ese momento y utilizar el algoritmo correspondiente. Las flechas (azules o rojas) indican claramente las opciones sugeridas en cada caso del presente manuscrito. Debe destacarse que, en el algoritmo dedicado a la prevención de las agudizaciones de la EPOC (rojo), se vuelve a proponer, al igual que en la valoración del sujeto no tratado, el uso de los eosinófilos como biomarcador de utilidad en la práctica clínica. Un aspecto muy importante es que la cifra de eosinófilos no solo se propone para indicar el tratamiento combinado con IC, sino también para contraindicarlo, ya que existe evidencia de que el tratamiento es poco eficaz y puede aumentar el riesgo de neumonía en pacientes con cifras de eosinófilos  $< 100$  céls/ $\mu$ L (4,5).

El algoritmo de tratamiento más adecuado debe ser reevaluado en cada visita a la clínica, ya que estas vías se han construido para que el paciente pueda cambiarse de una a otra según corresponda.

En la nueva actualización de GesEPOC 2021 (15), para el tratamiento de la enfermedad estable, se recomienda que el proceso incluya 4 etapas: 1) diagnóstico, 2) determinación del nivel de riesgo, 3) tratamiento inhalado inicial y de continuación e 4) identificación y abordaje de los rasgos tratables, entendiendo por este término una característica (clínica, fisiológica o biológica) que se puede identificar mediante pruebas diagnósticas o biomarcadores y que tiene un tratamiento específico.

Las dos primeras etapas ya fueron abordadas en el apartado anterior.

Figura 12. Esquema terapéutico farmacológico de seguimiento que recomienda GOLD.



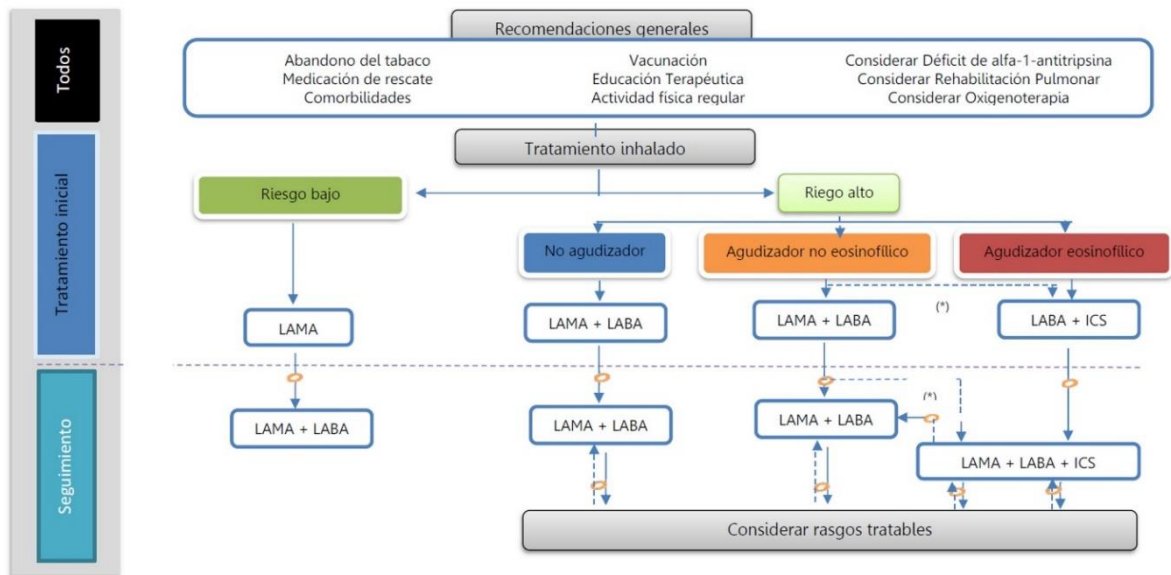
Fuente: Elaboración propia a partir de las referencias 4 y 5.

Abreviaturas: LABA: Agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos de larga duración; LAMA: Anticolinérgicos de larga duración  
 IC: Corticoides inhalados; Eos: Eosinófilos; FEV<sub>1</sub>: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo

En cuanto al tratamiento farmacológico inicial, la guía propone un tratamiento basado en la administración de fármacos inhalados y guiado por síntomas en los pacientes de bajo riesgo y por fenotipo clínico en los de alto riesgo (15). Para la elección de los fármacos a utilizar en los pacientes con EPOC de alto riesgo o inhalado, los pacientes de alto riesgo se clasificarán en tres fenotipos: no agudizador, agudizador eosinofílico y agudizador no eosinofílico (figura 13). Los rasgos tratables abarcan unos generales que deben evaluarse en todos los pacientes con EPOC como son el tabaquismo, la técnica inhalatoria, los niveles de alfa-1-antitripsina, y otros más dirigidos que deben analizarse en los casos más graves, como son el intercambio gaseoso, la hipertensión pulmonar, el enfisema o la posibilidad de colonización crónica de las vías aéreas por gérmenes (15).

El esquema terapéutico recomendado en la nueva GesEPOC se presenta en la figura 13.

Figura 13. Esquema terapéutico farmacológico que recomienda GesEPOC



Fuente: Elaboración propia a partir de la referencia 15.

Abreviaturas: LAMA: Anticolinérgicos de larga duración; LABA: Agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos de larga duración; ICS: Corticoides inhalados

(\*) De segunda elección en pacientes con eosinófilos en sangres  $> 100$  células/mm<sup>3</sup>, según la frecuencia, gravedad y etiología de las agudizaciones, valorando el riesgo de neumonía

En esta guía se describen también los rasgos tratables más importantes, así como las recomendaciones de manejo específicas para cada uno.

La adecuación del tratamiento debe realizarse en cada visita médica, en la que se deberán evaluar posibles cambios en el nivel de riesgo, fenotipo o la aparición de nuevos rasgos tratables.

Por último, incluye el término de control de la EPOC, recomendando utilizar una escala validada para facilitar las decisiones terapéuticas (Cuestionario de control clínico en la EPOC) (15).

Con respecto al tratamiento no farmacológico, la orientación de ambas guías es muy similar. GOLD realiza unas recomendaciones generales para todos los grupos fomentando la psicoeducación que incluyen el cese del tabaquismo, el incremento de la actividad física y la vacunación de acuerdo con las recomendaciones locales y el riesgo de cada sujeto, pero que en general aconseja la vacunación antigripal en todos los pacientes y la antineumocócicas para los pacientes  $>65$  años, además tétanos, difteria y tosferina en aquellos sin inmunización previa. En los grupos B, C y D, se recomienda además la rehabilitación pulmonar (4,5). Es necesario analizar la indicación de soporte nutricional y oxigenoterapia domiciliar en pacientes con insuficiencia respiratoria y soporte ventilatorio si retención significativa de CO<sub>2</sub>. En determinados casos de enfisema hiperinsuflación grave, se pueden valorar técnicas de

reducción de volumen pulmonar mediante técnicas broncoscópicas intervencionistas o quirúrgicas. También se incluyen las indicaciones de la bullectomía y de trasplante pulmonar. Además, contempla todas las posibilidades de cuidados paliativos de ser necesarios (4,5).

En GesEPOC también se resalta que, además del tratamiento con fármacos inhalados, existen otros aspectos generales y rasgos tratables específicos igual de importantes en su manejo que deben atenderse de forma integrada en cada caso particular. En el esquema anterior, representado en la tabla 6, ya se incluyen una serie de medidas generales que deben de abordarse en todos los pacientes con EPOC incluyendo la actividad física ajustada a cada situación, aspectos nutricionales y las diferentes indicaciones de terapias respiratorias domiciliarias al igual que GOLD. En el documento de 2017, estratificaban las acciones según el riesgo de los pacientes, tal y como se representa en la tabla 6.

**Tabla 6. Tratamiento no farmacológico de la EPOC en función del riesgo de los pacientes**

Intervenciones terapéuticas		
<b>Nivel 1: Bajo riesgo</b>	Deshabitación tabáquica	Todos los pacientes deberían recibir la intervención recomendada
	Educación terapéutica	Programa estructurado de educación terapéutica orientado a: - Fomentar el autocuidado - Adherencia terapéutica - Técnica inhalatoria
	Actividad física	Ejercicio regular
	Vacunación	Antigripal Antineumocócica
	Comorbilidad	Tratamiento de la comorbilidad
<b>Nivel 2: Alto riesgo</b>	Añadir a los anteriores: - Rehabilitación respiratoria - Valorar oxigenoterapia continua domiciliaria - Valorar ventilación no invasiva	

### 1.1.7. Comorbilidades en la EPOC

La visión de la EPOC está cambiando desde el nihilismo de una enfermedad no reversible, inexorablemente progresiva y fatal, hasta una visión menos negativa en la que se utilizan todos los instrumentos y terapias de las que disponemos, buscando una mejoría de la calidad de vida de los pacientes y un aumento de la supervivencia. Para ello, es esencial considerar más que la enfermedad, al paciente que tiene la enfermedad, en todas sus vertientes, siendo esencial reconocer y tratar las asociaciones de la EPOC con otras enfermedades (comorbilidades) que simultáneamente se asocian con una mayor prevalencia con ella. Si bien su asociación puede explicarse en muchos casos por un mecanismo patogénico común (tabaquismo esencialmente y en menor medida exposición a humo de biomasa) como es la cardiopatía isquémica o cáncer

de pulmón, en otros casos no tenemos una clara explicación para esta relación entre enfermedades (93). La importancia de las comorbilidades en los pacientes con EPOC ha sido destacada en todas las ediciones de las guías y recomendaciones actuales (4,5,12-15), que reconocen su importancia en el impacto que producen sobre la historia natural de la enfermedad.

De forma general, el término “comorbilidad” hace referencia a la presencia de entidades médicas crónicas que afectan de forma simultánea a pacientes con EPOC (93,94), pero no incluye enfermedades o procesos secundarios a la propia EPOC. Así, por ejemplo, la cardiopatía isquémica o la insuficiencia cardíaca podrían considerarse una comorbilidad, pero no el “cor pulmonale”, que es más bien una complicación de la enfermedad, si bien pueden ser difíciles de diferenciar en la práctica clínica (93-95). Se debe distinguir comorbilidad de multimorbilidad, término más genérico utilizado en pacientes ancianos con coexistencia simultánea de muchas entidades nosológicas diferentes, si bien el aumento de la expectativa de vida de la población, y la mayor supervivencia de las enfermedades crónicas hace cada vez más difícil la diferenciación en patologías que también son más prevalentes o se hacen más significativas con la edad como es la EPOC (96,97). Sin embargo, en la EPOC, la prevalencia de las comorbilidades no siempre se relaciona con una mayor afectación o con una enfermedad evolucionada. De hecho, en el estudio ECLIPSE, la mayoría de las comorbilidades más frecuentes (cardiovasculares, hipertensión, diabetes, reflujo gastro-esofágico, ...) no fueron diferentes en los distintos grados de afectación funcional de la EPOC basado en el valor del FEV1 (98,99).

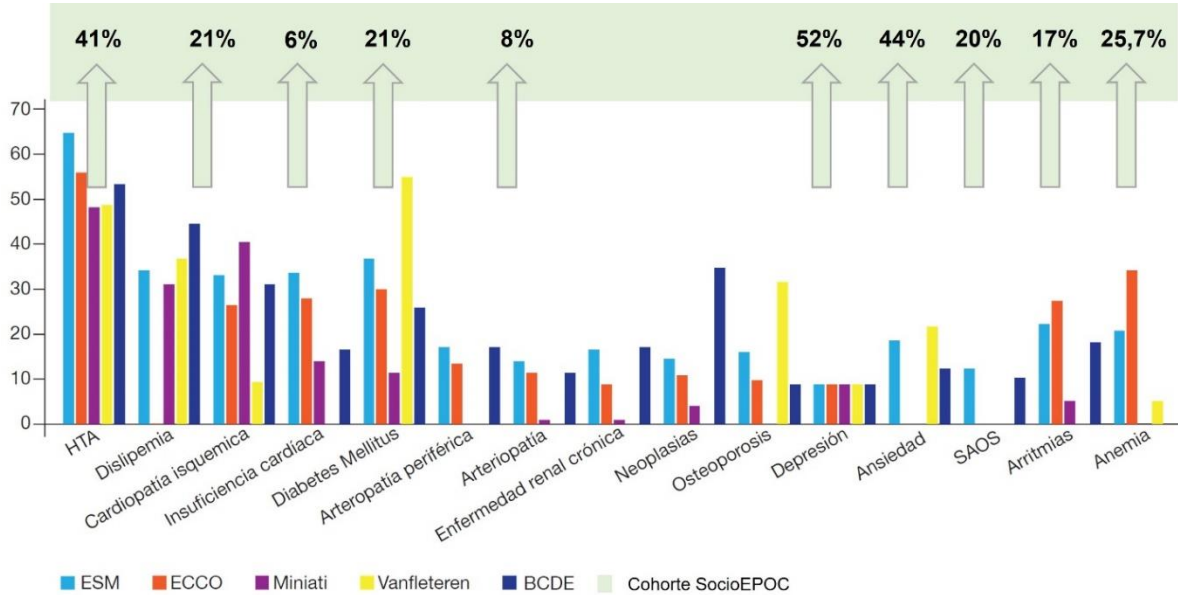
Sin embargo, el tema no es ajeno a las controversias ya que la relación EPOC-comorbilidades es bidireccional, su interrelación temporal no está bien establecida, muchas veces no se sabe bien su posible relación etiopatológica, y podría tratarse de una coincidencia. Por último, la evidencia de la que disponemos está basada más en estudios no diseñados específicamente para ese fin, series de casos y análisis de registros de diferentes ámbitos (ambulatorios o de hospitalización), lo que limita el conocimiento de su verdadera prevalencia e impacto (100).

Con estas matizaciones, en la figura 14 representamos la prevalencia de diferentes comorbilidades recogidas en cinco estudios de cohortes, dos de ellos realizados en pacientes hospitalizados con agudizaciones y tres en ambulatorios (101-105), que se recogían en la edición de 2017 de GesEPOC (3), sobre la que representamos las descritas en los pacientes incluidos en la Cohorte SocioEPOC recogida recientemente en el Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro, en Vigo.

Como puede observarse, entre las comorbilidades más frecuentemente asociadas a la EPOC, destacan la patología cardiovascular (cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, arritmias, hipertensión, arteriopatía periférica), metabólicas (diabetes mellitus, dislipemia), la insuficiencia renal, la osteoporosis, enfermedades psiquiátricas (ansiedad, depresión, demencia), la anemia o neoplasias, en especial el cáncer de pulmón. Sin embargo, la influencia en la morbilidad y mortalidad que producen estas comorbilidades en los pacientes con EPOC es diferente, tal y como han demostrado varios autores en el seguimiento de diferentes cohortes,

en las que las neoplasias y las cardiopatías son, sin duda, las que mayor peso tienen, al menos en mortalidad (93).

Figura 14. Prevalencia de principales comorbilidades en 6 estudios de cohortes (ver texto)



Fuente: Elaboración propia a partir de las referencias 3, 101-106.

Abreviaturas: HTA: Hipertensión arterial; SAOS: Síndrome de Apnea Obstruccion del Sueño

Se han descrito diversos índices pronósticos de consumo de recursos y mortalidad en los pacientes con EPOC basado en el peso específico de cada una de ellas, siendo el más conocido el Índice COTE que se presenta en la siguiente tabla:

Tabla 7. Índice de Comorbilidad de Cote como predictor de mortalidad en EPOC

Comorbilidad	Tasa de riesgo	Puntos
Cáncer de pulmón, esófago, páncreas y mama	>2,0	6
Ansiedad	13,7	6
Otros cánceres	-	2
Cirrosis hepática	1,68	2
Fibrilación auricular/flutter auricular	1,56	2
Diabetes con neuropatía	1,54	2
Insuficiencia cardíaca	1,33	1
Úlcera péptica	1,32	1
Cardiopatía isquémica	1,28	1

Fuente: Elaboración propia a partir de la referencia 107.

En muchos de los trabajos se utiliza el término enfermedad cardiovascular (ECV) que incluye una serie de entidades, muchas veces también interrelacionadas, que son: enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular, arteriopatía vascular periférica, arritmias e insuficiencia cardíaca (93). Se ha calculado que una caída del FEV1 de un 10% se asocia a un aumento del 28% de mortalidad por ECV (108). Especialmente importante es esta última ya que al tener como síntoma cardinal la disnea, al igual que en la EPOC, tanto en fase estable como en agudizaciones, esta comorbilidad condiciona mucho el manejo y constituye un problema clínico de primer orden para el adecuado diagnóstico y tratamiento (100). El electrocardiograma, la ecocardiografía y algunos marcadores como los péptidos natriuréticos o la troponina son pruebas esenciales para una correcta aproximación diagnóstica (100). La congestión pulmonar empeora la función respiratoria de los pacientes con EPOC y la hiperinsuflación e hipertrofia de cavidades derechas, la función ventricular (100).

A nivel metabólico, una de las comorbilidades más importantes es la diabetes, que en los pacientes con EPOC incrementa el riesgo de exacerbaciones, neumonías y ECV. La inactividad física, el aumento de estrés oxidativo, la inflamación sistémica, el bajo índice de masa corporal, la malnutrición y el uso de corticoides sistémicos, son factores que justifican el exceso de prevalencia de osteoporosis, fracturas óseas, debilidad muscular generalizada y tendencia a la caquexia, sobre todo en pacientes con fenotipo enfisematoso. La obesidad se correlaciona también con otras comorbilidades frecuentes en la EPOC, como las ECV, otras metabólicas y el síndrome de apnea del sueño, además de empeorar la función pulmonar (100). Malnutrición y obesidad deben abordarse en los esquemas terapéuticos de la EPOC. En los últimos años, diversos estudios han demostrado que el déficit de vitamina D aumenta el riesgo de deterioro funcional y un aumento de las agudizaciones, por lo que deben de estudiarse sus niveles, al menos en los casos más graves (100).

En la esfera psiquiátrica y psicológica, las comorbilidades más destacables son los trastornos del ánimo y de ansiedad, que influyen en la percepción de los síntomas, pero también se relacionan con el pronóstico (109). A pesar de que existen muchos cuestionarios validados para su detección, están infradiagnosticadas e infratratadas (100).

A nivel hematológico, la anemia, habitualmente normocítica y normocrómica, es mucho más habitual que la poliglobulia. Su origen, probablemente, se relaciona con la inflamación sistémica y la resistencia a la eritropoyetina. Su presencia limita la capacidad de ejercicio con una disnea desproporcionada a la función pulmonar. Su detección es sencilla, siendo además el hemograma esencial para la decisión terapéutica (niveles de eosinófilos) tal y como se ha comentado (100).

Sobre el propio sistema respiratorio, las comorbilidades más destacables son el asma bronquial, las bronquiectasias, el síndrome de apnea obstructiva del sueño, la fibrosis pulmonar, la hipertensión pulmonar y el cáncer de pulmón. Su relevancia es triple ya que influyen en el impacto de la enfermedad, con las exacerbaciones y el pronóstico y es recomendable descartarlas en todo caso con mal control, máxime cuando los síntomas de muchas de ellas se superponen (100). La asociación con asma condiciona los tratamientos inhalatorios y añade la

posibilidad de nuevos fármacos biológicos. Las bronquiectasias, con una frecuencia muy variable en función de las series, también condicionan mucho el perfil clínico y manejo de los pacientes (100). La asociación enfisema-fibrosis es una combinación infrecuente, pero de gran impacto en la clínica y pronóstico. Un 10% de pacientes con EPOC presentan síndrome de apnea del sueño (síndrome overlap), lo que a su vez incrementa el riesgo de eventos cardiovasculares y alteraciones metabólicas (110).

El cáncer de pulmón afecta 3-4 veces más a fumadores con vs sin EPOC, siendo más frecuente en los pacientes con fenotipo enfisematoso (111). Además de los efectos del tabaco, se ha demostrado que en estos pacientes existiría un nivel de estrés oxidativo local más alto, con reparación anormal del parénquima pulmonar, que favorecería el desarrollo de neoplasias (111).

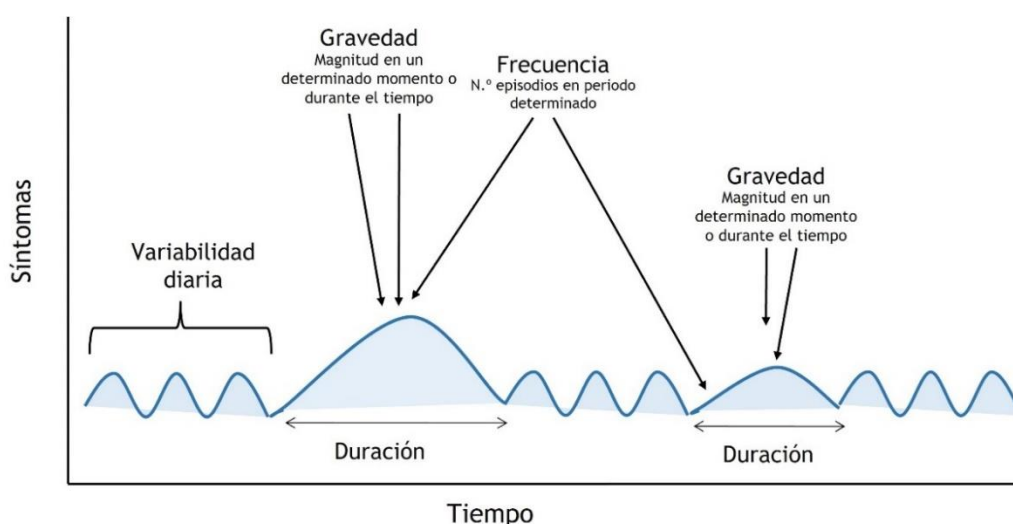
## 1.2 CARGAS ASISTENCIALES Y SOCIOECONÓMICAS DE LA EPOC

### 1.2.1. Agudizaciones y hospitalizaciones por EPOC

#### 1.2.1.1. Aspectos generales

La EPOC es una enfermedad crónica respiratoria que suele cursar con sintomatología persistente, de diferente intensidad (112-114). Los síntomas pueden variar de unos días a otros, e incluso en el mismo día, de forma que cuando de una manera más o menos aguda y sostenida se supera un determinado umbral clínico, que normalmente varía entre los pacientes, éstos perciben un empeoramiento que es lo que categorizamos como agudización (figura 15).

Figura 15. Esquema del posible curso evolutivo de una agudización

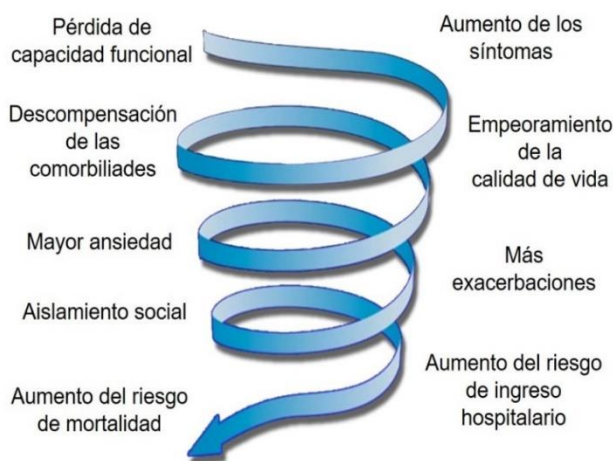


Fuente: Elaboración propia a partir de la referencia 114.

En la historia natural de una enfermedad crónica y multidimensional como la EPOC, las agudizaciones son acontecimientos muy frecuentes, que presentan una marcada variabilidad

que va desde un leve aumento de la sintomatología habitual hasta eventos que implican un fracaso respiratorio global de riesgo vital (112-114). Estos episodios, que pueden variar en su frecuencia, duración o intensidad, pueden contribuir de forma destacable a un deterioro del estado de salud, pueden favorecer y empeorar el control de la enfermedad, incrementando el riesgo de mortalidad, produciendo además un importante impacto asistencial con la consiguiente carga económica para el sistema sanitario y la sociedad (113,114) (figura 16).

