

Cambios de tendencia en la prevalencia de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica en España en 1997, 2007 y 2017

Elena García Castillo

Programa de Doctorado en Medicina y Cirugía
Universidad Autónoma de Madrid
Departamento de Medicina/Facultad de Medicina

Madrid, 2023

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina

TESIS DOCTORAL presentada por D^a. Elena García Castillo para optar al grado de Doctor en Medicina por la Universidad Autónoma de Madrid.

DIRECTORES: Julio Ancochea Bermúdez y Joan B. Soriano

Madrid, 2023

a Julia, Claudia, Jorge y Pablo

a mis padres

AGRADECIMIENTOS

A Julio Ancochea, quien ha hecho posible este trabajo. Gracias por haber creído siempre en mí, por ayudarme a conseguirlo y por tu estímulo constante.

A Joan Soriano, por haberme introducido y guiado en el mundo de la investigación, por su gran ayuda y consejos.

A Adrián por todo su apoyo con la estadística y por todos los ánimos. Sin ti acabar esta tesis hubiera sido muchísimo más difícil.

A Patricia, a Ana, a Lourdes y a Javier Santamarina. Por toda vuestra ayuda y colaboración con el trabajo del EPISCAN II, siempre con una sonrisa.

A Enrique, por enseñarme el arte de la neumología y por ser el mejor compañero de trabajo.

A Pedro y a Olga por estar en los momentos más difíciles y a todos mis compañeros de trabajo con los que aprendo cada día.

A mis padres que han sido siempre el ejemplo a seguir y mi guía. Gracias por vuestra infinita paciencia y por todo el amor.

A Pancho y Maribel por regalarme tiempo para poder hacer esta tesis.

A Julia, Jorge y Claudia que me hacen sonreír todos los días.

A Pablo, mi apoyo constante.

INDICE

AGRADECIMIENTOS	4
INDICE	5
RESUMEN	8
INTRODUCCIÓN	8
MÉTODOS	9
RESULTADOS	10
CONCLUSIONES	11
SUMMARY	12
INTRODUCTION	12
METHODS	13
RESULTS	14
CONCLUSIONS	15
ABREVIATURAS	16
ÍNDICE DE TABLAS	18
ÍNDICE DE FIGURAS	19
INTRODUCCION	21
1.1 DEFINICIÓN DE LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (EPOC)	21
1.2 CLASIFICACIÓN DE LA EPOC	24
1.3 DIAGNÓSTICO DE EPOC	27
1.3.1 FACTORES DE RIESGO	27
1.3.2 SINTOMATOLOGÍA RESPIRATORIA	29

1.3.3 OBSTRUCCIÓN BRONQUIAL INFERIOR NO REVERSIBLE	30
1.4 EPIDEMIOLOGÍA DE LA EPOC	31
1.4.1 GENERALIDADES	31
1.4.2 PREVALENCIA DE LA EPOC A NIVEL MUNDIAL	34
1.4.3 PREVALENCIA DE LA EPOC EN ESPAÑA.	36
1.4.3.1 Estudio IBERPOC	36
1.4.3.2 Estudio EPISCAN	38
1.4.3.3 Estudio EPISCAN II	40
1.5 INFRADIAGNÓSTICO DE LA EPOC EN ESPAÑA	40
1.6 EL TABACO COMO FACTOR DE RIESGO	41
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	45
2.1. HIPÓTESIS	45
2.2. OBJETIVOS	46
MÉTODOS	47
3.1 ESTUDIO IBERPOC	47
3.1.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	47
3.1.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	47
3.1.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	47
3.1.4. MÉTODOS DE SELECCIÓN DE LOS PARTICIPANTES	48
3.1.5. VARIABLES DE ESTUDIO	49
3.2 ESTUDIO EPISCAN	50
3.2.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	50
3.2.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	50
3.2.3 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	50
3.2.4 MÉTODOS DE SELECCIÓN DE LOS PARTICIPANTES	50
3.2.5 VARIABLES DE ESTUDIO	52
3.3 ESTUDIO EPISCAN II	53
3.3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	53
3.3.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	54
3.3.3 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	54
3.3.4 MÉTODOS DE SELECCIÓN DE LOS PARTICIPANTES	55
3.3.5 VARIABLES DE ESTUDIO	55
3.4 COMPARACIÓN IBERPOC-EPISCAN-EPISCAN II	59
3.4.1 POBLACIÓN DE ESTUDIO	59
3.4.2 DEFINICIÓN DE EPOC	59
3.4.3 VARIABLES EVALUADAS	60
3.4.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	60
3.4.5 ASPECTOS ÉTICOS	61
4. RESULTADOS	62

4.1 PREVALENCIA DE EPOC	63
4.2 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DE LOS PARTICIPANTES	66
4.3 FACTORES ASOCIADOS CON EL DIAGNÓSTICO DE EPOC	69
4.4 INFRADIAGNÓSTICO	71
4.5. DIFERENCIAS GEOGRÁFICAS	72
5. DISCUSION	78
5.1 PREVALENCIA DE LA ENFERMEDAD	78
5.1.1 DEFINICIÓN ESPIROMÉTRICA DE LA ENFERMEDAD	78
5.1.2 TENDENCIAS EN LA PREVALENCIA DE LA ENFERMEDAD	81
5.1.3 PREVALENCIA SEGÚN COCIENTE FIJO FEV ₁ /FVC VS LIN	83
5.1.4. DISTRIBUCIÓN DE LA GRAVEDAD	84
5.1.5 DIFERENCIA DE PREVALENCIA POR GÉNERO	85
5.2 FACTORES DE RIESGO DE EPOC	87
5.2.1 TABAQUISMO	87
5.2.2 EDAD	87
5.2.3 ÍNDICE DE MASA CORPORAL	88
5.3. INFRADIAGNÓSTICO DE LA EPOC	89
5.4 DIFERENCIAS DE PREVALENCIA SEGÚN EL ÁREA GEOGRÁFICA	92
5.5 LIMITACIONES	94
5.6 FORTALEZAS	95
5.7 TENDENCIAS FUTURAS DE LA EPIDEMIOLOGÍA DE LA EPOC	96
5.8 IMPORTANCIA DE LOS ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS	98
6. CONCLUSIONES	100
7. BIBLIOGRAFIA	101
<u>ACTIVIDADES RELACIONADAS CON EL TRABAJO DE LA TESIS</u>	111
PRESENTACIÓN A CONGRESOS	111
PUBLICACIONES	112

RESUMEN

Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) supone un relevante problema sanitario con un importante impacto en la morbimortalidad y en el gasto sanitario. Es por ello, que resulta de especial interés determinar periódicamente la prevalencia de la enfermedad. Hasta el momento han sido numerosos los trabajos publicados al respecto, aunque con grandes diferencias en las metodologías empleadas, en los criterios diagnósticos establecidos y en el marco geográfico, siendo difícil establecer comparaciones entre los diferentes estudios.

Sin embargo, en España, la prevalencia de la enfermedad ha sido evaluada mediante tres grandes estudios epidemiológicos de base poblacional, IBERPOC, EPISCAN y EPISCAN II realizados en 1997, 2007 y 2017, respectivamente. Estos trabajos realizados con una similar metodología, en el ámbito nacional, pueden permitir no sólo conocer la prevalencia de la enfermedad sino también la tendencia de ésta en España, permitiendo evaluar si las estrategias de prevención vigentes en el medio asistencial son las correctas y si existen oportunidades de mejora.

Por tanto, el objetivo de nuestro estudio ha sido determinar los cambios de tendencia en la prevalencia de EPOC en España en los últimos veinte años, las diferencias geográficas, los principales factores de riesgo asociados a la misma, y los cambios en el porcentaje de infradiagnóstico de la enfermedad.

Métodos

Se seleccionaron los participantes de los tres estudios realizados en 1997, 2007 y 2017 realizándose un análisis descriptivo comparativo entre las principales características sociodemográficas y variables clínicas de los tres trabajos. Para ello se incluyeron únicamente aquellos participantes con edades comprendidas entre los 40 y los 69 años, rango de edad con el que se diseñó el estudio IBERPOC.

La prevalencia de EPOC se definió mediante el criterio espirométrico posbroncodilatador FEV_1/FVC (volumen espiratorio forzado en el primer segundo/capacidad vital forzada) < 0.70 , acorde a los criterios establecidos por GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases). También se evaluó la prevalencia de la enfermedad mediante el límite inferior de la normalidad (LIN). Asimismo, se analizó la tendencia en la prevalencia de la enfermedad en las cinco comunidades autónomas que participaron en los tres estudios.

Los posibles factores de riesgo asociados a la enfermedad se evaluaron mediante un análisis de regresión logística cruda y multivariable.

Por último, el cálculo del infradiagnóstico de la enfermedad se realizó en función del diagnóstico previo referido por el paciente y el diagnóstico espirométrico de EPOC establecido por el cociente fijo posbroncodilatador obtenido en el estudio.

Resultados

La prevalencia de EPOC en España en la población de entre 40-69 años disminuyó de un 21,6% (IC95%: 20,7-23,2) en 1997 a un 8,8% (IC95%: 8,2-9,5) en 2017, lo que supone un 59,2% de descenso ($p < 0,001$). Sin embargo, entre 2007 y 2017 los cambios no fueron significativos. En 2007, la prevalencia fue de 7,7% (IC95%: 6,8-8,7) con un aumento del sólo el 1,1% en 2017 ($p = 0,073$).

Aunque la prevalencia en términos generales ha disminuido en los últimos veinte años, al analizar esta tendencia por género, se ha encontrado que en las mujeres se ha producido un incremento significativo en la última década ($p < 0,05$). Asimismo, el análisis por comunidades autónomas dentro del territorio nacional ha mostrado diferencias considerables en las tasas de prevalencia de la enfermedad.

Respecto a los factores de riesgo, el tabaquismo sigue posicionándose como uno de los más relevantes. El porcentaje de fumadores activos sigue siendo importante en las últimas décadas (25,4% en 1997, 29,1% en 2007 y 23,4% en 2017; $p < 0,001$).

Por último, desafortunadamente el infradiagnóstico de EPOC sigue siendo muy elevado, habiendo aumentado desde un 77,6% en 1997 a un 78,4% en 2007 y hasta un 78,2% en 2017 ($p = 0,95$). Este infradiagnóstico es más elevado en los participantes más jóvenes (40-49 y 50-59 años) y también ha sido superior en las mujeres a los hombres en los tres estudios ($p < 0,05$).

Conclusiones

La prevalencia de EPOC en España en los sujetos entre 40 y 69 años ha experimentado un importante descenso del 59,2% en las dos últimas décadas aunque sin grandes variaciones en los últimos diez años. Se ha producido un cambio en la tendencia de la enfermedad con un incremento en la prevalencia de ésta en las mujeres. El tabaquismo sigue siendo uno de los factores de riesgo más asociados a esta patología respiratoria, siendo todavía importante el porcentaje de fumadores activos en España. Las ciudades de Madrid y Barcelona presentan las cifras más elevadas de prevalencia de EPOC de las cinco comunidades estudiadas.

Finalmente, nuestro estudio pone de manifiesto el importante infradiagnóstico asociado a la enfermedad, especialmente preocupante en las franjas más jóvenes de edad y en las mujeres. Es por ello que se deben hacer mayores esfuerzos por mejorar el diagnóstico, fomentar el conocimiento de la enfermedad e implementar mayores medidas de prevención y control de esta patología.

SUMMARY

Introduction

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the main contributors to the global disease burden, representing a significant health problem due to its high mortality and morbidity worldwide. Because of the significant impact on morbidity, mortality, and related healthcare spending, it is essential to determine the prevalence of COPD and its risk factors periodically. A number of epidemiological studies on the distribution of COPD are available, albeit with major differences in the methodologies used, the diagnostic criteria, and the geographical setting among others, being difficult to establish comparisons between studies.

In Spain, the prevalence of COPD has been evaluated through three nation-wide epidemiological studies in the last twenty years: IBERPOC, EPISCAN and EPISCAN II conducted in 1997, 2007 and 2017, respectively. In the current study, we use patient-level data from these three cross-sectional studies to determine changes in COPD prevalence, underdiagnosis and risk factors associated in the general Spanish population from 1997 to 2017.

Methods

We applied a repeated cross-sectional study design to compare the COPD prevalence from IBERPOC conducted in 1997, EPISCAN in 2007 and EPISCAN II in 2017.

A descriptive and comparative analysis of sociodemographic and clinical variables between the three studies was performed. EPISCAN and EPISCAN II samples were recalculated including all subjects and defining the same age group (40–69 yrs) as the IBERPOC study.

COPD was defined as a postbronchodilator FEV₁/FVC (forced expiratory volume in 1 second/forced vital capacity) ratio <0.70, according to GOLD criteria; We also described COPD prevalence by the ratio FEV₁/FVC of less than the lower limit of normal (LLN; FEV₁/FVC<LLN).

The trend in the prevalence of the disease in the five autonomous communities that participated in the three studies was also analyzed.

Odds ratios of COPD diagnosis in crude and multivariable analysis by logistic regression were estimated in the participants of the five areas of Spain that were assessed in all three studies.

Underdiagnosis of the disease was calculated based on the previous diagnosis reported by the patient and the spirometric diagnosis of COPD established by the fixed post-bronchodilator ratio obtained in the study.

Results

COPD prevalence in the population between 40 and 69 years decreased from 21.6% (95%CI: 20.7–23.2) in 1997 to 8.8% (95%CI: 8.2%–9.5%) in 2017, a 59.2% decline ($p<0.001$). In 2007, the prevalence was 7.7% (95%CI: 6.8%–8.7%) with an upward trend of 1.1 percentage points in 2017 ($p=0.073$). Overall COPD prevalence decreased in men and women, although a significant increase was observed in the last decade in females ($p<0.05$).

Current smokers significantly increased in the last decades (25.4% in 1997, 29.1% in 2007 and 23.4% in 2017; ($p<0.001$).

Regrettably, COPD underdiagnosis was constantly high, 77.6% in 1997, 78.4% in 2007, and 78.2% in 2017 ($=0.95$), higher in younger ages (40-49 yrs and 50–59 yrs) and also higher in women than in men in all three studies ($p<0.05$).

Conclusions

We report a significant reduction of 59.2% in the prevalence of COPD in Spain from 1997 to 2017 in subjects aged 40–69 years. Our study highlights the significant underdiagnosis of COPD, particularly sustained in women and younger populations. There has been a change in the trend of the disease with an increase in COPD prevalence in women.

Smoking habit is still one of the most important risk factors associated with this respiratory pathology with a percentage of active smokers in Spain significant. Madrid and Barcelona are the cities with highest figures for the prevalence of COPD of the five communities studied.

Finally, our study reveals the significant underdiagnosis associated with the disease, which is especially worrying in the younger age groups and in women. Greater efforts must be made to improve diagnosis, promote knowledge of the disease and implement greater prevention and control measures for this pathology.

ABREVIATURAS

ACO: Asthma-COPD overlap

ATS: American Thoracic Society

BOLD: Burden of Obstructive Lung Disease

CAT: COPD Assessment Test

CECA: Comisión europea del acero y el carbón

DE: Desviación estándar

DLCO: Capacidad de difusión del monóxido de carbono

ENS: Encuesta nacional de salud

EPISCAN: Epidemiologic study of COPD in Spain

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

EQ-5D: EuroQoL Five-Dimension Questionnaire

ERS: European Respiratory Society

ESTUDES: Encuesta sobre uso de drogas en Enseñanzas Secundarias en España

FEV₁: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo

FEV₆: Volumen espiratorio forzado en seis segundos

FVC: Capacidad vital forzada

GBD: Global Burden of Disease

GesEPOC: Guía Española de la EPOC

GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases

HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale

IC: Intervalo de confianza

IMC: Índice de masa corporal

L: Litros

LCADL: London Chest Activity of Daily Living

LIN: Límite inferior de la normalidad

LCFA: Limitación crónica al flujo aéreo

ML: Mililitros

μ: Microgramos

mMRC: Medical Research Council

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: Odds ratio

PLATINO: The Latin American Project for the Investigation of Obstructive Lung Disease

TC: Tomografía computarizada

SGRQ: St George's Respiratory Questionnaire

WHO: World Health Organization

YPAS: Yale Physical Activity Survey

ÍNDICE DE TABLAS

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

Tabla 2: Nueva clasificación de la EPOC basada en los etiotipos.

Tabla 3: Estimación de las causas mundiales de muerte debidas al tabaco según un escenario basal hasta 2030.

Tabla 4: Comparación de los estudios realizados en 1997, 2007 y 2017.

Tabla 5: Características sociodemográficas y clínicas de los participantes de los estudios de 1997, 2007 y 2017, incluyendo los participantes por rangos de edad.

Tabla 6: Tabaquismo según género en los tres estudios de 1997, 2007 y 2017.

Tabla 7: Factores de riesgo para EPOC: odds ratio (OR) e intervalo de confianza (IC) del 95%.

Tabla 8: Cambio en la prevalencia de EPOC total y por género en las 5 áreas participantes entre los 40 y 69 años entre 1997 y 2017.

Tabla 9: Cambios en el hábito tabáquico en 1997, 2007 y 2017 por Comunidades Autónomas.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Hitos históricos más importantes en la definición y caracterización de la EPOC.

Figura 2: Primeros fenotipos descritos en la EPOC.

Figura 3: Propuesta de clasificación de EPOC en función de los factores de riesgo.

Figura 4: Factores de riesgo para el desarrollo, progresión y morbilidad de la EPOC.

Figura 5: Contribución de los diferentes estudios de prevalencia de EPOC publicados.

Figura 6: Prevalencia de enfermedades respiratorias crónicas por países en 1990 y 2017.

Figura 7: Prevalencia de tabaquismo en España por género.

Figura 8: Inicio del hábito tabáquico en España.

Figura 9: Diseño del estudio EPISCAN.

Figura 10: Centros participantes en el estudio EPISCAN II.

Figura 11: Esquema del estudio EPISCAN II.

Figura 12: Diagrama de flujo de los participantes incluidos en los tres estudios con las diferencias encontradas por género.

Figura 13: Cambios en la prevalencia y severidad de la EPOC desde 1997 a 2017.

Figura 14: Cambios en la prevalencia de la EPOC según GOLD y LIN en función de género y edad de los participantes en los estudios de 1997, 2007 y 2017.

Figura 15: Infradiagnóstico de la EPOC en función de género y edad de los participantes en los estudios de 1997, 2007 y 2017.

Figura 16: Mapa de España con la distribución geográfica de las ciudades que participaron en los tres estudios.

Figura 17: Reclutamiento de participantes según las comunidades autónomas que participaron en los tres estudios.

Figura 18: Hábito tabáquico en las diferentes comunidades autónomas en los tres estudios.

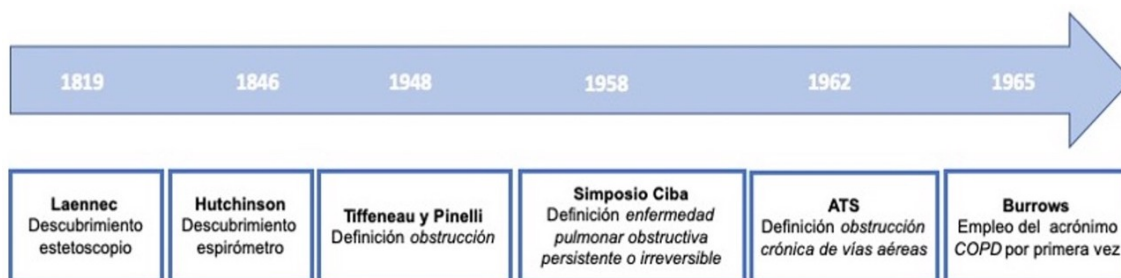
Figura 19: Pirámides de población de España (años 2020, 2050 y 2070).

Figura 20: Prevalencia del consumo de cigarrillos electrónicos alguna vez en la vida entre los estudiantes de Enseñanzas Secundarias de 14-18 años, según sexo (%). España, 2014-2021.

INTRODUCCION

1.1 Definición de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

EPOC (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica), es uno de los acrónimos más empleados en el ámbito de la medicina. En sus orígenes, este término hacía referencia a procesos respiratorios caracterizados por expectoración o dificultad respiratoria crónica, de tal manera que incluía entidades tan diferentes como la bronquitis, el enfisema, el asma poco reversible o la hipersecreción de moco, generando una gran confusión entre los médicos. Su significado tal y como lo entendemos en la actualidad es el reflejo del gran avance experimentado por la medicina en las últimas décadas (**Figura 1**).



ATS: American Thoracic Society; **COPD:** Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Figura 1: Hitos históricos más importantes en la definición y caracterización de la EPOC.

Fuente: Elaboración propia por parte de la doctoranda

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 posteriormente adoptadas y

modificadas por los diferentes países¹, presentado numerosas similitudes al caracterizar la enfermedad pero sin llegar a coincidir plenamente en una descripción común.

En el 2001, auspiciado por el *National Heart Lung and Blood Institute* de Estados Unidos y la Organización Mundial de la Salud (OMS) surgió el documento de la *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases* (GOLD), con el fin de concienciar a la población de la importancia de la EPOC y reducir su morbimortalidad. Este documento se basa en opiniones de expertos generadas tras revisiones sistemáticas exhaustivas de la literatura con actualizaciones periódicas que se han ido publicando a lo largo de los años. En esta guía, la definición hace énfasis en la irreversibilidad de la obstrucción al flujo aéreo describiéndola como progresiva y tratable. También recalca que la etiología de la enfermedad se debe a la inhalación de partículas o gases nocivos, siendo la principal causa el tabaco, aunque en algunos países, la combustión de biomasa (madera, estiércol, piñas de maíz, etcétera), puede originar también la enfermedad². Recientemente, se ha publicado la nueva actualización de la guía GOLD 2023 con un aspecto muy novedoso en la definición al eliminar de ésta a los agentes de exposición asociados a la enfermedad e incluir una clasificación de la enfermedad en función de los distintos factores de riesgo³.

En el año 2012 se publica la primera versión de la Guía Española de la EPOC (GesEPOC)⁴, promovida por diferentes sociedades científicas, la cual fue actualizada en el 2017. La EPOC es definida como una enfermedad respiratoria caracterizada por síntomas persistentes y por una limitación crónica al flujo aéreo, causada principalmente por el tabaco⁵. Esta limitación al flujo aéreo se suele manifestar en forma de disnea progresiva y se asocia a otros síntomas respiratorios como la tos crónica. Asimismo, la enfermedad se caracteriza también por la presencia de agudizaciones y por la frecuente presencia de comorbilidades que pueden contribuir a la gravedad en algunos pacientes.

Por último, el concepto definido por la ATS/ERS es muy similar al de las guías GesEPOC y al documento GOLD. Uno de los aspectos más importantes que se incluyen en esta definición es la adición del componente sistémico de la enfermedad¹. La EPOC se acompaña de consecuencias sistémicas significativas, es decir, que los fenómenos inflamatorios que se producen no solo

afectan al árbol bronquial y al parénquima pulmonar, sino que también conllevan una afectación sistémica asociada a la enfermedad.

En resumen, entre las distintas guías internacionales existen más similitudes que diferencias respecto a la caracterización de la enfermedad (**Tabla 1**). Sin embargo, llama la atención que no se haya llegado a una definición universal de la misma. Los puntos comunes de estos documentos de consenso internacional se centran en destacar que la obstrucción es escasamente reversible y progresiva, aunque tratable, y que puede ocasionar síntomas no solo respiratorios sino también a nivel sistémico. En cuanto a la etiología, todas las guías, menos GOLD, incluyen las posibles causas dentro de la definición, haciendo énfasis en el humo de los cigarrillos de tabaco.