**Figura 16. Posibles efectos de las agudizaciones de la EPOC sobre los pacientes**



**Fuente:** Elaboración propia por el doctorando

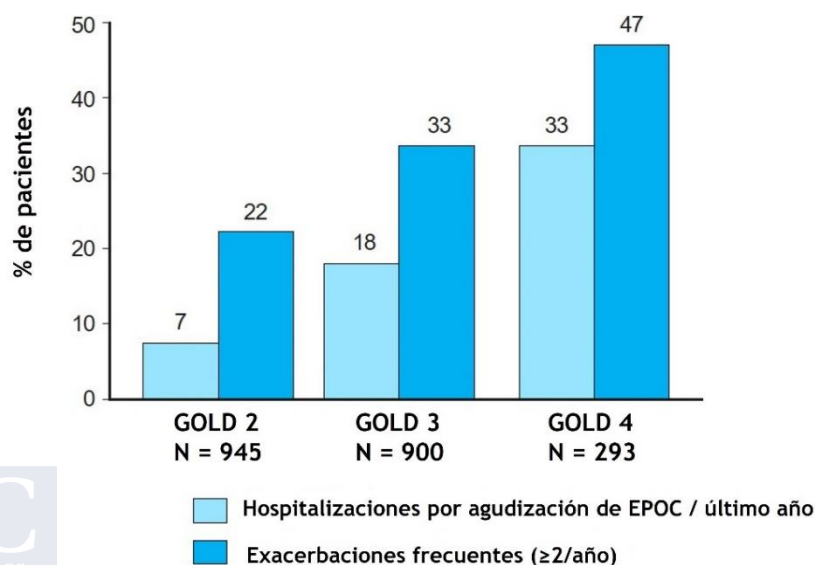
En las últimas décadas, la agudización y su prevención han pasado a ser objetivos terapéuticos muy importantes en las guías de práctica clínica (4,5,16). Si a pesar de las intervenciones preventivas, se produce finalmente la agudización, el objetivo debe ser buscar la rápida resolución, volver a la fase de normalidad y minimizar su impacto tanto a corto como a largo plazo (113,114). A pesar de su trascendencia en el curso de la enfermedad, aún existe mucha incertidumbre en aspectos importantes como su adecuada definición, fisiopatología y caracterización (16,114). Hasta ahora la definición de la agudización estaba basada únicamente en las alteraciones sintomáticas, lo que implica una gran inespecificidad, por lo que ha sido necesario redefinirla (16,114). Como normalmente los cambios en los síntomas de la agudización suelen acompañarse de cambios en el tratamiento, en la mayoría de los ensayos clínicos y estudios epidemiológicos la utilización de fármacos como los esteroides sistémicos o los antibióticos y el ámbito en el que es preciso prestar la atención adecuada son los que definen la propia agudización (leve si no es necesario añadir más tratamiento que el uso de los broncodilatadores de rescate, moderada si solo precisa fármacos adicionales, grave si necesita hospitalización) (16,114). Sin embargo, esta aproximación no tiene en cuenta la heterogeneidad de los posibles cambios fisiopatológicos de la enfermedad ni de la percepción de síntomas o necesidades de atención entre pacientes (16,114). Para mejorar esto se ha propuesto una

aproximación utilizando diferentes biomarcadores, si bien ninguno de ellos ha permitido identificar de forma directa y precisa estos procesos, así como su gravedad o etiología (113).

Varias de las guías actuales (16) han reorientado su definición a una visión más sindrómica, ya que otras entidades clínicas coexistentes en estos pacientes pueden cursar también con empeoramiento de los síntomas respiratorios, como puede ocurrir con la neumonía, el fallo cardíaco, el tromboembolismo pulmonar o las arritmias, entre otras, existiendo en muchas ocasiones dificultades para su diferenciación y siendo complicado conocer la secuencia de acontecimientos y el peso de cada una de estas alteraciones superpuestas (16,114). En este sentido, se ha definido el síndrome de agudización de la EPOC con el fin de hacer una medicina más centrada en el paciente (16). Si bien parece un concepto demasiado inclusivo, debe incluir como elementos esenciales, además de los síntomas, la caída del flujo aéreo y/o la presencia de inflamación.

La epidemiología del síndrome de agudización de EPOC no resulta fácil de definir con exactitud ya que además de la variabilidad individual, existe una gran heterogeneidad en los estudios realizados por el tipo de población o la forma de definirla. Un aspecto en el que parece que existe más consistencia, es que el número de agudizaciones suele aumentar con la gravedad funcional (determinada por el grado de obstrucción de los pacientes valorado por su FEV1), pero que existe un grupo de pacientes que también las presentan a pesar de no padecer una enfermedad con una obstrucción marcada, definiendo lo que puede ser un especial fenotipo agudizador (114,115). En la amplia cohorte ECLIPSE, el 20% de los pacientes en estadio 2 de la clasificación de obstrucción bronquial de GOLD y el 47% de los de estadio 4 presentaron 2 o más agudizaciones moderadas o graves en el último año (115) (figura 17).

Figura 17. Frecuencia y gravedad de las agudizaciones en la cohorte ECLIPSE



Desde el punto de vista epidemiológico, el síndrome de agudización de la EPOC supone una gran carga asistencial, especialmente durante los meses invernales en los que su frecuencia es muy superior, siendo a veces crítica para el sistema sanitario dada la alta prevalencia de esta enfermedad (116). Si bien la mayoría de estos episodios se relacionan con infecciones respiratorias tanto víricas como bacterianas, en varios estudios poblacionales se indica que el origen puede ser multifactorial, influyendo las bajas temperaturas, la contaminación ambiental e incluso factores de la esfera más social como la soledad (116). En el estudio TIOSPIR, previamente citado, que se realizó en 43 países del hemisferio norte ( $n = 15.968$ ) y 7 del hemisferio sur ( $n = 1.148$ ) y en el que se analizaron 19.494 exacerbaciones, se observaron claras diferencias estacionales de forma que el 34,1% se produjeron en invierno, 26,3% en otoño, 23,2% en primavera y 16,4% en verano (117). En el hemisferio norte, el pico máximo de agudizaciones se produjo en el mes de diciembre, las hospitalizaciones en enero y los fallecimientos por este motivo al inicio de la primavera (117). Estos datos sugieren que la intensificación estacional de los tratamientos preventivos puede afectar a la morbilidad y la mortalidad por EPOC. Sin embargo, además del efecto de la estacionalidad, se ha observado una tendencia de que estos episodios se produzcan en racimos. Hurst y cols. (118), en un trabajo con 297 pacientes con EPOC, describieron que más de un tercio presentaban recurrencias, observándose muchas de ellas en períodos cortos de tiempo, inferiores a las 8 semanas.

### **1.2.1.2. Hospitalizaciones relacionadas con la EPOC**

En nuestro país, las agudizaciones de EPOC producen aproximadamente un 12% de las consultas de medicina primaria y el 2% de todas las visitas a urgencias médicas hospitalarias (119). De ellas, aproximadamente la mitad van a precisar ingreso hospitalario, lo que supone de forma global el 10% de las hospitalizaciones debidas a motivos médicos (119). La tasa estandarizada de ingresos hospitalarios por agudización de EPOC en 2011 fue de 200/100.000 habitantes en Europa y de 257/100.000 habitantes en España (120), si bien existen diferencias en función de la comunidad autónoma.

Según el Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) del Ministerio de Sanidad, entre el mes de enero de 2005 y diciembre de 2016 se registraron 227.856 episodios de altas hospitalarias por EPOC en el Sistema Nacional de Salud, lo que significa el 3,62% del total, suponiendo una tasa de 2,58 por mil por año (121). El 27,8% eran mujeres, siendo su edad media de 75 años y la de los hombres de 73 (121). El 53% de los casos fueron dados de alta desde servicios de Medicina Interna, el 33% desde Neumología y el resto (14%) de otros centros o unidades. La estancia media varió entre 8 y 11 días, describiéndose una importante variación entre las diferentes comunidades (121). En la tabla 8 se representan, según datos de CMBD-Hospital a nivel nacional del año 2015, el número de hospitalizaciones en los que la agudización de EPOC es el motivo principal, incluyendo además la estancia media hospitalaria, la mortalidad de los episodios y la frecuencia de reingresos en los siguientes 30 días (121). En ese año, a nivel nacional, se registraron 73.795 altas con diagnóstico principal de agudización de EPOC, siendo mayor en las CCAA del norte del país, aunque con diferencias importantes.

La estancia media fue 8,3 días, la tasa bruta de mortalidad del 5,2, y la frecuencia de reingresos a las 4 semanas del alta del 16,6% (121). En la amplia auditoría europea COPD Audit (122), con más de 16.000 pacientes EPOC incluidos, la mortalidad intrahospitalaria fue del 4,9% y a los 90 días tras el alta del 6,1%, cifras parecidas a las registradas en el estudio español AUDIPOC que incluyó datos de 131 centros hospitalarios españoles (123).

Casi no existen estudios que comparen el perfil de los pacientes con agudización de EPOC que ingresan en los servicios de Medicina Interna y Neumología. En un estudio publicado en 2007 en el que se revisan cerca de 50.000 hospitalizaciones por EPOC como causa principal en Andalucía entre 1998 y 2003, de los cuales el 57% lo hicieron en Medicina Interna y el 31% en Neumología (124), se detectaron diferencias sociodemográficas. Los pacientes de Neumología eran algo más jóvenes (68 vs 76 años) y en mayor proporción varones, más fumadores y con alteraciones del sueño, y coexistencia de neumonía, presentando una menor probabilidad de ingreso en estos servicios los que presentaban cardiopatías (insuficiencia cardíaca, arritmias, cardiopatía isquémica) o alteraciones metabólicas como diabetes, que tenían una mayor probabilidad de ingreso en Medicina Interna (124).

Cada vez los pacientes que ingresan por enfermedades crónicas, y especialmente la EPOC, tienen más edad y mayor comorbilidad, lo que hace muy difícil poder determinar una única causa de la hospitalización (en la propia EPOC, la coexistencia de cardiopatías o procesos infecciosos concurrentes), lo que puede hacer que el peso de la enfermedad no esté bien evaluado al no incluir en los registros a los pacientes en los que la EPOC se codifica como una causa secundaria (125). Se precisa conocer el número de hospitalizaciones que se producen POR EPOC pero también conocer el que se relaciona con la EPOC sin que se haya registrado como causa primaria (CON EPOC), ya que es posible que en muchos procesos médicos crónicos descompensados (fundamentalmente cardiovasculares) o agudos (neumonías, por ejemplo) la influencia de la EPOC puede ser determinante para motivar la hospitalización, la estancia media, la mortalidad tanto hospitalaria como en las primeras semanas tras el alta o la posibilidad de reingreso.

Por otra parte, conocer las tendencias de estas hospitalizaciones a lo largo del tiempo también nos podría ayudar a diseñar estrategias organizativas y preventivas y dimensionar los recursos necesarios para la correcta atención de estos pacientes. Sin embargo, hay pocos estudios en los que se hayan evaluado las hospitalizaciones relacionadas con la EPOC (126-128), presentando datos en cierta parte contradictorios, ya que aquéllos que analizan periodos más cortos de tiempo parecen demostrar una disminución de estos eventos (126,127), mientras que los que analizan más años, van en el sentido contrario (128).

Tabla 8. Altas hospitalarias por agudización de EPOC en España y por comunidades autónomas según CMBD, estancia media, mortalidad global y reingresos en 30 días y reingresos por Comunidades Autónomas y totales en España.

	N	Frecuentación	EM	TBM	% reingresos	% Neumología/ Total
Andalucía	5.993	71,4	8,83	7,0	13,1	41,4
Aragón	2.598	196,6	9,01	4,5	13,8	44,2
Asturias	2.716	260,2	7,97	6,2	18,9	48,3
Baleares	1.903	168,5	7,91	3,9	16,5	53,4
Canarias	1.235	58,1	10,50	7,1	11,4	61,7
Cantabria	1.260	215,9	8,64	5,0	18,3	31,6
Castilla y León	4.939	200,4	8,89	4,9	17,8	48,0
Castilla-La Mancha	3.416	166,3	8,41	6,7	16,5	37,8
Cataluña	14.385	194,5	6,77	4,7	16,3	28,5
Comunidad Valenciana	7.937	160,9	6,57	4,5	16,3	39,0
Extremadura	1.554	142,9	8,27	4,0	17,5	22,8
Galicia	5.641	207,0	8,83	5,5	19,4	33,6
Madrid	11.875	185,4	8,21	4,3	18,1	40,1
Murcia	1.938	132,4	8,62	3,1	15,9	43,8
Navarra	981	154,2	8,36	6,9	19,6	50,5
País Vasco	4.717	218,1	7,09	4,6	19,0	63,8
Rioja	707	226,1	7,86	5,4	13,7	53,5
Promedio		174	8,3	5,2	16,6	43,6
Mediana		185	8,4	4,9	16,5	43,8
Desviación estándar		52	0,9	1,2	2,4	11,2
Mínimo		58	6,6	3,1	11,4	22,8
Máximo		260	10,5	7,1	19,6	63,8

Frecuentación: Altas por 100.000 habitantes; EM: estancia media; TBM: tasa bruta de mortalidad por 100.000 habitantes; Reingreso: en los siguientes 30 días al alta (cualquier causa); % Neumología/Total: porcentaje de las altas dadas por servicios de Neumología sobre el total.

Aportar una información más completa en esas dos líneas comentadas en los últimos párrafos puede ser valioso para conocer mejor tanto las cargas de la enfermedad como las posibles tendencias.

No debe olvidarse que las agudizaciones son una de las principales causas de fallecimiento en los pacientes con EPOC, y que las hospitalizaciones son una causa independiente de mortalidad, tras ajustarlo por otras variables como la edad o las comorbilidades determinadas por el índice de Charlson, el grado de obstrucción en la espirometría o el índice de masa corporal (129).

### 1.2.1.3. El problema de los reingresos

Según el Ministerio de Sanidad se considera reingreso a todo ingreso inesperado (ingreso urgente) tras un alta previa en el mismo hospital. Esta definición supera otras vinculadas a limitar el concepto a un reingreso por un diagnóstico principal relacionado con el ingreso previo, ya que se ha comprobado que existen numerosos reingresos claramente relacionados con el ingreso previo pero cuyo diagnóstico principal no está relacionado con el diagnóstico del primer ingreso (130). Los reingresos tienen una dependencia con la morbilidad atendida en el hospital y con la comorbilidad de los pacientes. Una parte relevante de los mismos están vinculados a la patología crónica respiratoria y cardíaca que son los grupos de enfermedades que concentran un número más importante de reingresos (130). Con carácter general, los reingresos pueden ser indicativos de la estabilidad clínica en el curso evolutivo de la patología atendida, en el que estos eventos están motivados por complicaciones surgidas después del alta pudiendo, entonces, reflejar un inadecuado seguimiento del paciente; o bien de la estabilidad clínica en el momento del alta, indicando en este caso, más bien que ésta se hizo de forma prematura (130). A efectos de gestión asistencial, se utilizan dos periodos de ventana para subclasificar los reingresos: antes de los 8 días tras el alta previa y desde el 8º al 30º tras el alta previa (130), si bien en muchos estudios se incluyen análisis de predictores y características también de las hospitalizaciones que ocurren a medio plazo (90 días) o largo plazo (12 meses) (131-137).

Aproximadamente 1/5 y 1/3 de los pacientes que ingresan por una agudización de EPOC reingresarán a los 30 y 90 días respectivamente, con las consiguientes cargas sanitarias y económicas y la morbimortalidad que eso conlleva (131-138). En la auditoría española AUDIPOC, reingresaron en 3 meses el 37% de los pacientes tras una hospitalización por agudización de EPOC, pero se detectaron variaciones interautonómicas e intercentros muy importantes (0-62%) (133). En un estudio que incluyó un importante número de centros catalanes (estudio MAG-1) y casi 1.000 pacientes se produjeron un 25% de reingresos a los 30 días y un 49% a los 90, siendo las 3/4 partes por causas respiratorias (134). En la cohorte gallega SocioEPOC, ya comentada, el 20,2%, 39,6% y 63,7% de los pacientes tuvieron su primer reingreso en los primeros 30, 90 y 365 días después del alta (132). Todo esto supone que el estudio específico de las causas de los reingresos es de enorme relevancia, y también que la planificación del alta puede jugar un importante papel.

Se ha tratado de discriminar con diversos modelos predictivos estos eventos para priorizar acciones y hacer una medicina más precisa y personalizada, si bien hasta ahora la exactitud de estos modelos es mejorable (131,135). Utilizando algunos scores diseñados para la predicción de mortalidad se ha intentado buscar su capacidad de hacerlo en los reingresos. Sin embargo,

los índices ADO (edad, disnea según mMRC, obstrucción determinada por el FEV1), BODEX (IMC, obstrucción determinada por el FEV1, número de exacerbaciones) o DOSE (disnea, obstrucción, tabaquismo, exacerbaciones), han mostrado una capacidad predictiva más bien modesta, que parece mejorar en los reingresos a los 90 días con el índice PEARL (ingresos previos, valor ampliado de la escala de disnea mMRC, edad, fallo cardíaco derecho e izquierdo) (131,135). En el estudio SocioEPOC, que incluye el análisis además de variables de la esfera social como son la dependencia para la realización de actividades básicas determinada por cuestionarios estandarizados, se demuestra que éstas tienen una mejor capacidad preventiva que las variables demográficas y clínicas tanto en los ingresos a corto como a mediano y largo plazo (132). Si bien se está intentando mejorar esto mediante el mejor conocimiento de los mecanismos biológicos, las nuevas técnicas de imagen o la utilización de biomarcadores, parece que la estratificación de los riesgos de reingreso es multifactorial y complejo (131). Los factores que, de forma más consistente, se han relacionado con estos eventos, se incluyen en la tabla 9.

**Tabla 9. Factores asociados con fracaso terapéutico y reingresos en pacientes tras una exacerbación de EPOC.**

Factores relacionados con el paciente	Factores relacionados con el sistema sanitario
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ingresos o consultas no programadas previas por exacerbaciones de EPOC</li> <li>- Gravedad de la enfermedad</li> <li>- Edad</li> <li>- Baja calidad de vida</li> <li>- Coexistencia de comorbilidades (cardiovasculares, ansiedad/depresión, diabetes, cáncer, etc)</li> <li>- Bajo nivel socioeconómico</li> <li>- Deficiente situación social</li> <li>- Sobrecarga de los cuidadores</li> <li>- Dependencia para actividades básicas y elaboradas</li> <li>- Baja adherencia terapéutica</li> <li>- Oxigenoterapia o ventilación mecánica domiciliaria</li> <li>- Tabaquismo activo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Baja o excesiva estancia media durante el ingreso</li> <li>- Ausencia de un programa definido de seguimiento tras el alta</li> <li>- Programa terapéutico no acorde a la situación clínica del paciente</li> <li>- Ausencia de un programa educativo incluyendo la autogestión y adecuación de la terapia inhalada</li> <li>- Diagnóstico inadecuado de la enfermedad</li> <li>- Seguimiento inadecuado de la enfermedad (número de espirometrías inadecuado, por ejemplo).</li> </ul>

Fuente: Elaboración propia a partir de las referencias 131-137.

El número de ingresos previos por agudizaciones graves de EPOC es quizás el predictor más consistente de reingreso, impactando mucho en la mortalidad posterior (138,139). En un estudio muy reciente en el que se incluyen datos de los registros británicos “Clinical Practice Research Datalink (CPRD) Aurum y Hospital Episode Statistics (HES) y en el que se incluyeron 340.515 pacientes con EPOC mayores de 40 años desde 2004, se observó que los pacientes que tenían una frecuencia mayor de exacerbaciones moderadas y graves tuvieron tasas más altas de exacerbaciones y de su gravedad, con un mayor riesgo de fallecimiento por causas respiratorias

(138). En el seguimiento de la Cohorte SocioEPOC, el número de ingresos en el año anterior a la inclusión del paciente en el estudio se relacionaba con la probabilidad de fallecer en los dos años siguientes, pero esta asociación se perdía cuando se realizaba un ajuste por otras variables como edad, deficiente función pulmonar o situación nutricional o el grado de dependencia para actividades de la vida diaria o elaboradas, variables que se relacionan de forma independiente con el hecho de reingresar (66).

A pesar de las muchas intervenciones que se han ido desarrollando con el objetivo de disminuir los reingresos tras una agudización de EPOC, hay pocas estrategias que de forma consistente hayan demostrado reducciones en estos eventos, por lo que parece necesario seguir buscando los mejores modelos y acciones para ello (131,136,137,139). En algunos estudios, la puesta en marcha de programas de continuidad asistencial, planes de acción y autogestión, aplicaciones telemáticas y medidas rehabilitadoras han mostrado ser coste-efectivas para minimizar este problema, si bien no existe un consenso generalizado de cómo y cuándo aplicarlas, continuando la búsqueda de intervenciones sostenibles y eficaces que se puedan utilizar en los diferentes escenarios clínicos, sociales y organizativos de cada sistema de salud (131,136,137).

La mayoría de los estudios comentados, hasta el momento, se han realizado antes de la pandemia actual por SARS-CoV-2, por lo que parece interesante también analizar si en esta situación excepcional, las medidas de protección individual y colectivas instauradas en los diferentes países o la propia afectación de una población de pacientes que por edad y comorbilidades serían más vulnerables al impacto de la COVID-19, podrían haber influenciado eventos como las agudizaciones u hospitalizaciones, así como su potencial gravedad (140,141). En un metaanálisis que incluyó 13 estudios en esta línea publicados entre enero de 2020 y mayo de 2021 se observó una reducción del 50% (IC 95%: 44% - 57%) de los ingresos hospitalarios relacionados con la EPOC, si bien los resultados sobre las agudizaciones que no precisaron hospitalización no fueron concluyentes ya que solo existían 3 estudios que analizaron este aspecto, 2 de ellos con una clara disminución y otro con aumento de agudizaciones (140). El único estudio español que incluía agudizaciones moderadas (sin necesidad de hospitalización) mostró un descenso del 55% de estos eventos (32 vs 73) (142). En un estudio esloveno publicado posteriormente en el que se incluyeron más de 12.000 hospitalizaciones en 5.890 pacientes evidenció una disminución sobre todo de los ingresos en pacientes con frecuentes hospitalizaciones (reingresos) en un 30% y en un 43% en las agudizaciones moderadas de repetición ( $\geq 2$ /año) (141). Curiosamente en este trabajo se describió también una variación en la estacionalidad previa de las hospitalizaciones, de forma que estas fueron mayores durante el verano con respecto al periodo anterior (2015-19 vs marzo 2020-enero de 2021) (141). Este estudio no encontró un aumento de mortalidad relacionada con la EPOC durante la pandemia (141). Sin embargo, en un metaanálisis que incluye los estudios en los que se analiza la mortalidad por COVID-19 entre diciembre de 2019 y julio de 2020 se muestra cómo la EPOC preexistente es un factor de riesgo independiente de mortalidad (Riesgo relativo: 3,18, IC 95%: 2,11 - 4,80), siendo esta un 20% superior en los varones (143). Similares resultados, aunque con una menor intensidad de asociación, se describieron en otros metaanálisis (144,145).

### 1.2.2. Costes de la EPOC

Como comentamos en capítulos anteriores, la EPOC es una de las enfermedades crónicas con mayor prevalencia en los países desarrollados, en la que los estudios epidemiológicos indican un crecimiento futuro basándose en variables como el envejecimiento de la población y el tabaquismo (26). El empleo de servicios sanitarios por parte de la población que padece EPOC es superior a la de pacientes con otras enfermedades crónicas y, por supuesto, a la población sana, tanto en atención primaria, atención hospitalaria como en ingresos y asistencia a servicios de urgencia (146). Es importante diferenciar los tipos de costes que se relacionan con esta enfermedad. Por un lado, están los directos, que engloban todo lo referente a la prevención, el diagnóstico, el tratamiento y el manejo de la enfermedad. Los indirectos, en cambio, se refieren a las consecuencias del padecimiento de la sociedad y otros servicios (146). En la mayoría de los casos, estas cargas recaen sobre los sistemas públicos.

Tabla 10. Tipos de costes asociados de la EPOC

Costes sanitarios directos	Costes no sanitarios directos	Costes indirectos
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Consultas programadas en Atención Primaria y Hospitalaria</li> <li>- Atención en Servicios de Urgencias y hospitales de día</li> <li>- Ingresos hospitalarios</li> <li>- Ingresos en unidades de críticos</li> <li>- Realización de pruebas diagnósticas</li> <li>- Tratamientos farmacológicos y no farmacológicos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Educación a pacientes y familiares</li> <li>- Ingresos en centros de larga estancia o instituciones no sanitarias</li> <li>- Adaptabilidad de los domicilios</li> <li>- Transporte y traslados de pacientes</li> <li>- Hospitalización a domicilio</li> <li>- Servicios de teleatención y centros de día</li> <li>- Cuidados no sanitarios por parte de personal no sanitario</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bajas laborales por enfermedad</li> <li>- Bajas laborales del cuidador y tiempos de consulta para el cuidador</li> <li>- Incapacidades laborales por invalidez</li> <li>- Ausencias laborales por muerte precoz</li> </ul>

Fuente: Elaboración propia a partir de la referencia 147.