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

AÑO	FUENTE	DEFINICION
2017	GesEPOC ⁴	Enfermedad respiratoria caracterizada por síntomas persistentes y limitación crónica al flujo aéreo, causada principalmente por el tabaco.
2023	GOLD ³	Enfermedad heterogénea caracterizada por síntomas respiratorios crónicos (disnea, tos y expectoración) debido a anomalías de la vía aérea (bronquitis, bronquiolitis) y/o alveolos (enfisema) que causa una persistente, y a menudo, limitación crónica del flujo aéreo.
2004	ATS/ERS ¹	Proceso patológico que se puede prevenir y tratar, y se caracteriza por una obstrucción del flujo aéreo que no es completamente reversible. La limitación del flujo aéreo es, por lo general, progresiva y se asocia con una respuesta inflamatoria pulmonar anormal a partículas o a gases nocivos, principalmente causada por el tabaquismo. Aunque la EPOC afecta a los pulmones, también produce consecuencias sistémicas importantes.

GesEPOC: Guía española de la EPOC; **GOLD:** Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; **ATS:** American Thoracic Society; **ERS:** European Respiratory Society.

Fuente: Elaboración propia por parte de la doctoranda

1.2 Clasificación de la EPOC

El abordaje de la EPOC se ha modificado en las últimas décadas gracias a los avances realizados en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad. Con el fin de conseguir una estrategia de medicina de precisión, se han intentado definir diferentes fenotipos para clasificar a los pacientes⁵.

El fenotipo clínico engloba a aquellos atributos de la enfermedad que solos o combinados permiten clasificar a los individuos con EPOC en relación a parámetros que tienen significado clínico (síntomas, agudizaciones, respuesta al tratamiento, velocidad de progresión de la enfermedad o muerte). Se asocian con factores pronósticos y sobre todo con una distinta respuesta a los tratamientos disponibles⁶.

Las primeras alusiones a los fenotipos se remontan a 1955 con las definiciones de los clásicos *'blue bloater'* (bronquítico cianótico abotargado) y *'pink puffer'* (enfisema sonrosado soplador) (**Figura 2**)⁷.

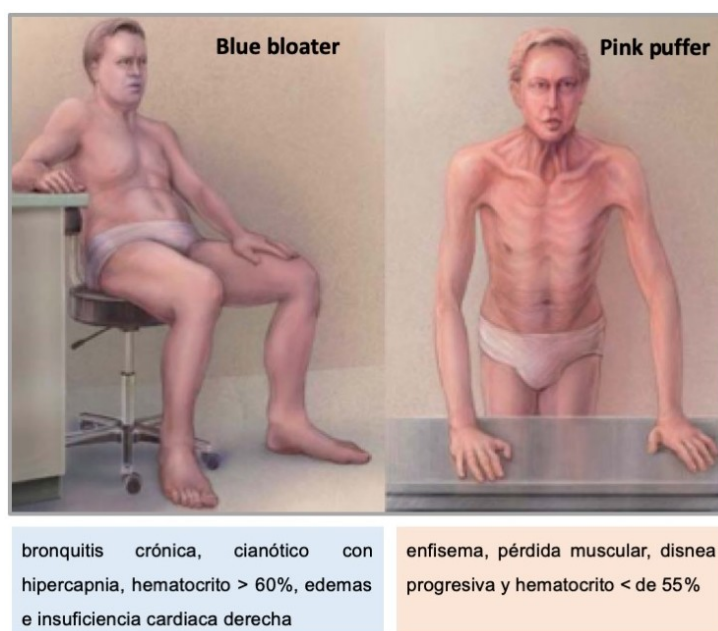


Figura 2: Primeros fenotipos descritos en la EPOC.
Fuente: Adaptado de Dobnhoest AC⁷

Desde entonces hasta la actualidad, han sido distintos los fenotipos que se han adoptado en la práctica clínica. Uno de ellos, ha sido el denominado fenotipo mixto ACO (*asthma-COPD overlap*), aplicado a pacientes con EPOC con criterios diagnósticos de asma, o que presentaban rasgos considerados asmáticos, como una prueba broncodilatadora muy positiva y/o una eosinofilia en sangre periférica superior a las 300 células/ μl ⁴. Actualmente, la denominación ACO se reserva para el diagnóstico de asma como comorbilidad en la EPOC⁸. Asimismo, en las anteriores guías españolas de práctica clínica se incluían también los fenotipos no agudizador, agudizador bronquítico crónico y agudizador enfisematoso⁵. En la actualidad, estos fenotipos se han eliminado y se han incluido estas características clínicas como rasgos tratables, debido a que el tratamiento farmacológico inhalado es muy similar en ambos tipos de pacientes pero con expresión de biomarcadores propios que permiten adoptar tratamientos no farmacológicos específicos. La última actualización GesEPOC⁸ reconoce en los pacientes de alto riesgo tres fenotipos: el agudizador no eosinofílico, el agudizador eosinofílico y el no agudizador, como elementos claves para orientar el abordaje farmacológico.

Recientemente, la actualización de la guía GOLD³, ha propuesto una nueva clasificación de la enfermedad basada en los diferentes “etiotipos” de esta patología. Este concepto trata de recalcar no sólo la importancia del tabaco en el desarrollo de la enfermedad, sino el cada vez más conocido papel de otros agentes y procesos que pueden contribuir igualmente a la presentación clínica y al desarrollo final de la enfermedad ([Tabla 2](#)).

Tabla 2: Nueva clasificación de la EPOC basada en los *etiотipos*

CLASIFICACION	DESCRIPCION
EPOC determinado genéticamente (EPOC-G)	Déficit de Alfa 1 Antitripsina Otras variantes genéticas
EPOC debido a un anómalo desarrollo pulmonar (EPOC-D)	Nacimiento prematuro y bajo peso al nacer
EPOC medio ambiental:	
- EPOC debido a tabaco convencional (cigarrillos) (EPOC-C)	- Exposición al humo de tabaco, incluyendo intraútero y tabaquismo pasivo - Vapeadores y cigarrillos electrónicos - Cannabis
- EPOC debido a biomasa y polución (EPOC-P)	- Exposición en hogares, medio ambiente y ocupacional
EPOC debido a infecciones (EPOC-I)	Tuberculosis, infecciones en la infancia
EPOC y asma (EPOC-A)	Asma infantil
EPOC de causa desconocida (EPOC-U)	

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Fuente: Adaptada de GOLD 2023³

Esta adaptación nueva en la clasificación GOLD 2023, se basa asimismo, en la comisión Lancet para la eliminación de la EPOC, la cual aboga igualmente por la importancia de identificar todos aquellos factores que no son tabaco, con el fin de mejorar el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad⁹ (**Figura 3**).

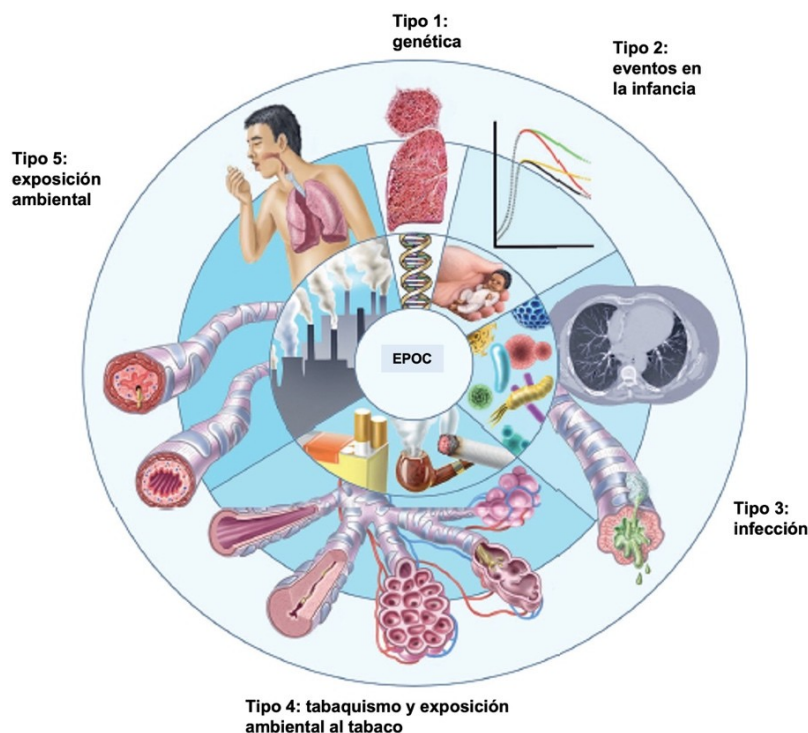


Figura 3: Propuesta de clasificación de EPOC en función de los factores de riesgo.

Fuente: Adaptado de Stolz⁹

1.3 Diagnóstico de EPOC

Teniendo en cuenta los elementos claves de la actual definición de EPOC en las diferentes normativas, parece razonable pensar que para establecer un diagnóstico de EPOC se precisen al menos tres criterios: la exposición crónica a una o varias sustancias inhaladas, la sintomatología respiratoria y la obstrucción bronquial no reversible.

1.3.1 Factores de Riesgo

La sospecha clínica de EPOC debe plantearse ante un adulto mayor de 35 años con síntomas respiratorios (tos, expectoración y disnea), con exposición a factores de riesgo para la enfermedad como es el consumo de tabaco de más de 10 paquetes-año, o una exposición crónica a tóxicos inhalados u otros factores de riesgo.

Los estudios publicados en las últimas décadas, han puesto de manifiesto que la definición tradicional de Fletcher y Peto¹⁰ de la EPOC como una enfermedad causada por el tabaquismo asociada a una pérdida acelerada de la función pulmonar, no es del todo correcta. Es sabido que no todos los fumadores desarrollan EPOC y que no todos los pacientes con EPOC son fumadores o presentan una caída acelerada de la función pulmonar con la edad. Como se ha comentado anteriormente, cada vez existen más estudios que ponen de manifiesto la relevancia de la predisposición genética, las exposiciones prenatales, la prematuridad, el bajo peso al nacer, las infecciones respiratorias tempranas o recurrentes, y la exposición a la contaminación del aire y al humo del combustible de biomasa, como factores que interactúan e influyen en la patogenia y progresión de la EPOC^{11,12,13} Estos factores representan una gran proporción de los casos de EPOC en todo el mundo. Es por ello que se debe prestar especial atención en pacientes no fumadores con sintomatología respiratoria a estos posibles factores de riesgo.

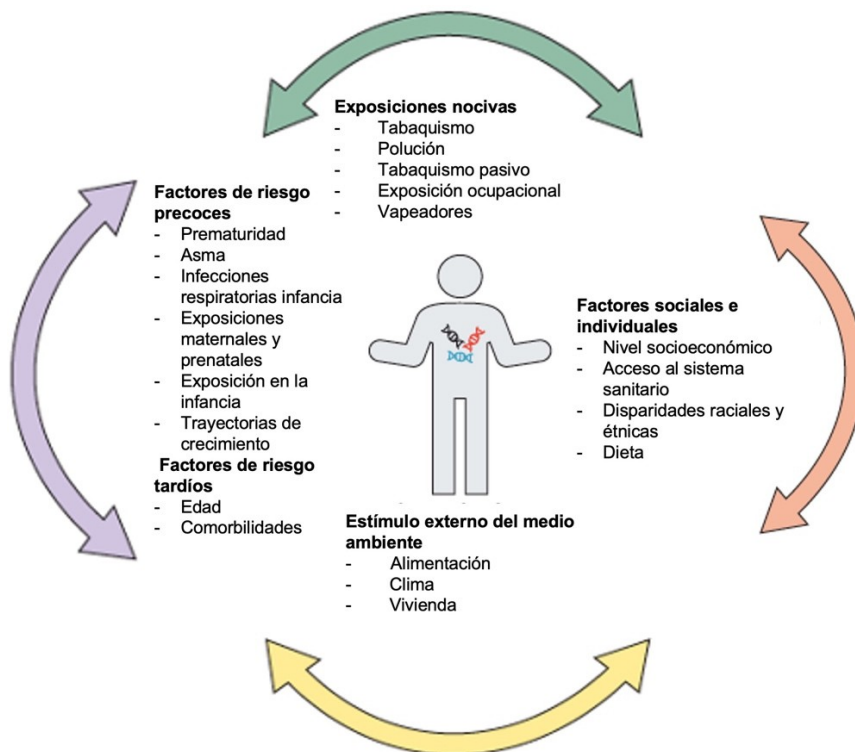


Figura 4: Factores de riesgo para el desarrollo, progresión y morbilidad de la EPOC
Fuente: Adaptado de Christenson SA¹³.

1.3.2 Sintomatología respiratoria

Las manifestaciones clínicas de la EPOC son inespecíficas y comunes a otras enfermedades respiratorias, pudiendo incluso, en fases tempranas, cursar de forma asintomática. Además, la progresión y la intensidad de los síntomas varían mucho de unos sujetos a otros.

Los síntomas principales de la EPOC son la disnea, la tos y la expectoración. La disnea es el síntoma principal de la enfermedad aunque suele ser el más tardío y está muy asociado al componente enfisematoso. Con frecuencia suele ser el primer motivo de consulta y tiene una gran repercusión en la calidad de vida. Inicialmente sólo aparece con el ejercicio, para progresivamente en fases avanzadas de la enfermedad limitar las actividades de la vida diaria. El origen de la disnea es multifactorial y es percibido de manera desigual por pacientes con un mismo grado de obstrucción al flujo aéreo.

La tos, suele ser el primer síntoma en aparecer. Al inicio es episódica pero pasa a ser diaria, de predominio matutino y con frecuencia productiva. Puede no estar relacionada con el grado de obstrucción ni con la gravedad de la enfermedad. La expectoración que puede acompañar a la tos se produce como consecuencia de una hipersecreción mucosa, que habitualmente es mucoide. Es más abundante por la mañana y en cantidad menor de 60 ml al día.

Además de estos tres síntomas principales, en la EPOC pueden aparecer otros síntomas más inespecíficos como sibilancias y opresión torácica.

Los efectos sistémicos de la EPOC hacen referencia a aquellas manifestaciones de la enfermedad que afectan a otros órganos. Los más importantes son la pérdida de peso, la disfunción muscular, la osteoporosis, la depresión y la inflamación sistémica. Los factores implicados en la aparición de estos efectos sistémicos son la inflamación, el estrés oxidativo, las alteraciones en el estado nutricional, el desentrenamiento, la edad avanzada, la hipoxia, la hipercapnia, las alteraciones electrolíticas y el uso de fármacos como los esteroides.

1.3.3 Obstrucción bronquial inferior no reversible

Para la confirmación del diagnóstico, las actuales guías de la ATS/ERS¹⁴, GOLD³ y GesEPOC⁵, establecen la necesidad de realizar una espirometría forzada con prueba broncodilatadora, en situación clínica de estabilidad del paciente, para identificar una limitación crónica al flujo aéreo. El diagnóstico se establecerá al demostrar tras una prueba broncodilatadora, un cociente entre el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) y la capacidad vital forzada (FVC) inferior a 0,7. Posteriormente, el FEV₁, expresado como porcentaje del predicho según la edad, el sexo y la talla, representará la gravedad de la enfermedad. De esta manera EPOC leve se define como un cociente FEV₁/FVC posbroncodilatador <70% y un FEV₁ >80% del predicho y EPOC moderada, grave y muy grave se define con valores de FEV₁ del 50-80%, del 30-50% y <30%, respectivamente.

En las últimas décadas, la *American Thoracic Society* (ATS) y la *European Respiratory Society* (ERS) han propuesto un nuevo criterio espirométrico basado en el uso del límite inferior de normalidad (LIN) que corresponde al percentil 5 de la relación FEV₁/FVC de una población sana de referencia¹⁵. El uso del cociente FEV₁/FVC <0,70 como criterio diagnóstico de EPOC tiene la ventaja de su sencillez y de no precisar tablas de referencia para su interpretación. Sin embargo, se conoce que el normal envejecimiento del sistema respiratorio provoca una reducción en este parámetro. Por ello, debemos tener en cuenta que el cociente fijo posbroncodilatador puede infraestimar la obstrucción en sujetos jóvenes y sobrediagnosticar a los de edad más avanzada, ya que este cociente desciende fisiológicamente con el envejecimiento^{16,17}. Aunque en los últimos años se está extendiendo el uso del LIN como criterio diagnóstico de la EPOC, la mayoría de los estudios epidemiológicos de prevalencia de la enfermedad se han realizado con el cociente fijo posbroncodilatador¹⁸ (**Figura 5**).

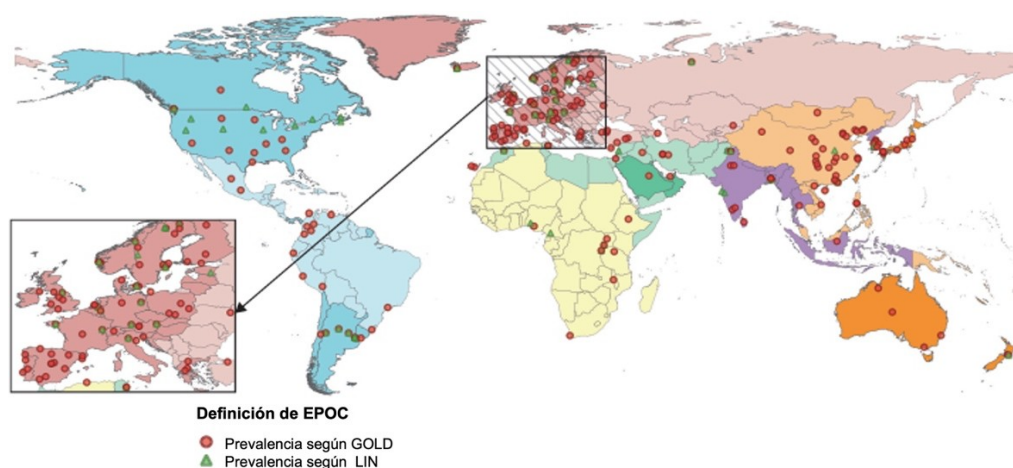


Figura 5: Contribución de los diferentes estudios de prevalencia de EPOC publicados. **GOLD:** Global Initiative for Chronic Obstructive Lung; **LIN:** Límite Inferior de la Normalidad
Fuente: Adaptado de Adeloje *et al*¹⁸.

1.4 Epidemiología de la EPOC

1.4.1 Generalidades

A nivel mundial, la EPOC es un problema de salud de primera magnitud tanto en su aspecto individual como poblacional ya que es causa importante de morbilidad y mortalidad. Es una de las enfermedades respiratorias de mayor prevalencia e impacto socio-económico y además es la única enfermedad crónica cuya morbimortalidad mantiene actualmente un incremento sostenido, estando su prevalencia e incidencia en continuo aumento.

En el 2019, la EPOC causó 3,2 millones de muertes a nivel global siendo posible que esta cifra pueda aumentar hasta los 4,4 millones en el 2040¹⁹. Las estimaciones globales de mortalidad realizadas en los años 90 situaban a la EPOC como la quinta causa de mortalidad, pasando a un tercer puesto en el año 2010²⁰. Las estimaciones de la OMS sitúan a la EPOC en el 2030 como causa del 7,8% de todas las muertes a nivel mundial, representando el 27% de los fallecimientos relacionados con el tabaco, superada únicamente por las asociadas al cáncer de pulmón (33%) y las provocadas por enfermedades

cardiovasculares (29%), convirtiéndose en una de las enfermedades más discapacitantes²¹ (**Tabla 3**).

Tabla 3: Estimación de las causas mundiales de muerte debidas al tabaco, según un escenario basal hasta 2030

CAUSAS DE MUERTE	MILLONES	TOTAL (%)
Todas las causas	6,43	100
Cáncer	2,12	33
- Tráquea, bronquios, cáncer de pulmón	1,18	18
- Boca y orofaringe	0,18	3
- Esófago	0,17	3
- Estómago	0,12	2
- Hígado	0,10	2
- Otros	0,34	5
Enfermedad Cardiovascular	1,86	29
- Enfermedad isquémica	0,93	14
- Enfermedad cerebrovascular	0,52	8
- Otras enfermedades cardiovasculares	0,24	4
Enfermedades Respiratorias	1,87	29
EPOC	1,76	27
Infecciones respiratorias	0,25	3
- Tuberculosis	0,09	1
- Infecciones respiratorias vías bajas	0,15	2
Enfermedades Digestivas	0,20	3
Diabetes Mellitus	0,13	2
Otras	3,13	6

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Fuente: Adaptada de Mathers y Loncar ²¹

En 2017 el número de personas que vivían con enfermedades crónicas respiratorias se estimó en 544,9 millones, siendo aproximadamente el 55% de los casos consecuencia de la EPOC¹⁹ (**Figura 6**).

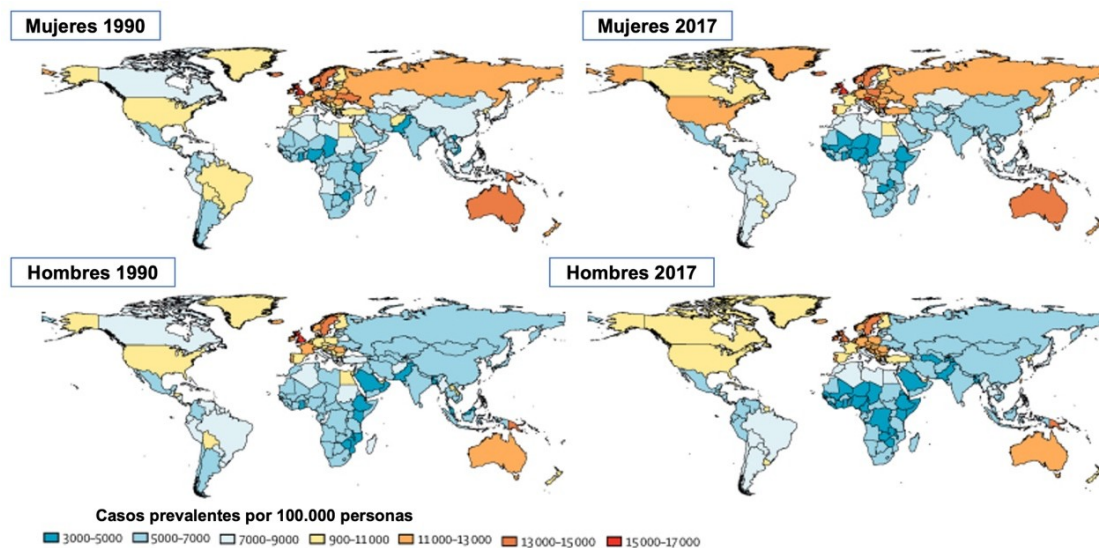


Figura 6: Prevalencia de enfermedades respiratorias crónicas por países en 1990 y 2017.

Fuente: Adaptado de Soriano et al¹⁹

Sin embargo, se espera que la prevalencia de la EPOC siga aumentando, en parte debido a los cambios demográficos producidos por el envejecimiento de la población y al tabaquismo. El uso de sistemas electrónicos de dispositivos de nicotina (vapeadores) ha supuesto otro factor de riesgo de exposición creciente, particularmente entre adolescentes y adultos jóvenes^{19,22}. En la actualidad, se precisan más estudios que determinen el papel de estos nuevos dispositivos en el desarrollo de la EPOC.

A pesar de todo lo comentado, la EPOC no ha sido considerada como una enfermedad prioritaria en los Programas Marco de Sanidad de la Unión Europea hasta febrero de 2007²³. Es a partir de este momento cuando se comienza a dar prioridad a los estudios de investigación biomédica y al conocimiento de la epidemiología de esta enfermedad. No obstante, y aunque en los últimos años se ha incrementado el número de estudios epidemiológicos, estos siguen siendo inferiores a los publicados en otras patologías crónicas como el asma, el cáncer o las enfermedades cardiovasculares.

1.4.2 Prevalencia de la EPOC a nivel mundial

Expertos clínicos en el ámbito de las enfermedades respiratorias y epidemiólogos, han descrito la escasez de estimaciones representativas de la carga global de la EPOC, siendo un desafío el diseño de estos estudios para poder implementar mejores medidas de prevención de la enfermedad.

Hasta el año 2001 sólo se habían realizado 32 estudios de prevalencia de EPOC a nivel mundial²⁴. En este año, la *World Health Organization* (WHO) estimó una prevalencia mundial de EPOC, basada únicamente en un criterio clínico, de 10,1 por 1000 pacientes (12,1 por 1000 hombres y 8,1 por 1000 mujeres)²⁵. En el 2006, Halbert y su grupo de trabajo²⁶, revisaron sistemáticamente en la literatura nuevas evidencias de estudios poblacionales de prevalencia, identificando un total de 62 artículos (de una muestra inicial de 5564 trabajos) desde 1990 hasta 2006. En esta revisión encontraron una gran disparidad de criterios en el diagnóstico. Los artículos previos a 1990 se desestimaron por diferencias significativas con los criterios diagnósticos actuales. Sólo nueve de los 62 estudios incluían broncodilatación y además existía una disparidad de criterios en el diagnóstico entre ellos. De estos 62 trabajos, sólo cinco excluyeron la enfermedad asmática y de los diez estudios que utilizaban el ratio FEV₁/FVC para definir obstrucción, sólo uno realizó la espirometría con broncodilatación. La prevalencia basada en el diagnóstico espirométrico que se encontró fue de 10,1%, concluyendo que la prevalencia es mayor en los estudios objetivos centrados en criterios espirométricos que en los basados en la sintomatología de los sujetos.

Posteriormente, en 2010, otra revisión sistemática llegó a identificar 123 estudios, identificando una prevalencia de 120,9 millones de casos de EPOC en zonas urbanas (prevalencia del 13,2%) y 106,3 millones en zonas rurales (prevalencia del 8,8%)²⁷. En 2019, una nueva revisión publicada analizó 60 estudios, estimando la prevalencia basada en criterios espirométricos en 12,2% (15,7% en hombres y 9,9% en mujeres), con las prevalencias más elevadas alcanzadas en el continente americano y las más bajas en el sureste asiático²⁸.

En las últimas dos décadas, se han desarrollado tres iniciativas muy relevantes para establecer la prevalencia de esta enfermedad: el proyecto

*Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD)*²⁹, la iniciativa *The Latin American Project for the Investigation of Obstructive Lung Disease (PLATINO)*³⁰ y la evaluación de la carga mundial de morbilidad a través del *Global Burden of disease (GBD)*³¹. Estos proyectos han sido pioneros en los esfuerzos por recopilar datos específicos de cada país basados en estudios poblacionales sobre la prevalencia y factores de riesgo de EPOC, con metodologías validadas y reproducibles, proporcionando actualizaciones sobre estimaciones de muertes, prevalencia y ajustes por discapacidad de años de vida.

El proyecto BOLD²⁹ surge en 2002 como iniciativa de GOLD para estimar la prevalencia internacional de EPOC mediante métodos estandarizados y estimar la carga poblacional en términos de impacto en la calidad de vida, limitación de actividades, síntomas respiratorios y el uso de los servicios sanitarios. Para ello se realizaron espirometrías y cuestionarios a sujetos mayores de 40 años. Asimismo, la intención de la iniciativa BOLD ha sido desarrollar un modelo validado para proyectar la carga futura de la enfermedad. Aunque en un inicio este proyecto se llevó a cabo en 12 ciudades a nivel mundial, actualmente sigue reclutando nuevos centros y países. La prevalencia publicada en 2005 fue de 10,1% (11,8% en hombres y 8,5% en mujeres) pero con amplias diferencias geográficas, desde un 11,4% en China a un 26,1% en Austria.

Paralelamente, el proyecto PLATINO³⁰, desarrolló a su vez otro cuestionario y realizó espirometrías con test de broncodilatación sometidas a estrictos métodos de control en personas mayores de 40 años. El estudio se llevó a cabo en cinco países de Latinoamérica (Brasil, Chile, México, Uruguay y Venezuela) con amplias variaciones en las prevalencias, desde un 7,8% en México a un 19,7% en Montevideo y con una mayor prevalencia en los hombres.

Por último, el *Institute for Health Metrics and Evaluation* elabora cada año su informe GBD³¹ que estima la carga sanitaria de diferentes enfermedades, a nivel mundial, nacional y regional. En este informe se incluye la EPOC, y sus diferentes factores de riesgo.

Hasta el momento, los diferentes trabajos publicados han puesto de manifiesto una amplia variabilidad en la prevalencia de la enfermedad con grandes diferencias en las metodologías empleadas según los diferentes criterios diagnósticos establecidos, y probablemente con gran variabilidad en las exposiciones de riesgo de cada región³¹. Además, los criterios diagnósticos han

ido modificándose con el paso de los años, lo que hace difícil interpretar los estudios hechos hace más de 15 años. Otro problema de los estudios epidemiológicos radica en el diagnóstico de la enfermedad. Hay muchos estudios que se han llevado a cabo sin la realización de una espirometría. Esto ocurre sobre todo en países con escasos recursos que no pueden contar con las herramientas necesarias. Los estudios realizados sin espirometría basan su diagnóstico en la presencia de síntomas y signos (criterios de bronquitis crónica), y no pueden ser considerados válidos para el diagnóstico correcto de la EPOC. Este diagnóstico basado en síntomas respiratorios cursa con prevalencias más elevadas, y el diagnóstico basado únicamente en criterios espirométricos con prevalencias intermedias^{32,33}. Los grandes estudios poblacionales de prevalencia en EPOC realizados en los últimos años se han basado en criterios espirométricos^{29,30}.

1.4.3 Prevalencia de la EPOC en España.

1.4.3.1 Estudio IBERPOC

Hasta 1997, en España habían sido pocas las publicaciones realizadas en el ámbito epidemiológico con apenas algunos resultados de prevalencia en zonas geográficas limitadas o en colectivos específicos^{34,35,36}. Los únicos datos sobre la prevalencia de EPOC provenían de estimaciones indirectas a partir de las frecuencias de síntomas respiratorios crónicos en la Encuesta Nacional de Salud (ENS) del año 1987. Sin embargo, la información disponible no estaba suficientemente desagregada y no permitía la distinción entre asma, bronquitis crónica u otros procesos respiratorios. La prevalencia conjunta de EPOC y asma declarados en la ENS estaba alrededor del 6% (el 5% en mujeres y el 7% en varones) para la población adulta de 16 a 64 años y ascendía hasta el 10 y 19% respectivamente con las edades superiores a los 65 años³⁷.

El primer gran estudio epidemiológico poblacional realizado en 1997 en España fue el IBERPOC³⁸, con una metodología que sirvió de modelo a estudios internacionales posteriores^{29,30}. El objetivo de dicho estudio fue conocer la prevalencia de los síntomas respiratorios y la limitación crónica del flujo aéreo (LCFA) en España. El análisis se realizó en poblaciones provenientes de siete

zonas geográficas diferentes con una muestra poblacional extraída de los censos de las áreas referidas con una selección aleatoria de individuos situados en un rango de edad comprendido entre los 40 y 69 años.

Los sujetos participantes en IBERPOC cumplieron el cuestionario de la Comisión Europea del Acero y el Carbón (CECA)³⁹ y realizaron una espirometría. Para definir la enfermedad se usaron las recomendaciones de la ERS de 1995 ($FEV_1/FVC < 88\%$ en hombres y $< 89\%$ en mujeres)⁴⁰. Estos criterios están en clara disonancia con los usados actualmente en los nuevos estudios epidemiológicos que son más rígidos al haber bajado el umbral de obstrucción al 70%. La prevalencia de EPOC definida según estos criterios antiguos fue del 9,1%.

El diagnóstico se repartió entre sexos de forma desigual: 14,3% en los varones y un 3,9% en las mujeres, hecho que guarda estrecha relación con la tasa de fumadores según el género (el 74% de las mujeres no habían fumado nunca en comparación con el 23% de los hombres). El consumo de tabaco fue el factor de riesgo más relevante asociado a la LCFA con una prevalencia del 15% en fumadores, 12,8% en ex-fumadores y 4,1% en no-fumadores. La mayor prevalencia se encontró en varones fumadores de edad avanzada; así, en aquellos de más de 60 años, con un índice de paquetes año mayor de 30, la prevalencia se situó en el 40,6%, cifra muy elevada donde el uso del LIN podría quizás dar una estimación más precisa.

Además, el estudio IBERPOC encontró diferencias geográficas muy importantes desde sólo el 4,9% de prevalencia en Cáceres hasta el 18% en Manlleu. En el estudio no existieron diferencias raciales ni geográficas significativas entre ambas poblaciones que pudieran originar esta discordancia. Sin embargo, sí existieron diferencias en la tasa de fumadores entre las dos ciudades, aunque tampoco explicaban la mayor prevalencia de EPOC que se registró en Manlleu. Curiosamente, en esta ciudad se encontró un porcentaje de fumadores más bajo que en el resto de ciudades y un porcentaje de no fumadores mayor que en las otras regiones estudiadas, ambas de forma significativa (16,1% y 59,4% respectivamente).

Otro dato relevante fue la elevada prevalencia observada de LCFA en mujeres no fumadoras con antecedentes de enfermedades respiratorias en la infancia y que no padecían síntomas respiratorios, sugiriendo la implicación de factores ambientales o profesionales asociados a la enfermedad.

En el estudio se encontró una asociación independiente entre tener diagnóstico de EPOC y vivir en zonas urbanas, el sexo masculino, la edad avanzada, un alto nivel socioeconómico, la historia de tabaquismo previa y la presencia de síntomas como la bronquitis crónica.

Otros estudios posteriores en España han obtenido cifras de prevalencia de EPOC muy parecidas, como el realizado en la comarca catalana del Vallès⁴¹. En este estudio se seleccionó la muestra a partir del censo de adultos comprendido entre 20-70 años, en el que la prevalencia de obstrucción al flujo aéreo (según criterios de la ATS⁴²: $FEV_1 < 80\%$ y $FEV_1/FVC < 70\%$) fue del 7,2% (10,4% en hombres y 4,1% en mujeres). La prevalencia fue muy superior en los participantes de 60-70 años (30,8%) y mostró una asociación también muy clara con el tabaquismo. Otros estudios poblacionales realizados en Guipúzcoa³⁵ y en Castellón⁴³ también encontraron cifras de prevalencia muy semejantes.

1.4.3.2 Estudio EPISCAN

El siguiente gran estudio poblacional realizado en el 2007, fue el estudio EPIdemiologic Study of COPD in SpAiN (EPISCAN)⁴⁴, con el objetivo principal de estimar la prevalencia de EPOC en España incluyendo una serie de objetivos secundarios en relación a tendencias, factores de riesgo, variables diagnósticas

y valores de referencia. En este estudio multicéntrico participaron 10 ciudades de acuerdo a cuatro zonas geográficas (norte, sur, levante y centro) del territorio español con el fin de representar la variabilidad geográfica, económica y social de nuestro país. El muestreo del estudio poblacional y aleatorio fue telefónico, incluyendo hombres y mujeres de la población general, de edad entre 40 a 80 años y residentes en España. EPOC se definió según las recomendaciones GOLD² con la presencia de un cociente espirométrico post-broncodilatador $FEV_1/FVC < 0,7$. La prevalencia de EPOC detectada fue del 10,2% (15,1% en hombres y 5,6% en mujeres) entre la población de 40 a 80 años. En el rango de edad comprendido entre los 70 y 80 años, la prevalencia fue significativamente mayor de un 22%. La distribución según la gravedad se hizo de acuerdo a la guía GOLD, agrupándose un 56,4% de los diagnosticados en el estadio leve, un 38,3% en el moderado, un 4,6% en el grave y sólo un 0,5% en el muy grave. La prevalencia de fumadores fue del 26% y de exfumadores del 30,9%, siendo las mujeres las que menos fumaban, con un 57% de nunca fumadoras frente al 27,2% de nunca fumadores en los varones. Hubo un alto porcentaje de sujetos diagnosticados con EPOC que eran no fumadores (25,9%). Estos enfermos eran por lo general mayores de 70 años y más del 60% de ellos pertenecían al estadio de EPOC leve. Como ya se mencionó anteriormente, este dato se puede explicar por la imprecisión del cociente FEV_1/FVC para el diagnóstico en edades avanzadas.

En este estudio también se describieron importantes variaciones geográficas en la distribución de la prevalencia de la EPOC en España, llegando incluso a una magnitud de entre el doble y el triple respecto al área de menor prevalencia. Asimismo, se encontró una clara asociación de la enfermedad con el tabaco, la edad avanzada y el nivel sociocultural bajo.

Posteriormente al EPISCAN, en 2015, se analizó la prevalencia de la enfermedad de las islas Canarias, con cifras de prevalencia de EPOC de 7,4% (8,4% en Gran Canaria y 6,1% en Tenerife)⁴⁵. La proporción de varones diagnosticados de EPOC (8,7%) fue mayor que la de las mujeres (6,3%), sin que se observaran diferencias significativas al realizar el análisis por un modelo de regresión logística ajustado por edad y hábito tabáquico. Estas cifras más bajas de EPOC con tasas de tabaquismo similares, ponen de manifiesto la importancia

de otros factores en el desarrollo de la enfermedad como es la influencia medioambiental y climatológica.

1.4.3.3 Estudio EPISCAN II

En el 2017, diez años después de la realización del estudio EPISCAN, se ha llevado a cabo el estudio EPISCAN II en 17 regiones de España⁴⁶. Se trata de un estudio con una metodología prácticamente idéntica al EPISCAN pero con la inclusión de participantes mayores de 40 años, sin límite superior de edad y seleccionados de forma aleatoria a partir de los códigos postales más cercanos a los hospitales participantes⁴⁷. Este estudio pone de manifiesto nuevamente el aumento constante de la prevalencia de la enfermedad alcanzando cifras del 11,8% (14,6% en varones y 9,4% en mujeres) siendo superior en los sujetos mayores de 80 años con prevalencia de 26,1% en mujeres y 34,7% en hombres. Igualmente a anteriores estudios hubo una elevada variabilidad en la prevalencia entre las 17 regiones, con un mínimo del 7,1% en Asturias y un máximo de 17,3% en Cataluña. En este estudio se realizó el análisis de prevalencia de la enfermedad considerando también el LIN con unos resultados globales del 6% (7,1% en hombres y 4,9% en mujeres).

Se demostró también una clara asociación de la enfermedad con el tabaco, la edad y el bajo nivel socioeconómico de la población. Asimismo, este estudio puso de manifiesto la creciente prevalencia de la enfermedad en las mujeres. Comparado con el primer EPISCAN se objetivó un incremento de EPOC en las mujeres mayores de 50 años (3,2% vs 3,2% en 40–49 años, 4,5% vs 6,6% en 50–59 años, 7,6% vs 10,0% en 60–69 años y 10,8% vs 14,5% en 70–79 años).

1.5 Infradiagnóstico de la EPOC en España

Un aspecto muy importante de los tres estudios de prevalencia que se han realizado en España es el elevado grado de infradiagnóstico de la enfermedad. En el estudio IBERPOC, el 78,2% de los casos confirmados por espirometría no tenían diagnóstico previo de EPOC, descendiendo a un 73% en EPISCAN y

aumentando de nuevo en el EPISCAN II hasta el 74,7%. En IBERPOC además, en el estadio más grave de la enfermedad, hasta un 50% de los enfermos no habían iniciado tratamiento, y en el estadio moderado, solamente el 11% tenía tratamiento pautado.

Un reciente estudio publicado en el 2022, ha puesto de manifiesto que este infradiagnóstico de la enfermedad se produce a nivel mundial⁴⁸. En este estudio se analizaron 30.874 participantes de los estudios BOLD²⁹, PLATINO³⁰, EPISCAN⁴⁴ y PREPOCOL⁴⁹ encontrando un infradiagnóstico del 81,4% entre los participantes diagnosticados de EPOC. Este infradiagnóstico era mayor en los hombres, en los jóvenes, en ex fumadores o no fumadores, con bajos niveles educativos y en fases más leves de la enfermedad.

Este dato es muy preocupante dado que la EPOC supone la tercera causa de mortalidad a nivel mundial. A pesar de que en las últimas décadas se han difundido guías de práctica clínica tanto a nivel nacional como internacional, el infradiagnóstico y el pobre reconocimiento de esta enfermedad sigue siendo elevado. Esto conlleva un diagnóstico de la enfermedad en fases más avanzadas, en las que las intervenciones terapéuticas tendrán un menor resultado y las implicaciones pronósticas serán más desfavorables para los pacientes.

1.6 El tabaco como factor de riesgo

El humo que emite el tabaco reúne más de 4.000 sustancias diferentes, con más de 60 carcinógenos, como los hidrocarburos aromáticos policíclicos, las nitrosaminas, el cloruro de vinilo, el benceno, el cromo, las aminas aromáticas o el arsénico, entre otros. Su relación causal ha sido ampliamente demostrada en numerosos estudios, siendo el riesgo de desarrollar la enfermedad proporcional al consumo acumulado de tabaco, de tal manera que los pacientes fumadores presentan un mayor riesgo de descenso del FEV₁ respecto a los no fumadores. Este consumo de tabaco es la principal causa de la EPOC en nuestro medio, de forma que el 85% de los casos son debidos al consumo de tabaco, generando la pérdida de un millón de años de vida al año, y 28.766 muertes anuales por EPOC^{50,51}. Además, la exposición al humo del tabaco en etapas prenatales, en la infancia y en la adolescencia, puede afectar al crecimiento de los pulmones.

En la edad adulta, el tabaquismo pasivo también contribuye a la sintomatología y al desarrollo de la EPOC.

En las últimas décadas se han desarrollado múltiples estrategias para reducir el consumo de tabaco, aunque con resultados no del todo alentadores dado que la prevalencia de tabaquismo en el mundo sigue siendo elevada⁵². En Estados Unidos la prevalencia de tabaquismo actualmente se sitúa en el 13% y en Europa destaca un mayor consumo en los países del Este y del Sur, situándose España entre los países con una mayor prevalencia cercana al 30%, especialmente en adolescentes y mujeres^{53,18}. Según la Encuesta Nacional de Salud del año 2017 son fumadores activos el 25,6% de los hombres y el 18,8% de las mujeres, siendo el 24,9% de la población española exfumadora (el 32,2% de los varones y el 18% de las mujeres)⁵⁴. Desde la entrada en vigor en España de la ley antitabaco del 2005, las cifras de fumadores activos descendieron desde el 2009 al 2020 en 8 puntos porcentuales en los hombres y en 5 puntos en las mujeres. No obstante, en el 2022 estas cifras se han ido reduciendo más lentamente que en los años previos. El 22% de la población en España afirma fumar a diario, el 2% es fumador ocasional, mientras que el 25% se declara exfumador.

Respecto al género, es llamativo el descenso de hasta un 20% de la prevalencia de tabaquismo en los hombres, mientras que en las mujeres la prevalencia se ha mantenido estable con un menor descenso⁵⁵ (**Figura 7**).

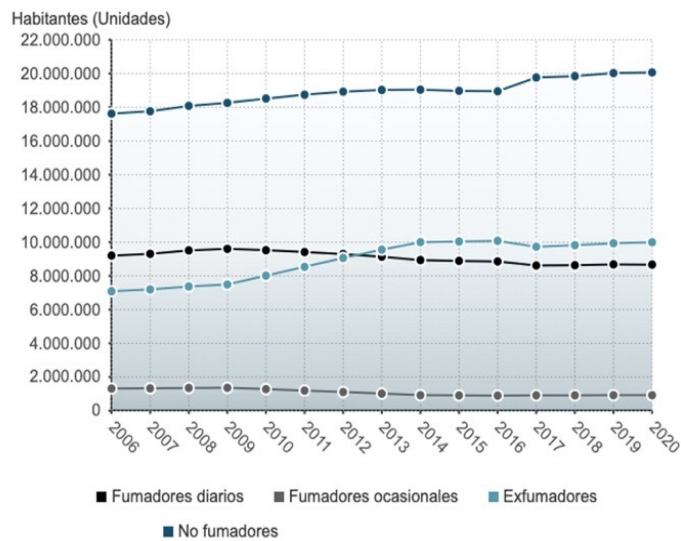
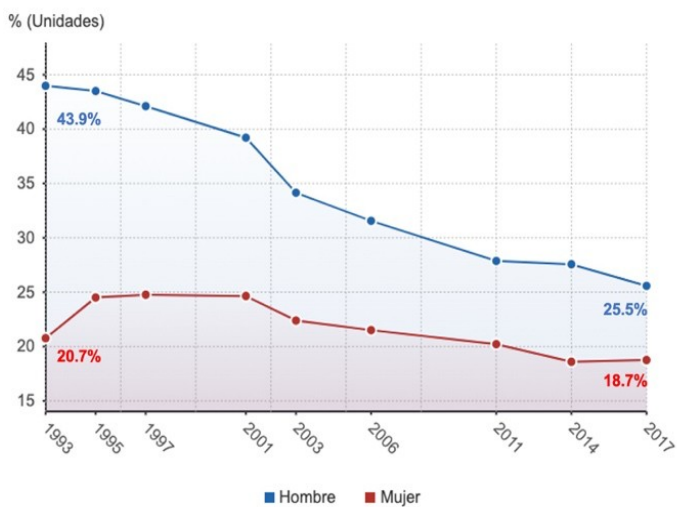


Figura 7: Prevalencia de tabaquismo en España por género.

Fuente de elaboración propia a partir de los datos disponibles del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad⁵⁴ y de la Asociación Española Contra el Cáncer⁵⁵.

Otro de los grandes problemas en relación con el consumo de tabaco en nuestro país es el inicio temprano de este hábito entre los jóvenes. En España, en el año 2016 empezaron a fumar 50.000 jóvenes más que en el año 2014, siendo en su mayoría personas con una edad media de 14 años. Si tomamos de referencia los patrones de consumo en función del sexo de los estudiantes, podemos observar que históricamente el hábito de fumar tabaco diariamente está más presente en las chicas que en los chicos. No obstante, en cuanto al consumo diario, las diferencias entre ambos sexos se han ido recortando hasta llegar a un nivel de prevalencia similar y con unas edades de inicio muy similares⁵⁶ (**Figura 8**).

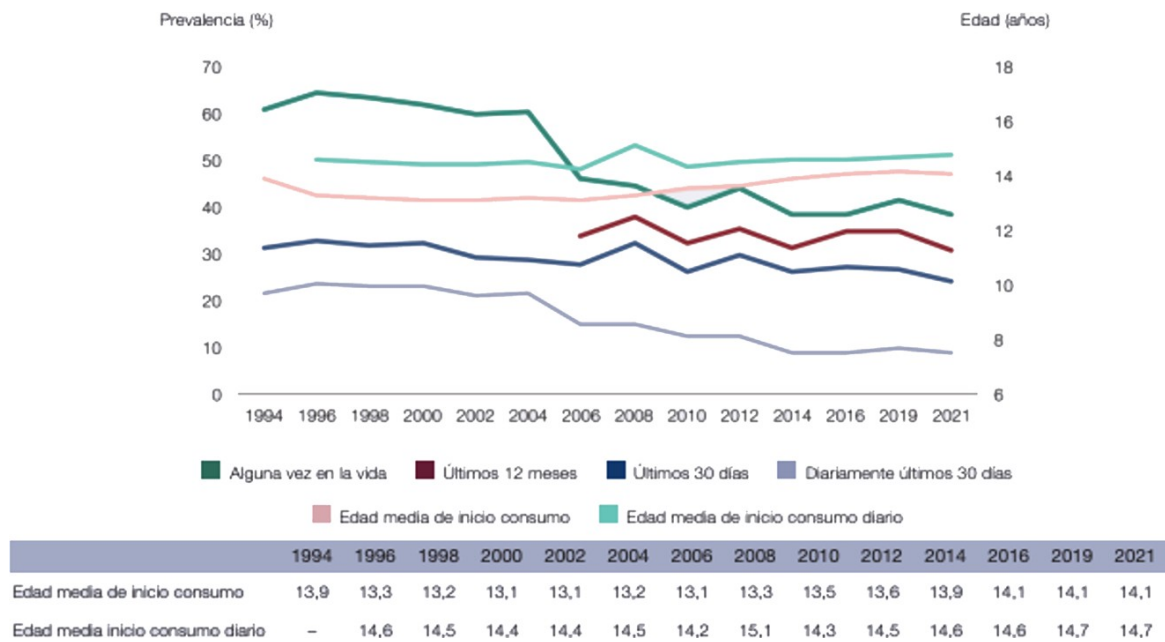


Figura 8: Inicio del hábito tabáquico en España.