La literatura revisada con respecto a esta temática es muy heterogénea en lo que a metodología se refiere. Cada estudio emplea distintas variables para estimar los costes de la asistencia sanitaria directa, indirecta e intangible, empleando en muchos casos diferentes métodos de cuantificación y condiciones económicas, divisas y años de facturación (146). Debemos considerar también las diferencias entre los sistemas de salud en los que están enmarcados los estudios revisados. A pesar de que cada método es apropiado en su contexto, no existen fórmulas universales aplicables a cada estudio, identificándose variabilidades en los recursos dirigidos a la enfermedad, lo que genera disparidades en la estimación de los costes. Cada visión permite obtener información válida y de gran utilidad sobre los costes de diferentes grupos con sus correspondientes características sociodemográficas, aunque esto complique la comparación de los resultados. En una reciente revisión sistemática de la literatura de Gutiérrez Villegas y

cols. (147) que incluye 18 estudios (12 sobre costes directos sanitarios y 6 no sanitarios, 12 indirectos y 2 intangibles) de diferentes países del mundo publicados entre 2016 y 2020, los autores destacan las diferencias metodológicas entre los mismos, además de remarcar otro tipo de variables como las diferencias epidemiológicas entre países, las variabilidades sociales entre los pacientes, las características propias de los sistemas de salud e incluso las diferencias culturales y de metodología de trabajo (147). Los costes directos en Europa varían mucho entre los diferentes países, siendo los más elevados en Noruega con un coste de 10.701€ por paciente y año y los más bajos en Bélgica, que fueron de 1.963€. Los indirectos presentan también claras diferencias, por ejemplo, entre los 5.735€ de Alemania y los 998€ de Grecia (147). En el caso de Asia, continente para el que se analizaron países como Japón, Corea del Sur o China, el gasto medio se estimó en 9.172 dólares USA anuales. Los costes sociales sufrieron amplias variaciones como en Japón, donde oscilaron entre 4.398 y 23.049 dólares per cápita o en China donde alcanzaron un promedio de 3.942 dólares (147). En Estados Unidos las cifras se mantienen entre 6.246 y 9.981 dólares (147). Los costes más elevados se describieron generalmente en los pacientes más graves y con un mayor número de hospitalizaciones (147).

En España están publicados diversos estudios que estiman los costes generados por la EPOC. Estas investigaciones estimaban el gasto en una horquilla de 675-775 millones de euros al año en 1994 para toda España, donde están incluidos tanto los gastos directos como indirectos. Se debe tener en cuenta que la población en aquel momento no superaba los 37 millones de habitantes, por tanto, según estos cálculos, la EPOC suponía una carga de 18-21 euros por persona y año. El gasto sanitario directo alcanzaba los 234 millones de euros al año para todo el estado español (22).

Una investigación llevada a cabo por Masa y cols. (148), realizada sobre una muestra de 363 pacientes, estimó que en el año 1997 el coste de la EPOC en España era de 232,82 millones de euros al año, suponiendo una prevalencia de la enfermedad del 9% y teniendo en cuenta únicamente los gastos sanitarios directos. El 41% del gasto se asoció a la asistencia hospitalaria, el 36,6% al gasto derivado de los tratamientos farmacológicos y el 18,8% a las consultas ambulatorias. El coste medio fue de 198,17€ por paciente y año. Si valoramos el gasto en función de la gravedad de la enfermedad, el coste medio del paciente con enfermedad grave fue 3 veces mayor que el del paciente con EPOC moderada y 7 veces mayor que el de un paciente con enfermedad leve (148).

Las agudizaciones, también en nuestro medio, se relacionan de forma muy estrecha con los costes de la enfermedad. Sicras y cols. (149) en 2014 estudiaron los costes directos de 1.210 pacientes procedentes de hasta 6 centros de salud diferentes. El coste medio por cada agudización fue de 482€, llegando a 872€ cuando eran graves y a 378€ si eran moderadas (149). Los pacientes que agudizaban generaban un mayor gasto de recursos, siendo el coste medio del seguimiento por paciente de 3.200€, siendo algo mayor del doble cuando las agudizaciones eran graves frente a las moderadas (149). Miravittles y cols. (150) en 2013 publicaron los resultados de un estudio de seguimiento ambulatorio de 260 pacientes, más de las 2/3 partes con agudizaciones en el año previo (150). El coste directo anual por agudización fue de 348€, siendo más del 70% de los costes directos relacionados con las hospitalizaciones. De Miguel y cols.

(126), a partir del registro de altas del SNS (CMBD), evaluaron los costes asociados con las hospitalizaciones por EPOC entre 2006 y 2010, observando una tendencia al alza de los costes directos relacionados con estos eventos de 3.990€ a 4.162€, lo que implicó un aumento de los costes totales de 166 a 168 millones de euros en España (126). Sicras-Mainar y cols. (151) evaluaron el impacto del tabaquismo en los costes asociados a la EPOC demostrando que los fumadores, al tener más exacerbaciones y un mayor uso de recursos, generaban un gasto (sanitario y no sanitario) superior: 4.276€ frente a los 3.212€ de los no fumadores (151).

Existen estudios de evaluación económica de determinadas acciones preventivas sobre estos costes, de forma que la introducción de intervenciones terapéuticas para reducir el tabaquismo en los pacientes con EPOC en nuestro país podría suponer un ahorro superior a los 4,2 millones de euros (151). Un reciente estudio llevado a cabo por Merino y cols. (152) en la comunidad autónoma de Extremadura analizó los costes sociales y económicos de la EPOC sobre una muestra de 386 pacientes, con una media de edad de  $72 \pm 10$  años, 76% varones y casi 8 comorbilidades de media. Las pruebas médicas que los pacientes realizaron con mayor frecuencia de forma anual fueron las analíticas de sangre ( $0,6 \pm 1,4$  veces de media), radiografía de tórax ( $0,6 \pm 1$ ), gasometría ( $0,5 \pm 1,2$ ) y la espirometría ( $0,3 \pm 0,6$ ). Los pacientes visitaron la consulta del neumólogo  $0,8 \pm 1,3$  veces de media, las urgencias hospitalarias  $0,4 \pm 1$  y  $0,3 \pm 0,7$  veces las urgencias de su centro de salud. En menor medida se empleó el servicio de ambulancias ( $0,3 \pm 1,1$ ). El 15,4% precisó oxigenoterapia domiciliaria y el 91,5% utilizaban tratamiento médico a diario. El coste medio por paciente alcanzó los  $3.757 \pm 6.800$ €, siendo el 43,8% costes sanitarios directos, el 38,3% directos no sanitarios y el 17,9% indirectos (149). Los costes sanitarios directos supusieron un gasto promedio por paciente de  $1.645 \pm 2.240$ €, de los cuales el 44,5% fueron gastos de medicación, seguido de los ingresos hospitalarios con un 23,1% y del oxígeno domiciliar con un 11,3%. Los costes directos no sanitarios ascendieron a  $1.440 \pm 4.068$ €, suponiendo el cuidado informal el 81,9% del gasto, el cuidado formal el 13,1% y la institucionalización el 5%. (152). Los costes indirectos atribuibles únicamente a la EPOC ascendieron a  $672 \pm 3.744$ € por paciente y año. Se encontraron diferencias significativas al comparar por grupos de gravedad de la enfermedad (clasificación GOLD), el coste total y el coste sanitario directo, revelándose un gasto progresivo desde las etapas iniciales de la enfermedad (I y II) hasta los estadios más avanzados (III y IV), si bien hasta casi en un 60% de los casos este dato no se conocía (152). Aunque este estudio no demuestra diferencias en función del sexo, sí las encuentra por grupos de edad. Los pacientes con edades inferiores a 65 años generan menos costes directos, mientras que suponen un elevado coste indirecto, debido a las pérdidas de productividad laboral. Esto provoca que el coste total para los pacientes en edad laboral sea relativamente superior (152). Sin embargo, las grandes variaciones encontradas en los diferentes estudios ponen de manifiesto que los costes asociados con la EPOC no pueden determinarse desde una única dimensión y deben verse desde una perspectiva multifactorial que incluya aspectos sociodemográficos y clínicos, pero también sociales y de accesibilidad a los recursos sanitarios y de otro tipo. En un contexto de exigencias competitivas continuas causadas por la limitación de recursos sanitarios, son necesarios más estudios sobre los costes que genera la EPOC ya que son realmente importantes para la toma de decisiones adecuadas sobre la dedicación de recursos a aspectos clave como la prevención, el diagnóstico temprano y el

tratamiento de esta patología y para llevar a cabo evaluaciones económicas en el futuro. Además, todos los programas, políticas o estrategias de promoción y cuidados destinados a pacientes con EPOC deben tener en cuenta la importancia del cuidado informal en esta enfermedad.

### **1.2.3. El componente social de la EPOC**

Las enfermedades crónicas como la EPOC provocan limitaciones físicas, psíquicas y sociales progresivas que dificultan la realización de las actividades básicas de la vida diaria y determinan la necesidad de las personas de ser ayudadas en tareas vitales elementales (153). Además, como se ha visto, consumen recursos tanto de forma directa como indirecta, lo que implica muchas veces la necesidad de ayuda soportada por los familiares, que desarrollan el rol del cuidador y pueden llegar a sufrir una importante sobrecarga y la consecuente necesidad de implicación de los servicios sociales (154,155). Sin embargo, a pesar del fuerte impacto sanitario y económico que se ha comentado a lo largo de este trabajo, la literatura existente en nuestro medio sobre cual es la situación social de los pacientes en España, y cómo las variables de esta esfera influyen en los costes, consumo de recursos y eventos como hospitalizaciones e incluso mortalidad no han sido analizadas de forma consistente (154,155). Un análisis reciente de las publicaciones españolas que abordan este tema en la EPOC hasta 2019 mostraba que las referencias eran escasas, no actualizadas y muy heterogéneas, realizadas la mayor parte de forma exclusiva en pacientes ambulatorios, la enorme mayoría eran estudios descriptivos, y apenas se realizaba una aproximación a la relación de la situación social con los eventos de la enfermedad (agudizaciones, hospitalizaciones) o la gravedad de la misma, centrándose únicamente en el nivel socioeconómico y las características demográficas, superponiendo frecuentemente perfil social con situación psicológica (“situación psicosocial”), utilizando cuestionarios no validados (156-161).

Las enfermedades respiratorias crónicas producen alteraciones de la calidad de vida, con el consiguiente impacto emocional y social y la generación de dependencia, lo que produce una disminución de la capacidad para llevar a cabo actividades esenciales de la vida diaria, transformando las relaciones entre el paciente y su entorno (153-160). A medida que la enfermedad progresa y se deterioran la condición física y psicológica, las consecuencias sociales también son mayores (154).

En el estudio multicéntrico observacional EIME (158) en el que colaboraron 227 neumólogos españoles y en el que se incluyeron más de 1.000 pacientes con EPOC se detectó que la mayor parte de los pacientes que se clasificaron como frágiles (25%) eran en su mayoría hombres, casados, que convivían en sus domicilios con parejas, con estudios limitados y un nivel de vida medio o bajo, sin que las diferencias sociales con el resto de los pacientes con EPOC fueran muy destacables. Más de la mitad presentaba una gran limitación para el deporte y el ocio y casi el 10% para las actividades sociales y familiares (158). Recientemente Díaz Pérez y cols. (159) describen en una cohorte de pacientes seguidos en consultas externas de un hospital de Tenerife que el 84% de ellos presentaban una deficiente situación socio-familiar determinada

por la Escala Socio-familiar de Gijón, estando el 42% de ellos por debajo del salario mínimo interprofesional (159).

A nivel internacional, la evidencia también es limitada. Gershon y cols. (162) en una revisión sistemática de la literatura que incluye casi 60 estudios, concluyen que es necesario realizar más investigaciones, aunque parece que una deficiente situación socio-económica se relaciona con un mayor riesgo de eventos como hospitalizaciones y el consumo de recursos.

Muy recientemente, se han realizado varias publicaciones del estudio SocioEPOC realizado en el Área Sanitaria de Vigo y que incluyó 253 pacientes que fueron hospitalizados por una agudización de EPOC y que fueron caracterizados minuciosamente desde una perspectiva clínica y social utilizando cuestionarios validados para otras patologías y recomendados institucionalmente por profesionales expertos (66,106,132,154,163,164). Este estudio es directamente aplicable a la población gallega, y refleja un componente no analizado en esta tesis doctoral, pues no era su objetivo, pero que es de enorme importancia en el manejo de los pacientes EPOC. Las variables sociales incluidas fueron entre otras: nivel de estudios, residencia, transporte, recursos, características de los convivientes y cuidadores, consultas con servicios sociales, dependencia para realizar actividades básicas de la vida diaria (ABVD) según el Índice de Barthel y elaboradas según el Índice de Lawton y Brody, situación social y familiar mediante la Escala de Gijón y la sobrecarga del cuidador a través de la Escala de Zarit, recomendadas todas ellas para la evaluación social en el Proceso Asistencial Integrado de la EPOC del Servicio Galego de Saude (165). Estas escalas son también de uso habitual en el ámbito del trabajo social. Entre las variables clínicas registradas, hay que destacar el tabaquismo, la historia de ingresos previos y comorbilidades, parámetros funcionales e impacto clínico. Al alta se registraron los días de estancia hospitalaria y el plan terapéutico. Se realizó un estrecho seguimiento revisando su historia clínica a los 30, 90 y 365 días, evaluando los reingresos, y a los 365 días y hasta el punto de corte del momento de la evaluación para el análisis de la mortalidad por cualquier causa (66,106,132,154,163,164). Los principales resultados de este estudio son que el perfil social de la mayoría de los pacientes con agudizaciones de EPOC que son hospitalizados tienen un alto riesgo social y grado de dependencia, con cuidadores generalmente sobrecargados, si bien la mayoría no han sido evaluados por los servicios sociales, datos que son claramente peores en las mujeres con EPOC, como se comentará de forma más detallada en el siguiente apartado (106,154). También se evidenció que tanto la estancia hospitalaria, los reingresos (en cualquier momento) e incluso la probabilidad de fallecer por cualquier causa pueden predecirse con variables de la esfera social como el grado de dependencia para las actividades básicas e instrumentales, la sobrecarga de los cuidadores o la fragilidad social del paciente con una capacidad al menos similar que las variables demográficas o clínicas incluidas en los scores recomendados en las guías de práctica clínica (66,132,154,163,164,165). Este estudio también demuestra la utilidad de los cuestionarios, índices y escalas sociales que son recomendados de forma institucional (165). Un resumen de los principales resultados del estudio y una propuesta de medidas para contrarrestarlas se representa en la tabla 11.

Tabla 11. Principales resultados del estudio SocioEPOC.

Variable esfera social	Escalas, índices y cuestionarios utilizados	Eventos con los que se asocia de forma independiente	Tratamiento
Dependencia actividades	Índice de Barthel Índice de Lawton y Brody	Reingresos Mortalidad posthospitalización	Rehabilitación Terapia ocupacional Plan de apoyo familiar
Aislamiento / problema social	Escala Socio-familiar de Gijón	Estancia hospitalaria	Institucionalización Apoyo domiciliario Apoyo económico
Sobrecarga del cuidador	Escala de Zarit	Reingresos Estancia hospitalaria	Programas de “respiro” del cuidador Centros de día Ayuda domiciliaria

Fuente: Elaboración propia a partir de las referencias 66,106,132,154,163 y 164.

#### 1.2.4. EPOC y mujer

Como hemos comentado en líneas anteriores, se espera que la carga mundial de la EPOC siga aumentando en los próximos años y se comienza a observar un cambio importante en las tendencias por sexo de la enfermedad (166). Aunque durante muchos años la EPOC ha afectado principalmente a los varones, la prevalencia en la mujer se ha ido incrementando en muchos países hasta igualarse (26). A pesar de esto, existe todavía una percepción equivocada de la EPOC como una enfermedad predominantemente masculina, a lo que se suma una falta de concienciación de la sintomatología por parte del sexo femenino. La mortalidad y la prevalencia de la EPOC en mujeres se han duplicado durante los últimos 20 años en los países desarrollados mientras que se ha estabilizado entre los hombres (26,166). De hecho, países como el Reino Unido ya tienen más ingresos hospitalarios por EPOC en mujeres que en varones (167).

Diversos factores han podido contribuir al aumento en la prevalencia de la EPOC en mujeres, fundamentalmente el aumento en el consumo de tabaco entre las mismas en las últimas décadas. Otros factores son una mayor exposición a agentes contaminantes como el humo de biomasa procedente de equipos calefactores o cocinas, una vulnerabilidad diferencial y susceptibilidad al tabaco, diferencias anatómicas y hormonales con respecto a los varones, así como diferencias en la adecuación y el seguimiento de las distintas terapias disponibles (168).

Además, el infradiagnóstico o el diagnóstico incorrecto son más frecuentes en mujeres que en hombres (166). Dos estudios realizados en Norteamérica (169) y España (170) muestran resultados similares. Las mujeres fumadoras tienen un tercio menos de probabilidad de ser diagnosticadas que los hombres fumadores y las peticiones de pruebas diagnósticas como la espirometría y la derivación a un neumólogo son menos comunes para las mujeres. Las mujeres sufren un retraso en el diagnóstico, en parte por el aplazamiento voluntario de una visita al

facultativo y en algunas pacientes por la existencia de síntomas como fatiga o depresión que pueden orientar erróneamente hacia otro tipo de patología.

En un estudio publicado por Ancochea y cols. (171) se nos muestran datos sobre el infradiagnóstico de la EPOC entre las mujeres, su distribución por regiones y sus determinantes, información extraída del estudio EPISCAN. El porcentaje de infradiagnóstico fue del 86% entre las mujeres (67,6% para los hombres) para la población entre 40 y 80 años. Estas mujeres eran más jóvenes, consumían menos tabaco y tenían mejores resultados en la prueba espirométrica que los hombres (171,172).

Un estudio del año 2006 estimó la prevalencia de EPOC en un 9,8% entre los varones y un 5,6% entre las mujeres, pero las últimas investigaciones reducen estas diferencias. En el año 2008 la OMS (2) estimó que 168 millones de hombres y 160 millones de mujeres estaban afectados por la EPOC en todo el mundo (173). Actualmente se estima que la prevalencia de la EPOC oscila entre el 4,2% y el 10,2% a nivel global.

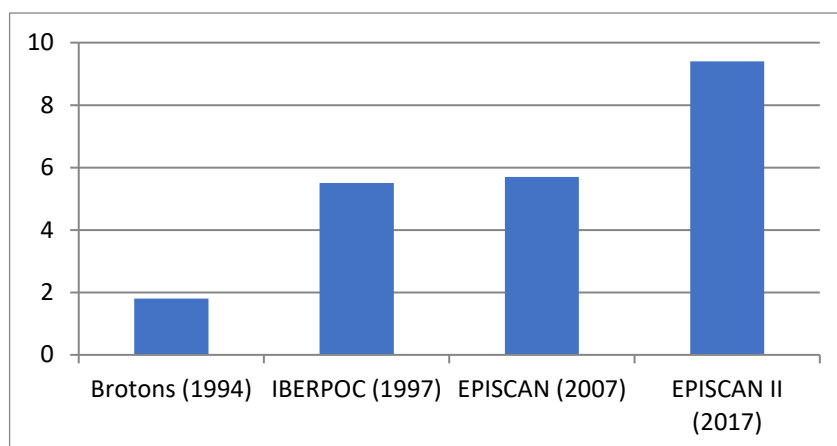
En España, en uno de los primeros estudios en esta línea, Brotons y cols. (174) en 1994 analizan la prevalencia de la limitación crónica al flujo aéreo (LCFA) y establecen una prevalencia del 10,5% en hombres y del 1,82% en mujeres, si bien se trataba de un estudio con una muestra pequeña. Pocos años más tarde se publica el estudio IBERPOC (42) que analiza de nuevo la prevalencia de la LCFA obteniendo un 15,8% en el caso de los varones y un 5,5% para las mujeres. El estudio EPISCAN (46) del año 2007 estableció la prevalencia de EPOC en España en el 10,2% (15,1% en hombres y 5,7% en mujeres) y el estudio más reciente realizado en 2017 (EPISCAN II) (48) que incluyó población de las 17 comunidades autónomas españolas, obtuvo una prevalencia de EPOC para las mujeres del 9,4% (IC 95% 8,6% - 10,2%) pero con diferencias geográficas muy marcadas: desde el 16,6% en Madrid hasta el 5,2% en Asturias. La prevalencia de EPOC en Galicia para las mujeres superó ligeramente la media, estableciéndose en un 10,2%.

En la figura 18 puede observarse la evolución de la prevalencia de EPOC entre el género femenino en España.

Existen evidencias de que el tabaco tiene mayor impacto sobre el deterioro de la función pulmonar en las mujeres, incluso con menor consumo acumulado (175), lo que podría explicarse por factores anatómicos (vías aéreas de menor tamaño), factores genéticos e incluso hormonales, que además puede ser ya a nivel precoz. Las mujeres pueden tener además una reacción inflamatoria exagerada con respecto a la de los hombres ante las noxas del tabaco y otros humos y tóxicos ambientales inhalados (175). También pueden influir factores hormonales como los estrógenos que pueden aumentar la expresión de algunas enzimas del citocromo P450 que metabolizan algunas sustancias del humo del tabaco potenciando el daño pulmonar, teniendo además un efecto carcinógeno (176).

Otro factor etiológico muy importante en la mujer puede ser el humo producido por la combustión de biomasa, debido a su histórica exposición doméstica en muchos países desarrollados y el actual en los países en vías de desarrollo (177,178).

Figura 18. Evolución de la prevalencia de EPOC en el sexo femenino en España.



Fuente: Elaboración propia a partir de las referencias 42, 46, 48 y 175.

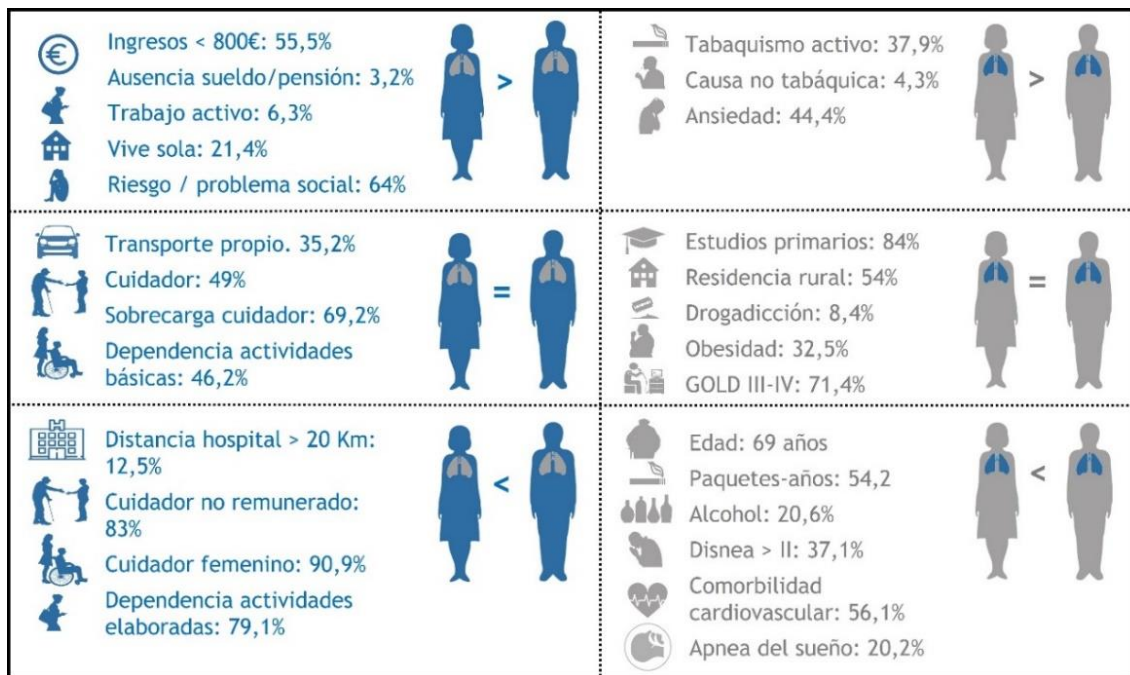
Golpe y cols. (177) realizan un estudio observacional en el que analizan la clasificación fenotípica de los pacientes con EPOC en función de su posible etiología (tabaco o humo de biomasa), observando que el porcentaje de mujeres era más de 6 veces superior en el grupo de expuestas a biomasa, relacionando este hallazgo con las labores culinarias clásicamente realizadas por las mujeres de las áreas rurales de su provincia utilizando cocinas de leña o carbón (conocidas en Galicia como “lareiras”) (177). La EPOC relacionada con el humo de biomasa en estas mujeres también presenta unas características clínicas diferenciales, con menos grado de enfisema y más perfil similar al asma y mayor atrapamiento aéreo (177,178).