Fuente de elaboración propia a partir de los datos disponibles del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad⁵⁴

A pesar de los efectos nocivos del tabaco, es de destacar que un elevado número de pacientes con EPOC son fumadores activos, aun cuando saben que padecen esta enfermedad y que el consumo de tabaco incide negativamente en la evolución de ésta. Los datos del estudio IBERPOC³⁸, y posteriormente los de otro estudio realizado en Inglaterra, encontraron que entre el 30 y el 70% de los pacientes con EPOC siguen consumiendo tabaco a pesar de estar diagnosticados de ese proceso⁵⁷.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. Hipótesis

La EPOC produce un importante impacto en la morbimortalidad y en el gasto sanitario acompañante por lo que resulta de especial relevancia determinar periódicamente la prevalencia de la enfermedad y su tendencia. Por lo tanto, los estudios epidemiológicos deben considerarse como una prioridad en el ámbito de la investigación con el fin de poder mejorar los aspectos de prevención y atención integral de los pacientes.

Hasta el momento han sido numerosos los trabajos publicados al respecto aunque con grandes diferencias en las metodologías empleadas, en los criterios diagnósticos establecidos y en el marco geográfico, por lo que es difícil establecer comparaciones entre los diferentes estudios.

En España, la prevalencia de la enfermedad ha sido evaluada mediante tres grandes estudios epidemiológicos de base poblacional: IBERPOC, EPISCAN y EPISCAN II. Estos trabajos han puesto de manifiesto el aumento de la prevalencia y el infradiagnóstico de la enfermedad en los últimos veinte años.

La hipótesis de esta tesis se basa en que el aumento de la prevalencia de la enfermedad y el infradiagnóstico en España en los últimos 20 años es probable que pueda ser debida a diferencias en la exposición a factores de riesgo, a la distinta distribución geográfica de los sujetos y a diferencias de género. El análisis de la tendencia de estos factores en España podría ayudar a evaluar si las estrategias de prevención y tratamiento que se aplican en el medio asistencial son las correctas y si existen oportunidades de mejora.

2.2. Objetivos

Objetivo principal:

- Analizar los cambios en la prevalencia de EPOC en España en la población de 40 a 69 años los últimos 20 años.

Objetivos secundarios:

- Describir las características sociodemográficas y clínicas de los participantes.
- Comparar la prevalencia de EPOC en los diferentes grupos de edad y género según el cociente FEV_1/FVC posbroncodilatador $< 0,70$ o menor del límite inferior de la normalidad.
- Analizar los factores de riesgo asociados a la EPOC.
- Evaluar la tasa de infradiagnóstico de la enfermedad.
- Describir la variabilidad geográfica de la prevalencia de EPOC.
- Describir los cambios en la prevalencia de tabaquismo en población de 40 años o más en España.

MÉTODOS

Para la elaboración de este proyecto de investigación se realizó un análisis en el que se compararon los estudios IBERPOC, EPISCAN y EPISCAN II. A continuación se describen las metodologías empleadas en cada uno de los estudios.

3.1 Estudio IBERPOC

3.1.1 Diseño del estudio

IBERPOC³⁸ es un estudio epidemiológico observacional transversal multicéntrico de base poblacional con selección probabilística de los participantes a partir de las poblaciones correspondientes en las áreas geográficas y/o demarcaciones administrativas identificadas.

El estudio se realizó en siete áreas geográficas peninsulares predefinidas (Sevilla, Cáceres, Madrid, Burgos, Vizcaya, Oviedo y Manlleu), que comprendían poblaciones rurales y urbanas con información reciente y actualizada del censo de población. Este censo debía estar informatizado y con facilidad de acceso al mismo para la selección de la muestra.

3.1.2. Criterios de inclusión

Varones o mujeres de 40 a 69 años residentes en España durante más de 6 meses al año inscritos en el censo correspondiente.

3.1.3. Criterios de exclusión

- Sujetos empadronados en el lugar del estudio pero desplazados o con su residencia habitual (más de 6 meses al año) fuera de la zona de estudio.
- Pacientes institucionalizados (ingresados en residencias, establecimientos sanitarios de larga estancia, instituciones penitenciarias, etc.) en el momento del estudio (fecha de inicio: 1 de marzo de 1996).

3.1.4. Métodos de selección de los participantes

El tipo de muestreo del estudio IBERPOC fue aleatorio, estratificado por edad (décadas) y sexo con una afijación proporcional según la distribución del conjunto de la población. Se realizó una selección aleatoria de una muestra diana de 236.412 personas, extraídas de los censos de las áreas referidas. De esta muestra, de forma aleatoria y estratificada según edad y sexo, se extrajo otra muestra de 5014 individuos situados en un rango de edad comprendido entre 40 y 69 años, invitando a participar a cada sujeto por orden riguroso de selección hasta conseguir el número mínimo de participantes necesarios.

Para facilitar este proceso, se desarrolló una aplicación informática, que a partir del censo de población de cada zona era capaz de seleccionar, y sustituir a los sujetos de forma aleatoria y automática. Para considerar a un sujeto como "no localizable" se requería un mínimo de dos contactos sin respuesta o citaciones por correo no atendidas. En este caso el sujeto podía ser reemplazado por otro de la base de forma aleatoria. Aquellos participantes que presentaban incapacidad física o psíquica para la realización de la espirometría no podían ser sustituidos: se les administraba el cuestionario general y se hacía constar el problema en el apartado correspondiente. Se consideraba "rechazo al estudio" cuando un sujeto elegible (inscrito en el censo), preseleccionado por el programa y localizado, rehusaba explícitamente al menos en dos ocasiones participar (habiéndole incluso ofrecido realizar la entrevista en el lugar, fecha y hora de su conveniencia). En estos casos se anotaba en el programa la causa del rechazo y se obtenía, o bien por teléfono o por correo, la información básica sobre su estado de salud respiratorio, condiciones de vida y hábitos de salud básicos. De igual modo, se le solicitaba o se indagaba a través del centro de salud correspondiente el nombre de su médico de cabecera para obtener o corroborar la información mínima requerida en el cuestionario breve correspondiente. El trabajo de campo se realizó desde octubre de 1996 hasta abril de 1997.

Para tratar de reducir al máximo el sesgo de no respuesta, la tasa de participación en cada uno de los centros debía ser del 70% y con un número mínimo e igual de participantes en cada estrato de edad (40-49, 50-59, 60-69) y de sexo. Se calculó el tamaño muestral para una prevalencia de la enfermedad del 6% y para un índice de no respuesta del 30%.

3.1.5. Variables de estudio

Para definir la enfermedad se usaron las recomendaciones de la ERS de 1995 con un cociente posbroncodilatador $FEV_1/FVC < 88\%$ en hombres y del 89% en mujeres. Con el objetivo de minimizar los falsos positivos, se excluyó de la espirometría a aquellas personas con antecedentes de asma. La espirometría se realizó según la Normativa SEPAR de 1989 utilizando en todas las zonas el mismo espirómetro portátil (DATOSPIR-200. Sibel S.A. Barcelona)⁵⁸.

La prueba broncodilatadora se hizo con dos inhalaciones (200 μ g) de salbutamol en cámara espaciadora y era considerada positiva si el incremento era mayor de 200 ml en el FEV_1 en términos absolutos y si había un aumento mayor o igual del 12% respecto al FEV_1 previo. Si la broncodilatación era positiva, pero el cociente FEV_1/FVC seguía por debajo del 88% para hombres o del 89% para mujeres, también se consideraban como EPOC.

Hay que tener en cuenta que un $4,1\%$ de los sujetos fueron catalogados como obstructivos (15 personas) sin llegar a realizar la prueba de broncodilatación. Se incluyeron en este grupo sujetos que presentaron un cociente FEV_1/FVC por debajo de 81% y que tuvieran un FEV_1 menor del 70% del preestablecido. Por último, se realizó una cooximetría en aire espirado con un cooxímetro MicroMedical, MicroCO.

En cada área un neumólogo entrenado fue responsable de contactar con los participantes, realizar las espirometrías y, pasarles el cuestionario de síntomas respiratorios de la Comunidad Europea del Carbón y del Acero (CECA) traducido y validado al castellano⁵⁹, el cuestionario de tabaquismo y de nivel socioeconómico⁶⁰.

El trabajo de campo fue realizado por 7 neumólogos con el mismo equipamiento en todas las zonas; los 7 neumólogos recibieron previamente al inicio del estudio un curso sobre la homogeneización de las espirometrías, superando posteriormente un test de concordancia cuyos resultados fueron muy satisfactorios y una revisión de los trazados espirométricos obtenidos en el estudio.

Se consideraron los diagnósticos previos de los participantes de bronquitis crónica si el paciente presentaba tos y expectoración durante más de 3 meses al año durante más de 2 años consecutivos, y se aceptó como diagnóstico de asma la respuesta afirmativa a la pregunta: “¿Le ha dicho un médico que padece asma?”.

3.2 Estudio EPISCAN

3.2.1 Diseño del estudio

EPISCAN⁶¹ fue un estudio epidemiológico, observacional, transversal y multicéntrico, de ámbito nacional y base poblacional, con selección de participantes mediante un muestreo en dos etapas estratificado de acuerdo con las zonas próximas a los centros participantes. En este estudio participaron diez ciudades (Barcelona, Burgos, Córdoba, Huesca, Madrid, Oviedo, Sevilla, Valencia, Vic y Vigo), aunque con la participación de 11 centros hospitalarios dado que en Madrid participaron el Hospital Universitario de la Paz y el Hospital Universitario de la Princesa.

3.2.2 Criterios de inclusión

Varones y mujeres de la población general, de 40 a 80 años de edad, residentes en España.

3.2.3 Criterios de exclusión

Pacientes con dificultades físicas o cognitivas que les impidan la realización de alguna prueba del estudio.

3.2.4 Métodos de selección de los participantes

El muestreo del estudio fue bietápico, poblacional y aleatorio, mediante muestreo telefónico. Antes del proceso se definieron los códigos postales más

próximos a cada hospital/área participante en el estudio. En la primera etapa de muestreo se utilizó una lista de números de teléfonos aleatorios y estratificados de acuerdo con los códigos postales. En la segunda etapa, entrevistadores debidamente entrenados de una empresa especializada realizaron, a modo de cribado, una primera llamada telefónica asistida por ordenador, mediante *Computer Assisted Telephone Interviewing*, en la que informaron sobre el estudio y solicitaron el consentimiento para recibir una segunda llamada que debía realizar el investigador. En este segundo contacto telefónico, cada investigador debía citar a los participantes para una visita médica en el hospital. A quienes no accedieron se les administraba un breve cuestionario que incluía preguntas sobre datos sociodemográficos y síntomas o diagnósticos respiratorios. Los participantes que finalmente acudieron al hospital constituyeron la muestra final del estudio.

La muestra de este estudio se estimó en 5071 sujetos, en función de una prevalencia de EPOC del 12% y una tasa de no respuesta del 20%. Cada localización aportaba al menos 396 participantes de edades comprendidas entre los 40 y los 80 años.

Todos los participantes completaron lo que, de acuerdo con el diseño del estudio, se denominó visita corta. Posteriormente, siguiendo la clasificación de GOLD, la población se clasificó en 3 cohortes en función de su espirometría y las respuestas a variables previamente definidas. En la primera se incluyó a los pacientes con EPOC que cumplían los criterios de la guía GOLD (FEV_1/FVC menor de 70% tras prueba de broncodilatación), clasificándolos según los estadios del I al IV. El segundo grupo comprendía a los sujetos con un estadio GOLD 0, en referencia al estadio de la guía GOLD que define a sujetos con tos y expectoración crónica pero con espirometría normal (este grupo fue eliminado de la guía posteriormente) y el tercer grupo reunía a los individuos clasificados como no EPOC.

El trabajo de campo se realizó entre los meses de mayo de 2006 y julio de 2007. En cada uno de los hospitales participaron: un neumólogo como coordinador del estudio, de uno a 3 neumólogos o médicos adecuadamente entrenados como investigadores principales, y una enfermera encargada de la extracción y procesamiento de las muestras.

3.2.5 Variables de estudio

La definición de EPOC se estableció en base al criterio espirométrico del cociente $FEV_1/FVC < 0,7$ posbroncodilatación. En todos los centros se realizó a los participantes una espirometría lenta y forzada con un equipo Master Scope CT (VIASYS Healthcare, Hoechst, Alemania). Se emplearon los criterios de aceptabilidad y reproducibilidad, así como la selección de la maniobra, propuestas en las recomendaciones de la ATS/ERS¹⁴ utilizando los valores de referencia europeos⁶². La prueba de broncodilatación se consideró positiva si tras la administración de 200 µg de salbutamol se incrementaba el FEV_1 en más de 200 ml y más de un 12% del predicho. Como control de calidad del procedimiento, se analizaron las primeras 1.745 exploraciones realizadas, procedentes de todos los centros participantes encontrando concordancia y una buena técnica en el estudio en el 90% de ellas.

Una vez que el participante aceptaba acudir a la visita con el neumólogo, realizaban una “visita corta”, donde cumplimentaban datos sobre síntomas respiratorios, preguntas relacionadas con el tabaco y otras de ámbito sociodemográfico. Los siguientes cuestionarios fueron realizados durante esta visita: el cuestionario CECA⁵⁹, la escala de disnea modificada del *Medical Research Council* (mMRC)⁶³, la escala *London Chest Activity of Daily Living* (LCADL)⁶⁴, el *EuroQoL Five-Dimension Questionnaire* (EQ-5D)⁶⁵ y *St George’s Respiratory Questionnaire* (SGRQ)⁶⁶. Para el cálculo del infradiagnóstico de la enfermedad se recogieron los diagnósticos previos referidos por los participantes en relación con EPOC, asma, bronquitis crónica y enfisema.

Todos los participantes asignados a la cohorte EPOC y un número igual de participantes elegidos consecutivamente de las cohortes GOLD 0 y sin EPOC, realizaron la denominada visita larga. En ella se registraron las variables correspondientes al segundo bloque de datos: pulsioximetría, prueba de la marcha, recogida de una muestra de condensado de aire exhalado (únicamente en el Hospital Clínic i Provincial de Barcelona y Hospital La Paz) y muestra de sangre (**Figura 9**).

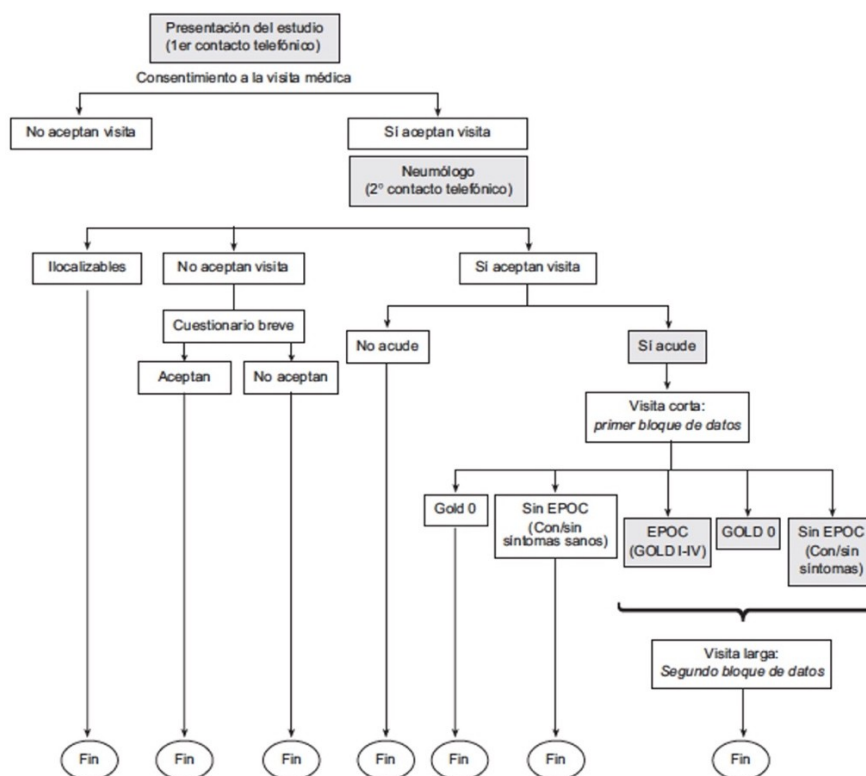


Figura 9: Diseño del estudio EPISCAN.
Fuente: Tomado del estudio EPISCAN⁶¹

3.3 Estudio EPISCAN II

3.3.1 Diseño del estudio

EPISCAN II⁴⁶ es un estudio observacional epidemiológico de base poblacional, transversal, multicéntrico y de ámbito nacional. Los participantes se seleccionaron a partir de la población general residente en España en los códigos postales más cercanos a los hospitales participantes. Se incluyeron un total de 19 centros hospitalarios participantes abarcando ciudades de las 17 Comunidades Autónomas: Asturias, Barcelona, Burgos, Cáceres, Guadalajara, Huesca, Logroño, Madrid, Murcia, Navarra, Palma de Mallorca, Salamanca, Santander, Sevilla, Tenerife, Valencia, Vigo, Vitoria, Zaragoza (**Figura 10**).



Figura 10: Centros participantes en el estudio EPISCAN II
 Fuente: Tomado del estudio EPISCAN II⁴⁷

3.3.2 Criterios de inclusión

Varones o mujeres de 40 años o más, residentes en España.

3.3.3 Criterios de exclusión

Ausencia de dificultades físicas o cognitivas que impidan la realización de alguna prueba del estudio.

3.3.4 Métodos de selección de los participantes

El muestreo del estudio se efectuó en dos etapas y fue realizado por una empresa externa (IPSOS). En primer lugar, se obtenía un listado de números de teléfono aleatorios estratificados de acuerdo con los códigos postales más próximos a cada hospital por cuotas de sexo y grupos de edad. En la segunda etapa, tras contactar telefónicamente con los potenciales participantes y realizarles unas breves preguntas sobre su salud, se solicitaba su consentimiento para que fueran llamados desde el hospital y citados a una visita médica. En caso de no aceptar la visita, se procuraba administrar durante la llamada telefónica una encuesta breve de 12 preguntas acerca de la presencia de síntomas respiratorios como un requisito STROBE para los estudios observacionales.

La población final de estudio se estimó en unos 10.200 participantes de 40 años o más. Cada centro debía incluir entre 300 y 600 participantes (150-300 hombres y 150-300 mujeres, dependiendo de la participación de un centro o dos en cada comunidad autónoma). Los participantes que finalmente acudieron al hospital constituyeron la muestra final del estudio.

3.3.5 Variables de estudio

Todos los participantes accedían a una visita corta en los que se realizaba una espirometría basal y post-broncodilatadora. Esta espirometría se realizaba con un espirómetro (VyntusSpiro, Carefusion, Alemania) siguiendo las recomendaciones de la SEPAR⁶⁷. Se consideraba una prueba positiva cuando tras la inhalación de 400 µg de salbutamol se detectaba un incremento de la FVC o del FEV₁ > 200 ml y superior al 12% con respecto al valor basal.

En esta visita corta también se realizó una pulsioximetría, una cooximetría y una bioimpedancia. Asimismo, se emplearon los siguientes cuestionarios: *COPD Assessment Test (CAT)*⁶⁸, *Hospital Anxiety and Depression Scale* (escala HADS)⁶⁹, el cuestionario *Yale Physical Activity Survey (YPAS)*⁷⁰, Cuestionario CECA⁵⁹, Cuestionario de exposición profesional Mini-Mental (a los mayores de 60 años)⁷¹, el test de Fagerström (a los fumadores activos)⁷² y por último, el

modelo de cesación tabáquica de Prochaska y DiClemente⁷³ (solo en fumadores).

Asimismo, para una muestra de 400 participantes con EPOC y 400 no EPOC se realizó la visita larga en 12 centros preseleccionados. Se realizó una prueba de difusión pulmonar del monóxido de carbono (DLCO) por respiración única (Modelo MasterScreen difusión, Carefusion, Alemania) recogiendo los valores absolutos y porcentajes de DLCO y de volumen alveolar, según las recomendaciones ATS/ERS⁷⁴. Se realizó una analítica de rutina, determinando los distintos biomarcadores de inflamación y reparación en sangre venosa, una prueba de la marcha de 6 minutos y una tomografía computarizada (TC) de tórax (Figura 11).

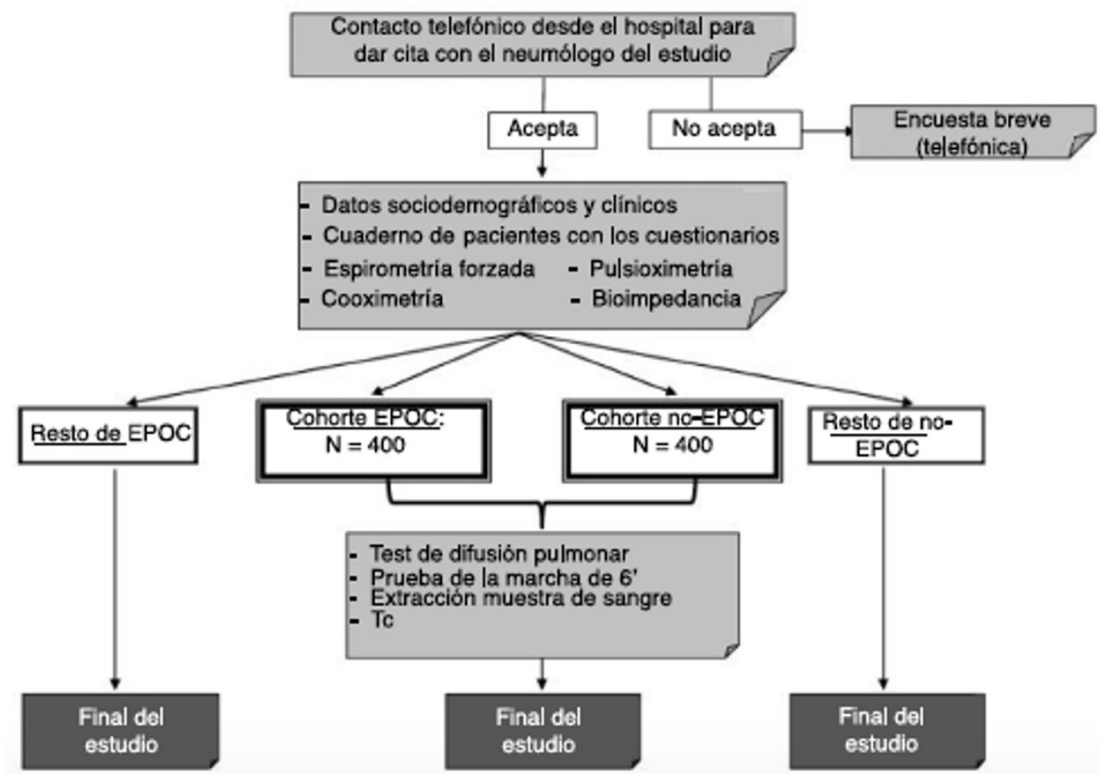


Figura 11: Esquema del estudio EPISCAN II.
Fuente: Tomado del estudio EPISCAN II⁴⁷

En cada uno de los hospitales participó un neumólogo como investigador principal del estudio y un equipo de colaboradores formado por médicos, personal de enfermería y coordinadores de investigación clínica. Las pruebas funcionales así como las analíticas se realizaron por médicos o personal de enfermería entrenado adecuadamente. La prueba de imagen se realizó en el propio centro o en otros centros siempre según protocolo establecido. El trabajo de campo se realizó entre abril del 2017 y febrero de 2019.

Como criterios de calidad sólo se aceptaron las pruebas de calidad A (3 maniobras aceptables y con una diferencia entre los dos mejores FVC y FEV₁ igual o inferior a 0,15 l), B (3 maniobras aceptables y con una diferencia entre los dos mejores FVC y FEV₁ igual o inferior a 0,2 l) o C (dos maniobras aceptables y entre los dos mejores FVC y FEV₁ una diferencia igual o inferior a 0,2 l)⁶⁷. Todos los participantes con espirometría inválida (espirometrías con grados de calidad D y superiores) fueron excluidos de los análisis.

La metodología de los tres estudios se ha detallado anteriormente, y en la [Tabla 4](#) se comparan sus principales diferencias y similitudes.

Tabla 4: Comparación de los estudios realizados en 1997,2007 y 2017

METODOLOGÍA	IBERPOC (1997)	EPISCAN (2007)	EPISCAN II (2017)
Áreas participantes	Burgos, Cáceres, Madrid, Manlleu, Oviedo, Sevilla y Vizcaya	Barcelona, Burgos, Córdoba, Huesca, Madrid, Oviedo, Sevilla, Valencia, Vic y Vigo	Asturias, Barcelona, Burgos, Cáceres, Guadalajara, Huesca, Logroño, Madrid, Murcia, Navarra, Palma de Mallorca, Salamanca, Santander, Sevilla, Tenerife, Valencia, Vigo, Vitoria, y Zaragoza
Edad	40-69 años	40-80 años	> 40 años
Trabajo de campo	Octubre 1996-Abril 1997	Mayo 2006-Julio 2007	Abril 2017-Febrero 2019
Muestreo	Muestreo aleatorio de población general vía censo	Muestreo aleatorio de población general a través de una base de datos disponible comercialmente	Muestreo aleatorio de población general a través de una base de datos disponible comercialmente
Espirómetro	Datospir-200; Sibel S.A., Barcelona, España	Master Scope CT; VIASYS Healthcare, Hoechberg, Alemania	Carefusion Jaeger Spiro Vyntus, Alemania
Guías de referencia	ATS 1987 ⁴²	ATS/ERS 2005 ¹⁴	SEPAR 2013 ⁶⁷
Valores de referencia	Roca <i>et al</i> ⁷⁵	Quanjer <i>et al</i> ⁷⁶	Quanjer <i>et al</i> ⁶²
Definición de EPOC	Cociente posbroncodilatador FEV ₁ /FVC < 88% del predicho en hombres o < 89% predicho en mujeres; en los pacientes en los que el test posbroncodilatador no se había realizado, un valor absoluto FEV ₁ /FVC < 81% y del FEV ₁ < 70% predicho ⁴⁰	Cociente post-broncodilatador FEV ₁ /FVC < 0,7 ⁷⁷	Cociente post-broncodilatador FEV ₁ /FVC < 0.7 o FEV ₁ /FVC < LIN ⁷⁸
Test broncodilatador	Después de dos inhalaciones de salbutamol, incremento del FEV ₁ o FVC ≥ 200 ml y > 12% con respecto al basal	Después de dos inhalaciones de salbutamol, incremento del FEV ₁ o FVC ≥ 200 ml y > 12% con respecto al basal ¹⁵	Después de 4 inhalaciones de salbutamol incremento del FEV ₁ o FVC > 200 ml y > 12% con respecto al basal ¹⁴
Gravedad de la EPOC	FEV ₁ prebroncodilatador - Leve: ≥ 70% - Moderado: 50–69% - Grave: < 50%	FEV ₁ posbroncodilatador - Leve ≥ 80% - Moderado: 50-80% - Grave: 30-50% - Muy grave: < 30%	FEV ₁ posbroncodilatador - Leve ≥ 80% - Moderado: 50-80% - Grave: 30-50% - Muy grave: < 30%
Criterios de exclusión	- Población institucionalizada - Vivir >6 meses fuera de la residencia habitual - Población con edades diferentes a 40-69 años - Diagnóstico previo de asma	- Población institucionalizada - Residir en áreas administrativas alejadas del hospital de referencia - Población con edades diferentes de los 40-80 años	- Población institucionalizada - Residir en áreas administrativas alejadas del hospital de referencia - Población con edades por debajo de los 40 años

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; **IBERPOC:** Estudio epidemiológico de la EPOC en España; **EPISCAN:** Epidemiologic Study of COPD in Spain; **ATS:** American Thoracic Society; **ERS:** European Respiratory Society; **GOLD:** Global Initiative for Chronic Obstructive

Lung Disease; **FEV₁** : volumen espiratorio máximo en el primer segundo de la espiración forzada; **FVC**: capacidad vital forzada; **LIN**: límite inferior de la normalidad. **% pred**: % predicho
Fuente: Elaboración propia por parte de la doctoranda

3.4 Comparación IBERPOC-EPISCAN-EPISCAN II

3.4.1 Población de estudio

Para la elaboración de este proyecto de investigación se han incluido los datos de 17.270 participantes recogidos de cada una de las bases de los estudios IBERPOC³⁸, EPISCAN⁴⁴ y EPISCAN II⁴⁶ realizados en 1997, 2007 y 2017 respectivamente. Todos los participantes tenían realizada una espirometría según los criterios explicados previamente en los anteriores trabajos.

3.4.2 Definición de EPOC

En nuestro estudio, se han utilizado las recomendaciones GOLD actuales para definir y estadificar la EPOC, utilizando la definición del cociente FEV₁/FVC posbroncodilatador inferior a 0,70 con independencia de los síntomas de los sujetos³. Para el estudio IBERPOC, se recalculó la definición de EPOC según las directrices GOLD. Asimismo, en el estudio también se ha calculado la prevalencia de EPOC según cociente espirométrico FEV₁/FVC inferior al límite inferior de la normalidad (LIN; FEV₁/FVC<LIN). La gravedad de la enfermedad se ha definido como EPOC leve con un FEV₁ posbroncodilatador <70% y un FEV₁ >80% del predicho; EPOC moderada, grave y muy grave con valores de FEV₁ del 50-80%, del 30-50% y <30%, respectivamente. Los resultados originales del IBERPOC se reclasificaron utilizando estos mismos criterios.

3.4.3 Variables evaluadas

En el presente estudio se ha seleccionado la información de los tres estudios referente a las principales características sociodemográficas, el hábito tabáquico, el nivel educativo, la sintomatología respiratoria, el diagnóstico previo de enfermedades respiratoria y la escala de disnea, entre otras variables. Como se ha mencionado anteriormente todas estas variables fueron recogidas por personal capacitado y entrenado.

El diagnóstico previo de EPOC, enfisema, bronquitis crónica y asma se ha considerado positivo cuando el entrevistado daba una respuesta afirmativa a estos diagnósticos realizados previamente por un médico. Estas preguntas acerca del diagnóstico clínico fueron las mismas en las tres encuestas y se utilizaron para determinar los cambios en el infradiagnóstico. Cuando los participantes tenían una espirometría posbroncodilatadora con un $FEV_1/FVC < 0,7$ pero no habían sido previamente diagnosticados de EPOC por un médico o profesional de la salud, se consideró infradiagnóstico.

3.4.4 Análisis estadístico

Se ha realizado un análisis descriptivo comparativo entre las principales características sociodemográficas y variables clínicas de los tres estudios. Dado que los tres trabajos incluían participantes con un rango de edad diferente, se han incluido únicamente los sujetos de EPISCAN y EPISCAN II con el mismo rango de edad que los participantes de IBERPOC (40-69 años), con el fin de poder establecer un análisis comparativo en este grupo poblacional.

Las variables continuas se expresan como media \pm desviación estándar (D.E.) y las variables categóricas como número absoluto y frecuencia (%). Los porcentajes se presentan redondeados al entero más próximo.

La distribución de todas las variables continuas dentro de la normalidad se ha evaluado mediante el test de Shapiro-Wilk y Kolmogorov-Smirnov. La homocedasticidad se comprobó mediante la prueba de Levene⁷⁹. Cuando las distribuciones eran normales y homocedásticas, se realizó una prueba paramétrica (prueba t) y cuando uno de estos dos supuestos no se cumplía, se realizó una prueba no paramétrica (prueba de Mann-Whitney-Wilcoxon). En el

caso de las variables cualitativas, la comparación de proporciones se comprobó mediante la prueba de la χ^2 o la prueba exacta de Fisher, siempre que fuese necesario.

Las prevalencias fueron calculadas como porcentajes con intervalos de confianza del 95%. Los factores de riesgo relacionados con la EPOC de los tres estudios fueron analizados siguiendo un modelo de regresión logística cruda y multivariable.

En cualquier comparación se consideró estadísticamente significativa un valor de $p < 0,05$. Todos los análisis se han realizado utilizando el software estadístico R (R Development Core Team, 2015).

3.4.5 Aspectos éticos

Todos los resultados de las pruebas realizadas a los pacientes incluidos en los tres estudios fueron registrados en una base de datos realizada específicamente para estos proyectos, mediante una codificación determinada, manteniendo su derecho a la confidencialidad y previa firma de consentimiento informado por parte de los sujetos.

La obtención, tratamiento, conservación, comunicación y cesión de los datos de los estudios para la realización de este proyecto de investigación se ha realizado conforme a lo dispuesto en el Reglamento General de Protección de Datos (Reglamento UE 2016-679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016) y la normativa española sobre protección de datos de carácter personal vigente (Ley Orgánica 3/2018 de 5 de diciembre de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales) y la Ley 14/2007 de investigación biomédica.

Los tres estudios fueron aprobados por los comités éticos locales de cada uno de los centros participantes.

4. RESULTADOS

En el presente estudio se incluyeron un total de 17.270 sujetos que aceptaron participar en las tres encuestas de IBERPOC, EPISCAN y EPISCAN II, con un grupo final de 14.204 participantes que fueron los que disponían de una espirometría válida y se ajustaban al rango de edad de 40 a 69 años.

La tasa de sujetos que rechazó participar en el estudio IBERPOC fue de 30,8% (1792 sujetos), 9,1% (389 sujetos) en EPISCAN y del 26,4% (3392 sujetos) en EPISCAN II (**Figura 12**). Las características de los sujetos que rehusaron participar en los estudios no se analizaron en IBERPOC. En EPISCAN los sujetos que rechazaron participar eran algo mayores, predominaban las mujeres y los ex fumadores. En EPISCAN II en el grupo de no respondedores también fueron superiores los participantes de mayor edad y las mujeres.

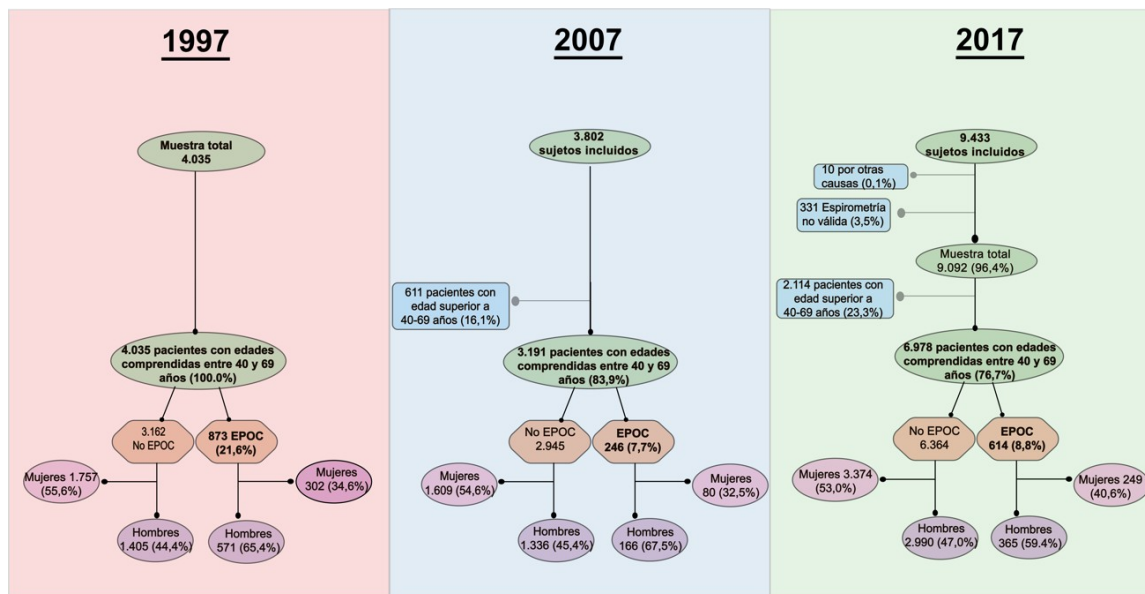


Figura 12: Diagrama de flujo de los participantes incluidos en los tres estudios con las diferencias encontradas por género.

4.1 Prevalencia de EPOC

La prevalencia de EPOC definida por los criterios GOLD en los participantes de 40 a 69 años descendió desde un 21,6% (IC95%: 20,7-23,2) en 1997 a un 8,8% (IC95%: 8,2-9,5) en 2017, esto quiere decir, un 59,2% de descenso ($p < 0,001$). En 2007, la prevalencia fue de 7,7% (IC95%: 6,8%-8,7) con un leve ascenso de 1,1 puntos porcentuales en 2017 ($p = 0,073$) (**Figura 13**).

La distribución de la prevalencia de EPOC acorde a la severidad según la clasificación GOLD, ha mostrado cambios que se han mantenido en los tres estudios con una reducción en todas las fases de la enfermedad desde 1997 a 2017 pero en diferentes proporciones. En 1997 la prevalencia de la enfermedad en fases leves fue de 7,2%, en fases moderadas de 11,8% y en fases graves de 2,3%, descendiendo a 3,7%, 3,6% y 0,8% respectivamente en 2007 y a un 5,0%, 3,2% y 0,4%, respectivamente en 2017. Esta tendencia se mantuvo cuando se incluyeron todos los participantes en 2007 y 2017 (columnas adicionales de la **Figura 13**).

La prevalencia según el LIN fue más baja que la obtenida al utilizar el criterio según el cociente fijo posbroncodilatador en los tres estudios (**Tabla 5**). Esta tendencia se mantuvo cuando el análisis se realizó incluyendo a los participantes de los tres estudios sin límite de edad.

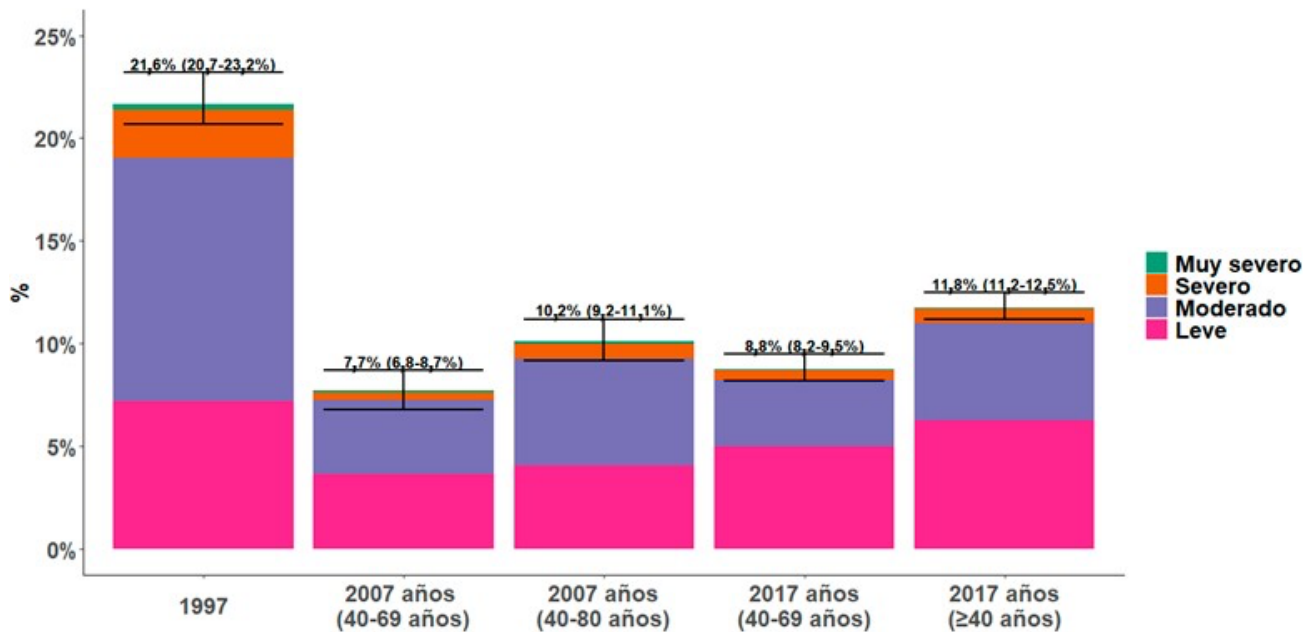
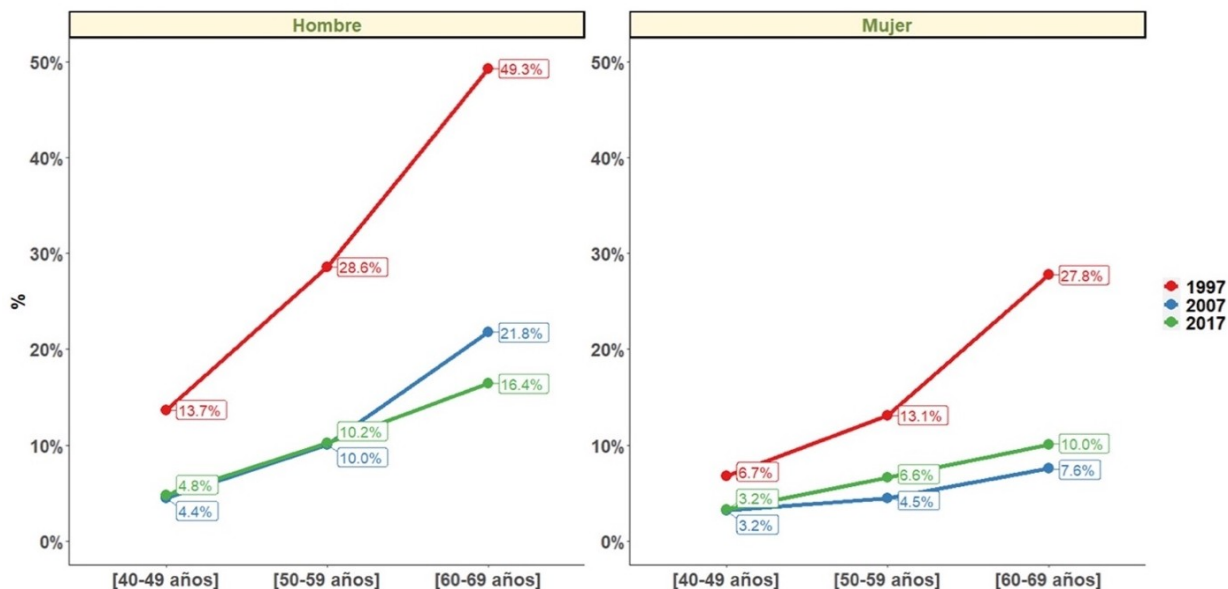


Figura 13: Cambios en la prevalencia y severidad de la EPOC desde 1997 a 2017. Las estimaciones se presentan con el intervalo de confianza del 95%.

Respecto al análisis por género, la prevalencia de la enfermedad según los criterios de GOLD, fue más elevada en los hombres que en las mujeres en los tres estudios. En los hombres la prevalencia descendió desde un 28,9% (IC95%: 27,2-31,2) en 1997 a un 15,1% (IC95%: 13,5-16,8) en 2007 y a un 14,6% (IC95%: 13,5-15,6) en 2017 (todos los valores de la $p < 0,001$). En las mujeres, la prevalencia de la EPOC también descendió desde un 14,7% (IC95%: 13,4-16,5) en 1997, a un 5,7% (IC95%: 4,7-6,7) en 2007 pero con un incremento significativo de 9,4% (IC95%: 8,5-10,2) en 2017 (todos los valores de la $p < 0,001$).

Al analizar la prevalencia de la enfermedad por tramos de edad se puede observar como la prevalencia de ésta fue considerablemente superior en los sujetos mayores de 60 años ($p < 0,001$) que en los más jóvenes, siendo esta diferencia más marcada en el estudio IBERPOC. En los tramos de edades más jóvenes se puede objetivar como no existe una gran diferencia entre los porcentajes de prevalencia medidos por GOLD y por LIN. Por el contrario, en los tramos de mayor edad estas diferencias sí que son mayores, con porcentajes más elevados según GOLD (**Figura 14**).

GOLD



LIN

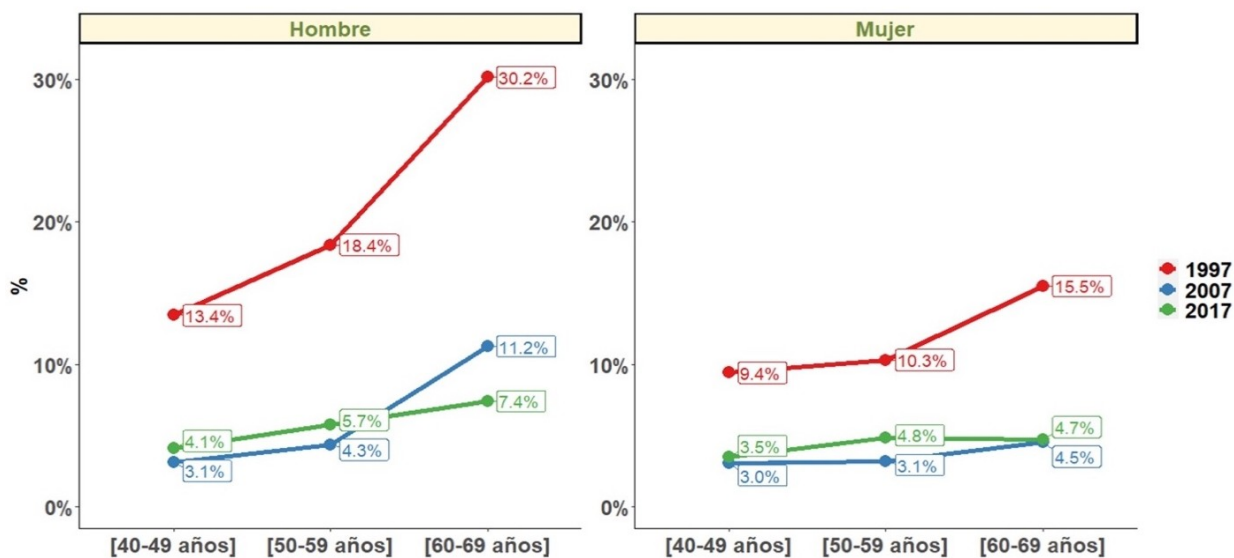


Figura 14: Cambios en la prevalencia de la EPOC según GOLD y LIN en función de género y edad de los participantes en los estudios de 1997, 2007 y 2017.

GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive; **LIN:** Límite Inferior de la Normalidad

4.2 Características sociodemográficas de los participantes

La **Tabla 5** muestra las características sociodemográficas más relevantes de los participantes incluidos en la muestra total. En las columnas adicionales se muestran los datos de los participantes incluidos únicamente en el rango de edad de 40 a 69 años.

Como se puede objetivar, el estudio EPISCAN II fue en el que se incluyó un mayor número de participantes, alcanzando los 6978 sujetos frente a los 3191 incluidos en EPISCAN y los 4035 de IBERPOC. Al comparar IBERPOC con EPISCAN y EPISCAN II no se objetivaron diferencias respecto al género de los sujetos, pero por el contrario, sí se objetivó que los participantes en este último estudio eran algo más mayores, más altos, con un mayor peso, con un menor índice de masa corporal (IMC) y un mayor nivel de educación, especialmente en 2017 (todos los valores de la $p < 0,001$).

Tabla 5: Características sociodemográficas y clínicas de los participantes de los estudios de 1997,2007 y 2017, incluyendo los participantes por rangos de edad.