En otros estudios, en pacientes con EPOC tabáquica, para el mismo nivel de función pulmonar que los varones, las mujeres eran más jóvenes, tenían menos carga tabáquica, más exacerbaciones y mayor grado de disnea y limitación al esfuerzo, lo que suele conllevar una peor calidad de vida relacionada con la salud, así como mayor repercusión en la esfera psicológica (179,180). En cuanto a las agudizaciones u hospitalizaciones, de forma general, aunque con variabilidad entre diferentes estudios, parece que las mujeres son más exacerbadoras, si bien la frecuencia de hospitalizaciones, reingresos y mortalidad por agudización de EPOC es mayor en los varones (181). A nivel de las comorbilidades, algunas de ellas son más frecuentes en las mujeres con EPOC como las osteoarticulares, las metabólicas, las digestivas, ansiedad/depresión y algunas cardiovasculares como insuficiencia cardíaca e hipertensión (182).

En nuestro entorno deben destacarse algunos estudios recientes en los que se analizan las características diferenciales de las mujeres con EPOC españolas. En el estudio multicéntrico ECME que incluyó 1.732 mujeres atendidas en consultas de neumología se demostró que en España las mujeres con EPOC eran jóvenes, la mayoría en edad laboral, el 60% fumadoras activas, con un alto grado de disnea y fuerte impacto en la calidad de vida que afectaba de forma importante sus actividades diarias, casi la cuarta parte presentaban datos de depresión y casi la mitad ansiedad (183).

En pacientes hospitalizados, el estudio más completo y reciente es el ya comentado SocioEPOC, en el que el 23% de los pacientes incluidos eran mujeres (106,154). En la figura 19 se representan los hallazgos principales tanto desde la vertiente sociodemográfica y clínica como de la esfera social de estas mujeres con respecto a los varones.

Figura 19. Diferencias sociodemográficas, clínicas y sociales entre mujeres y hombres descritas en el estudio SocioEPOC



Fuente: Elaboración propia a partir de las referencias 106 y 154.

De forma general las mujeres eran también más jóvenes, en mayor proporción fumadoras activas, pero con menos carga tabáquica acumulada y mayor frecuencia de EPOC no tabáquica, lo que podría relacionarse con una mayor exposición a humo de biomasa (106,154). Presentaban menos comorbilidades cardiovasculares y grado de disnea y puntuaciones más altas en las escalas de ansiedad y depresión (106,154). A nivel de la esfera social presentaban menos ingresos económicos y se encontraban laboralmente activas con mayor frecuencia que los varones, que son pensionistas en mayor proporción, si bien reciben menos soporte y ayuda cuando no tienen una retribución laboral estable. Vivían también con mayor frecuencia solas y eran menos dependientes para todo tipo de actividades, con lo que su puntuación en los cuestionarios de riesgo/exclusión social era mayor (106,154).

A nivel terapéutico las mujeres con EPOC tienen menos tasas de éxito en las estrategias de deshabitación tabáquica que se ha relacionado con su mayor nivel de estrés y ansiedad debidos al síndrome de abstinencia (184). Con respecto a las respuestas al tratamiento farmacológico la evidencia es escasa debido sobre todo a que la mayoría de los pacientes incluidos en los ensayos

clínicos han sido históricamente predominantemente varones, si bien existen algunos indicios de que las mujeres pueden responder mejor a algunos broncodilatadores (185).

## **CAPÍTULO 2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS**



## **2.1. JUSTIFICACIÓN**

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una de las patologías más prevalentes en la actualidad y, debido al envejecimiento poblacional, se espera que su impacto poblacional aumente en los próximos años. Es un trastorno que causa gran mortalidad a nivel global y se estima que, en el mundo, provoca anualmente la muerte de aproximadamente 3 millones de personas (5% de la mortalidad total) y casi 20.000 en España. Aunque su prevalencia es muy variable entre países, el estudio EPISCAN II estima una prevalencia del 12% en adultos mayores de 40 años en España. Estos datos son muy similares a los observados por el Global Burden of Disease, que estimaba una prevalencia del 11,7% a nivel mundial. Esta enfermedad se asocia además a otras muchas patologías crónicas (cardiocirculatorias, metabólicas) y a otras enfermedades como neoplasias o infecciones (neumonías, sobre todo), comorbilidades que empeoran la calidad de vida y el pronóstico de la enfermedad y hacen mucho más difícil evaluar el verdadero impacto asistencial y económico de la misma.

La EPOC es una enfermedad crónica respiratoria que suele cursar con sintomatología persistente, de diferente intensidad, de forma que cuando de una manera más o menos aguda y sostenida se supera un determinado umbral clínico, que normalmente varía entre los pacientes, éstos perciben un empeoramiento que es lo que categorizamos como agudización. Estos eventos, que pueden ser muy frecuentes, presentan también una marcada variabilidad que va desde un leve aumento de la sintomatología habitual hasta eventos que implican un fracaso respiratorio global de riesgo vital con necesidad de ingreso en plantas de hospitalización o unidades de críticos. Estos episodios pueden contribuir de forma destacable a un deterioro del estado de salud, pueden favorecer y empeorar el control de la enfermedad, incrementando el riesgo de mortalidad y produciendo además un importante impacto asistencial con la consiguiente carga económica para el sistema sanitario y la sociedad. Entre el 50 y el 75% del impacto económico total de la enfermedad está especialmente ligado a las exacerbaciones más graves, en las que es necesario el ingreso hospitalario.

Cada vez los pacientes que ingresan por enfermedades crónicas, y especialmente por EPOC, tienen más edad y por tanto mayor comorbilidad, lo que hace muy difícil poder determinar una única causa de hospitalización (la propia EPOC, la coexistencia de cardiopatías o procesos infecciosos concurrentes), lo que puede hacer que el peso de la enfermedad no esté bien evaluado al no incluir en los registros a los pacientes en los que se codifica la EPOC como una causa secundaria. Es preciso conocer el número de hospitalizaciones que se producen POR EPOC pero también conocer el que se relaciona con la EPOC no registrada como causa primaria (CON EPOC), ya que es posible que en muchos procesos médicos crónicos descompensados (fundamentalmente cardiovasculares) o agudos (neumonías, por ejemplo), la influencia de la EPOC pueda ser determinante, tanto para motivar la hospitalización, eventos como la estancia media o la mortalidad (tanto hospitalaria como en las primeras semanas tras el alta) o la posibilidad de reingreso. Por otra parte, conocer las tendencias de estas hospitalizaciones a lo largo del tiempo también nos podría ayudar a diseñar estrategias organizativas y preventivas y dimensionar los recursos necesarios para la correcta atención de estos pacientes. Sin embargo, casi no hay estudios en los que se hayan evaluado las hospitalizaciones relacionadas con la

EPOC desde esta perspectiva, y los que lo han hecho, lo han realizado solo desde la visión de la EPOC como causa principal de hospitalización, presentando datos en ocasiones contradictorios, así los que analizan periodos más cortos de tiempo parecen demostrar una disminución de estos eventos, mientras que los que analizan más años, indican lo contrario. Parece necesario analizar estos aspectos en una comunidad autónoma como Galicia para poder tener una imagen más completa de cómo pueden evolucionar las hospitalizaciones relacionadas con esta enfermedad a lo largo del tiempo y poder anticiparse creando estrategias sanitarias más integrales, personalizadas y eficientes, orientadas a disminuir este impacto. Conocer también la influencia de otras variables como el sexo, la edad o la estacionalidad podrían hacer que estas medidas fueran más exactas y certeras.

Con respecto a la mortalidad POR EPOC, a pesar de que a principios del presente siglo las estimaciones de la OMS indicaban un aumento, estudios recientes basados en registros oficiales han mostrado una tendencia decreciente especialmente en varones desde mediados de 1990. En Galicia no se conoce bien cuándo comenzó a experimentarse este descenso debido a que no hay estudios en esta línea. Disponer de estos datos a nivel poblacional aportaría una información valiosa.

Existen evidencias en otros países de que los datos de mortalidad POR EPOC probablemente están infraestimados por la ausencia de registro de mortalidad POR EPOC en muchos fallecimientos, en los que la muerte es codificada por otra causa sin considerar el impacto de la EPOC. El aumento progresivo de la edad media de los pacientes fallecidos POR EPOC en España no hace más que complicar la exactitud en la codificación de la causa de muerte. No es fácil, en muchas ocasiones, precisar también si el paciente fallece POR EPOC o CON EPOC, dada la coexistencia frecuente de esta enfermedad con otras comorbilidades cardiovasculares o neoplasias como se ha comentado. Sin embargo, hasta el momento, este aspecto no ha sido valorado en Galicia y podría ser de enorme utilidad para otros estudios que pretendan analizar la mortalidad asociada a la EPOC (tanto POR como CON EPOC) en España y otros países ya que la codificación de mortalidad sigue un estándar internacional.

Por último, existe un gran desconocimiento en relación con el lugar de fallecimiento de los pacientes que padecen EPOC a pesar de la importante repercusión asistencial y su elevada prevalencia. Sus características, principalmente su cronicidad e incertidumbre pronóstica, hacen necesarios en muchos casos los cuidados paliativos para mejorar la sintomatología, además de frenar y tratar las frecuentes agudizaciones que sufren estos pacientes. Para poder planificar estrategias asistenciales y logísticas adecuadas es necesario disponer de información actualizada sobre dónde fallecen los pacientes EPOC. El lugar de la muerte es un estándar básico de calidad asistencial, con fuerte enfoque en el paciente y que conlleva la muerte digna. Sin embargo, en EPOC, los estudios que analizan el lugar de la muerte son muy escasos, sin que hasta el momento tengamos datos relacionados con este aspecto en nuestra comunidad autónoma, que serían de mucha utilidad para dimensionar nuestras estrategias asistenciales y de medicina paliativa.

## **2.2. OBJETIVOS**

### **2.2.1. General**

- Analizar la evolución de las hospitalizaciones y mortalidad relacionadas con la EPOC en Galicia en las últimas décadas.

### **2.2.2. Específicos**

- Analizar la evolución de los ingresos hospitalarios relacionados con la EPOC en Galicia en el periodo 1996-2018, evaluando de forma diferenciada aquellos en los que la enfermedad fue considerada la causa principal del ingreso (hospitalización POR EPOC) como las que la EPOC fue codificada en cualquier posición diagnóstica (hospitalización CON EPOC).
- Identificar cambios en la edad y el sexo de los pacientes hospitalizados POR y CON EPOC en el periodo 1996-2018 en Galicia.
- Estudiar la influencia de la estacionalidad tanto en los ingresos hospitalarios CON EPOC como POR EPOC en Galicia en el periodo 1996-2018.
- Describir la causa principal de ingreso hospitalario en Galicia en los pacientes en los que la EPOC figura entre las causas secundarias de hospitalización.
- Analizar la evolución temporal de la mortalidad POR EPOC en Galicia como causa básica de muerte.
- Identificar los cambios en función de la edad y el sexo de los fallecimientos asociados a la EPOC en los últimos años en Galicia.
- Estudiar el registro de la EPOC en otras posibles causas de mortalidad no consideradas como básicas.
- Describir el lugar de defunción de los fallecimientos POR EPOC en Galicia y su evolución en los últimos años, teniendo en cuenta el sexo y el grupo de edad.



## CAPÍTULO 3. MÉTODOS



### 3.1. EL SERVICIO GALLEGO DE SALUD Y SISTEMAS DE INFORMACIÓN SANITARIA

El Servicio Gallego de Salud (SERGAS) fue creado en 1989 como un organismo autónomo de carácter administrativo, dotado de personalidad jurídica propia, que tiene como finalidad la gestión de los servicios sanitarios de carácter público dependientes de la Comunidad Autónoma de Galicia y la coordinación integral de todos los recursos sanitarios y asistenciales, que incluye unos 30.000 profesionales sanitarios, más de 450 centros de salud y hasta 15 hospitales de referencia. Presta atención al 95% de la población de Galicia, que actualmente es de 2.695.645 personas (186). Se trata de una población envejecida, ya que 694.140 (25,7%) son mayores de 65 años, siendo ésta una de las proporciones más altas del estado en el que la media no llega al 20%. Las estimaciones para el año 2030 sitúan estos porcentajes en el 30,7% y el 24,9% respectivamente (187). Las personas de 65 o más años requieren una atención sanitaria más intensiva y son las principales receptoras de recursos sanitarios, representando un gasto per cápita 2,2 veces mayor que el promedio de la población general, una peor percepción de estado de salud y posiblemente una mayor frecuencia de enfermedades crónicas, como es la EPOC (187).

El Servicio Gallego de Salud dispone de sistemas de información sanitaria electrónicos que son pioneros a nivel europeo. Galicia fue una de las primeras regiones en implantar la historia clínica electrónica (IANUS) de manera unificada integrando atención primaria y atención hospitalaria. IANUS integra toda la información de los sistemas departamentales incluyendo los procesos de prescripción de fármacos y la imagen digital, las peticiones electrónicas del resto de los servicios asistenciales, las interconsultas entre niveles y se incluyen también digitalizados todos los flujos de papel que se van generando. Las últimas versiones están orientadas a los procesos específicos (IANUS-HCEPRO), y se ha desarrollado también de forma integrada un sistema de telemonitorización (TELEA), otro de digitalización y gestión documental XEDOC, incluyendo el desarrollo de soluciones basadas en la historia clínica para el empoderamiento del paciente como E- Saúde y nuevas APPs para pacientes (191). Puede decirse que, hoy en día, este sistema contiene la práctica totalidad de la información relevante para las actividades asistenciales prestadas a la población del Sistema Público Salud de Galicia, pero que también parte de su información y funcionalidades llegan a otras entidades fuera de la red asistencial que depende de él, como son las varias decenas de centros privados y concertados con los que el SERGAS acuerda actividades para dar cobertura a algunas de las prestaciones asistenciales y sociosanitarias (188). Diariamente utilizan IANUS más de 15.000 profesionales sanitarios, se realizan más de 22.000 dispensaciones electrónicas y 114.000 accesos diarios. En 2018 el número de anotaciones electrónicas realizadas fue de 46.083.290 (188).

IANUS permite, por tanto, el acceso a un gran volumen de información clínica de un alto porcentaje de la población en formato digital generada a partir de 2007-2008, lo que supone una fuente de gran valor, inimaginable hace unos años, para el estudio de la salud, la enfermedad y la historia natural de los individuos y estudios de investigación epidemiológica poblacional y clínica. Sin embargo, la información con la que se cuenta está en un alto porcentaje en formato

no estructurado, con lo que el tratamiento de esta información mediante nuevas tecnologías de indexación y normalización que permitan su explotación supone un reto tecnológico de alto valor que permitiría disponer de una potente fuente de conocimiento médico. Es por ello que el SERGAS ha desarrollado el proyecto HEXIN (Herramientas para la EXplotación de la INformación) que utiliza tecnologías para el análisis de los datos de la historia clínica mediante análisis de “big data” y que, si bien tienen un enorme potencial para la investigación y mejora asistencial, en estos momentos solo ha permitido realizar pilotajes con buenos resultados en determinados proyectos concretos y su utilización no es abierta ni universal.

Desde 2008-2009, los servicios de codificación de altas hospitalarias que hasta ese momento utilizaban los informes en papel han pasado a usar IANUS y todas sus potencialidades para poder realizar estas funciones, claves para la adhesión del proyecto nacional CMBD (189), la adecuada codificación de los procesos asistenciales que presentaban los pacientes hospitalizados y otros Sistemas Inteligentes de Análisis Complejos, que son los registros que se han utilizado en parte de los estudios incluidos en el presente trabajo y algunos otros recientes en la misma línea (190,191). La extracción de datos se realizó entre septiembre de 2020 y octubre de 2021. Toda esta información permite conocer con mayor detalle el contexto de las fuentes de información que se han utilizado para obtener los datos empleados en esta tesis doctoral.

## **3.2. BASES DE DATOS. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

En este apartado se describe la metodología empleada en los 3 estudios que conforman esta tesis doctoral por compendio de artículos, siguiendo el orden que figura en el Anexo.

### **3.2.1. Artículo: “Hospitalizaciones POR y CON EPOC en Galicia: 20 años de evolución”**

Se solicitaron al conjunto mínimo básico de datos (CMBD) de Atención Hospitalaria del Servicio Galego de Saúde (SERGAS) todos los ingresos con diagnóstico de EPOC en cualquier posición diagnóstica, en pacientes con 40 años o más, ocurridos en los hospitales de la red pública gallega y el centro privado concertado con el SERGAS POVISA para el periodo 1996-2018.

Se incluyeron como ingresos EPOC aquellos con códigos 491, 492 y 496 según la 9ª revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades, Modificación Clínica (CIE-9-MC) y los códigos J41-44 según la 10ª revisión (CIE-10-ES). Todos fueron definidos como ingresos CON EPOC. Los ingresos que habían presentado algún código de EPOC en el diagnóstico principal fueron definidos como ingresos POR EPOC (Diagnóstico principal (DP) +; Diagnóstico secundario (DS) + o -).

Se calcularon tasas brutas y estandarizadas de todos los ingresos y para cada grupo de edad quinquenal; la población estándar fue la del Censo de Galicia del año 2011. Se calcularon, también, las tasas específicas en grupos de edad quinquenales en los ingresos CON y POR EPOC en periodos de 5 años y en el trienio 2016-2018 para los ingresos en población de 45-59

años y anuales en los mayores de 60 años. Todas las tasas se obtuvieron para los ingresos CON y POR EPOC en global y por sexo, y se expresan en casos por 100.000 habitantes.

Los datos de población anual para el cálculo de las tasas de los años 1996-1997 se obtuvieron de estimaciones intercensales calculadas en la Dirección Xeral de Saúde Pública-Xunta de Galicia a partir de los Censos de 1981 y 1991 y los Padrones de 1986, 1996 y 1998. Para el periodo que comienza en 1998, se tomaron los datos de la Renovación Anual del Padrón, procedentes del Instituto Gallego de Estadística (IGE).

En los pacientes CON EPOC se registraron también los principales diagnósticos que motivaron las hospitalizaciones según la 9ª revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades, Modificación Clínica (CIE-9-MC) y la 10ª revisión (CIE-10-ES). Los datos se analizaron con el software estadístico STATA v16.

### **3.2.2. Artículo: “Four Decades of COPD Mortality Trends: Analysis of Trends and Multiple Causes of Death”**

Se llevó a cabo un análisis de los fallecimientos debidos a EPOC en los residentes de la Comunidad Autónoma de Galicia con 35 años o más durante el período 1980-2017, datos que se obtuvieron del Registro de Mortalidad de Galicia. Se incluyeron las defunciones con EPOC como causa básica de todo el período (mortalidad POR EPOC), y para los años 2015 a 2017 se incluyeron, además, las defunciones con EPOC como causa inmediata, intermedia, fundamental u otro proceso (mortalidad CON EPOC). En todos los casos la EPOC se identificó mediante los códigos 491, 492 y 496 de la CIE9 en el período 1980-1998, y los códigos J41-44 de la CIE10 en el período 1999-2017. Se recogieron también los principales códigos diagnósticos según CIE-10 de los pacientes fallecidos en los que la EPOC figuraba como causa de mortalidad inmediata, intermedia, fundamental u otro proceso.

Se calcularon tasas específicas de mortalidad POR EPOC, por grupos de edad quinquenales, y tasas brutas y estandarizadas por edad en la población de 35 años y más y en función del sexo.

Para el cálculo de las tasas, los datos de población anual para los años 1980-1997 se obtuvieron de estimaciones intercensales calculadas a partir de los Censos de 1981 y 1991 y de los Padrones de 1986, 1996 y 1998; y para el período que comienza en 1998 se tomaron los datos de la Renovación Anual del Padrón, procedentes del Instituto Gallego de Estadística. Para la estandarización de las tasas se llevó a cabo el método directo usando el Censo de Galicia del año 2011 como población estándar.

Para conocer la tendencia temporal de las tasas anuales estandarizadas se ajustaron modelos de regresión jointpoint a partir de la transformación logarítmica de las tasas de mortalidad. Para cada segmento ajustado, que permite identificar puntos de corte en los que se producen cambios estadísticamente significativos en la tendencia, se calculó el porcentaje de cambio anual (PCA), junto con su intervalo de confianza del 95% (IC 95%).

En el periodo 2015-2017 se calcularon las tasas brutas anuales de mortalidad por EPOC con independencia de si estaba incluida como causa básica (mortalidad POR EPOC) o como causa inmediata, intermedia, fundamental u otro proceso (mortalidad CON EPOC).

Todas las tasas se expresan en casos por 100.000 habitantes. Los datos se analizaron con Stata 14 y la regresión jointpoint se realizó con el software Jointpoint Regression Program v.4.0.4 (192-194).

### **3.2.3. Artículo: “Where do COPD patients die? 8-year trend, with special focus on sex-related differences”**

Análisis de los fallecimientos debidos a EPOC en los residentes de la Comunidad Autónoma de Galicia con 35 años o más durante el período 2009-2017. Los datos se obtuvieron del Registro de Mortalidad de Galicia y se consideraron defunciones POR EPOC todas aquellas que tuviesen codificada la causa básica con los códigos J41-J44 de la 10ª revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10). Del certificado de defunción se extrajo la información referida al lugar de fallecimiento, que se categorizó en: hospital, residencia sociosanitaria, domicilio, resto y no consta. En la categoría no consta se incluyen las opciones desconocido y registro sin información.

Se llevó a cabo un análisis descriptivo de las muertes POR EPOC en Galicia. Se calcularon tasas brutas por año, sexo y grupo de edad (35-69, 70-79 y 80 y más años). Para el cálculo de las tasas, los datos de población anual se obtuvieron de los datos de la Renovación Anual del Padrón, procedentes del Instituto Gallego de Estadística (IGE). Se calcularon los porcentajes anuales de fallecidos en función del lugar de defunción en global y para cada sexo y grupo de edad (35-69, 70-79 y 80 y más años).

### **3.3. ASPECTOS ÉTICOS**

Al utilizar un registro de datos ya existente y totalmente anonimizado no se consideró necesario la solicitud de un consentimiento informado a los participantes ni se presentó el proyecto al CEIC, ya que basándonos en el artículo 1 del "Decreto 63/2013, de 11 de abril, por el que se regulan los comités de ética de la investigación en Galicia", no es necesaria la aprobación ética formal ya que este estudio no es una investigación sobre participantes humanos incluyendo material humano identificable o datos identificables.

Todas las personas que han participado en los presentes estudios se comprometieron a llevarlo a cabo respetando estrictamente los principios éticos de la investigación biomédica y la legislación vigente en España. En todo momento la gestión de los datos cumplió con las exigencias de la Ley orgánica de Protección de Datos (3/2018) y el Reglamento Europeo 2016/679 para el tratamiento de datos. Los resultados de los estudios únicamente serán utilizados con los fines científicos detallados en este proyecto.

## **CAPÍTULO 4. RESULTADOS**



En este capítulo se resumen los resultados de los 3 estudios en los que se basa esta tesis doctoral realizada en la modalidad de compendio de artículos. Los datos detallados, incluyendo las tablas y figuras explicativas, se incluyen en los manuscritos originales consultables en el capítulo 10.

A continuación, se presentan los principales resultados siguiendo el orden que figura en el anexo..

#### **4.1. ARTÍCULO 1. HOSPITALIZACIONES POR Y CON EPOC EN GALICIA: 20 AÑOS DE EVOLUCIÓN.**

Los resultados de este estudio muestran que en el periodo 1996-2018 se produjeron en Galicia 310.883 ingresos CON EPOC de los que el 29,6% fueron POR EPOC, es decir, por cada ingreso en el que la EPOC es considerada causa principal, existen más de 2 en los que se incluye en cualquier posición diagnóstica (tabla 12). En relación con los ingresos CON EPOC, el menor número se produjo en 1997 y el mayor en 2018, mientras que el menor número de ingresos POR EPOC se produjo en el año 2008 y el mayor en 2018.

En el caso de las hospitalizaciones CON EPOC, las patologías más frecuentes son la insuficiencia cardíaca y las neumonías, y en determinados años otras codificaciones poco específicas.

Además, la estacionalidad de estas hospitalizaciones (meses fríos) es clara en ambos escenarios, pero especialmente relevante en los ingresos POR EPOC.

Es importante destacar que la razón de masculinidad en estas hospitalizaciones fue de casi 4, tanto en los ingresos CON como POR EPOC, e inferior en los grupos etarios extremos ( $< 50$  y  $\geq 75$  años).