	1997 (40 - 69 años)	2007 (40 - 80 años)	2017 (z 40 años)	2007 (40-69 años)	2017 (40-69 años)
Sujetos	4035	3802	9092	3191	6978
Edad (años), media±DE	53,4 (±8,6)	56,6 (±10,7)	60,2 (±11,0)	53,3 (±8,2)	55,5 (±7,6)*
Categorización por edad, n (%)					
40-49 años	1511 (37,4)	1245 (32,7)	1658 (18,2)	1245 (39,0)	1658 (23,8)*
50-59 años	1304 (32,3)	1114 (29,3)	3146 (34,6)	1114 (34,9)*	3146 (45,1)*
60-69 años	1182 (29,3)	832 (21,9)	2174 (23,9)	832 (26,1)*	2174 (31,2)
70-79 años	0	611 (16,1)	1,648 (18,1)	0	0
≥80 años	0	0	466 (5,1)	0	0
Varones, n (%)	1976 (49,0)	1797 (47,3)	4311 (47,4)	1502 (47,1)	3355 (48,1)
Índice paquetes año (IPA), media±DE	27,8 (±22,9)	26 (±21,5)	26,3 (±22,9)	24,4 (±19,9)*	24,5 (±20,7)*
Hábito tabáquico, n(%)					
No Fumador	2025 (50,2)	1635 (43,1)	4182 (46,0)	1264 (39,7)*	2965 (42,5)*
Ex fumador	987 (24,5)	1174 (30,9)	3112 (34,2)	997 (31,3)*	2382 (34,1)*
Fumador	1023 (25,4)	989 (26,0)	1798 (19,8)	926 (29,1)*	1631 (23,4)*
Talla (cm), media±DE	161,8 (±9,0)	164,0 (±9,2)	165,3 (±9,5)	164,7 (±9,1)*	166,4 (±9,4)*
Peso (kg), media±DE	72,8 (±12,8)	73,9 (±14,1)	75,4 (±16,1)	74,0 (±14,4)*	76 (±16,7)*
IMC (kg/m²), media±DE	27,7 (±4,3)	27,4 (±4,5)	27,5 (±5,0)	27,2 (±4,5)*	27,3 (±5,1)*
Estudios Universitarios, n(%)	476 (11,8)	912 (24,0)	4940 (54,3)	832 (26,1)*	4089 (58,6)*
Síntomas, n(%)					
Tos	546 (13,5)	510 (13,4)	1320 (15,4)	412 (12,9)*	1012 (15,3)*
Expectoración	430 (10,7)	446 (11,7)	1075 (12,5)	358 (11,2)	784 (11,8)
Disnea	421 (10,4)	375 (9,89)	1060 (12,3)	248 (7,8)*	664 (10,0)
Sibilancias	1622 (40,2)	1365 (36,0)	2828 (32,5)	1124 (35,3)*	2215 (32,9)*
Diagnósticos previos, n(%)					
Asma	196 (4,9)	261 (6,9)	717 (7,9)	206 (6,5)*	563 (8,1)*
EPOC		52 (1,4)	273 (3,0)	27 (0,8)	139 (2,0)*
Bronquitis crónica	193 (4,8)	152 (4,0)	209 (2,3)	103 (3,2)*	122 (1,8)*
Enfisema		18 (0,5)	45 (0,5)	14 (0,4)	30 (0,4)
FEV₁ % predicho, media±DE	87,8 (±17,0)	102,1 (±19,3)	100,7 (±17,1)	103,8 (±17,9)*	101,4 (±15,6)*
FVC % predicho, media±DE	88,4 (±14,6)	96,8 (±16,3)	101,0 (±14,9)	98,7 (±15,3)*	101,3 (±13,9)*
Prevalencia de EPOC (FEV₁/FVC < 0.7) , n(%)	873 (21,6) [20,7-23,2]#	386 (10,2) [9,2-11,1]#	1077 (11,8) [11,2-12,5]#	246 (7,7)* [6,8-8,7%]#	614 (8,8)* [8,2-9,5%]#
Prevalencia de EPOC (FEV₁/FVC < LIN), n(%)	621 (15,6) [14,5-16,8]#	214 (5,6) [4,94-6,41]#	544 (5,9) [5,51-6,49]#	144 (4,5)* [3,9-5,3%]#	357 (5,1)* [4,6-5,7%]#

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, **FEV₁** : volumen espiratorio máximo en el primer segundo de la espiración forzada; **FVC:** capacidad vital forzada; **LIN:** límite inferior de la normalidad. **DE:** desviación estándar; **IMC:** índice de masa corporal;

* p- Valor <0.05 para 1997 vs aquellos en rango de edad de 40-69 años en 2007 y 2017.

95% IC Intervalo de confianza

Respecto al hábito tabáquico, los participantes fumadores y exfumadores fueron más prevalentes en 2007 y 2017 que en 1997, con una tendencia significativamente al alza en los fumadores desde 1997 a 2007 (25,4% vs 29,1%; $p < 0,001$) y cierta estabilidad desde el 2007 al 2017 (23,4%). Por el contrario, los participantes no fumadores disminuyeron significativamente desde 1997 a 2007 (50,2% vs 39,7%; $p < 0,001$) y desde 1997 a 2017 (50,2% vs 42,5%; $p < 0,001$). Hay que remarcar que en los tres estudios se encontró que 519 sujetos (30,1%), de edades comprendidas entre los 40 y 69 años diagnosticados de EPOC no eran fumadores.

Al analizar por el género de los participantes, podemos observar como la tasa de mujeres fumadoras ha aumentado significativamente desde 1997 a 2007 (14,9% vs 22,8%; $p < 0,001$) con un leve descenso entre 2007 y 2017 (22,8% vs 18,1%; $p < 0,001$). Por el contrario, en los hombres la tasa de fumadores activos ha descendido considerablemente desde 1997 a 2017 (36,3% vs 21,6% $p < 0,001$) (Tabla 6).

Tabla 6: Tabaquismo según género en los tres estudios de 1997,2007 y 2017.

	IBERPOC		Episcan		Episcan II	
	Hombre (n=1976)	Mujer (n=2059)	Hombre (n=1795)	Mujer (n=2003)	Hombre (n=4311)	Mujer (n=4781)
Fumador activo, n(%)	717 (36,3)	306 (14,9)	532 (29,6)	457 (22,8)	931 (21,6)	867 (18,1)
Exfumador, n(%)	806 (40,8)	181 (8,8)	774 (43,1)	400 (20,0)	1720 (39,9)	1392 (29,1)
No fumador, n(%)	453 (22,9)	1572 (76,3)	489 (27,2)	1146 (57,2)	1660 (38,5)	2522 (52,8)

En relación a los diagnósticos previos, el asma fue significativamente superior en EPISCAN II que en IBERPOC (4,9% vs 8,1%; $p < 0,001$) pero por el contrario, en IBERPOC se detectaron un número muy superior de participantes con antecedentes de bronquitis crónica en comparación al resto de los estudios (4,8% vs 3,2% vs 1,8%; $p < 0,001$). El diagnóstico previo de EPOC y enfisema no se muestra en IBERPOC al no haberse recogido en dicho estudio estos antecedentes.

Respecto a la sintomatología referida por los participantes de los tres estudios, se objetivó que de los 1726 participantes con diagnóstico espirométrico de EPOC, un 43,9% referían síntomas y un 50,7% se encontraban asintomáticos.

4.3 Factores asociados con el diagnóstico de EPOC

En el análisis multivariable realizado para objetivar los factores de riesgo asociados con la enfermedad en los participantes de los tres estudios, se ha objetivado que el género masculino, la edad avanzada (> 60 años), el hábito tabáquico activo, el nivel educativo bajo, los sujetos con diagnósticos previos de enfermedades respiratorias (bronquitis, EPOC, asma y enfisema) y la presencia de síntomas respiratorios (tos y expectoración crónica), se asocian con una probabilidad más elevada de padecer la enfermedad. Respecto a las regiones estudiadas, residir en Madrid y Cataluña se asoció significativamente con el diagnóstico de EPOC (**Tabla 7**).

Tabla 7: Factores de riesgo para EPOC: odds ratio (OR) e intervalo de confianza 95%

Características	Crudo		Multivariable	
	OR [95% IC]	p-Valor	OR [95% IC]	p-Valor
Género				
Hombre	Ref	--	--	--
Mujer	0,5 (0,4–0,6)	< 0,001	0,53 (0,4–0,7)	< 0,001
Rango de edad (años)				
40-49	Ref	--	--	--
50-59	2,0 (1,7–2,4)	< 0,001	2,3 (1,7–3,2)	< 0,001
60-69	4,5 (3,7–5,4)	< 0,001	4,3 (3,0–5,9)	< 0,001
Hábito tabáquico				
No fumador	Ref	--	--	--
Ex-fumador	1,6 (1,4–1,8)	< 0,001	2,1 (1,6–2,7)	< 0,001
Fumador activo	1,9 (1,6–2,2)	< 0,001	3,6 (2,7–4,7)	< 0,001
IMC (kg/m²)				
<21	2,0 (1,2–3,6)	0,013	6,7 (2,5–18,0)	<0,001
≥21	Ref	--	--	--
Estudios				
Estudios universitarios	Ref	--	--	--
Sin estudios	2,1 (1,8–2,4)	< 0,001	1,3 (1,0–1,6)	0,006
Tos crónica				
No	Ref	--	--	--
Sí	2,8 (2,4–3,3)	< 0,001	1,3 (1,1–1,8)	0,021
Expectoración				
No	Ref	--	--	--
Sí	3,2 (2,7–3,7)	< 0,001	1,8 (1,3–2,4)	<0,001
Diagnóstico previo de asma				
No	Ref	--	--	--
Sí	2,7 (2,1–3,5)	< 0,001	3,7 (2,8–5,0)	< 0,001
Diagnóstico previo de enfisema				
No	Ref	--	--	--
Sí	13,4 (6,2–28,8)	< 0,001	5,9 (2,5–13,8)	< 0,001
Diagnóstico previo de bronquitis crónica/ EPOC				
No	Ref	--	--	--
Sí	5,9 (4,6–7,5)	< 0,001	3,1 (2,1–4,7)	< 0,001
Regiones				
Andalucía	Ref	--	--	--
Asturias	1,3 (1,0–1,6)	0,024	0,9 (0,6–1,3)	0,487
Castilla y León	1,4 (1,1–1,7)	0,002	1,1 (0,8–1,4)	0,792
Cataluña	2,0 (1,7–2,4)	<0,001	1,5 (1,1–2,0)	0,004
Madrid	1,3 (1,1–1,6)	0,003	1,4 (1,0–1,8)	0,031

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; **ref:** referencia; **IMC:** índice de masa corporal
95% IC: Intervalo de confianza del 95%; OR: odds ratio.

4.4 Infradiagnóstico

El infradiagnóstico de EPOC no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los estudios realizados en 1997, 2007 y 2017 en los participantes entre los 40 y los 69 años. En 1997, el infradiagnóstico de la enfermedad fue de 77,6% (IC95%: 72,9-82,9), 78,4% (IC95%: 74,8-81,2) en 2007 y 78,2% en 2017 (IC95%: 73,5-81,1), ($p = 0,95$).

Al analizar el infradiagnóstico de la enfermedad por género y edad (**Figura 15**), se encontraron diferencias significativas. El infradiagnóstico fue más elevado en las edades más jóvenes de los participantes (40-49 y 50-59 años) que en el tramo de edad superior a los 60 años. En el tramo de edad de los participantes masculinos más jóvenes (40 a 49 años) y los de mayor edad (60-69 años) el infradiagnóstico de la enfermedad aumentó desde 1997 a 2017. En las mujeres, por el contrario, el infradiagnóstico de la enfermedad en todos los tramos de edad ha descendido, aunque a nivel global la tasa de infradiagnóstico ha sido más elevada en las mujeres que en los hombres en los tres estudios ($p < 0,05$). De los 246 sujetos diagnosticados de EPOC en EPISCAN, sólo 24 sujetos (9,8%) referían un diagnóstico previo de EPOC y de los 614 participantes del EPISCAN II, sólo 103 (16,8%) tenían este diagnóstico.

Respecto a la gravedad del infradiagnóstico en los participantes entre 40-69 años se encontró un 47,9% de los sujetos en fases leves de la enfermedad, un 46,1% en fases moderadas, un 5,7% en graves y sólo un 0,3% en muy graves.

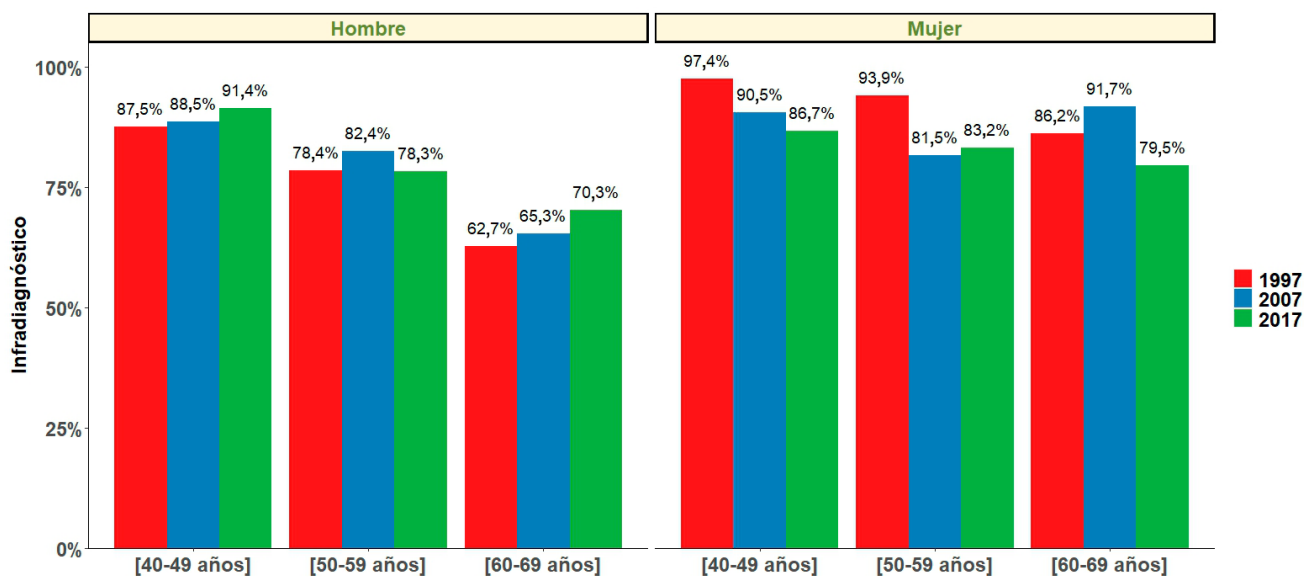


Figura 15: Infradiagnóstico de la EPOC en función de género y edad de los participantes en los estudios de 1997, 2007 y 2017.

4.5. Diferencias geográficas

En la **Figura 16** se muestra en el mapa de la geografía española las seis ciudades que participaron en los tres estudios. Estas ciudades fueron Oviedo, Burgos, Sevilla y Madrid. En Cataluña hubo una pequeña diferencia en la localización de los municipios participantes. En IBERPOC participó el municipio de Manlleu, en EPISCAN las ciudades de Vic y Barcelona, y en EPISCAN II únicamente Barcelona. Asimismo, en la **Figura 17**, se puede objetivar el reclutamiento de participantes por comunidad autónoma.



Figura 16: Mapa de España con la distribución geográfica de las ciudades que participaron en los tres estudios.

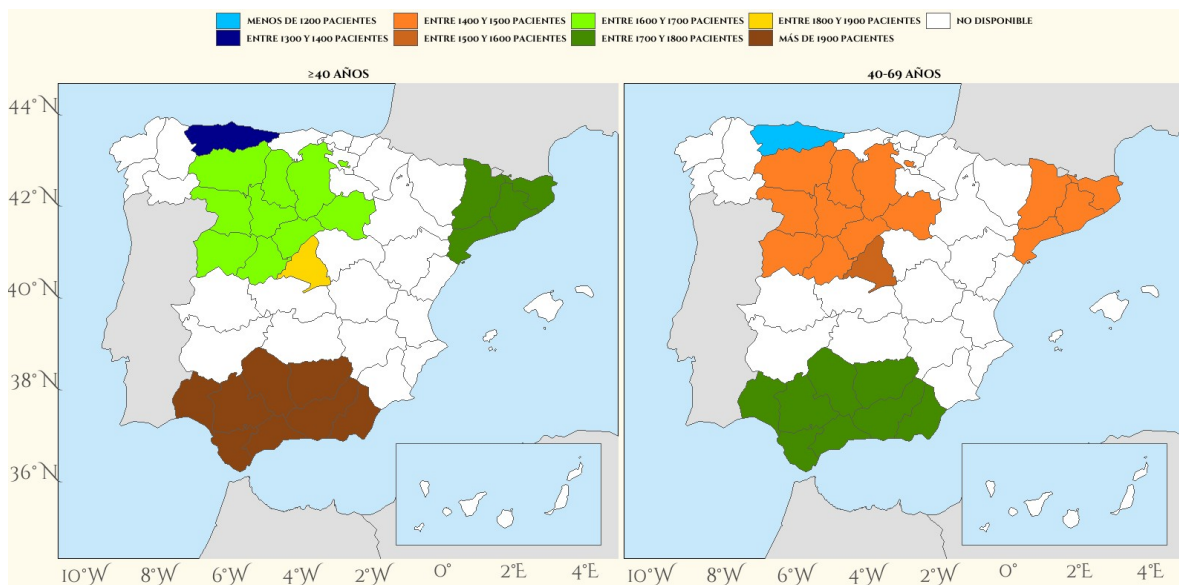


Figura 17: Reclutamiento de participantes según las comunidades autónomas que participaron en los tres estudios.

El análisis de estas áreas estudiadas que participaron en los tres estudios, ha mostrado un sustancial descenso en la prevalencia de EPOC desde IBERPOC a EPISCAN II pero con importantes diferencias geográficas. La prevalencia de EPOC más elevada de las cinco regiones se encontró en Cataluña en 1997, siendo casi el doble de la encontrada en Andalucía que fue la región con la prevalencia más baja. En el 2007, Asturias fue la comunidad con una prevalencia más elevada y Castilla León presentó la prevalencia más baja. Por último, en el 2017 Cataluña volvió a presentar la prevalencia más elevada, y por el contrario Asturias la más baja (**Tabla 8**). Andalucía ha sido una de las comunidades autónomas en las que se ha objetivado una tendencia mantenida en el descenso de la prevalencia de la enfermedad.

Tabla 8: Cambio en la prevalencia de EPOC total y por género en las 5 áreas participantes entre los 40 y 69 años entre 1997 y 2017.

	TODOS				HOMBRES				MUJERES			
	1997	2007	2017	% de cambio entre 1997 y 2017	1997	2007	2017	% de cambio entre 1997 y 2017	1997	2007	2017	% de cambio entre 1997 y 2017
Andalucía(%)	18,1	7,9*	4,9*	-73	10,8	4,8*	3,2*	-71	24,8	11,4*	6,4*	-75
Asturias(%)	20,6	12,7	4,2*	-80	13,9	7,7	2,4*	-83	27,4	17,2	5,8*	-79
Castilla-León(%)	25,8	4,0*	6,6*	-75	22,1	1,6*	4,4*	-81	29,6	6,7*	10,1*	-66
Cataluña(%)	36,3	9,5*	15,0*	-59	29,3	6,2*	9,1*	-69	43,7	13,1*	20,4*	-54
Madrid(%)	21,5	8,8*	10,6*	-51	12,4	4,9*	12,7	+1,02	31,4	13,6*	8,8*	-72

*Diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) entre 2007 y 2017 vs 1997

Al analizar por género, llamativamente la prevalencia de la enfermedad en las mujeres en los tres estudios ha sido superior a la encontrada en los hombres, salvo en la Comunidad de Madrid en el que en EPISCAN II, en los participantes entre 40 y 69 años, se objetivó una mayor prevalencia en los hombres.

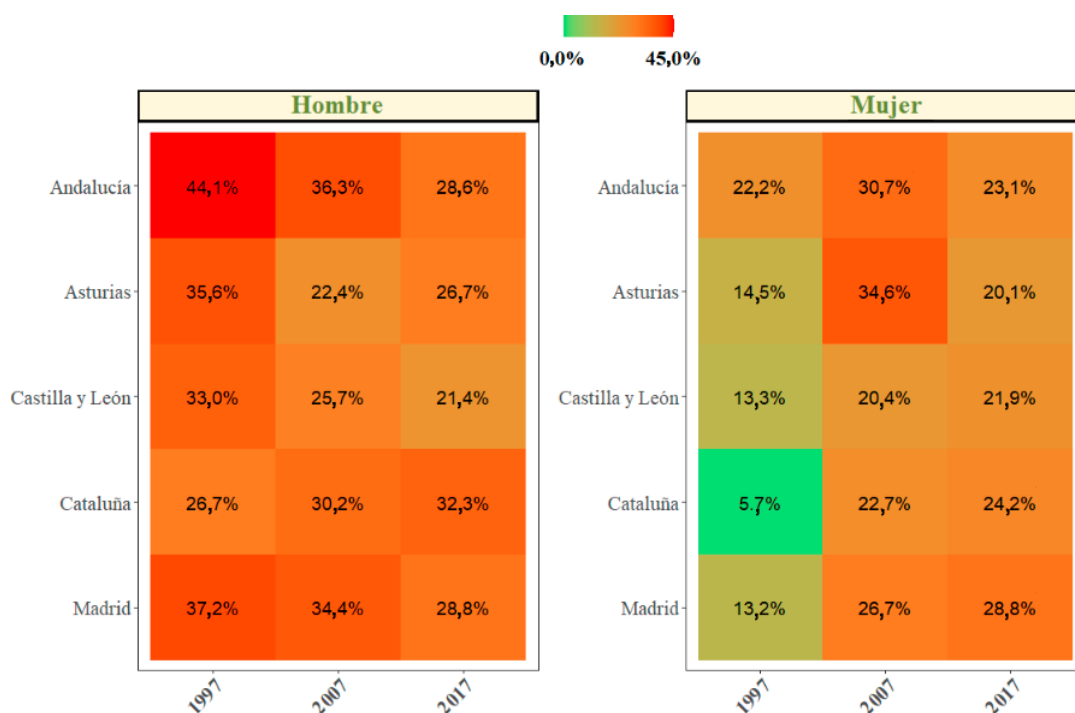
El hábito tabáquico ha sido analizado para intentar esclarecer estas diferencias geográficas en la prevalencia y en el género. En 1997, la prevalencia más baja de tabaquismo se encontró en Cataluña, con un 15,9% de fumadores activos. Sin embargo, esta tendencia cambió a la inversa en el 2017 con una de las tasas más elevadas de tabaquismo activo (28,4%). Por el contrario, en 1997 Andalucía fue la región con la prevalencia más elevada de fumadores (33,7%) con una importante reducción en 2017 (26%). Asturias y Castilla León han mantenido una tendencia estable con las tasas más bajas de tabaquismo y Madrid ha sido una de las regiones con las tasas más elevadas de tabaquismo activo mantenido a lo largo de las dos décadas ([Tabla 9](#)).

Tabla 9: Cambios en el hábito tabáquico en 1997, 2007 y 2017 por Comunidades Autónomas.

	FUMADOR ACTIVO				EX FUMADOR				NUNCA FUMADOR			
	1997	2007	2017	<i>p</i> -valor	1997	2007	2017	<i>p</i> -valor	1997	2007	2017	<i>p</i> -valor
Andalucía, n(%)	197 (33,7)	233 (33,3)	117 (26,0)	0,013	147 (25,1)	218 (31,1)	176 (39,1)	<0,001	241 (41,2)	249 (35,6)	157 (34,9)	0,055
Asturias, n(%)	153 (25,0)	31 (28,2)	102 (23,5)	0,585	154 (25,1)	40 (36,4)	145 (33,4)	0,003	306 (49,9)	39 (35,5)	187 (43,1)	0,006
Castilla-León, n(%)	140 (22,8)	85 (23,0)	102 (21,7)	0,878	148 (24,1)	115 (31,1)	170 (36,2)	<0,001	325 (53,0)	167 (45,1)	198 (42,1)	0,001
Cataluña, n(%)	81 (15,9)	136 (26,3)	129 (28,4)	<0,001	120 (23,5)	169 (32,6)	163 (35,9)	<0,001	309 (60,6)	213 (41,1)	162 (35,7)	<0,001
Madrid, n(%)	125 (24,7)	181 (30,2)	130 (28,8)	0,111	125 (24,7)	205 (34,2)	159 (35,2)	<0,001	257 (50,7)	213 (35,6)	163 (36,1)	<0,001

En el análisis por género se ha podido observar (**Figura 18**) como en los hombres el hábito tabáquico ha ido disminuyendo en todas las regiones, salvo en Cataluña en el que ha habido un incremento entre el 2007 (30,2%) y el 2017 (32,3%). Por el contrario, en las mujeres la tendencia ha sido a la inversa, con un aumento creciente muy llamativo especialmente entre 1997 y 2007. El mayor incremento se ha registrado en Cataluña (de un 5,7% a un 24,2%) y en la Comunidad de Madrid donde se ha objetivado el mayor porcentaje de mujeres fumadoras en 2017 (28,2%).

Figura 18: Hábito tabáquico en las diferentes Comunidades Autónomas en los tres estudios.



5. DISCUSION

Los resultados de este análisis muestran que la prevalencia según la definición GOLD en España, en la población de 40-69 años detectada entre 1997 y 2017, ha experimentado un descenso muy significativo de un 59,2%. Sin embargo, hay que recalcar que en la última década no se han producido cambios significativos (incremento de un 7,7 a un 8,8%) con un aplanamiento virtual de esta tendencia.

Asimismo, se ha objetivado un importante cambio de la enfermedad respecto al género, disminuyendo la prevalencia en los hombres en los tres estudios e incrementándose significativamente en las mujeres.

La edad, el tabaco, el bajo nivel educativo, el diagnóstico previo de bronquitis/EPOC y los síntomas respiratorios fueron los factores de riesgo más asociados al diagnóstico de la enfermedad.

5.1 Prevalencia de la enfermedad

5.1.1 Definición espirométrica de la enfermedad

Las publicaciones sobre la prevalencia de EPOC no han sido muy comunes hasta el 2001, con sólo 32 estudios epidemiológicos publicados hasta esta fecha²⁴. Debido a las diferentes definiciones de la enfermedad adoptadas en estos estudios y en los diferentes criterios diagnósticos utilizados, la prevalencia de la enfermedad podía variar desde un 0,23% hasta un 18,3%.

En el presente trabajo, la prevalencia de EPOC se ha definido en base al criterio espirométrico fijo posbroncodilatador con el fin de poder establecer comparaciones con la mayoría de los grandes estudios publicados hasta el momento^{29,30}, y a su vez, poder desarrollar el presente trabajo de comparación entre los tres estudios realizados en España^{38,44,46}. Con esta intención y como ya se ha comentado con anterioridad, los datos de IBERPOC se han analizado siguiendo las recomendaciones de las actuales guías GOLD.

Este aspecto a la hora de definir la enfermedad desde un punto de vista puramente espirométrico puede ser controvertido. Esto es debido a que en esta definición de EPOC, no se incluyen la exposición previa, ni la sintomatología

respiratoria referida por el paciente, por lo que se podría sobrediagnosticar la enfermedad incluyendo en el diagnóstico de EPOC, otras enfermedades respiratorias que cursan con obstrucción espirométrica posbroncodilatación, y por tanto, con obstrucción crónica al flujo aéreo⁸⁰. Este es el caso del estudio publicado por Cabrera *et al*⁴⁵, en el que se analizó la prevalencia de EPOC en las islas Canarias con sujetos no fumadores diagnosticados de EPOC con antecedentes previos de asma referidos hasta en un 50% de los casos.

Este hecho resalta la confusión existente alrededor del término EPOC, usado indistintamente como patrón espirométrico o como nombre de una enfermedad. Los sujetos diagnosticados de EPOC en los estudios epidemiológicos pueden presentar cualquier tipo de enfermedad pulmonar que curse con obstrucción no reversible al flujo aéreo ya que la espirometría no permite diferenciar la etiología de la obstrucción. Es por ello que la pregunta en la realización de estudios epidemiológicos de prevalencia de la EPOC es si realmente evaluamos una enfermedad concreta o un patrón espirométrico.

La presencia de EPOC en sujetos no fumadores en los estudios epidemiológicos ha derivado en diversas hipótesis sobre el papel del tabaco en esta enfermedad. A este respecto, uno de los datos más llamativos y comentados del estudio EPISCAN II ha sido la evidencia de un 27% de sujetos no fumadores que fueron diagnosticados de EPOC⁴⁶. Este dato ha sido criticado en alguna publicación⁸⁰ argumentando que es un porcentaje muy elevado y que la definición epidemiológica basada en la espirometría diagnóstica de EPOC en sujetos que no han tenido ninguna exposición previa, ni sintomatología respiratoria, no cumpliría los tres criterios en los que se basa la definición de EPOC. Sin embargo, Salvi y Barnes⁸¹ publicaron una revisión en el 2009 donde evidenciaron una prevalencia de EPOC en pacientes no fumadores que oscilaba desde un 25 a un 40% según el área geográfica estudiada y alcanzando en el continente europeo cifras de hasta un 12,4%⁸². De hecho, en la actual guía GOLD 2023³, uno de los cambios más relevantes ha sido la eliminación de los factores de riesgo de la definición de EPOC estableciendo una clasificación de la enfermedad basada en diferentes etiologías. De cara a futuros estudios habría que prestar mayor atención a otros mecanismos implicados en el desarrollo de la enfermedad como la genética, la prematuridad o las infecciones en la infancia, que podrían beneficiarse de distintas terapéuticas.

Otro de los datos que ha sido criticado es que la mitad de los sujetos diagnosticados de EPOC en EPISCAN II eran asintomáticos, con puntuaciones en el cuestionario CAT de 9,07 puntos. Sin embargo, cada vez es más conocido que la fisiopatología y las bases moleculares de la enfermedad son diferentes en los sujetos fumadores y en los no fumadores, de tal manera que los pacientes con EPOC no fumadores tienen síntomas respiratorios más leves y una menor afectación de la función espirométrica⁸³.

Desde la definición de EPOC establecida en el Symposium de CIBA en 1958 hasta la actualidad, todos los estudios epidemiológicos han utilizado la espirometría para definir la EPOC a nivel poblacional. La principal razón para este motivo es que no existe una definición de caso estandarizada a nivel mundial. No existen cuestionarios universalmente aceptados y validados que nos permitan evaluar con unos rangos establecidos a nivel poblacional y no sólo individual, la detección de los síntomas y de todos los posibles factores de riesgo implicados en la enfermedad. Es por ello, que a día de hoy, el uso de la espirometría para definir la EPOC es una limitación que hay que tener en cuenta ante la ausencia de consensos poblacionales. Desde el punto de vista epidemiológico y de cara al diseño de futuros estudios se debería conseguir unificar una definición de EPOC a nivel mundial con el fin de poder establecer comparaciones entre diferentes países. Los estudios más recientes publicados del COPDGene proponen la combinación de cuatro dominios en EPOC: la exposición ambiental (tabaquismo), síntomas clínicos (disnea y/o bronquitis crónica), alteraciones radiológicas en el TC de tórax y alteraciones espirométricas⁸⁴. Esta propuesta de definición de EPOC basada en posible, probable y establecida podría suponer un avance en el campo de la investigación en EPOC y podría permitirnos anticiparnos al diagnóstico de EPOC en fases en las que aún no se ha producido la obstrucción espirométrica.

5.1.2 Tendencias en la prevalencia de la enfermedad

El descenso en la prevalencia de EPOC en España detectada en el presente trabajo a lo largo de las dos últimas décadas, sigue la tendencia de otros estudios europeos^{85,86} y del estudio de NHANES⁸⁷, en los que también se describen un descenso en la prevalencia, especialmente desde la década de los noventa hasta el 2000. En el estudio GBD¹⁹ se analizaron las grandes diferencias en la prevalencia encontradas a nivel mundial con un descenso de ésta del 14,3% ajustada por la edad y al crecimiento poblacional entre 1990 y 2017. Este importante descenso en la tendencia en los últimos 20 años puede ser la consecuencia de una larga lista de factores, incluido el éxito global o regional en las medidas de control del tabaco y las reducciones en la contaminación ambiental en las ciudades con más automóviles eléctricos y entornos de trabajo más limpios.

Otro estudio publicado en Finlandia⁸⁸, analizó la tendencia en la prevalencia de EPOC entre el inicio de la década de los ochenta y el inicio del 2000, sin encontrar grandes diferencias a nivel global, incluyendo rangos de edad diferentes a los seleccionados en nuestras cohortes.

En el presente estudio, entre el 2007 y 2017 se ha observado un estancamiento en la caída de la prevalencia con un ligero ascenso de ésta no significativo y que también se ha publicado en otros estudios. El informe GBD¹⁹, describió en 2010 una prevalencia a nivel mundial en mayores de 30 años de 11,7% (8,4%–15,0%), siendo estas últimas cifras muy similares a las españolas. Asimismo, el estudio BOLD²⁹ describió una prevalencia en mayores de 40 años del 10,1% a nivel global y con porcentajes mayores del 20% en algunas ciudades.

Como se ha mencionado anteriormente, en España, en la población entre 40-69 años, se han objetivado cifras de prevalencia mucho más elevadas en IBERPOC (21,6%) que las obtenidas en EPISCAN (7,7%) y EPISCAN II (8,8%), que son más similares. Asimismo, en el estudio comparativo entre IBERPOC y EPISCAN⁸⁹, el porcentaje de pacientes con enfermedad grave al usar los criterios de la ERS de 1995 desciende en 2007 del 22% hasta el 2,2%. Esta diferencia es demasiado grande para atribuirla a una disminución de los factores de riesgo habituales, teniendo en cuenta además que la progresión natural de la

enfermedad tiende a que esta sea cada vez más grave a medida que la población envejece. Por tanto, existen diferencias en los datos del IBERPOC frente a los dos trabajos de EPISCAN muy llamativos. En primer lugar puede ser debida al uso de diferentes espirómetros y protocolos. En IBERPOC, el espirómetro utilizado fue un espirómetro portátil de turbina (DATOSPIR-200), mientras que en EPISCAN y EPISCAN II se emplearon espirómetros con neumotacógrafo (Master Scope CT VIASYS y Vyntus Spiro, Carefusion). Los tres espirómetros son equipos abiertos que miden directamente el flujo aéreo integrando la señal para calcular el volumen con diferentes sistemas. Los neumotacógrafos miden la diferencia de presión que se genera al pasar un flujo laminar a través de una resistencia conocida. En la actualidad la mayoría de los equipos usan una resistencia de tamiz, ya sea metálica y calentada para evitar la condensación, o de tejidos sintéticos. Puesto que el cabezal transforma el flujo turbulento que pasa a su través en laminar, la diferencia de presión existente entre los extremos del neumotacógrafo es directamente proporcional al flujo. Por el contrario, el espirómetro de turbina basa su medición en la velocidad de giro de las aspas que es registrada mediante sensores ópticos y es proporcional al flujo que pasa a través del dispositivo⁶⁷. Se ha descrito que estos espirómetros de turbina pueden generar una resistencia interna al flujo mayor que otros equipos, siendo menos sensibles para detectar flujos bajos, los cuales se producen al final de la maniobra espiratoria, pudiendo afectar al valor detectado por la FVC y no por el FEV₁. En consecuencia, el cociente FEV₁/FVC obtenido con un espirómetro de turbina es ligeramente superior al obtenido con un neumotacógrafo⁹⁰. Por ello, se podría asumir que en el estudio IBERPOC se produjo cierta infraestimación de la prevalencia de EPOC atribuible al espirómetro utilizado⁸⁹.

En segundo lugar, la diferente metodología utilizada en IBERPOC en cuanto a la selección de los participantes y al reclutamiento. En 1997, como se ha comentado anteriormente el reclutamiento se realizó a través del censo. En cada área de estudio se procedió a la selección aleatoria simple en cada estrato de edad y sexo de una muestra inicial fija, invitando a participar a cada sujeto por orden riguroso de selección hasta conseguir el número mínimo de participantes necesarios. Para facilitar este proceso, se desarrolló una aplicación informática, que a partir del censo de población de cada zona seleccionaba, y sustituía cuando era preciso, a los sujetos de forma aleatoria y automática. Sin

embargo, los cambios posteriores implementados en la legislación española y de la Unión Europea después de IBERPOC impidieron el uso del censo para cualquier estudio poblacional. En el caso del EPISCAN y el EPISCAN II, el marco muestral de ambos estudios se realizó en 2 etapas. Antes del proceso de muestreo se definieron los códigos postales más próximos a cada hospital y al área participante en el estudio, siendo una diferencia importante con IBERPOC, ya que la mayoría de los hospitales participantes se encontraban en zonas urbanas próximas. Estos diferentes métodos de selección de los estudios sí pudieron tener cierta influencia a la hora de alcanzar el reclutamiento de los participantes aunque en los tres estudios se llegó a obtener el mínimo tamaño muestral necesario. Asimismo, las características de la población también han podido ser diferentes dado que en IBERPOC se incluyó Manlleu, municipio de Barcelona y Mairena, municipio de Sevilla y no grandes capitales como en EPISCAN y EPISCAN II.

Por último, otra explicación posible a las elevadas cifras de prevalencia encontradas en IBERPOC pueden tener relación con las características de la población seleccionada en la década de los noventa. La cohorte de IBERPOC de 1997 pudo haber sufrido las consecuencias de la Guerra Civil Española (1936-1939), con unas condiciones de vida extremadamente duras, problemas de desnutrición, e infecciones respiratorias en la infancia como la tuberculosis que pudieron influir en el desarrollo pulmonar⁹¹. Como consecuencia de todos estos factores, los participantes incluidos en IBERPOC, podrían no haber alcanzado su función pulmonar máxima en la adolescencia, teniendo una diferente trayectoria pulmonar y una menor función pulmonar en la edad adulta.

5.1.3 Prevalencia según cociente fijo FEV₁/FVC vs LIN

Es bien conocido que la prevalencia de la enfermedad puede variar según los criterios espirométricos utilizados, siendo un tema controvertido si es el cociente fijo posbroncodilatador o el LIN el más adecuado. En las actuales guías de práctica clínica se sigue recomendando el uso del cociente fijo posbroncodilatador^{2,4}. Sin embargo, algunos estudios han encontrado que el uso del cociente fijo FEV₁/FVC resulta en una infraestimación de la enfermedad en los pacientes más jóvenes (especialmente aquellos con enfermedad más leve) y

por el contrario puede sobreestimar la enfermedad en pacientes adultos, proponiendo el uso del LIN como la herramienta más específica para diagnosticar la obstrucción del flujo aéreo⁹².

No obstante, la última guía ERS publicada sobre la interpretación de los estudios de función pulmonar, describe que el LIN no indica necesariamente una anomalía fisiopatológica ni es un umbral clínicamente significativo para poder diagnosticar la enfermedad. Proporciona una indicación de si el resultado observado es el esperado en individuos sanos de edad, sexo y altura similares. Es por ello que para poder ser utilizado como método de screening en población general, se debería emplear un criterio más conservador del LIN (por ejemplo del 2,5%)⁹³.

Nuestro estudio pone de manifiesto las diferencias previamente descritas con porcentajes de prevalencia muy diferentes según el cociente empleado. Entre los participantes más mayores el cociente fijo FEV₁/FVC posbroncodilatador diagnostica a más pacientes, sin grandes diferencias entre un criterio u otro en los participantes más jóvenes (40-50 años). Si aplicáramos el LIN, la prevalencia en sujetos con edad avanzada y no fumadores probablemente disminuiría de forma significativa, sobre todo en aquellos que presentan una espirometría levemente obstructiva pero cercana a la normalidad. No obstante, dado que el uso del criterio LIN es más restrictivo, podría retrasar el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad⁹³.

Por último, no debemos olvidar que hasta la fecha no hay resultados definitivos sobre los umbrales a utilizar en el estudio de la función pulmonar y aunque la espirometría es nuestra herramienta diagnóstica más importante, la consideración cuidadosa de los aspectos médicos y el historial de exposición de un individuo es necesario cuando se interpretan los resultados de la función pulmonar.

5.1.4. Distribución de la gravedad

La distribución de la gravedad en la mayoría de los estudios publicados se basa en la clasificación dada por la guía GOLD, que tiene en cuenta el porcentaje del FEV₁ sobre el predicho. Los porcentajes de enfermos con EPOC

grados III y IV de la GOLD son muy variables según la localización estudiada y es, en casi todos los estudios, menor que en estadios más leves. En PLATINO, los pacientes EPOC en fases III y IV oscilaban entre el 1,2% y el 0,7%. A su vez, BOLD muestra resultados muy dispares entre las diferentes localizaciones, con una prevalencia en la población general de EPOC en estadios III y IV que va desde el 0,8% de Alemania hasta el 6,7% de Sudáfrica.

En nuestro estudio el mayor porcentaje de sujetos con EPOC en fases moderadas y graves se encontraron en IBERPOC con una reducción en EPISCAN y EPISCAN II de estas fases y con porcentajes más acordes a lo publicado.

5.1.5 Diferencia de prevalencia por género

Respecto al género, los resultados del presente trabajo han constatado un importante cambio de tendencia en la enfermedad, la cual ya se venía detectando en años previos. Al igual que en otros estudios publicados previamente^{26,88} la diferencia de género de la EPOC se está reduciendo, de tal manera que en los hombres la prevalencia se ha mantenido por encima de las mujeres en los tres estudios españoles, pero en los últimos años se ha producido un importante ascenso en el número de mujeres afectadas por la enfermedad, llegando a igualar, e incluso superar a la de los hombres.

En nuestro análisis hemos objetivado entre el 2007 y el 2017, un descenso en las cifras de prevalencia en los hombres en algunas comunidades autónomas españolas, como es el caso de Asturias y de Andalucía. Por el contrario, en las mujeres se ha producido un incremento entre el 2007 y el 2017 de las cifras de prevalencia en todas las comunidades, con la excepción de Madrid. No obstante, en un subanálisis publicado recientemente sobre el cambio de prevalencia en la comunidad de Madrid entre 2007 y 2017, se ha podido objetivar como al incluir el grupo de edad de 40 a 80 años, las cifras de prevalencia en las mujeres también aumentaron considerablemente (5,6% a 14,7%, $p < 0,001$)⁹⁴. En el EPISCAN II, Madrid fue la única comunidad autónoma participante con una prevalencia superior en las mujeres que en los hombres⁴⁶.

Analizando esta diferencia de género por estratos de edad, nuestros resultados muestran un descenso de la prevalencia en los hombres en todas las

frangas de edad y por el contrario, un aumento de ésta en las mujeres mayores 50 años. Esto es debido al envejecimiento poblacional más acusado en las mujeres por su mayor longevidad y su incorporación masiva al hábito tabáquico alrededor de la década de los 70. Es por ello que estamos asistiendo al aumento de las enfermedades respiratorias asociadas al tabaquismo en la mujer, especialmente en las de mediana edad, lo que ha incrementado no solo la prevalencia, sino también la morbimortalidad asociada.

En una revisión sistemática publicada por Ntritsos *et al*⁹⁵, se constató una prevalencia global de EPOC en las mujeres del 6,2% con claras variaciones geográficas, alcanzando cifras de hasta un 8,4% en las poblaciones urbanas. Asimismo, en Europa, en 2018, la prevalencia de mujeres fumadoras era de un 19%, la más elevada a nivel mundial, con cifras encontradas en nuestro estudio similares e incluso superiores a ésta. La tendencia al alza del tabaquismo en las mujeres en España se ha observado de forma mantenida en el subgrupo poblacional de entre los 45-60 años. Esto es debido al efecto de la llegada a estas edades, de las cohortes de las jóvenes fumadoras de las décadas de 1980 y 1990. En España, el porcentaje de fumadores diarios disminuyó desde 1980 a 2016, con un mayor descenso en los hombres (41% a 26%) que en las mujeres (21% a 17%), en las cuales esta reducción ha sido más modesta y con un aparente aplanamiento de esta tendencia desde el 2005. Este fenómeno concuerda con lo publicado previamente sobre los cambios en el consumo de tabaco en España y otros países desarrollados, con una incorporación de la mujer al hábito tabáquico a edades cada vez más temprana⁹⁶. Es conocido, que el consumo de tabaco en las mujeres está influenciado por el nivel socioeconómico siendo las cifras de prevalencia superiores en los países con una mayor renta per cápita. En el presente trabajo, el mayor incremento de las tasas de tabaquismo se han encontrado en Madrid y Cataluña (Barcelona), probablemente influenciadas por el estatus socioeconómico de los participantes y el ámbito urbano⁹⁵.

La afectación de la enfermedad es diferente en los hombres y en las mujeres. Estas últimas tienen una mayor susceptibilidad al humo de tabaco siendo mayor el impacto sobre el deterioro de la función pulmonar, incluso con un menor consumo acumulado y a edades más precoces⁹⁷. Con los resultados de nuestro análisis se confirma que las mujeres son un grupo poblacional

vulnerable y, por lo tanto, objetivo esencial para las intervenciones de control del tabaco destinadas a implementar mayores medidas de prevención y control de la adicción.

5.2 Factores de riesgo de EPOC

Sobre la base de los factores de riesgo hallados en nuestro estudio, el estándar que mayor prevalencia de EPOC presentaba es el varón de más de 60 años de edad, fumador activo, con un IMC menor a 20 kg/m² con sintomatología y diagnósticos previos de enfermedades respiratorias.

5.2.1 Tabaquismo

El aumento de la prevalencia asociado al estatus de fumador es una constante en todos los estudios epidemiológicos y los datos de nuestro trabajo están en sintonía con lo publicado. Nuestro estudio muestra una mayor prevalencia de EPOC en los sujetos que son fumadores activos, y mucho menor en aquellos que no han fumado nunca. La tendencia en el tabaquismo en nuestro país ha mostrado un descenso en los fumadores activos en relación con la introducción de la ley 28/2005 de medidas sanitarias frente al tabaquismo. Es esperable que este consumo se siga reduciendo con la nueva reforma de esta ley, que dentro del Plan Integral de Prevención y Control del Tabaquismo 2021-2025, ampliará los espacios libres de humo.

5.2.2 Edad

En nuestro trabajo la edad ha sido el mayor factor de riesgo asociado a la aparición de la EPOC. En nuestro estudio, como en casi todos los trabajos, la mayor proporción de EPOC se encuentra por encima de los 60 años.

Con la edad se producen una serie de cambios anatómicos y fisiológicos que en parte se asemejan a los causados por la EPOC. Entre estos cabe destacar un aumento del tejido colágeno pulmonar junto con una disminución de su elasticidad, un aumento de las resistencias respiratorias por la disminución

del diámetro bronquiolar y una disminución de los flujos espiratorios con aumento del volumen residual. Además, se producen cambios en la caja torácica por la cifoescoliosis y la calcificación de los cartílagos intercostales, disminuye la fuerza de los músculos respiratorios y existe una mayor reactividad bronquial⁹⁸. Es por ello, que el cociente FEV₁/FVC disminuye de forma fisiológica con la edad. Como se ha comentado anteriormente su uso es motivo de controversia dado que puede catalogar incorrectamente hasta un 35% de los sujetos mayores de 70 años, por lo que algunos autores han propuesto utilizar otros índices o bajar el punto de corte a 65%⁹⁹.

Aunque en nuestro análisis sólo se ha incluido participantes entre 40-69 años, es reseñable que en el diseño del estudio EPISCAN II no se limitó la inclusión de sujetos por un límite máximo de edad, participando sujetos incluso mayores de 90 años. Un total de 443 participantes mayores de 80 años demostraron su capacidad para la realización de espirometrías con maniobras de calidad. Los estudios realizados en los pacientes de mayor edad, demuestran que también en ellos un menor FEV₁ se asocia a peor supervivencia y que más del 80% de los pacientes mayores de 65 años pueden realizar una espirometría de calidad, aunque el tiempo necesario para practicarla es mayor que en los pacientes más jóvenes. A pesar de ello, es evidente la infrutilización de las pruebas espirométricas en la población general y en especial en los ancianos.

5.2.3 Índice de masa corporal

En nuestro estudio un IMC < 21kg/m² se relacionó con una mayor prevalencia de EPOC. Este dato guarda relación con los hallazgos de otros estudios publicados que muestran un riesgo relativo mayor a medida que el IMC baja¹⁰⁰ siendo el paradigma de la desnutrición el paciente enfisematoso.