Si tenemos en cuenta la edad a la que se producen los ingresos CON y POR EPOC, ambos aumentan con la edad y ocurren con mayor magnitud en los hombres en cualquier grupo de edad. Observamos también que la edad media de los pacientes que son hospitalizados CON y POR EPOC aumentó más de 3 años en estas dos décadas en los varones sin variaciones relevantes en las mujeres, que parten de edades medias más altas que los varones (tabla 12). Destaca el incremento progresivo en los ingresos tanto CON como POR EPOC en las mujeres menores de 60 años con respecto a los varones de ese mismo grupo de edad, aunque porcentualmente influyó poco en los datos globales.

Por último, se observaron cambios, con un descenso importante entre 2006 y 2014 en las hospitalizaciones POR EPOC. Si bien las tasas brutas y estandarizadas de ingresos hospitalarios tanto CON EPOC como POR EPOC en Galicia aumentaron en los 3 últimos años del estudio con respecto a las registradas en los años iniciales, fundamentalmente debido al incremento de las hospitalizaciones en varones.

Tabla 12. Número de ingresos CON EPOC y POR EPOC en población de 40 años y más y edad media al ingreso. Razón de masculinidad en los ingresos CON y POR EPOC y razón de ingresos CON frente a ingresos POR EPOC. Datos en global y por sexo en el periodo 1996-2018.

Año	Ingresos CON EPOC					Ingresos POR EPOC					RAZÓN CON/POR
	Nº de ingresos			Edad media		Nº de ingresos			Edad media		
	Hombres (H)	Mujeres (M)	Razón H/M	Hombres (H)	Mujeres (M)	Hombres (H)	Mujeres (M)	Razón H/M	Hombres (H)	Mujeres (M)	
1996	8.363	2.266	3,7	71,3	76,1	2.698	871	3,1	71,4	76	3
1997	7.545	2.031	3,7	71,5	76,3	2.434	765	3,2	71,4	76,2	3
1998	9.759	2.686	3,6	72,1	77,2	3.158	956	3,3	72,3	77,3	3
1999	10.801	3.049	3,5	72,5	77,3	3.836	1.214	3,2	72,6	77,1	2,8
2000	10.738	2.981	3,6	72,6	77,9	3.689	1.129	3,3	72,6	77,7	2,9
2001	10.730	2.703	4	72,8	78,1	3.493	943	3,7	73,2	78,1	3
2002	10.904	2.805	3,9	73,2	78	3.591	957	3,8	73,3	77,4	3
2003	9.564	2.532	3,8	73,4	78,5	3.352	908	3,7	73,4	78,3	2,8
2004	9.097	2.444	3,7	73,5	78,8	2.953	748	3,9	73,7	78,2	3,1
2005	11.078	3.052	3,6	74	78,9	3.767	1.063	3,5	74,1	78,6	2,9
2006	11.114	2.907	3,8	74,1	79,3	2.637	661	4	74,5	79,6	4,2
2007	9.570	2.509	3,8	74	79,4	1.970	478	4,1	74	79,8	4,9
2008	9.847	2.484	4	74,4	79,2	1.932	450	4,3	74	79,2	5,2
2009	10.657	2.593	4,1	74,2	78,3	2.290	507	4,5	73,5	76,6	4,7
2010	12.510	3.117	4	74,6	78,6	2.736	645	4,2	74,3	77,7	4,6
2011	10.762	2.678	4	74,7	78,8	2.387	532	4,5	74,8	77,4	4,6
2012	10.813	2.588	4,2	74,9	78,7	2.647	598	4,4	74,7	77,1	4,1
2013	11.085	2.846	3,9	74,8	78,1	2.945	663	4,4	74,2	76,8	3,9
2014	10.886	2.748	4	75,1	77,7	2.882	710	4,1	74,6	75,7	3,8
2015	10.674	2.734	3,9	75,5	77,6	2.971	672	4,4	75	76,2	3,7
2016	12.298	3.169	3,9	75,2	77,4	4.411	1.035	4,3	75,2	76,9	2,8
2017	13.573	3.670	3,7	75,3	77,5	4.987	1.299	3,8	75,5	77,2	2,7
2018	14.277	3.646	3,9	75,3	76,9	5.152	1.231	4,2	75,3	76,4	2,8
Total	246.645	64.238	3,8	74	78	72.918	19.035	3,8	73,9	77,4	3,4

#### 4.2. ARTÍCULO 2. FOUR DECADES OF COPD MORTALITY TRENDS: ANALYSIS OF TRENDS AND MULTIPLE CAUSES OF DEATH.

Los resultados de este estudio muestran que se produjeron 43.234 muertes POR EPOC en Galicia en el periodo 1998-2017, con una razón de masculinidad (hombres/mujeres) de 2,4. Por

grupo de edad, la razón de masculinidad fue máxima en los grupos de 35 a 39 años y de 55 a 59 años, en los que por cada mujer que muere por EPOC fallecen 5,5 hombres (tabla 13).

**Tabla 13. Número de defunciones en la población de Galicia de 35 años y más, con EPOC codificada como causa básica en el certificado de defunción. Período 1980-2017.**

VARIABLES	Periodo	Hombres	Mujeres	Total
Número de muertes	1980-89	5.740	2.609	8.349
	1990-99	9.289	4.028	13.317
	2000-09	8.823	3.633	12.456
	2010-17	6.531	2.581	9.112
	Total	30.383	12.851	43.234
Edad en años; media (percentiles 25 y 75)	1980-89	76,0 (71-82)	79,6 (75-85)	77,1 (72-84)
	1990-99	78,2 (72-85)	82,7 (78-88)	79,5 (74-86)
	2000-09	80,7 (76-87)	85,5 (81-91)	82,1 (77-88)
	2010-17	82,3 (78-89)	87,0 (83-92)	83,6 (79-90)
	Total	79,4 (74-86)	83,7 (79-90)	80,7 (75-87)

En todos los años analizados las tasas específicas de mortalidad por EPOC fueron virtualmente 0 hasta los 45 años, y desde los 45 aumentan con la edad, tanto en hombres como en mujeres. La mortalidad POR EPOC alcanzó valores máximos en mayores de 84 años, con una razón de masculinidad de 1,4.

La tasa de mortalidad aumentó hasta 1996 para ambos sexos y a partir de ese momento disminuyó hasta 2017, momento en el que las tasas brutas, al igual que las tasas estandarizadas, muestran los valores más bajos de la serie. Al analizar con detalle las tendencias temporales se detectó un punto de cambio en la tendencia de mortalidad POR EPOC en 1996, momento a partir del cual se observó un descenso significativo de la mortalidad reflejado en un porcentaje de cambio anual del -3,8% (IC 95%: -4% - -3,3%). Este descenso significativo se observó tanto en hombres como en mujeres.

En los 3 años en los que se pudo realizar este análisis (2015-2017) se consideró la EPOC como causa básica de fallecimiento en 3.227 defunciones y contribuyó al proceso de defunción sin ser causa básica en 1.013 defunciones, figurando como “Otro proceso” en 1.331 defunciones. Esto significa que, si se tienen en cuenta los fallecimientos en los que la EPOC participó o contribuyó en el proceso de muerte, sin ser la causa básica, la carga de mortalidad aumenta globalmente un 42%.

En el periodo 2015-2017, cuando se consideró la EPOC como causa básica de defunción, se observó una disminución en la tasa de mortalidad de los hombres de 10,2 puntos porcentuales y de 2,5 en las mujeres (6,1 puntos porcentuales en el global), si bien en las tasas brutas, considerando la mortalidad CON EPOC, la diferencia en esta disminución es de 2,9 puntos porcentuales en varones y 2,5 en mujeres (2,6 en el global).

Los códigos de la CIE-10 más frecuentes, considerados como causa básica de mortalidad, en los que la EPOC figuraba entre las causa inmediata, intermedia, fundamental u otros procesos pero no como causa básica, fueron los tumores malignos de los bronquios o el pulmón (C34.9), la enfermedad isquémica del corazón (I25.9), el infarto agudo de miocardio (I21.9), la demencia no especificada (F03), la enfermedad cardíaca hipertensiva (I11.0), la fibrilación auricular (I48.9) y la insuficiencia cardíaca no especificada (I50.9).

#### **4.3. ARTÍCULO 3. WHERE DO COPD PATIENTS DIE? 8-YEAR TREND, WITH SPECIAL FOCUS ON SEX-RELATED DIFFERENCES.**

Los resultados de este estudio muestran que se produjeron 10.274 muertes entre los años 2009 y 2017, de las cuales 9.158 (89%) tienen registrado el lugar de defunción y 1.116 (11%) carecen de ese dato. La ausencia de información fue del 63,3% en el año 2009, descendiendo ya al 14% en 2010, siendo a partir de entonces menor del 5%. A nivel general, no encontramos diferencias entre hombres y mujeres en la falta de cumplimentación del lugar de fallecimiento; por grupos de edad, el porcentaje de datos ausentes es mayor en el grupo más joven, 35-69 años (tabla 14).

Excluyendo los fallecimientos en los que no figura el lugar de defunción, el 46,4% de las muertes por EPOC en el período 2009-2017 ocurrieron en el domicilio, el 43,8% en el hospital y el 9,3% en residencias o instituciones sociosanitarias (tabla 14).

El lugar de defunción varió en función del sexo, de forma que, en los hombres, en cualquier año del periodo a estudio, el lugar en donde se produce más frecuentemente la muerte es en los hospitales y en las mujeres el domicilio, si bien este último dato cambia a lo largo del periodo, describiéndose un incremento de la mortalidad en residencias sociosanitarias de 9,9 puntos porcentuales en las mujeres. Este incremento en la tendencia a fallecer en residencias, aunque menor (3,8 puntos porcentuales), también se observa en los hombres.

En cuanto a la edad, entre la población de 35 a 69 años lo más común es fallecer en hospitales y entre la población de 70 años y más hacerlo en el domicilio, aunque las diferencias son menores.

Tabla 14. Número de fallecimientos, tasa de mortalidad por EPOC, número de defunciones en función del lugar donde se produce el deceso y número de certificados en los que no consta la información sobre el lugar de defunción acompañados del porcentaje que estas defunciones suponen sobre el total de las defunciones por EPOC. Los datos se muestran por año, sexo, grupo de edad y global para el periodo 2009-2017.

Año	Defunciones por EPOC		Consta el lugar de defunción					No consta	
	Nº	Tasa x 10 <sup>5</sup>	Hospital	Residencias	Casa	Resto	Total	n	%
2009	1.162	65,4	191	39	188	2	420	742	63,3%
2010	1.224	68,1	493	81	513	5	1.092	132	14,0%
2011	1.252	68,9	513	103	574	4	1.194	58	5,2%
2012	1.286	70,3	533	114	593	16	1.256	30	2,7%
2013	1.131	61,4	456	90	553	6	1.105	26	0,9%
2014	995	53,7	436	73	454	2	965	30	1,4%
2015	1.136	61,0	490	115	496	5	1.106	30	2,5%
2016	1.057	56,5	464	102	454	7	1.027	30	2,9%
2017	1.031	54,9	432	135	424	2	993	38	3,4%
<b>Sexo</b>									
Hombres	7.361	95,1	3.228	497	2.805	33	6.563	798	10,8%
Mujeres	2.913	33,2	780	355	1.444	16	2.595	318	10,9%
<b>Grupo edad</b>									
35-69	798	6,5	395	36	234	5	670	128	16,0%
70-79	1.952	80,2	997	110	596	14	1.717	235	12,0%
80+	7.524	397,0	2.616	706	3.419	30	6.771	753	10,0%
<b>Total</b>	<b>10.274</b>	<b>62,2</b>	<b>4.008</b>	<b>852</b>	<b>4.249</b>	<b>49</b>	<b>9.158</b>	<b>1.116</b>	<b>10,9%</b>



## CAPÍTULO 5. DISCUSIÓN



## 5.1. DISCUSIÓN DE LOS OBJETIVOS

El objetivo principal de la presente investigación ha sido analizar la evolución de las hospitalizaciones y de la mortalidad relacionadas con la EPOC en los últimos años en Galicia.

Los objetivos específicos, de forma general, valoraban en detalle la causa de la hospitalización o del fallecimiento basándose en el peso de la propia EPOC (como causa primaria o secundaria) e identificaban qué otras patologías eran las causas principales de ingreso o muerte cuando la EPOC no era registrada como la principal o básica.

Por otra parte, se quería también analizar la influencia en las hospitalizaciones (tanto POR EPOC como CON EPOC) de la estacionalidad, y en el caso de la mortalidad, estudiar de forma concreta la evolución, en nuestro entorno cercano, del lugar de fallecimiento de los pacientes EPOC y su relación con variables como la edad y sexo.

Todos los objetivos, tanto el principal como los específicos, suponen aproximaciones novedosas al tema ya que hasta el momento no se disponía de esta información en Galicia e incluso la existente a nivel nacional o internacional era heterogénea o abordaba algunos de los aspectos que se analizan en el presente estudio solo de forma parcial.

Los objetivos de esta investigación pretenden dar respuesta a una serie de cuestiones que pueden ser claves para poder mejorar la atención de los pacientes con una enfermedad crónica tan prevalente y gravosa (asistencial y socioeconómica) como es la EPOC y así diseñar planes de acción y medidas organizativas para su prevención y atención mucho más dirigidas y eficientes. Suponen, pues, un reto necesario debido a que los cambios sociodemográficos de la población de los países más desarrollados, cada vez más longeva pero también con patologías más crónicas y eventos agudos frecuentemente asociados entre ellas y los avances en los tratamientos puestos en marcha en las últimas décadas, pueden ir cambiando a lo largo del tiempo. Tampoco está claro como las variaciones en el tabaquismo en las mujeres o las mejores condiciones de vida de las personas con menos exposición a tóxicos inhalados a nivel doméstico, ambiental u ocupacional están produciendo cambios en eventos tan trascendentes en la historia natural de la enfermedad como son las agudizaciones graves, su influencia cuando la hospitalización es por otra causa o en la mortalidad relacionada con la EPOC.

Paradójicamente, a pesar de que las hospitalizaciones constituyen la parte más importante de la carga de la enfermedad con un enorme coste económico en los países desarrollados e influyen muy negativamente en la evolución de la misma (125-129), aspectos clave como la evolución de la frecuencia de estos episodios y la influencia del sexo o la edad o la estacionalidad de los episodios a lo largo del tiempo han sido poco estudiados en España e incluso en otros países. Además, de esta escasa evidencia, la aproximación al tema solo se ha hecho desde una visión parcial, incluyendo únicamente aquellas hospitalizaciones en las que la EPOC se consideró la causa principal del ingreso, sin analizar el peso de esta enfermedad en otros episodios atendidos en el hospital en los que el diagnóstico principal fue otra enfermedad (125-129). Además, los resultados de los pocos estudios existentes no son coincidentes entre ellos y algunos de ellos indican que las tendencias en las hospitalizaciones por EPOC están disminuyendo en España

(126,127), mientras que parecen mostrarnos lo contrario (128). Es posible que parte de estos cambios se deban a modificaciones en los registros de altas hospitalarias de una población que es hospitalizada con una mayor edad y más pluripatológica, si bien este aspecto no ha sido analizado, constituyendo uno de los objetivos específicos más destacables y novedosos de este trabajo de tesis.

En la misma línea, algo similar podría estar ocurriendo con la mortalidad y la EPOC, ya que es posible que la forma de cumplimentación de los certificados de defunción influya en que no se esté evaluando bien el verdadero impacto a este nivel de la EPOC en relación con otras enfermedades y que los cambios que se han comentado también puedan estar cambiando las tendencias evolutivas a este nivel (58-60). De hecho, a nivel internacional (54,56) o incluso con anterioridad a nivel nacional (194), se diseñaron estudios con el objetivo de analizar la evolución de la EPOC, si bien, al igual que comentábamos en el anterior apartado, estos trabajos solo describieron una parte de este problema, ya que no consideraron el verdadero peso de la enfermedad, pues se obviaba su presencia en las causas no básicas de fallecimiento incluyéndose solo los casos en los que la EPOC fue considerada la enfermedad directamente responsable de la muerte, siendo muy difícil en la práctica clínica poder hacerlo con precisión cuando coexisten múltiples enfermedades crónicas y eventos infecciosos agudos. En cuanto a las causas de muerte, tampoco existen publicaciones en las que se analice este aspecto en series con amplias casuísticas y metodología rigurosa, derivando la mayoría de la información que manejamos actualmente de estudios observacionales descriptivos o subanálisis de ensayos clínicos dirigidos a la evaluación y seguridad de diversos fármacos inhalados (59-62).

Otro de los objetivos específicos de este estudio fue conocer el lugar de fallecimiento de los pacientes, aspecto clave para poder organizar la asistencia a los pacientes en fases avanzadas de la enfermedad, la toma de decisiones anticipadas y el rediseño de los dispositivos asistenciales hospitalarios a diferentes modelos de atención paliativa domiciliaria y la información a los cuidadores y pacientes mucho más precisa y ajustada a la situación actual. Además, se pretendía analizar si variables como el sexo o la edad pueden condicionar el lugar en el que el paciente con EPOC fallece o los cambios que se están experimentando a lo largo del tiempo. En nuestro medio casi no disponemos de información al respecto si se compara la EPOC con otras enfermedades como las neoplasias avanzadas, debido a la diferente incertidumbre pronóstica que puede existir entre estas patologías (68-72), lo que puede hacer más relevante haber centrado parte de esta investigación en intentar aclararlo.

Un aspecto analizado además ha sido la estacionalidad de las hospitalizaciones relacionadas con la EPOC. En esta enfermedad, estos eventos, que son los que generan una mayor carga asistencial se concentran en gran medida en determinados meses del año debido a las condiciones climatológicas y la forma de relacionarse y convivir actuales de la población, lo que condiciona una mayor facilidad para la transmisión de enfermedades infecciosas, fundamentalmente víricas, que son frecuentemente la causa del inicio de la agudización de la enfermedad. El objetivo de analizar la estacionalidad de estos ingresos a lo largo del tiempo, y no solo cuando la enfermedad se considera una causa primaria del mismo si no también cuando son considerados un motivo relacionado, podría ser especialmente relevante ya que su mejor

conocimiento ayudaría a definir el momento óptimo para la puesta en marcha de las campañas de vacunación en los pacientes con EPOC y el diseño de estrategias preventivas específicas, así como para prever las necesidades de los medios humanos (médicos, enfermeras, ...) y estructurales (camas en hospitales de agudos y mediana estancia, ...) para dar una respuesta adecuada al incremento de hospitalizaciones tanto POR EPOC como CON EPOC. Además, esto podría ser de más valor en momentos como el actual en el que se está experimentando un cambio climático, que va a influir sin duda en el control de las enfermedades crónicas y el desarrollo de nuevos desafíos de salud pública en relación con patógenos emergentes o variaciones en los ya existentes.

## 5.2. DISCUSIÓN DEL MÉTODO

La metodología utilizada en este proyecto de tesis se ha basado fundamentalmente en la información derivada de diversas bases de datos institucionales como el Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) de Atención Hospitalaria del SERGAS y el Registro de Mortalidad de Galicia. Para el cálculo de las tasas se emplearon datos de población anual y estimaciones intercensales calculadas de censos y padrones de Galicia.

Para identificar los casos de EPOC se utilizaron los códigos de las clasificaciones internacionales utilizadas también en los escasos estudios nacionales e internacionales vigentes en los diferentes periodos incluidos en las distintas poblaciones a las que pudimos acceder, y que variaron en función de si se refería a hospitalizaciones o a mortalidad. La metodología ha sido similar a la utilizada en la escasa bibliografía publicada hasta el momento (54,56,126-128,194).

En el estudio de hospitalizaciones, la principal diferencia en la metodología utilizada se basó en que se incluyeron, para los últimos años, los ingresos hospitalarios en los que la EPOC aparecía como un diagnóstico secundario. Hasta este estudio esto no se había realizado. Se describieron e identificaron, basándose en la CIE-10-ES, los códigos de las enfermedades que se consideraron la causa principal de ingreso cuando la EPOC no era considerada como tal. Este tipo de análisis, a partir de una base de datos administrativa, no ha sido utilizado en los 3 estudios que hemos encontrado en una revisión exhaustiva de la literatura científica en los que se describen las tendencias evolutivas de las hospitalizaciones por EPOC en nuestro país (126-128). El CMBD es probablemente la mejor fuente de información del SNS de la que se dispone para conocer la morbilidad de los pacientes que son hospitalizados, siendo su registro obligatorio tanto en centros públicos como en privados y su explotación es clave para el análisis de la variabilidad en la práctica clínica y necesario para la evaluación de la calidad asistencial y situación de la atención hospitalaria en nuestro país (186). Al tratarse de una base de datos administrativa no está exenta de limitaciones, como que la codificación se base en la cumplimentación de los informes de alta por cada profesional sanitario o que el diagnóstico de EPOC no esté basado en pruebas objetivas como la espirometría, aspecto que ha sido cuestionado en diferentes auditorías clínicas (122,195). Sin embargo, el tamaño de la muestra

permite minimizar el impacto de ciertos sesgos. La metodología es similar a la de los estudios que a lo largo de los años han valorado las tendencias sobre hospitalizaciones por EPOC (196).

Para los dos estudios de mortalidad, los trabajos publicados se han basado en bases de datos administrativas, en nuestro caso en el Registro de Mortalidad de Galicia, que recoge los boletines estadísticos de defunción de todas las personas que fallecen. En el boletín se incluyen cuatro causas de mortalidad (inmediata, intermedia, fundamental y otros procesos) que debe cumplimentar el médico que hace el certificado. Cuando éste está realizado, se debe escoger como causa básica de fallecimiento la identificada como la inicial o fundamental, ya que se considera que esta enfermedad es la que ha iniciado la cadena de acontecimientos que culmina con la muerte. Solo en casos de duda se utilizan determinadas reglas recomendadas por la OMS (197). En la mayoría de los estudios publicados en los que se analiza la evolución de la mortalidad a nivel nacional o internacional (incluyendo España), la metodología utilizada se ha basado en esta forma de registro (54,56,194). También se han utilizado los mismos códigos de las CIE-9 y CIE-10 que en nuestros estudios. El análisis de causas múltiples de mortalidad en EPOC, utilizando un registro poblacional, no ha sido realizado hasta el momento, si bien solo pudimos analizar la información de los 3 últimos años de la serie temporal del estudio (1998-2017). La metodología de la mayoría de los trabajos en los que se han analizado las causas de fallecimiento, hasta el momento, se basa en un análisis descriptivo de diferentes cohortes o de ensayos clínicos de fármacos en los que la mortalidad fue un objetivo primario o secundario (61-68).

El método por el que se analizaron las tendencias de mortalidad ha sido mediante modelos de regresión joinpoint, que es el mismo que se ha utilizado en otros estudios (54,56,194) ya que permiten identificar el momento en el que se producen los cambios significativos en las tendencias y así estimar los porcentajes de cambio anual (PCA) de las tasas de mortalidad, permitiendo detectar mejor los cambios bruscos y consiguiendo un mejor ajuste en comparación con los modelos lineales (184,198).

### 5.3. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Los principales resultados de estos tres trabajos son que la evaluación combinada de los registros de ingresos hospitalarios y mortalidad CON y POR EPOC aporta información complementaria que permite mejorar el conocimiento de las tendencias que están experimentando estos eventos en los últimos años y dimensionar mejor el peso de la enfermedad. Mientras que las hospitalizaciones tienden a aumentar, los fallecimientos están experimentando un descenso.

A nivel de los ingresos hospitalarios, se ponen de manifiesto los cambios en las hospitalizaciones relacionadas con la EPOC en las mujeres, el aumento de la edad en los varones y además se identifican de forma clara la insuficiencia cardíaca y la neumonía como causas principales de ingreso en los pacientes CON EPOC.

En los fallecimientos POR EPOC se está produciendo un descenso mantenido en las últimas décadas y un incremento de los casos en los que la EPOC no se considera una causa básica de mortalidad. Cuando esto ocurre, son las neoplasias broncopulmonares, las enfermedades cardiovasculares y las demencias las principales causas de fallecimiento.

Sin embargo, no encontramos en la última década cambios destacables en el número de muertes en el hospital y cada vez es más frecuente hacerlo en residencias, si bien el lugar de muerte en pacientes que fallecen POR EPOC está muy condicionado por la edad y el sexo.

En relación con el análisis de los ingresos asociados a la EPOC, algunos resultados son similares a los de otros estudios en los que se han estudiado las hospitalizaciones POR EPOC (128). Al valorar los ingresos CON EPOC es difícil la comparación con otras publicaciones sobre el tema ya que la evidencia disponible es escasa y está basada en pequeños estudios observacionales. Algunos estudios españoles que analizaron las hospitalizaciones POR EPOC entre 2002 y 2013 parecían demostrar una esperanzadora tendencia decreciente de estos episodios, que los autores explicaban por una mejor atención global a la enfermedad y del nivel socioeconómico de los pacientes, mejora en las estrategias sanitarias, implementación de las campañas vacunales, desarrollo de nuevas terapias broncodilatadoras de acción prolongada o la optimización en el uso de terapias de soporte como la oxigenoterapia domiciliaria y la ventilación no invasiva (126,127). A pesar de todo lo expuesto, Galicia se encontraba en una situación peor que otras comunidades españolas (127). Sin embargo, los resultados de nuestro trabajo y los recientemente publicados por Orozco-Beltrán y cols. (128), que superan las dos décadas de análisis a nivel nacional, muestran también un descenso de estos eventos hasta los primeros años de la década 2010-19, a partir de la cual describen un notable incremento, sobre todo en los últimos años de ambos estudios. Este crecimiento de las hospitalizaciones POR EPOC coincide con la implantación de la CIE-10-ES, que impacta también en la razón de hospitalizaciones CON/POR. El disponer de la información de la codificación de la causa principal en los ingresos CON EPOC nos permitió identificar el código CIE-9-MC 518 (“Otras enfermedades pulmonares”) como la principal causa de los ingresos CON EPOC entre los años 2006 y 2015. Esta codificación hace referencia al fracaso respiratorio crónico y agudo, término muy inespecífico que en la práctica clínica es la situación que suele motivar la hospitalización de muchos pacientes con exacerbaciones de EPOC, y, por tanto, podría considerarse más POR EPOC que CON EPOC. Este hecho podría explicar también, junto a lo comentado previamente, la importante disminución observada en esos años en los ingresos POR EPOC, influyendo en menor medida en los ingresos CON EPOC. Sin embargo, no tenemos una explicación clara al motivo de que esta codificación fuera tan frecuente en ese periodo de tiempo, pero podría estar en relación con la cada vez mayor dificultad para considerar una única causa (o causa predominante) de la hospitalización en pacientes cada vez con más enfermedades crónicas y más ancianos, y que a partir de 2016 la nueva codificación CIE utilizada dispusiera de mejores algoritmos para hacerlo. En todo caso, la doble visión del problema (POR y CON EPOC) que se aporta en el presente proyecto de tesis doctoral creemos que queda aún más justificada.

La estacionalidad de estas hospitalizaciones (otoño-invierno), si bien fue mayor en los casos POR EPOC, es clara también en los ingresos CON EPOC, dado que muchos se deben a procesos

infecciosos respiratorios (neumónicos o no) y cardiovasculares, más frecuentes también en meses fríos, lo que es una de las causas más comunes de sobrecarga en muchos centros sanitarios, pudiendo tener esto impacto además en la mortalidad asociada a la EPOC (199,200). El incremento en el número de ingresos POR o CON EPOC sucede a partir del mes de septiembre, con un carácter ascendente hasta alcanzar el máximo en el mes de enero, y volver a las cifras de los meses más cálidos al llegar el mes de abril. Estos datos son de interés y dimensionan la realidad del problema (al incluir los pacientes CON EPOC) para planificar los recursos hospitalarios necesarios para la atención adecuada a estos episodios, reforzar las estrategias preventivas y diseñar nuevas estructuras y organigramas que permitan dar respuesta a los colapsos sanitarios que experimentan muchos centros hospitalarios de nuestro país en determinados momentos del año.

Con respecto al sexo, en el presente estudio y al contrario que en otros trabajos (128), el aumento de las hospitalizaciones es mucho más destacado en varones, lo que creemos que puede explicarse por la especial situación histórica de la EPOC en la mujer en Galicia, relacionada con hábitos domésticos y ocupacionales, compensada en parte por el aumento progresivo de mujeres jóvenes con EPOC (especialmente acusado en las menores de 60 años), posiblemente de causa tabáquica, si bien este grupo aún tiene poco peso sobre el total de los casos (201). Este crecimiento en el sexo femenino se puede deber, en parte, a que en Galicia la incidencia histórica de ingresos POR EPOC en las mujeres de edades avanzadas era mayor e incluso presentaban una menor tendencia a la disminución de los ingresos POR EPOC hasta 2013 en comparación con los hombres gallegos y las mujeres del resto del país. La razón de masculinidad, menor en Galicia (3,5 y 4:1 en global y 2:1 en la población de edad avanzada) que, en otras comunidades autónomas, también puede estar influida por lo comentado (128,201,202). El aumento de la edad que se observa entre los ingresos, en las dos últimas décadas, es mayor en los hombres (más de 3 años), posiblemente relacionado con los cambios en el perfil de las mujeres gallegas que se hospitalizan, sin producirse, en cambio, cambios en el sexo femenino. La disminución en los ingresos de las mujeres más añosas con EPOC, que podría estar asociada a la exposición doméstica al humo de biomasa (el uso de cocinas de leña en el ámbito rural ha sido frecuente en Galicia hasta casi finales del siglo XX) se compensa en parte con el aumento de las fumadoras más jóvenes.

El análisis de mortalidad, que se realiza en el presente estudio, es el de la serie temporal actualizada más larga analizada en España y en Europa (54,56). Se describe un descenso en la mortalidad POR EPOC desde finales de los 90 que también se ha descrito en otros trabajos y parece confirmar las estimaciones de expertos que incluso indican una aceleración de estas tendencias en las próximas dos décadas, de forma que la mayoría de los pacientes fallecerán CON EPOC y no POR EPOC (58,60). Este cambio de tendencia podría explicarse por múltiples motivos, algunos ya citados previamente, como el desarrollo y generalización del uso de broncodilatadores de acción prolongada y las técnicas de soporte respiratorio como la oxigenoterapia y ventilación no invasiva tanto a nivel domiciliario como en las hospitalizaciones, pero también por el mejor control de las comorbilidades y del nivel de vida de las personas, que como se ha visto pueden impactar en las agudizaciones graves y en la

mortalidad (56,136,137). También podrían haber influido los cambios en las codificaciones internacionales utilizadas a lo largo de los años, si bien existen evidencias de que su influencia en este hallazgo parece ser limitada (58), lo que refuerza los hallazgos descritos en nuestro estudio.

Cuando se incluyen los fallecimientos en los que la EPOC no figura como causa básica, el peso de la enfermedad aumenta más del 40%, demostrando lo sugerido en algunos estudios observacionales y la tendencia al incremento de los fallecimientos CON EPOC frente a los POR EPOC (60). Estos hallazgos, novedosos en nuestro medio, ya habían sido descritos en otros países (202) y deben hacernos plantearnos la forma de codificación y registro de los fallecimientos, sobre todo en una población cada vez más envejecida y pluripatológica (203). Creemos que es importante modificar los registros incluyendo las codificaciones múltiples y que la información publicada por nuestras instituciones y accesible en esta línea refleje la realidad de las causas de fallecimiento en nuestro país.

También las causas de defunción descritas en las muertes CON EPOC en el presente trabajo (neoplasias especialmente broncopulmonares, enfermedades cardiovasculares, demencias, ...) coinciden con las descritas en estudios observacionales (61,62,66), reforzando la necesidad de un abordaje integral y multidisciplinar de estos pacientes, que deben ser además atendidos de una forma holística por profesionales capaces de dar respuesta a esta complejidad clínica, pero también a las necesidades psicosociales.

La preferencia entre los pacientes con patologías avanzadas como la EPOC, cuidadores y la población general parece ser morir en el domicilio. La Sociedad Española de Cuidados Paliativos (SECPAL), aunque no dispone de una guía específica en donde se valore el lugar de defunción en pacientes crónicos, trata determinados aspectos relacionados con el mismo, como el derecho a atención sanitaria basada en cuidados de confort o la importancia de la toma de decisiones. Es relevante el principio de autonomía, que implica valorar los deseos de los pacientes con capacidad de raciocinio y favorecer las situaciones en las que estas personas expresen sus opiniones para tenerlas en cuenta cuando ya no pueden ejercer su capacidad de decisión. En este sentido, el documento de voluntades anticipadas es realmente importante. Sin embargo, al contrario de lo que ocurre en los países anglosajones, en general, la implantación de este documento o el de instrucciones previas, disponible en la mayoría de las regiones españolas (incluyendo Galicia), es muy baja, con una incidencia global de 4,52 por 1.000 habitantes.

A pesar de que en los últimos años la mejoría en la cumplimentación del lugar de fallecimiento en los certificados de defunción es evidente, no hemos observado cambios importantes en el lugar de defunción POR EPOC de los pacientes en la última década, lo que posiblemente indique una inadecuada implantación de los cuidados al final de la vida en este tipo de pacientes. Así, los más jóvenes y los varones fallecen fundamentalmente en el hospital y los mayores, especialmente las mujeres, en residencias sociosanitarias. Los centros residenciales gallegos se encuentran altamente saturados y con un claro predominio femenino. En Galicia, el número de plazas residenciales en las entidades prestadoras de servicios sociales en el año 2018 era de

22.123, con un porcentaje de ocupación del 95,7%, estando casi el 60% de las mismas ocupadas por personas mayores de 80 años (67,4% de mujeres frente al 47,1% de hombres) (204). Esto podría explicar en parte los resultados descritos en el presente estudio, si bien también podrían influir factores como las diferencias sociales y clínicas de género en la EPOC grave, descritos en algunos estudios recientes realizados en nuestra comunidad (106,154).

En Estados Unidos un estudio, que incluye además de la mortalidad por EPOC, otras patologías respiratorias, concluye que en los últimos años se ha reducido el número de fallecimientos en el hospital (44,4% en el año 2003 frente al 28,3% en el año 2017), produciéndose un aumento de los mismos en el domicilio (23,3% de las muertes en 2003 frente al 34,7% de las muertes en 2017) (68).

En nuestro estudio, aproximadamente el 40% de los varones y el 50% de las mujeres, superando en los años 2012 y 2013 el 60%, fallecieron en sus domicilios. Estos hallazgos están en línea con los publicados en estudios realizados en España hace más de 10 años (205). Sin embargo, investigaciones recientes realizadas en otros países de Norteamérica muestran que estas tendencias están cambiando (69).

Este resultado pone de manifiesto que en nuestro medio, a pesar de las dificultades por la mayor incertidumbre pronóstica de la EPOC en comparación con otras patologías, indudablemente es necesario desarrollar estrategias que mejoren la información y preparación de pacientes y cuidadores, fomenten la anticipación de la toma de decisiones al final de la vida y la atención domiciliaria y cuidados paliativos para poder respetar las preferencias de muchos pacientes y mejorar la atención al final de la vida (206). A diferencia de las enfermedades oncológicas, debe tenerse en cuenta que, en pacientes con una situación avanzada de la EPOC, la trayectoria evolutiva es compleja y heterogénea, lo que implica dificultades para establecer un pronóstico ajustado y señalar el punto en que las necesidades paliativas deben sustituir progresivamente al tratamiento convencional (69).

Siempre que por las características de la enfermedad y situación sociofamiliar sea posible, la elección anticipada del lugar del fallecimiento y el derecho a una muerte digna deben ser estándares esenciales de calidad asistencial, centrados en el paciente y su entorno, y deberían ser uno de los principales retos y prioridades en la atención a determinadas enfermedades crónicas en fase avanzada como puede ser la EPOC (207,208).

#### **5.4. VENTAJAS**

En primer lugar, los estudios que han dado lugar a esta tesis analizan los datos globales de un sistema sanitario público que cubre a 2.700.000 personas, con capacidad de gestión propia y con uno de los sistemas de información más avanzados tanto a nivel nacional como europeo.

En los análisis se ha incluido a todo el universo de pacientes con hospitalización relacionada con la EPOC durante 2 décadas, los fallecimientos relacionados con la EPOC durante 4 décadas y el lugar de fallecimiento por EPOC durante casi una década, utilizando datos de registros

poblacionales. En el presente estudio se analizaron 310.883 primeros ingresos CON EPOC de los que el 29,6% fueron POR EPOC y 43.269 muertes POR EPOC y 1.344 defunciones en las que la EPOC no fue considerada causa básica de defunción, así como el lugar de fallecimiento (domicilio, residencia sociosanitaria, hospital) POR EPOC de 10.274 pacientes, cifras que permiten sobradamente dimensionar y medir los hitos propuestos en el presente estudio.

A nivel de las hospitalizaciones y la mortalidad, la inclusión de todos los ingresos relacionados con la EPOC (POR y CON), especialmente los referidos a los últimos años de las series temporales analizadas, aportan una visión diferente y más completa a la escasa evidencia disponible sobre este tema a nivel nacional e internacional. Además, permiten explicar, o al menos establecer, algunas hipótesis que se han comentado en otros puntos de este apartado de discusión que puedan explicar los resultados descritos tanto en este como en otros trabajos.

Las evaluaciones realizadas en función del sexo y la edad aportan también información más precisa a la que disponemos hasta el momento, y permiten contextualizar mejor en las mujeres con EPOC las diferencias descritas en los escasos estudios que existían entre los datos de Galicia y los de otras comunidades españolas en mortalidad y hospitalizaciones. También, y a pesar de la feminización descrita en muchas de las enfermedades respiratorias, este estudio demuestra que el sexo masculino sigue siendo con mucho el predominante entre los pacientes con hospitalizaciones y fallecimientos relacionados con la EPOC y las diferencias en los grupos etarios que se están observando entre las mujeres en relación con estos eventos, no analizados hasta el momento.

Por otra parte, al realizarse el estudio en un mismo servicio de salud, si bien es posible que existan errores de codificación de las altas o de las causas de muerte, ese error se espera que afecte de la misma manera a todos los años registrados y que las variaciones sean menores que si se hubiese realizado un muestreo o si hubiesen sido incluidos servicios de salud diferentes, con quizá criterios diagnósticos o de registros con cierta variabilidad.

## 5.5. LIMITACIONES

La principal limitación es que se trata de estudios que incluyen datos de registros de codificación de altas hospitalarias o fallecimiento, en los que no se concretan aspectos como la confirmación diagnóstica espirométrica de todos los casos incluidos.

Otra posible limitación es que los sistemas de clasificación internacional de las hospitalizaciones relacionadas con la EPOC cambiaron a lo largo de la serie temporal incluida en este proyecto y esto puede tener un impacto que podría haber influido, tal y como hemos hipotetizado, en la consideración final de la causa principal del ingreso.

Por otra parte, se trata de un estudio descriptivo, y no disponemos de información acerca de factores que podrían influir en las hospitalizaciones o mortalidad por EPOC, como el consumo de tabaco, de medicamentos, ingresos previos o comorbilidades no codificadas de los pacientes. Si bien esta información hubiese sido de gran utilidad, no desvirtúa la validez de los estudios,

cuyos objetivos principales han sido sobre todo conocer tendencias de ingresos hospitalarios y mortalidad relacionada con la EPOC, remarcando en los últimos años en los que se tuvo acceso a esta información, la posible influencia de otras enfermedades o de causas múltiples de mortalidad en los registros.

Tampoco podemos valorar que parte de los cambios observados puedan ser explicados por modificaciones climáticas progresivas o interanuales, ya que esto hubiera necesitado de un abordaje especial basado en el diseño de un estudio ecológico, aparte de definir lo que se considera una variación de clima, lo que no es nada fácil. Además, no se hace un análisis de los reingresos hospitalarios, aspecto que podría modificar alguno de los resultados globales.

Los años analizados para valorar el impacto de las causas de codificación múltiple de mortalidad fueron solo 3, si bien en este tiempo ya se refleja de modo suficiente cómo se puede ver afectada la mortalidad por EPOC con este nuevo sistema de codificación.

Por último, del certificado de defunción se obtiene la información concreta del lugar de fallecimiento, pero carecemos de otros datos que podrían haber enriquecido los resultados del trabajo como el acceso a cuidados paliativos o las intervenciones de las unidades de Hospitalización a Domicilio.

## **CAPÍTULO 6. CONCLUSIONES**



1. La evaluación combinada de los registros de ingresos hospitalarios y mortalidad CON y POR EPOC aporta información complementaria que permite un mejor conocimiento de las tendencias que están experimentando estos eventos en los últimos años y ayuda a dimensionar la carga de enfermedad y muerte asociada a la EPOC. Por cada ingreso POR EPOC se producen más del doble de ingresos CON EPOC; mientras que el registro de codificación múltiple de causas de fallecimiento incrementaría más de un 40% las muertes relacionadas con la EPOC.
2. Mientras que los ingresos (principalmente POR EPOC) muestran una tendencia creciente, fundamentalmente en los últimos años, en los fallecimientos POR EPOC desde finales de los 90 se observa un descenso mantenido. En el periodo analizado esta tendencia no se describe de forma tan clara en la mortalidad CON EPOC.
3. La razón de masculinidad en los ingresos relacionados con la EPOC fue de aproximadamente 4, tanto en los ingresos CON como POR EPOC, e inferior en los grupos etarios extremos. Se describen cambios destacables en las tendencias de ingresos en las dos últimas décadas en función del sexo y la edad, con un incremento en los varones de más edad y de las mujeres más jóvenes. En los fallecimientos, la razón de masculinidad POR EPOC fue de 2,4, siendo más del doble en los grupos etarios más jóvenes.
4. Existe una clara estacionalidad de las hospitalizaciones POR EPOC, pero también se observa, aunque con menor intensidad, en los ingresos CON EPOC.
5. En los ingresos CON EPOC, las causas principales de ingreso son la insuficiencia cardíaca, las neumonías y en algunos años otras codificaciones poco específicas. En los pacientes que fallecen CON EPOC las causas básicas de fallecimiento más frecuentes son las neoplasias broncopulmonares, diferentes patologías de origen cardiovascular y las demencias.
6. Menos de la mitad de los pacientes que fallecen POR EPOC lo hacen en su domicilio, sin que en el período 2009-2017 se describan cambios destacables en el número de muertes en el hospital. Cada vez es más frecuente que estos pacientes mueran en residencias, aunque este hallazgo está muy condicionado por la edad y el sexo de los pacientes. Los pacientes más jóvenes y los varones fallecen con más frecuencia en el hospital, mientras que las mujeres mayores lo hacen más en las residencias.



## **CAPÍTULO 7. IMPLICACIONES PRÁCTICAS**



Los resultados de la presente investigación aportan información novedosa sobre las tendencias en hospitalizaciones y mortalidad relacionadas con la EPOC en una comunidad autónoma española y pueden tener implicaciones prácticas en varias vertientes.

En primer lugar, la aproximación realizada en la que se incluyen los registros de la enfermedad como causa principal o secundaria permite dimensionar, por primera vez en nuestro país, el verdadero peso y la posible evolución de la enfermedad, que como se ha demostrado es muy superior a lo conocido hasta el momento. Este aspecto es clave para que los gestores y decisores sanitarios puedan dimensionar los recursos necesarios orientados a actividades preventivas, asistenciales directas e indirectas y rehabilitadoras que se precisan para la adecuada atención y gestión de una enfermedad tan prevalente como es la EPOC, diseñando estrategias más precisas y realistas. En base a varios de los resultados de estos trabajos creemos que algunas de las acciones concretas deberían centrarse en una atención más integral y multidisciplinar de los pacientes que son hospitalizados, abordando al paciente en su conjunto y no solo la enfermedad. Es muy importante la mejor atención a las fases más avanzadas de la enfermedad, potenciando las infraestructuras y recursos necesarios para una mejor atención domiciliaria, los cuidados paliativos y la participación anticipada de los pacientes y sus cuidadores. El hecho de que aproximadamente la mitad de los pacientes con EPOC fallezcan en el hospital no parece algo razonable para una enfermedad que se puede manejar al final de la vida en el domicilio con los cuidados adecuados.

Algunos de los resultados también deben centrarse en las diferencias de género en la EPOC, dado el aumento claro de las hospitalizaciones en las mujeres más jóvenes.

Otro de los aspectos prácticos derivados estaría en la línea de la importante relación de las agudizaciones graves de la EPOC, pero también de patologías relacionadas (neumonías y procesos cardiovasculares) en los meses más fríos, lo que impacta en el sistema sanitario de forma importante, sobre todo en algunos servicios como Urgencias, Neumología, Medicina Interna y Geriátrica. Es esencial disponer de planes de acción específicos que contemplen los refuerzos necesarios para asumir estas cargas puntuales, muy dependientes de la intensidad de las epidemias virales típicas de las estaciones frías.

Además, este estudio permite abrir nuevas líneas de investigación e innovación para realización de proyectos mucho más dirigidos y con diseños más específicos que permitan confirmar varias de las conclusiones establecidas y contemplen las limitaciones que se han comentado sobre la explotación de las bases de datos administrativas en las que se ha fundamentado la presente investigación. Técnicas de “big data” o inteligencia artificial que permitieran monitorizar y auditar de forma continua, sencilla y precisa algunos de los resultados podrían ser útiles para una mejor gestión de la EPOC en nuestro medio. De hecho, un reciente estudio aún no publicado realizado en nuestro país basado en “big data” y que incluye el análisis de 26.453 hospitalizaciones en pacientes con EPOC indica que los principales diagnósticos al alta fueron infección respiratoria (51%), insuficiencia cardíaca (38%) y neumonía (19%). La agudización de EPOC fue el principal diagnóstico al alta (o muerte hospitalaria) en 8.331 de ellos (209).



## CAPÍTULO 8. BIBLIOGRAFÍA



1. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152(5):77-121.
2. Organización Mundial de la Salud. Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)). Consultado: 9 de diciembre de 2021.
3. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA et al. Spanish Guidelines for Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GesEPOC) 2017. Pharmacological Treatment of Stable Phase. *Arch Bronconeumol.* 2017; 53(6):324-335.
4. Halpin DMG, Criner GJ, Papi A, Singh D, Anzueto A, Martínez FJ, et al. Global Initiative for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. The 2020 GOLD Science Committee Report on COVID-19 and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021; 203(1):24-36.
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Disponible en: <https://goldcopd.org/2022-gold-reports-2/>. Consultado: 29 de noviembre de 2021.
6. Doneva M, Petrova G, Petrova D, Kamusheva M, Petkova V, Tachkov K, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations and progression in relation to ambient air pollutants exposure. *J Thorac Dis.* 2019;11(6):2490-2497.
7. Torres-Durán M, Lopez-Campos JL, Barrecheguren M, Miravittles M, Martínez-Delgado B, Castillo S et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency: outstanding questions and future directions. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):114.
8. Linden D, Guo-Parke H, Coyle PV, Fairley D, McAuley DF, Taggart CC et al. Respiratory viral infection: a potential “missing link” in the pathogenesis of COPD. *Eur Respir Rev.* 2019;28(151):180063.
9. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS, GOLD Scientific Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(5):1256-1276.
10. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(6): 532-555.
11. MacLeod M, Papi A, Contoli M, Beghé B, Celli BR, Wedzicha JA et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation fundamentals: Diagnosis, treatment, prevention and disease impact. *Respirology.* 2021;26(6)532-551.
12. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martínez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary. *Arch Bronconeumol.* 2017;53(3):128-149.

13. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): pharmacological treatment of stable COPD. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. Arch Bronconeumol. 2012;48(7):247-257.
14. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA et al. Spanish guideline for COPD (GesEPOC). Update 2014. Arch Bronconeumol. 2014;50(1): 1-16.
15. Miravittles M, Calle M, Molina J, Almagro P, Gómez JT, Trigueros JA et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) 2021: Updated Pharmacological treatment of stable COPD. Arch Bronconeumol (Engl Ed). 2021; S0300-2896(21):103-104.
16. Soler-Cataluña JJ, Piñera P, Trigueros JA, Calle M, Casanova C, Cosío BG et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) 2021 Update Diagnosis and Treatment of COPD Exacerbation Syndrome. Arch Bronconeumol (Engl Ed). 2021; S0300-2896(21): 166-6.
17. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Soriano JB. Treatment of COPD by clinical phenotypes: putting old evidence into clinical practice. Eur Respir J. 2013;41(6):1252-1256.
18. Vestbo J. COPD: Definition and phenotypes. Clin Chest Med. 2014;35(1): 1-6.
19. Miravittles M, Calle M, Soler-Cataluña JJ. GesEPOC 2021: One More Step Towards Personalized Treatment of COPD. Arch Bronconeumol (Engl Ed). 2021;57(1):9-10.
20. Duszyk K, McLoughlin RF, Gibson PG, McDonald VM. The use of treatable traits to address COPD complexity and heterogeneity and to inform the care. Breathe (Sheff). 2021;17(4):210118.
21. Khan MMKS, Cole AG, Mannino DM. Precision medicine in chronic obstructive pulmonary disease: how far have we come? Curr Opin Pulm Med. 2022;28(2):115-120.
22. Estrategia en EPOC del Sistema Nacional de Salud. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política social;2009. Disponible en: <http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/EstrategiaEPOCSNS>. Consultado: 2 de diciembre de 2021.
23. Represas-Represas C, Golpe-Gómez R, Marcos-Rodríguez PJ, Fernández-García A, Torres-Durán M, Pérez-Ríos M et al. Conocimiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en la población gallega: estudio CoñecEPOC. Open Respiratory Archives 2021;3:100104.
24. 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(9):308–315.
25. Calle Rubio M, Rodríguez Hermosa JL, Miravittles M, López-Campos JL. Knowledge of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Presence of Chronic Respiratory Symptoms and Use of Spirometry Among the Spanish Population: CONOCEPOC 2019 study. Arch Bronconeumol (Engl Ed). 2020; S0300-2896(20): 30271-30274.

26. Adeloye D, Chua S, Lee C, Basquill C, Papana A, Theodoratou E et al; Global Health Epidemiology Reference Group (GHERG). Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2015;5(2): 020415.
27. Lopez-Campos JL, Alcázar Navarrete B. COPD Diagnosis in EPI-SCAN II. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2021;57(3):234.
28. Di Marco F, Tantucci C, Pellegrino G, Centanni S. Chronic obstructive pulmonary disease diagnosis: The simpler the better? Not always. *Eur J Intern Med*. 2013;24:199-202.
29. Burney P, Jithoo A, Kato B, Janson C, Mannino D, Nizankowska-Mogilnicka E et al; Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) Study. Chronic obstructive pulmonary disease mortality and prevalence: the associations with smoking and poverty a BOLD analysis. *Thorax*. 2014;69(5):465-473.
30. Janson C, Marks G, Buist S, Gnatiuc L, Gislason T, McBurnie MA et al. The impact of COPD on health status: findings from the BOLD study. *Eur Respir J*. 2013;42(6):1472-1483.
31. Jithoo A, Enright PL, Burney P, Buist AS, Bateman ED, Tan WC et al; BOLD Collaborative Research Group. Case-finding options for COPD: results from the Burden of Obstructive Lung Disease study. *Eur Respir J*. 2013;41(3):548-555.
32. Rutten-van Mólken M. Raising the awareness: projecting the future burden of COPD with the BOLD model. *Eur Respir J*. 2009;34(4):787-789.
33. Buist AS, Vollmer WM, McBurnie MA. Worldwide burden of COPD in high- and low-income countries. Part I. The burden of obstructive lung disease (BOLD) initiative. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008;12(7):703-708.
34. Perez-Padilla R, Menezes AMB. Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Latin America. *Ann Glob Health*. 2019;85(1):7.
35. Pérez-Padilla R, Fernandez-Plata R, Montes de Oca M, Lopez-Varela MV, Jardim JR, Muiño A et al; PLATINO group. Lung function decline in subjects with and without COPD in a population-based cohort in Latin-America. *PLoS One*. 2017;12(5): e0177032.
36. Menezes AM, Muiño A, López-Varela MV, Valdivia G, Lisboa C, Jardim JR et al; Equipo del estudio Platino. A population-based cohort study on chronic obstructive pulmonary disease in Latin America: methods and preliminary results. The PLATINO Study Phase II. *Arch Bronconeumol*. 2014;50(1):10-17.
37. GBD Chronic Respiratory Disease Collaborators. Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Respir Med*. 2020;8(6):585-596.
38. GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic

- obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med.* 2017;5(9):691-706.
39. Soriano JB, Rojas-Rueda D, Alonso J, Antó JM, Cardona PJ, Fernández E et al; Colaboradores de GBD en España; Lista de colaboradores de GBD en España: The burden of disease in Spain: Results from the Global Burden of Disease 2016. *Med Clin (Barc).* 2018;151(5):171-190.
40. Peña VS, Miravittles M, Gabriel R, Jiménez-Ruiz CA, Villasante C, Masa JF et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest.* 2000;118(4):981-989.
41. Jiménez-Ruiz CA, Sobradillo V, Gabriel R, Viejo JL, Masa JF, Miravittles M et al. Síntomas respiratorios y diagnóstico de EPOC en fumadores de distintas labores de tabaco. Resultados del estudio IBERPOC [Respiratory symptoms and diagnosis of COPD in smokers of various types to tobacco. Results from the IBERPOC study]. *Arch Bronconeumol.* 2002;38(11):530-535.
42. Sobradillo V, Miravittles M, Jiménez CA, Gabriel R, Viejo JL, Masa JF et al. Estudio IBERPOC en España: prevalencia de síntomas respiratorios habituales y de limitación crónica al flujo aéreo [Epidemiological study of chronic obstructive pulmonary disease in Spain (IBERPOC): prevalence of chronic respiratory symptoms and airflow limitation]. *Arch Bronconeumol.* 1999;35(4):159-166.
43. Miravittles M, Sobradillo V, Villasante C, Gabriel R, Masa JF, Jiménez CA et al. Estudio epidemiológico de la EPOC en España (IBERPOC): reclutamiento y trabajo de campo [Epidemiological study of chronic obstructive pulmonary disease in Spain (IBERPOC): recruitment and field work]. *Arch Bronconeumol.* 1999;35(4):152-158.
44. Miravittles M, Soriano JB, Garcia-Rio R, 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; 64:863-868.
45. Soriano JB, Miravittles M, Borderías L, Duran-Tauleria E, García-Río F, Martínez J et al. Diferencias geográficas en la prevalencia de EPOC en España: relación con hábito tabáquico, tasas de mortalidad y otros determinantes. *Archivos de Bronconeumología* 2010;46(10): 522-530.
46. 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(4):758-765.
47. Alfageme I, de Lucas P, Ancochea J, Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, García-Río F et al. 10 Years After EPISCAN: A New Study on the Prevalence of COPD in Spain -A Summary of the EPISCAN II Protocol. *Arch Bronconeumol (Engl Ed).* 2019;55(1): 38-47.

48. Soriano JB, Alfageme I, Miravittles M, de Lucas P, Soler-Cataluña JJ, García-Río F et al. Prevalence and Determinants of COPD in Spain: EPISCAN II. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2021;57(1):61-69.
49. Ancochea J, Aguilar J, de Lucas P, Fernández-Villar A, García Río F, Gracia D et al. La epoc en España: reflexión sobre la situación actual y propuesta de soluciones. *EIDON* 2020; 54:151-187.
50. Organización Mundial de la Salud. Las 10 causas principales de muerte en el mundo. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. Consultado: 16 de febrero de 2022.
51. Global Burden Disease. Disponible en: [www.healthdata.org](http://www.healthdata.org). Consultado: 17 de febrero de 2022.
52. GBD Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks of clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018; 392(10159): 1923-1994.
53. Ruvuna L, Sood A. Epidemiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clin Chest Med*. 2020;41(3): 315-327.
54. Lortet-Tieulent J, Soerjomataram I, López-Campos JL, Ancochea J, Coebergh JW, Soriano JB. International trends in COPD mortality, 1995-2017. *Eur Respir J*. 2019;54(6): 1901791.
55. GBD Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 2980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017; 390(10100): 1151-1210.
56. López-Campos JL, Ruiz-Ramos M, Soriano JB. Mortality trends in chronic obstructive pulmonary disease in Europe, 1994-2010: a joinpoint regression analysis. *Lancet Respir Med*. 2014;2(1):54-62.
57. Actualización de la estrategia en EPOC del Sistema Nacional de Salud. Madrid 2014. Disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/en/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/EPOC\\_version\\_junio\\_2014.pdf](https://www.sanidad.gob.es/en/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/EPOC_version_junio_2014.pdf). Consultado: 1 de febrero de 2022.
58. Soriano JB, Ancochea J, Celli BR. The most beautiful COPD chart in the world: all together to end COPD! *Eur Respir J*. 2019;54(6):1902047.
59. Ekström MP. The rise and fall of COPD mortality. *Lancet Respir Med*. 2014;2(1):4-6.
60. Represas Represas C, Ruano Raviña A, Fernández Villar A. Changes in chronic obstructive pulmonary disease mortality trends: fact or fiction? *Arch Bronconeumol*. 2014;50(8):311-312.

61. Soler Cataluña JJ, Martínez García MA. Metodología e impacto clínico de los estudios de mortalidad en la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2008;44 (Supl 2):21-28.
62. Solanes García I, Casan Clarà P. Causas de muerte y predicción de mortalidad en la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2010; 46:343-346.
63. Moreno A, Montón C, Belmonte Y, Gallego M, Pomares X, Real J. Causes of death and risk factors for mortality in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Bronconeumol*. 2009; 45: 181-186.
64. Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, Ferguson GT, Jenkins CR, Jones PW et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease. Results from the TORCH study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178: 332-338.
65. Smith LE, Moore E, Ali I, Smeeth L, Stone P, Quint JK. Prognostic variables and scores identifying the end of life in COPD: a systematic review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017; 12:2239-2256.
66. Fernández-García S, Represas-Represas C, Ruano-Raviña A, Botana-Rial M, Martínez-Reglero C, Fernández Villar A. Dependence IN Performing Activities as a Predictor of Mortality Following Hospitalization for Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2020;56(5):291-297.
67. Wise RA, Anzueto A, Cotton D, Dahl R, Devins T, Disse B et al. for the TIOSPIR investigators. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *N Engl J Med*. 2013; 369: 1491-1501.
68. Cohen J, Beernaert K, Van den Block L, Morin L, Hunt K, Miccinesi G et al. Differences in place of death between lung cancer and COPD patients: a 14-country study using death certificate data. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2017;27(1):14.
69. Cross SH, Ely EW, Kavalieratos D, Tulskey JA, Warraich HJ. Place of Death for Individuals with Chronic Lung Disease: Trends and Associated Factors From 2003 to 2017 in the United States. *Chest*. 2020;158(2):670-680.
70. Scheerens C, Faes K, Pype P, Beernaert K, Joos G, Derom E et al. Earlier palliative home care is associated with patient-centred medical resource utilisation and lower costs in the last 30 days before death in COPD: a population-level decedent cohort study. *Eur Respir J*. 2020;55(5): 1901139.
71. Scheerens C, Deliens L, Van Belle S, Joos G, Pype P, Chambaere K. "A palliative end-stage COPD patient does not exist": a qualitative study of barriers to and facilitators for early integration of palliative home care for end-stage COPD. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2018;28(1):23.
72. Sociedad Española de Cuidados Paliativos (SECPAL). Problemas éticos al final de la vida. Disponible en: <https://www.secpal.com/problemas-eticos-al-final-de-la-vida>. Consultado: 18 de febrero de 2022

73. Calle Rubio M, Forcén E, Rodríguez Hermosa JL. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: concepto, etiología y patogenia. En: Manual de Neumología y Cirugía Torácica - 4ª Edición. Editorial: EIOSALUD, Madrid 2021.
74. Pando-Sandoval A, Ruano-Ravina A, Candal-Pedreira C, Rodríguez-García C, Represas-Represas C, Golpe R et al. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in never-smokers: A systematic review. *Clin Respir J.* 2022
75. Pando-Sandoval A, Ruano-Ravina A, Torres-Durán M, Dacal-Quintas R, Valdés-Cuadrado L, Hernández-Hernández JR et al. Residential radon and characteristics of chronic obstructive pulmonary disease. *Sci Rep.* 2022;12(1):1381.
76. Coultas DB, Hanis CL, Howard CA, Skipper BJ, Samet JM. Heritability of ventilatory function in smoking and nonsmoking New Mexico Hispanics. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:770-5
77. Chen Y. Genetic epidemiology of pulmonary function. *Thorax* 1999;54:1770-8
78. Yang W, Li F, Li C, Meng J, Wang Y. Focus on Early COPD: Definition and Early Lung Development. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2021;16: 3217-3228.
79. Seifart C, Plagens A. Genetics of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2007;2: 541-50.
80. Torres-Durán M, Lopez-Campos JL, Barrecheguren M, Miravittles M, Martínez-Delgado B, Castillo S et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency: outstanding questions and future directions. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):114.
81. Vidal R, Blanco I, Casas F, Jardí R, Miravittles M. Diagnóstico y tratamiento del déficit de alfa-1-antitripsina. *Arch Bronconeumol.* 2006;42:645-659.
82. Wood AM, Stockley RA. The genetics of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res.* 2006;7: 130-144.
83. Jha P, Peto R. Global effects of smoking, of quitting, and of taxing tobacco. *N Eng J Med.* 2014; 370(1):60-68.
84. Granda Orive JI, Solano Reina S, Granda Beltrán AM, Riesco Miranda JA, Jiménez Ruiz CA. Manual de neumología y cirugía torácica: Epidemiología del tabaquismo. SEPAR. 4ª edición.
85. Pérez-Ríos M, Santiago-Pérez MI, Malvar A, García J, Seoane B, Suanzes J et al. Impact of the Spanish smoking laws on the exposure to environmental tobacco smoke in Galicia (2005-2011) *Gac Sanit.* 2014;28(1):20–24.
86. Pérez-Ríos M, Schiaffino A, Montes A, Fernández E, López MJ, Martínez-Sánchez JM et al. Mortalidad atribuible al consumo de tabaco en España 2016. *Arch. Bronconeumol.* 2020; 56(9):559-563.

87. Pérez-Ríos M, Santiago-Pérez MI, Cerdeira-Caramés S, Alonso B, Seoane B, Malvar A et al. Mortalidad atribuida al consumo de tabaco en Galicia, 1980-2007. *Med. Clin.* 2010; 13(6):247-253.
88. Córdoba R, Nerín I. Estrategias de reducción de riesgos en tabaquismo: ¿oportunidad o amenaza? *Arch Bronconeumol.* 2009; 45(12):611-616.
89. Agencia de Datos. Disponible en: [www.epdata.es/datos/consumo-tabaco-espana-datos-graficos](http://www.epdata.es/datos/consumo-tabaco-espana-datos-graficos). Consultado: 14 de diciembre de 2021.
90. Instituto Nacional de Estadística. Disponible en: [www.ine.es](http://www.ine.es). Consultado: 15 de diciembre de 2021.
91. Córdoba García R. Prevalencia y mortalidad por tabaco en España. *Med Clin.* 2015; 145(12):532-533.
92. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, Trigueros JA, Cosío BG, Casanova C, Antonio Riesco J, Simonet P, Rigau D, Soriano JB, Ancochea J. Spanish Guidelines for Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GesEPOC) 2017. Pharmacological Treatment of Stable Phase. *Arch Bronconeumol.* 2017;53(6):324-335
93. Divo MJ, Celli BR, Poblador-Plou B, et al. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) as a disease of early aging: evidence from the EpiChron Cohort. *PLoS One.* 2018; 13(2): e0193143.
94. Decramer M, Janssens W. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities. *Lancet Respir Med.* 2013;1(1):73-83.
95. Morgan AD, Zakeri R, Quint JK. Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice? *Ther Adv Respir Dis.* 2018;12: 1753465817750524.
96. Clerencia-Sierra M, Calderón-Larrañaga A, Martínez-Velilla N, Vergara- Mitxeltorena I, Aldaz-Herce P, Poblador-Plou B et al. Multimorbidity Patterns in Hospitalized Older Patients: Associations among Chronic Diseases and Geriatric Syndromes. *PLoS One.* 2015;10(7):e0132909.
97. Machón M, Mateo-Abad M, Clerencia-Sierra M, Güell C, Poblador-Pou B, Vrotsou K et al. Multimorbidity and functional status in older people: a cluster analysis. *Eur Geriatr Med.* 2020;11(2):321-332.
98. Agustí A, Calverley PM, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas DA et al; Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) investigators. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res.* 2010;11(1):122.
99. Miller J, Edwards LD, Agustí A, Bakke P, Calverley PM, Celli B et al; Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators.

- Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir Med.* 2013;107(9):1376-1384.
100. López Campos JL, Almagro P, Gómez T, Chiner E, Palacios L, Hernández C et al, en nombre del equipo de trabajo GesEPOC. Actualización de la Guía Española de la EPOC (GesEPOC): comorbilidades, automanejo y cuidados paliativos Spanish COPD Guideline (GesEPOC) Update: Comorbidities, Self-Management and Palliative Care. *Arch Bronconeumol.* 2021 (en prensa)
  101. Almagro P, Cabrera FJ, Díez J, Boixeda R, Alonso Ortiz MB, Murio C et al; Working Group on COPD, Spanish Society of Internal Medicine. Comorbidities and shortterm prognosis in patients hospitalized for acute exacerbation of COPD: the EPOC en Servicios de medicina interna (ESMI) study. *Chest.* 2012;142:1126-1133.
  102. Almagro P, López García F, Cabrera FJ, Montero L, Morchón D, Díez J et al; Grupo EPOC de la Sociedad Española de Medicina Interna. Estudio de las comorbilidades en pacientes hospitalizados por descompensación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica atendidos en los servicios de Medicina Interna. Estudio ECCO. *Rev Clin Esp.* 2010;210:101-108.
  103. Miniati M, Monti S, Pavlickova I, Bottai M. Survival in COPD: impact of lung dysfunction and comorbidities. *Medicine (Baltimore).* 2014;93:e76.
  104. Vanfleteren LE, Spruit MA, Groenen M, Gaffron S, Van Empel VP, Bruijnzeel PL et al. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187:728-735.
  105. Divo M, Cote C, De Torres JP, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata V et al; BODE Collaborative Group. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186: 155-61
  106. Fernández-García S, Represas-Represas C, Ruano-Raviña A, Mosteiro-Añón M, Mouronte-Roibas C, Fernández-Villar A. Social Profile of Patients Admitted for COPD Exacerbations. A Gender Analysis. *Arch Bronconeumol (Engl Ed).* 2020;56(2): 84-89.
  107. Divo M, Cote C, de Torres JP, et al; The BODE Collaborative Group. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:155–161.
  108. Sin DD, Man SF. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2:8–11.
  109. Zareifopoulos N, Bellou A, Spiropoulou A, Spiropoulos K. Prevalence Contribution to Disease Burden and Management of Comorbid Depression and Anxiety in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Narrative Review. *COPD* 2019;16:406-417.

110. De-Torres JP, Marin JM, Casanova C, et al. Identification of COPD patients at high risk for lung cancer mortality using the COPD-LUCSS-DLCO. *Chest*. 2016; 149:936–942.
111. Marin JM, Soriano JB, Carrizo S, Boldova A, Celli BR. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 182:325-331.
112. Arnedillo Muñoz A. Consenso sobre atención integral de las agudizaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (ATINA-EPOC). Parte I [Consensus on integrated care of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (ATINA-EPOC). Part I]. *Semergen*. 2012;38(6):388-393.
113. Ritchie AI, Wedzicha JA. Definition, Causes, Pathogenesis, and Consequences of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. *Clin Chest Med*. 2020;41(3):421-438.
114. Soler-Cataluña. JJ, Miralles C, Catalán Serra P. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Diagnóstico de la agudización. En: *Manual de Neumología y Cirugía Torácica - 4ª Edición*. Plaza Moraleja, Vicente; Peces Barba, Germán; Moreno, Ramón. Editorial: EIOSALUD, Madrid, 2021.
115. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Mullerova H, Tal-Singer R et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2010; 363:1128-1138.
116. Hicks A, Healy E, Sandeman N, Feelisch M, Wilkinson T. A time for everything and everything in its time - exploring the mechanisms underlying seasonality of COPD exacerbations. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:739-2749.
117. Wise RA, Calverley PM, Carter K, Clerisme-Beaty E, Metzdorf N, Anzueto A. Seasonal variations in exacerbations and deaths in patients with COPD during the TIOSPIR® trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:605-616.
118. Hurst JR, Donaldson GC, Quint JK, Goldring JJ, Baghai-Ravary R, Wedzicha JA. Temporal clustering of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 179:369-374
119. Soler JJ, Sánchez L, Latorre M, Alamar J, Román P, Perpiña M. Impacto asistencial hospitalario de la EPOC. Peso específico del paciente con EPOC de alto consumo sanitario. *Arch Bronconeumol*. 2001; 37:375-81.
120. European Respiratory Society (ERS). *European Lung White Book*. Disponible en: <http://www.erswhitebook.org/chapters/>. Consultado: 3 de enero de 2022.
121. Alfageme L, Fernández-Villar A, Soriano BJ. Las enfermedades respiratorias en España a la luz del CMBD de RECALAR. *Monograf Arch Bronconeumol*. 2018;5:30015.
122. Roberts CM, López-Campos JL, Pozo-Rodríguez F, Hartl S, European COPD Audit team. European hospital adherence to GOLD recommendations for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbations admissions. *Thorax*. 2013; 68:1169-1171.

123. Pozo-Rodríguez F, López-Campos JL, Álvarez-Martínez CJ, Castro-Acosta A, Agüero R, Hueto J et al. Plos One. 2012; 7:e42156.
124. San Román Terán CM, Guijarro Merino R, Gómez Huelgas R, Montero Ribas L. Epidemiología hospitalaria de la EPOC en España. Rev Clin Esp. 2007; 207 (Supl1):3-7.
125. Peiró S. Limitaciones en la medición de los resultados de la atención hospitalaria implicaciones para la gestión. XV Jornadas de Economía de la Salud. Disponible en: [https://www.researchgate.net/profile/SalvadorPeiro/publication/306240377\\_Limitaciones\\_en\\_la\\_medicion\\_de\\_los\\_resultados\\_de\\_la\\_atencion\\_hospitalaria\\_implicaciones\\_para\\_la\\_gestion/links/57b4ce0108ae19a365faf4e5/Limitaciones-en-la-medicion-de-los-resultados-de-la-atencion-hospitalaria-implicaciones-para-la-gestion.pdf](https://www.researchgate.net/profile/SalvadorPeiro/publication/306240377_Limitaciones_en_la_medicion_de_los_resultados_de_la_atencion_hospitalaria_implicaciones_para_la_gestion/links/57b4ce0108ae19a365faf4e5/Limitaciones-en-la-medicion-de-los-resultados-de-la-atencion-hospitalaria-implicaciones-para-la-gestion.pdf). Consultado: 10 de marzo de 2022.
126. De Miguel-Díez J, Jiménez-García R, Hernández-Barrera V, Puente-Maestu L, Rodríguez-Rodríguez P, López de Andrés A et al. Trends in hospital admissions for acute exacerbation of COPD in Spain from 2006 to 2010. Respir Med. 2013;107(5):717-723.
127. Librero J, Ibañez-Beroiz B, Peiró S, Ridao-López M, Rodríguez-Bernal CL, Gómez-Romero FJ et al; Spanish Atlas of Medical Practice Variation Research Group. Trends and area variations in Potentially Preventable Admissions for COPD in Spain (2002-2013): a significant decline and convergence between areas. BMC Health Serv Res. 2016;16:367.
128. Orozco-Beltrán D, Arriero-Marin JM, Carratalá-Munuera C, Soler-Cataluña JJ, Lopez-Pineda A, Gil-Guillén VF et al. Trends in Hospital Admissions for Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Men and Women in Spain, 1998 to 2018. J Clin Med. 2021;10(7):1529.
129. 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(11):925-931.
130. Definiciones de indicadores. Ministerio Sanidad. Servicios Sociales e Igualdad. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/TablasSIAE2015/Definiciones2009.pdf>. Consultado: 11 de marzo de 2022.
131. Kong CW, Wilkinson TMA. Predicting and preventing hospital readmission for exacerbations of COPD. ERJ Open Res. 2020;6(2):00325-2019.
132. Fernández-García S, Represas-Represas C, Ruano-Raviña A, Mouronte-Roibás C, Botana-Rial M, Ramos-Hernández C et al. Social and clinical predictors of short- and long-term readmission after a severe exacerbation of copd. PLoS One. 2020;15(2): e0229257.
133. Pozo-Rodríguez F, López-Campos JL, Alvarez-Martínez CJ, Castro-Acosta A, Agüero R, Hueto J et al. Clinical audit of COPD patients requiring hospital admissions in Spain: AUDIPOC study. PloS One. 2012;7:e42156.

134. Escarrabill J, Torrente E, Esquinas C, Hernández C, Monsó E, Freixas M et al. Clinical audit of patients hospitalized due to COPD exacerbation. MAG-1 Study. Arch Bronconeumol. 2015;51:483-489.
135. Echevarria C, Steer J, Heslop-Marshall K, Stenton SC, Hickey PM, Hughes R et al. The PEARL score predicts 90-day readmission or death after hospitalisation for acute exacerbation of COPD. Thorax. 2017;72:686-693.
136. Raghavan D, Bartter T, Joshi M. How to reduce hospital readmissions in chronic obstructive pulmonary disease? Curr Opin Pulm Med. 2016;22:106-112.
137. Freedman N. Reducing COPD Readmissions: Strategies for the Pulmonologist to Improve Outcomes. Chest. 2019;156(4):802-807.
138. Whittaker H, Rubino A, Müllerová H, Morris T, Varghese P, Xu Y et al. Frequency and Severity of Exacerbations of COPD Associated with Future Risk of Exacerbations and Mortality: A UK Routine Health Care Data Study. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2022;17:427-437.
139. Socorro L, Cobos M, Gabella M, Abadía J, Martín JC. The importance of dependence in global assessment of hospitalized patient. Arch Bronconeumol. 2020; 56(12):833-834.
140. Alqahtani JS, Oyelade T, Aldhahir AM, Mendes RG, Alghamdi SM, Miravittles M et al. Reduction in hospitalised COPD exacerbations during COVID-19: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2021;16(8):e0255659.
141. Sarc I, Lotric Dolinar A, Morgan T, Sambt J, Zihlerl K, Gavric D et al. Mortality, seasonal variation, and susceptibility to acute exacerbation of COPD in the pandemic year: a nationwide population study. Ther Adv Respir Dis. 2022;16:17534666221081047.
142. González J, Moncusí-Moix A, Benitez ID, Santistevé S, Monge A, Fontiveros MA et al. Clinical Consequences of COVID-19 Lockdown in Patients With COPD: Results of a Pre-Post Study in Spain. Chest. 2021;160(1):135-138.
143. Rabbani G, Shariful Islam SM, Rahman MA, Amin N, Marzan B, Robin RC et al. Pre-existing COPD is associated with an increased risk of mortality and severity in COVID-19: a rapid systematic review and meta-analysis. Expert Rev Respir Med. 2021;15(5): 705-716.
144. Xiao WW, Xu J, Shi L, Wang YD, Yang HY. Is chronic obstructive pulmonary disease an independent predictor for adverse outcomes in coronavirus disease 2019 patients? Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2020;24(21):11421-11427.
145. Alqahtani JS, Oyelade T, Aldhahir AM, Alghamdi SM, Almeahmadi M, Alqahtani AS et al. Prevalence, Severity and Mortality associated with COPD and Smoking in patients with COVID-19: A Rapid Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One. 2020;15(5):e0233147.
146. Rivera B. Los costes directos e indirectos de la EPOC. En: Hidalgo A, Oliva S. Libro Blanco sobre la Carga Socio-Económica de la EPOC. Madrid: Instituto Max Weber; 2015: 70-101.

147. Gutiérrez Villegas C, Paz-Zulueta M, Herrero-Montes M, Parás-Bravo P, Madrazo Pérez M. Cost analysis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review. *Health Econ Rev.* 2021;11(1):31.
148. 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; 40:72-79.
149. Sicras A, Huerta A, Navarro R, Ibanez J. Use of resources and associated costs of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: A population based retrospective study. *Semergen.* 2014; 40:189-197.
150. Miravittles M, Garcia-Polo C, Domenech A, Villegas G, Conget F, de la Roza C. Clinical outcomes and cost analysis of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Lung.* 2013;191:523-530.
151. Sicras-Mainar A, Rejas-Gutierrez J, Navarro-Artieda R, Ibanez-Nolla J. The effect of quitting smoking on costs and healthcare utilization in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a comparison of current smokers versus ex-smokers in routine clinical practice. *Lung.* 2014; 192:505-518.
152. Merino M, Villoro R, Hidalgo-Vega A, Carmona C. Social economic costs of COPD in Extremadura (Spain): an observational study. *International Journal of COPD.* 2018; 13:2501-2514.
153. Barton C, Effing TW, Cafarella P. Social Support and Social Networks in COPD: A Scoping Review. *COPD.* 2015;12:690-702.
154. Fernández-García S. Tesis Doctoral: Factores sociosanitarios relacionados con el pronóstico y consumo de recursos sanitarios en pacientes hospitalizados por una agudización de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (estudio SocioEPOC). 2019. Disponible en: <https://minerva.usc.es/xmlui/handle/10347/20264>. Consultado: 20 de febrero de 2022.
155. Fernández-Villar A, Fernández-García S, Represas-Represas C. Is the Social Component of chronic obstructive pulmonary disease a Treatable Trait? *Arch Bronconeumol (Engl Ed).* 2020;56(4):199-200.
156. Cornudella R, Caballero C, López Guillén A. The psychosocial aspects of chronic respiratory disease. *Arch Bronconeumol.* 1994;30:74-79.
157. Fernández Vargas AM, Bujalance Zafra F, Leiva Fernández F, Martos F. Salud autopercebida, apoyo social y familiar de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *MEDIFAM.* 2001;11:530-539.
158. Ramírez AMG, Verdún MAP, Doménech A, Domenech A, Pardell MJP. Sobrecarga del cuidador y apoyo social percibido por pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). *Rev Calid Asist.* 2014;29:320-324.

159. Alvarez-Gutiérrez FJ, Miravittles M, Calle M, Gobartt E, López F, Martín A et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on activities of daily living: results of the EIME multicenter study. *Arch Bronconeumol*. 2007;43:64-72.
160. Díaz Pérez D, Llanos Rodríguez L, Figueira Gonçalves JM. Perception of a lack of social support in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A real problem. How can we face it? *J Healthc Qual Res*. 2019;34(3):155-156.
161. Abad-Corpa E, Royo-Morales T, Iniesta-Sánchez J, Carrillo-Alcaraz A, Rodríguez-Mondejar JJ, Saez-Soto AR et al. Evaluation of the effectiveness of hospital discharge planning and follow-up in the primary care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Nurs*. 2013;22:669-680.
162. Gershon AS, Dolmage TE, Stephenson A, Jackson B. Chronic obstructive pulmonary disease and socioeconomic status: a systematic review. *COPD*. 2012;9:216-226.
163. Fernández-García S, Represas-Represas C, Ruano-Raviña A, Botana-Rial M, Mouronte-Roibas C, Ramos-Hernández C et al. Social and clinical predictors associated with prolonged hospital stays for patients with severe exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2020;220(2):79-85.
164. Fernández-García S, Represas-Represas C, Ruano-Raviña A, Fernández-García A, González-Montaos A, Priegue-Carrera A et al. Sociodemographic and Clinical Variables Related to the Overburden of the Informal Caregivers of Patients Hospitalized for Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021; 16: 1119-1126.
165. Proceso asistencial integrado da enfermidade pulmonar obstrutiva crónica (EPOC). Subprocesos e itinerario asistencia. Disponible en: <https://www.sergas.es/Asistencia-sanitaria/Documents/622/Subprocesos%20ou%20itinerarios%20asistenciais%20da%20enfermidade%20pulmonar%20obstrutiva%20cr%C3%B3nica.%20E poc.pdf>. Consultado: 15 de marzo de 2022.
166. Trigueros JA, Riesco JA, Alcázar-Navarrete B, Campuzano A, Pérez J. Clinical features of women with COPD: sex differences in a cross-sectional study in Spain (“The ESPIRAL-ES study”). *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2019; 14: 2469-2478.
167. NACAP. COPD Clinical Audit 2019/2020. Disponible en: <https://www.nacap.org.uk/>. Consultado: 27 de marzo de 2022.
168. Ntritsos G, Franek J, Belbasis L, Christou MA, Markozannes G, Altman P et al. Sex-specific estimates of COPD prevalence: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018; 13:1507–1514.
169. Chapman KR, Tashkin DP, Pye DJ. Gender bias in the diagnosis of COPD. *Chest*. 2001; 119:1691–1695.

170. Miravittles M, de la Roza C, Naberan K, Lamban M, Gobartt E, Martín A et al. Attitudes toward the diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Arch Bronconeumol* 2006; 42:3–8
171. Ancochea J et al. Infradiagnóstico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en mujeres: cuantificación del problema, determinantes y propuestas de acción. *Arch Bronconeumol*. 2013; 49:223-9.
172. Arnediño-Muñoz A. El infradiagnóstico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en mujeres. ¿Otra tarea pendiente? *Arch Bronconeumol*. 2013; 49(6):221-222.
173. Gut-Gobert C, Cavaillés A, Dixmier A, Guillot S, Jouneau S, Leroyer C et al. Women and COPD: do we need more evidence? *European Respiratory Review*. 2019; 28:180055.
174. Brotons B, Pérez JA, Sánchez-Toril F, Soriano S, Hernández J, Belenguer JL. Prevalencia de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y del asma. Estudio transversal. *Arch Bronconeumol*. 1994; 30:149-152.
175. Sørheim IC, Johannessen A, Gulsvik A, Bakke PS, Silverman EK, De Meo DL. Gender differences in COPD: are women more susceptible to smoking effects than men? *Thorax*. 2010;65(6):480-485.
176. Sin DD, Cohen SB-Z, Day A, Coxson H, Paré PD. Understanding the biological differences in susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease between men and women. *Proc Am Thorac Soc*. 2007;4(8):671-674.
177. Golpe R, Sanjuán López P, Cano Jiménez E, Castro Añón O, Pérez de Llano LA. Distribution of clinical phenotypes in patients with chronic obstructive pulmonary disease caused by biomass and tobacco smoke. *Arch Bronconeumol*. 2014;50(8):318-324.
178. Camp PG, Ramírez-Venegas A, Sansores RH, Alva LF, McDougall JE, Sin DD et al. COPD phenotypes in biomass smoke- versus tobacco smoke-exposed Mexican women. *Eur Respir J*. 2014;43(3):725-734.
179. 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.
180. Jia G, Lu M, Wu R, Chen Y, Yao W. Gender difference on the knowledge, attitude, and practice of COPD diagnosis and treatment: a national, multicenter, cross-sectional survey in China. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:3269-3280.
181. González AV, Suissa S, Ernst P. Gender differences in survival following hospitalisation for COPD. *Thorax*. 2011;66(1):38-42.
182. Dal Negro RW, Bonadiman L, Turco P. Prevalence of different comorbidities in COPD patients by gender and GOLD stage. *Multidiscip Respir Med*. 2015;10(1):24.

183. Mayoralas S, Díaz-Lobato S, Antón E, Ribera X, Unzueta I, Martín A. Características clínicas y sociodemográficas de mujeres diagnosticadas de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en España: estudio ECME. *Rev Patol Respir*. 2016;19(1): 3-10.
184. Naberan K, Azpeitia A, Cantoni J, Miravittles M. Impairment of quality of life in women with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2012;106(3):367-373.
185. Calzetta L, Puxeddu E, Rogliani P. Gender-related Responsiveness to the Pharmacological Treatment of COPD: A First Step Towards the Personalized Medicine. *EBio-Medicine*. 2017;19:14-15.
186. Instituto Galego de Estatística (IGE). Disponible en: [www.ige.gal](http://www.ige.gal). Consultado: 15 marzo de 2022.
187. Estratexia galega para a atención a pacientes en situación de cronicidade. Disponible en: <https://extranet.sergas.es> › Docs › PDF-2717-e. Consultado: 15 de marzo de 2022.
188. Quiles J, Rosón B. La historia clínica electrónica en el Sistema Público de Salud de Galicia. Disponible en: <https://www.runa.sergas.gal> › e-salud-FINALcapitulo. Consultado: 15 de marzo de 2022.
189. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Portal Estadístico. Conjunto Mínimo Básico de Datos de Hospitalización (CMBD-H). Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/cmbdhome.htm>. Consultado: 25 de febrero de 2022.
190. López-Pardo ME, Candal-Pedreira C, Valdés-Cuadrado L, Represas-Represas C, Ruano-Raviña A, Pérez-Ríos M. Factors related with hospital attendance and mortality in patients with COPD: A case-control study in a real-life setting. *International Journal of COPD*. 2022;17: 809-819.
191. Verde-Remeseiro L, López-Pardo E, Ruano-Raviña A, Gude-Sampedro F, Castro-Calvo R. Electronic clinical records in primary care for estimating disease burden and management. An example of COPD. *Gaceta Sanitaria*. 2015;29(5): 390-392.
192. Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation test for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Statist Med*. 2000;19(3):335-351.
193. Joinpoint Regression Program. Version 4.0.4. 2013; Statistical Research and Applications Branch, National Cancer Institute. Disponible en: <http://surveillance.cancer.gov/joinpoint>. Consultado: 10 de marzo de 2020.
194. López-Campos JL, Ruiz-Ramos M, Soriano JB. COPD mortality rates in Andalusia, Spain, 1975-2010: a joinpoint regression analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17(1):131-6.
195. Fisk M, McMillan V, Brown J, Holzhauer-Barrie J, Khan MS, Baxter N, Roberts CM. Inaccurate diagnosis of COPD: the Welsh National COPD Audit. *Br J Gen Pract*. 2019;69(678):1-7.

196. Zapatero Gaviria A, Barba Martín R, Canora Lebrato J, Losa García JE, Plaza Canteli S, Marco Martínez J; Grupo de Gestión Clínica de la Sociedad Española de Medicina Interna. Mortalidad en los servicios de medicina interna [Mortality in internal medicine departments]. *Med Clin (Barc)*. 2010;134(1):6-12.
197. Estadística de mortalidad según causas múltiples. Instituto de Estadística de la Comunidad de Madrid. Disponible en: [http://www.madrid.org/iestadis/fijas/estructu/demograficas/mnp/descarga/mor06\\_1.pdf](http://www.madrid.org/iestadis/fijas/estructu/demograficas/mnp/descarga/mor06_1.pdf). Consultado: 4 de marzo de 2022.
198. Puig X, Ginebra J, Gispert R. Analysis of mortality time trend using generalized linear models. *Gac Sanit*. 2005;19(6):481-5.
199. Cilloniz C, Ewig S, Gabarrus A, Ferrer M, Puig de la Bella Casa J, Mensa J, Torres A. Seasonality of pathogens causing community-acquired pneumonia. *Respirology*. 2017;22(4):778-785.
200. Yap FH, Ho PL, Lam KF, Chan PK, Cheng YH, Peiris JS. Excess hospital admissions for pneumonia, chronic obstructive pulmonary disease, and heart failure during influenza seasons in Hong Kong. *J Med Virol*. 2004;73(4):617-23.
201. Barbosa-Lorenzo R, Ruano-Ravina A, Fernández-Villar A, López-Pardo E, Carballeira-Roca C, Barros-Dios JM. COPD prevalence and hospital admissions in Galicia (Spain). An analysis using the potential of new health information systems. *Pulmonology*. 2018;24(6):323-329.
202. Marcon A, Saugo M, Fedeli U. COPD-Related Mortality and Co-morbidities in Northeastern Italy, 2008-2012: A Multiple Causes of Death Analysis. *COPD*. 2016;13(1):35-41.
203. Estadística de mortalidad según causas múltiples. Instituto de Estadística de la Comunidad de Madrid. Disponible en: [http://www.madrid.org/iestadis/fijas/estructu/demograficas/mnp/descarga/mor06\\_1.pdf](http://www.madrid.org/iestadis/fijas/estructu/demograficas/mnp/descarga/mor06_1.pdf). Consultado: 5 de febrero de 2021.
204. Instituto Galego de Estadística: Enquisa a entidades prestadoras de servizos sociais. 2021. Disponible en: [http://www.ige.eu/estatico/html/gl/OperacionsEstruturais/Resumo\\_resultados\\_Enquisa\\_Entidades\\_Servizos\\_Sociais.html](http://www.ige.eu/estatico/html/gl/OperacionsEstruturais/Resumo_resultados_Enquisa_Entidades_Servizos_Sociais.html). Consultado: 25 de marzo de 2022.
205. Ruiz-Ramos M, García-León FJ, Méndez-Martínez C. El lugar de muerte en Andalucía: influencia de la edad, sexo y causa de defunción. *Rev Clin Esp*. 2011; 211(3): 127-132.
206. Gomes B, Calanzani N, Gysels M, Hal L, Higginson IJ. Heterogeneity and changes in preferences for dying at home: a systematic review. *BMC Palliat Care*. 2013; 12: 7.
207. Harding R, Marchetti S, Onwuteaka-Philipsen BD, Wilson DM, Ruiz-Ramos M, Cardenas-Turanzas M et al. Place of death for people with HIV: a population-level comparison of

- eleven countries across three continents using death certificate data. *BMC Infect Dis.* 2018; 18(1): 55.
208. Teno JM, Gozalo PL, Bynum JP, Leland NE, Miller SC, Morden NE et al. Change in end-of-life care for Medicare beneficiaries: site of death, place of care, and health care transitions in 2000, 2005 and 2009. *JAMA.* 2013; 309(5): 470-477.
209. Izquierdo J L, Rodríguez J M, Almonacid C, Benavent M, Arroyo-Espliguero R, Agustí A. Real-life burden of hospitalizations due to COPD exacerbations in Spain. *ERJ Open Res* 2022; en prensa.

## CAPÍTULO 9. CONFLICTO DE INTERÉS



El doctorando y sus directores no presentan ningún conflicto de interés en relación con los contenidos de este manuscrito ni con ninguna de las investigaciones llevadas a cabo para poder realizar este proyecto de Tesis Doctoral.

En ninguno de los artículos existe conflicto de interés del doctorando o de ninguno de los coautores mencionados en los trabajos.

Estos estudios no han recibido financiación específica de ninguna entidad pública o privada.



## CAPÍTULO 10. ANEXO



## ANEXO. ÍNDICE DE PUBLICACIONES INCLUIDAS EN LA TESIS

### ARTÍCULO 1.

**Título:** Hospitalizaciones POR y CON Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica en Galicia: 20 años de evolución.

**Autores:** Alberto Fernández García, Mónica Pérez Ríos, Alberto Fernández Villar, Cristina Candal Pedreira, Gael Naveira Barbeito, María Isolina Santiago Pérez, Julia Rey Brandariz, Cristina Represas Represas, Alberto Malvar Pintos, Alberto Ruano Raviña.

**Revista:** Revista Clínica Española (<https://www.revclinesp.es/>). Editorial: Elsevier. Publicación preliminar online

**Referencia PUBMED:** Fernández-García A, Pérez-Ríos M, Fernández-Villar A, Candal-Pedreira C, Naveira-Barbeito G, Santiago-Pérez MI, Rey-Brandariz J, Represas-Represas C, Malvar-Pintos A, Ruano-Ravina A. Hospitalizations due to and with chronic obstructive pulmonary disease in Galicia: 20 years of evolution. Rev Clin Esp (Barc). 2022 Jul 23;S2254-8874(22)00073-X. doi: 10.1016/j.rceng.2022.05.005. Epub ahead of print. PMID: 35882597.

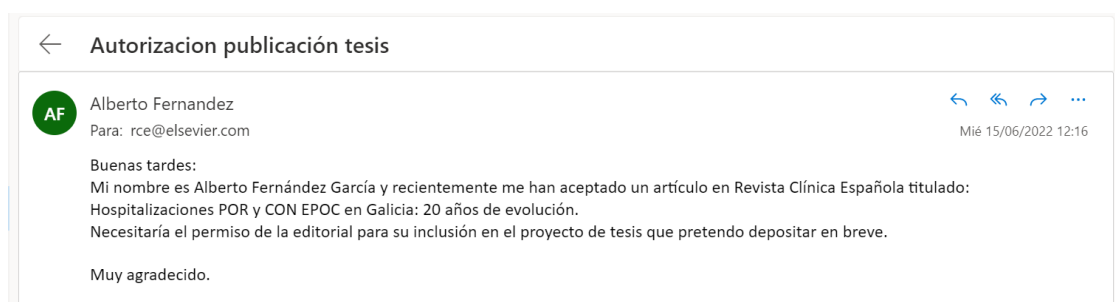
**Factor de impacto 2021:** 3,064 (Q2)

**ISSN:** 0014-2565

**Capítulos de reproducción del contenido:** 3.2.1, 4.1, 5.3.

**Contribución del doctorando:** Concepción y diseño, análisis de datos e interpretación de los resultados y redacción, revisión y aprobación del manuscrito. Trámites editoriales para su publicación.

**Permiso para su reproducción:** Se adjunta permiso:



Copy of 220615-015657: Autorización publicación tesis [220616-007889]

traducir mensaje a: Español | No traducir nunca de: Inglés

EISMAN, M<sup>a</sup> EUGENIA (ELS-MAD) <E.Eisman@elsevier.com>

Para: Usted

Buenos días:

Por supuesto puede hacerlo para el fin solicitado.

Un cordial saludo,

M<sup>a</sup> Eugenia Eisman

Publishing Editor

**ELSEVIER**

ELSEVIER Contents Journal Research

ELSEVIER ESPAÑA, S.L. Pso. de la Castellana 163 3ª planta | Madrid, Spain | 28046

T: +34 914251134 | M: +34 600590394

## ARTÍCULO 2.

**Título:** Four decades of COPD Mortality Trends: Analysis of Trends and Multiple Causes of Death.

**Autores:** Alberto Fernández-García, Mónica Pérez-Ríos, Alberto Fernández-Villar, Gael Naveira, Cristina Candal-Pedreira, María Isolina Santiago-Pérez, Cristina Represas-Represas C, Alberto Malvar-Pintos, Sara Cerdeira-Caramés, Alberto Ruano-Raviña.

**Revista:** Journal of Clinical Medical (<https://www.mdpi.com/journal/jcm>). Editorial: MDPI.

**Referencia PUBMED:** Fernández-García A, Pérez-Ríos M, Fernández-Villar A, Naveira G, Candal-Pedreira C, Santiago-Pérez MI, Represas-Represas C, Malvar-Pintos A, Cerdeira-Caramés S, Ruano-Raviña A. Four Decades of COPD Mortality Trends: Analysis of Trends and Multiple Causes of Death. J Clin Med. 2021 Mar 7;10(5):1117. doi: 10.3390/jcm10051117. PMID: 33800097; PMCID: PMC7962201.

**Factor de impacto 2021:** 4.964 (Q2)

**ISSN:** 2077-0383

**Capítulos de reproducción del contenido:** 3.2.2, 4.2, 5.3.

**Contribución del doctorando:** Concepción y diseño, análisis de datos e interpretación de los resultados y redacción, revisión y aprobación del manuscrito. Trámites editoriales para su publicación.

**Permiso para su reproducción:** Revista Open Access. Se adjunta enlace del artículo en la revista: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7962201/>

## ARTÍCULO 3

**Título:** Where Do COPD Patients Die? 8-Year Trend, with Special Focus on Sex-Related Differences

**Autores:** Alberto Fernández-García, Mónica Pérez-Ríos, Cristina Candal-Pedreira, Cristina Represas-Represas, Alberto Fernández-Villar, María Isolina Santiago-Pérez, Julia Rey-Brandariz, Gael Naveira-Barbeito, Alberto Malvar-Pintos, Alberto Ruano-Raviña.

**Revista:** International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (<https://www.dovepress.com/international-journal-of-chronic-obstructive-pulmonary-disease-journal>). Editorial: Dovepress

**Referencia PUBMED:** Fernández-García A, Pérez-Ríos M, Candal-Pedreira C, Represas-Represas C, Fernández-Villar A, Santiago-Pérez MI, Rey-Brandariz J, Naveira-Barbeito G, Malvar-Pintos A, Ruano-Ravina A. Where Do Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients Die? 8-Year Trend, with Special Focus on Sex-Related Differences. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2022 May 6;17:1081-1087. doi: 10.2147/COPD.S351259. PMID: 35573656; PMCID: PMC9091687.

**Factor de impacto 2021:** 2,893 (Q4)

**ISSN:** 1178-2005

**Capítulos de reproducción del contenido:** 3.2.3, 4.3, 5.3.

**Contribución del doctorando:** Concepción y diseño, análisis de datos e interpretación de los resultados y redacción, revisión y aprobación del manuscrito. Trámites editoriales para su publicación.

**Permiso para su reproducción:** Revista Open Access. Se adjunta enlace del artículo en la revista: [https://www.dovepress.com/where-do-chronic-obstructive-pulmonary-disease-patients-die-8-year-tre-peer-reviewed-fulltext-article-COPD#:~:text=For%20analysis%20purposes%2C%20deaths%20in,died%20elsewhere%20\(Table%201\).](https://www.dovepress.com/where-do-chronic-obstructive-pulmonary-disease-patients-die-8-year-tre-peer-reviewed-fulltext-article-COPD#:~:text=For%20analysis%20purposes%2C%20deaths%20in,died%20elsewhere%20(Table%201).)







La EPOC genera una gran morbimortalidad e impacto sanitario. La escasez de estudios que analicen la mortalidad, el lugar de fallecimiento y las hospitalizaciones relacionadas con esta enfermedad y su evolución a lo largo del tiempo justifica la elaboración de esta tesis doctoral que puede ser de utilidad para hacer estimaciones futuras y reorientar estrategias asistenciales y preventivas. Se realizó un análisis de una serie de bases de datos corporativas con información sobre estos eventos a lo largo de varias décadas en Galicia, incluyendo casos en los que esta enfermedad se consideró la causa fundamental (POR EPOC) o secundaria (CON EPOC), y los resultados permiten un mejor dimensionamiento de las cargas de la enfermedad y las patologías asociadas y cambios en las tendencias relacionados con el sexo y la edad