Se estima que un 25–40% de los pacientes con EPOC tienen un bajo peso y un 35% tienen un bajo índice de masa libre de grasa. La masa libre de grasa se asocia con la masa muscular y si es baja puede impactar negativamente en la capacidad de ejercicio y la función muscular¹⁰¹.

Es por ello que dado la importancia de la nutrición en los pacientes con EPOC se deberían implementar más programas en la práctica clínica para evaluar y tratar la desnutrición de nuestros pacientes.

5.3. Infradiagnóstico de la EPOC

Uno de los datos más preocupantes analizados es la elevada tasa de infradiagnóstico de la enfermedad en España, en los sujetos entre 40 y 69 años, a lo largo de las dos últimas décadas. Pero quizá lo más preocupantes es que esta tendencia se mantiene al alza. Asimismo, uno de los datos más llamativos hace referencia nuevamente a la diferencia de género con tasas de infradiagnóstico también en aumento en las mujeres.

Las altas tasas de infradiagnóstico son una tónica constante en los estudios epidemiológicos internacionales y nacionales^{38,44,46,48}. Los recientes datos del estudio CONOCEPOC¹⁰² han puesto de manifiesto que un 24,8% de la población adulta en España declara padecer síntomas respiratorios crónicos. Sin embargo, solo el 51,6% de esos individuos han visto a un médico y solo el 68,7% de ellos ha realizado una espirometría. De estos datos se pueden sacar dos conclusiones. La primera de ella es que existe un pobre conocimiento de la enfermedad por parte de los pacientes que padecen síntomas respiratorios. De hecho, esta infraestimación de los síntomas en los estadios precoces de la enfermedad y de su posible gravedad, hace que los enfermos con EPOC acudan tardíamente a la consulta, por lo que son diagnosticados en fases más avanzadas de la enfermedad. En nuestro estudio se refleja en los datos que demuestran que el infradiagnóstico a nivel global de los tres estudios ha sido superior en las fases más leves de la enfermedad.

En segundo lugar, existe una infrautilización de la espirometría, especialmente en el ámbito de la Atención Primaria, escenario ideal para poder llevar a cabo el cribado de pacientes en riesgo de padecer EPOC. Para ello es esencial que la espirometría se realice de forma rutinaria y con la adecuada calidad en este nivel asistencial. Sin embargo, la evidencia actual es que esto dista mucho de la realidad¹⁰³. Existe una escasa disponibilidad de recursos y materiales en los centros de Atención Primaria y una falta de formación específica del personal sanitario y de su continuidad, que en muchas ocasiones se refleja en un escaso seguimiento de las normativas tanto en las calibraciones y en la limpieza del aparataje como en las recomendaciones que deben hacerse previamente al paciente. La existencia de campañas educativas, la

protocolización de las actuaciones en la práctica médica, la disponibilidad de los equipos y espacios, y la formación periódica para la realización de espirometrías del personal sanitario, son algunas de las explicaciones que pueden avalar las diferencias en el infradiagnóstico existentes en las comunidades autónomas.

Ante la gran problemática que existe con el diagnóstico espirométrico de la enfermedad en Atención Primaria y también en países con pocos recursos, se han planteado el uso de otros dispositivos diagnósticos más sencillos como Vitalograph COPD-6¹⁰⁴. Con este dispositivo, se puede medir el volumen espiratorio forzado en 6 segundos (FEV6), parámetro más fácil de determinar, que puede ser un sustituto aceptable de la FVC para el diagnóstico de obstrucción en adultos. Otro de los instrumentos que también se ha sugerido es el empleo del pico flujo espiratorio (PEF) con valores <250 L/min en mujeres y <350 L/min en hombres y el uso de cuestionarios como herramienta de screening. Se deben realizar más estudios para evaluar el rendimiento de estos instrumentos y poder determinar si su implementación se asocia con mejores resultados clínicos¹⁰⁵. En los últimos dos años y a raíz de la pandemia causada por el COVID 19 en España, los laboratorios de función respiratoria se han visto paralizados durante los meses de mayor riesgo de contagio durante las primeras olas. En los centros de Atención Primaria, se han ido retomando el uso de las espirometrías, pero a día de hoy todavía son muchos los ambulatorios en los que se sigue sin utilizar esta prueba diagnóstica. Todo esto puede conllevar todavía un mayor infradiagnóstico de la enfermedad en los próximos años. Es por ello, que el uso de herramientas simples para detectar la EPOC, o para identificar a los pacientes que necesitan someterse a una espirometría de confirmación, sería un paso significativo para reducir el infradiagnóstico y, al mismo tiempo, proporcionar un uso más eficaz de los recursos disponibles.

Respecto a la diferencia de género, Lamprecht *et al*⁴⁸ en su trabajo publicado describió que la tasa de infradiagnóstico de la enfermedad a nivel mundial era más elevada en los hombres que en las mujeres, con excepción de España. En nuestro país las cifras de infradiagnóstico fueron superior en las mujeres que en los hombres. Esta diferencia detectada se puede deber a diferentes causas. En primer lugar porque la EPOC aún se considera una enfermedad que afecta fundamentalmente a varones, lo que constituye un sesgo diagnóstico. En segundo lugar, la ansiedad y depresión que a veces provocan

en la mujer una percepción distinta de la disnea puede retrasar el diagnóstico, y por último, la infrautilización de la espirometría y el incremento del tabaquismo en las mujeres a edades tempranas.

Sin duda aún hay mucho terreno donde mejorar en la estrategia de la EPOC, comenzando por mejorar la implementación del screening y la espirometría en los centros de Atención Primaria y quizá en otros ámbitos como puede ser la farmacia comunitaria o los reconocimientos de salud laboral. También la concienciación y publicidad de la EPOC como una enfermedad con una elevada mortalidad y una elevada carga económica y social, con el fin de que la población consiga el mismo conocimiento de esta patología como con el infarto de miocardio o los accidentes cerebrovasculares.

5.4 Diferencias de prevalencia según el área geográfica

Respecto a las áreas geográficas comunes estudiadas, el presente estudio pone de manifiesto las importantes variaciones geográficas en la distribución actual de la prevalencia de EPOC en España. Madrid y Cataluña han sido las comunidades con un menor descenso en la prevalencia de la enfermedad, pero los datos se deben interpretar con cautela. Llama la atención que la prevalencia de la enfermedad de 1997 a 2007 desciende en todas las comunidades, pero por el contrario el número de sujetos fumadores activos prácticamente aumenta en las cinco comunidades analizadas.

En el caso de Cataluña, puede estar en relación con la participación de diferentes áreas geográficas. En IBERPOC el área participante fue Manlleu donde se objetivó un porcentaje de EPOC no fumadores del 40%. La exposición laboral en este municipio con un gran número de fábricas textiles en las que trabajaban muchas mujeres, podría ser uno de los motivos de la elevada prevalencia de EPOC encontrada en este grupo poblacional en 1997. Asimismo, en EPISCAN también se encontraron diferencias dentro de la misma comunidad autónoma entre las ciudades de Vic y Barcelona.

En el caso concreto de la Comunidad de Madrid, un dato también llamativo es que la prevalencia ha sido superior a la media nacional publicada en EPISCAN II (11,8%, IC95%: 11,2-12,5), y a diferencia de lo publicado en estudios previos en los que parecía existir una tendencia a la baja. Existen posibles factores que han sido previamente descritos en la literatura y que podrían explicar esta mayor prevalencia. El primero de ellos es el tabaquismo, siendo la prevalencia de fumadores en Madrid superior a la media nacional objetivada en EPISCAN II. Otro factor a tener en cuenta es la contaminación medioambiental y los diferentes hospitales que participaron en EPISCAN. Deben resaltarse las diferencias encontradas en la prevalencia de EPOC en Madrid entre el Hospital de la Paz (8,3%) y el Hospital La Princesa (13,7%), que en parte pueden ser debidas a variaciones en los participantes en cuanto al sexo, la edad, el tabaquismo, el asma u otras variables no estudiadas tales como hábitat urbano o rural y las exposiciones ambientales o laborales donde se realizaron los estudios. En EPISCAN II, el único centro participante fue el Hospital Universitario de la Princesa, el cual se encuentra situado en el centro de la ciudad, en un

entorno urbano bajo la influencia directa del tráfico rodado y por tanto, con una mayor exposición a la contaminación ambiental que otras comunidades incluidas en el EPISCAN II, pudiendo explicar este alto porcentaje de prevalencia.

La falta de homogeneidad de la distribución poblacional de la EPOC, tanto a nivel internacional como nacional, ya ha sido descrita previamente por otros autores, al igual que ocurre en el asma¹⁰⁶. En muchas ocasiones, aunque los estudios se realizan en el mismo país, las ciudades escogidas varían entre unos años y otros, como ha sido el caso de España. Además, existen diferentes factores de riesgo como el tabaquismo, la exposición ambiental y ocupacional entre otros, que son difíciles de controlar y que se modifican a lo largo de los años. López-Campos *et al*¹⁰⁷ ya describieron previamente estas diferencias en España, objetivando una frecuencia y distribución en la exposición a factores de riesgo distintos al tabaco en las regiones españolas siendo mayor en la zona norte y la costa este del país. Estos factores han sido motivo de justificación de las diferentes tendencias de la enfermedad analizadas en los diferentes estudios. La contaminación ambiental es difícil de evaluar en los estudios epidemiológicos dado su interacción con otros factores. Un ejemplo son los datos del estudio PLATINO³⁰. México DF presentó la menor prevalencia de todas las ciudades incluidas en el estudio (7,8%), a pesar de ser la ciudad con mayor contaminación ambiental. Una de las posibles causas fue la baja tasa de tabaquismo encontrada en esta ciudad. Otros factores que han sido argumento de las diferentes prevalencias observadas han sido las características geográficas de las ciudades, como la altitud en el estudio PLATINO³⁰, la diversidad racial encontrada en Colombia en el estudio PREPOCOL⁴⁹, o la climatología en las Islas Canarias⁴⁵.

Entre las aportaciones novedosas de este artículo se incluyen el determinar que esta variabilidad de la prevalencia de EPOC por áreas es cambiante en hombres y mujeres en función del hábito tabáquico como factor evaluado, pero posiblemente con otros factores adicionales que también influyen en esta diversidad y que no han sido estudiados.

5.5 Limitaciones

Existen varias limitaciones en el presente estudio que deben ser mencionadas. La principal limitación del estudio ha sido el establecer el diagnóstico de EPOC basado únicamente en criterios espirométricos como ya ha sido comentado a lo largo del trabajo. Este criterio nos ha permitido realizar una comparación a lo largo de los tres trabajos y establecer una tendencia, pero con el inconveniente de haber podido incorporar otras posibles entidades clínicas que también pueden cursar con obstrucción al flujo aéreo como es el asma.

Asimismo, en los estudios del 2007 y del 2017 se han incorporado otras pruebas más específicas como son la medición de la DLCO, la pletismografía y el test de la marcha entre otras, así como la obtención de imágenes radiológicas mediante la realización de TC de tórax en un número limitado de participantes. Estos análisis no han sido evaluados en el presente trabajo pero probablemente podrían ayudar a perfilar mejor el diagnóstico de la EPOC dada la gran importancia que están cobrando estas herramientas diagnósticas en la evaluación de la enfermedad. La realización de estudios epidemiológicos más completos que incluyan todas estas pruebas ayudaría a mejorar el diagnóstico de la enfermedad pero supondría una financiación económica muy elevada que no en todos los ámbitos se podría llevar a cabo.

Otra de las limitaciones ha sido el empleo de diferentes tipos de espirómetros, que como también ha sido explicado ha podido influir en los diferentes resultados del cociente FEV_1/FVC . Asimismo, han sido distintas las ecuaciones de referencia empleadas en IBERPOC y en los estudios EPISCAN. En el primer estudio las ecuaciones empleadas fueron las de Roca *et al* , cuyos valores se obtuvieron a mediados de los años 80⁷⁵. Por el contrario, en ambos estudios EPISCAN, las ecuaciones empleadas fueron las de Quanjer *et al*⁶². Tras 30 años de diferencia y con un mayor crecimiento de los españoles en talla, la comparación entre ambos tipos de ecuaciones, no parece ser lo más apropiado. Estos aspectos unidos al diferente método de reclutamiento de IBERPOC y de los dos estudios EPISCAN pueden ser causa de la diferencia tan marcada entre la prevalencia de IBERPOC y los dos estudios más recientes.

Respecto a los centros participantes, los hospitales de los estudios de EPISCAN y EPISCAN II estaban localizados en ciudades principales de

provincia, por lo que uno de los puntos más criticados ha sido que deja inexplorada a las zonas rurales de España. Es conocido, que la ruralidad, las profesiones asociadas a este enclave y los condicionantes socio-económicos de este ámbito, tienen un claro impacto en la prevalencia y en el pronóstico de la enfermedad. No obstante, la selección de capitales de provincia no constituye en sí un sesgo de selección. En los estudios mencionados, estos centros se eligieron por motivos prácticos y metodológicos con el fin de facilitar la participación en el estudio y el acceso de los participantes a laboratorios certificados de pruebas funcionales. Se precisarían otro tipo de estudios epidemiológicos para poder conocer la prevalencia de EPOC y sus determinantes en las zonas rurales de la geografía española.

Por último, factores que cada son más relevantes y juegan un papel muy importante en el desarrollo de la enfermedad como son los acontecimientos en la etapa prenatal, neonatal y primera infancia, así como los factores relacionados con la ocupación y el medio ambiente no fueron analizados en los tres estudios, habiendo podido influir en el desarrollo de la enfermedad.

5.6 Fortalezas

El presente estudio tiene varias fortalezas. Hasta el momento, es uno de los estudios poblacionales publicados a nivel nacional con un mayor tamaño muestral y con un amplio período de comparación de veinte años que ha permitido analizar las tendencias de la enfermedad. Dado el gran tamaño muestral y la alta tasa de respuesta de los participantes, puede ser considerado que la muestra final de sujetos es representativa de la población española entre 40 a 69 años.

Otro aspecto crucial en este estudio ha sido la calidad de las espirometrías. En los tres estudios incluidos las espirometrías han sido monitorizadas, se han realizado en su mayoría con prueba broncodilatadora y por personal entrenado, acorde a las guías y protocolos internacionales.

Por último destacar que el análisis de la prevalencia de la enfermedad se ha realizado tanto con el cociente fijo posbroncodilatador como con el LIN para poder establecer las diferencias en el diagnóstico de la enfermedad en base a ambos criterios.

5.7 Tendencias futuras de la epidemiología de la EPOC

Tras la realización de este estudio de investigación podemos plantearnos cuál será el futuro de EPOC según los datos epidemiológicos. En primer lugar, las previsiones de la OMS auguran un crecimiento continuo de la mortalidad por EPOC, y por lo tanto, un crecimiento paralelo del gasto sanitario derivado de la misma. Como ocurre con otras enfermedades crónicas relacionadas con el tabaco, la distribución de la EPOC depende fundamentalmente de dos factores: de los efectos relacionados con la exposición tabáquica y del envejecimiento paulatino de la población. Actualmente el porcentaje de individuos de más de 65 años se sitúa en el 19,6% del total de la población, y se prevé que alcanzará un máximo del 31,4% en torno al 2050 empezando a descender en ese momento¹⁰⁸ (Figura 19). Es por ello, que se puede esperar que las cifras de prevalencia de EPOC sigan aumentando en España.

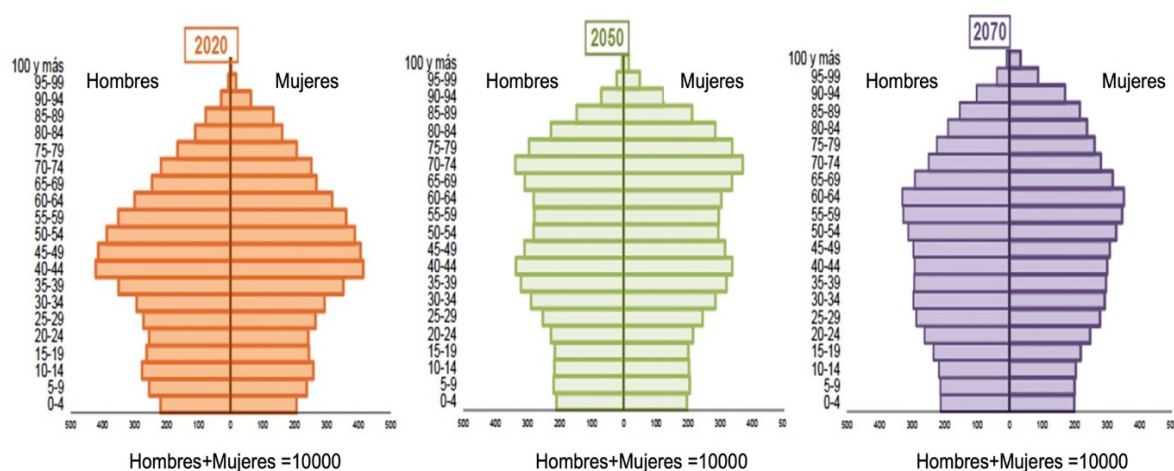
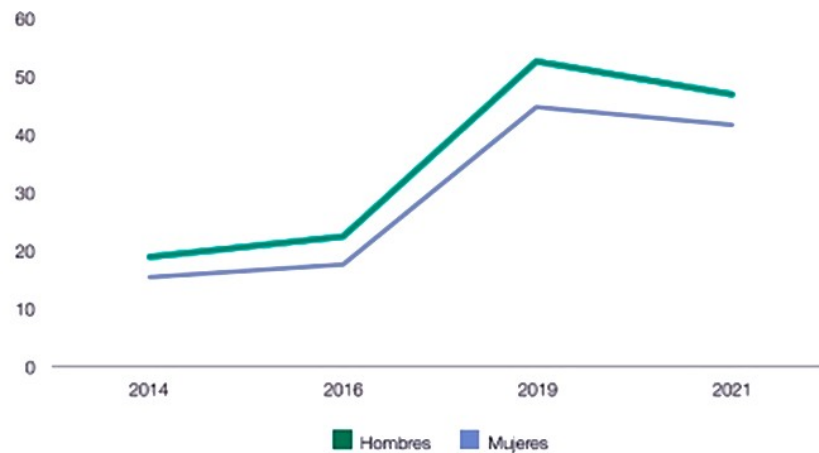


Figura 19: Pirámides de población de España (años 2020, 2050 y 2070).

Fuente: Adaptado del Instituto Nacional de Estadística¹⁰⁹

En segundo lugar y relacionado con el hábito tabáquico, además de los cigarrillos convencionales, en los últimos años el cigarrillo electrónico se ha extendido mucho y muy rápidamente entre la población joven. La proporción de adolescentes y personas adultas jóvenes que han probado o utilizan los cigarrillos electrónicos es alarmante y va en aumento con un consumo de

cigarrillos electrónicos entre los estudiantes de 14 a 18 años del 22,8% en el último año (Figura 20). Aunque comparativamente la proporción de adolescentes no fumadores que utilizan estos productos sea menor que entre los fumadores, los datos son preocupantes e indican el rápido desarrollo de un nuevo mercado para el uso y dependencia de la nicotina, con consecuencias impredecibles dado la baja percepción de riesgo de estos productos.



	2014	2016	2019	2021
Hombre	18,8	22,8	52,4	46,9
Mujer	15,2	17,5	44,5	41,7

Figura 20: Prevalencia del consumo de cigarrillos electrónicos alguna vez en la vida entre los estudiantes de Enseñanzas Secundarias de 14-18 años, según sexo (%). España, 2014-2021.

Fuente: Adaptado del Informe ESTUDES 2022⁵⁶

Por último, las perspectivas para el futuro contemplan un rejuvenecimiento y una feminización de la EPOC. Debido al retraso de hasta veinte años del inicio masivo de la mujer en el hábito de fumar, puede anticiparse un incremento de todas las enfermedades crónicas asociadas al envejecimiento y al tabaco, el cual será desproporcionalmente mayor en las mujeres que en los hombres.

5.8 Importancia de los estudios epidemiológicos

En 2014, Porta¹⁰⁹ definió la epidemiología como el estudio de la aparición y distribución de sucesos, estados y procesos relacionados con la salud en poblaciones específicas, incluyendo el estudio de los determinantes que influyen en esos procesos y la aplicación de este conocimiento para controlar los problemas de salud relevantes. En función de esta definición podemos entender como la epidemiología establece un nexo entre la medicina clínica y la salud pública, siendo el continuo salud-enfermedad su objeto de estudio.

Medir qué sucede en las poblaciones (mortalidad, incidencia y la prevalencia de factores de riesgo) es uno de los principales objetivos de la epidemiología, tanto para conocer características concretas sobre la salud o la enfermedad que soporta una población, como para monitorizar en el tiempo de qué manera van cambiando esas características. El empleo de estos análisis epidemiológicos en el estudio de las enfermedades y de las actividades que se desarrollan para su control, suponen una herramienta de gran valor para la salud pública y la asistencia sanitaria, ayudando a la planificación y racionalización de las políticas de salud.

En los últimos años en el ámbito clínico de la EPOC hemos asistido a grandes avances en el diagnóstico de la enfermedad con el uso de la tomografía axial computarizada, el desarrollo de la genómica, de la proteómica... y por supuesto, con un relevante desarrollo en la terapéutica (triple terapia inhalada, cirugía de reducción pulmonar...). No obstante, como clínicos debemos plantearnos que antes de intentar curar una enfermedad deberíamos medirla, es decir, deberíamos conocer la magnitud y la distribución de la patología a la que nos enfrentamos. Estudios epidemiológicos como el IBERPOC, EPISCAN y EPISCAN II han puesto de manifiesto el comportamiento poblacional de la EPOC en España proporcionando datos muy relevantes sobre la magnitud y la tendencia de la enfermedad. El participar como clínico en la realización del trabajo de campo de estudios epidemiológicos permite poder tener una visión más allá que la puramente clínica, normalmente centrada en el paciente, en el ámbito hospitalario y en el objetivo de la curación de la enfermedad. Permite entender mejor los problemas de acceso a los recursos sanitarios, y por tanto

los problemas con el diagnóstico de la enfermedad y el importante valor de las medidas preventivas.

Es muy llamativo el gran desconocimiento de la enfermedad por parte de los sujetos que acudían a participar en el estudio EPISCAN II, sin ni siquiera saber en la mayoría de los casos el significado del acrónimo de EPOC y sin haberse realizado nunca una espirometría a pesar de ser en muchos casos fumadores activos. Asimismo, la inmensa mayoría de estos sujetos fumadores durante las visitas del estudio expresaban su deseo de dejar de fumar, pero la realidad es que no todos los servicios de neumología ni centros de atención primaria disponen de programas de deshabituación tabáquica. Estos comentarios expresados por los participantes son el reflejo de los datos publicados por los diferentes estudios.

El aumento detectado de la prevalencia de la enfermedad debe hacernos plantearnos si aparte del desarrollo de nuevos dispositivos de inhalación y nuevas terapias farmacológicas, no deberíamos poner el mismo énfasis en intentar analizar qué intervenciones preventivas serían las más efectivas para conseguir disminuir la prevalencia de la enfermedad. Asimismo, las elevadas tasas de infradiagnóstico debería también hacernos reflexionar si la accesibilidad a la espirometría es la adecuada y cómo podemos modificar el bajo conocimiento e impacto de la enfermedad en la opinión pública. La realidad es que estos interrogantes se han planteado en los últimos años pero todavía siguen sin respuesta.

Es por ello, que a la hora de abordar enfermedades crónicas como la EPOC, para el clínico, es fundamental disponer de información epidemiológica sistemática y periódica para poder ofertar unos servicios sociosanitarios mejor adaptados a las necesidades de los pacientes.

6. CONCLUSIONES

- La prevalencia de la enfermedad de EPOC en España, entre los años 1997 y 2017 en los sujetos de 40 a 69 años, ha experimentado una importante reducción del 59,2%.
- No han existido cambios significativos en la prevalencia de EPOC en España entre los años 2007 y 2017.
- El criterio espirométrico del LIN varía respecto al cociente fijo FEV₁/FVC con un menor número de sujetos diagnosticados de EPOC especialmente en los pacientes mayores de 60 años.
- Se ha producido un cambio en la tendencia de la enfermedad con un incremento de la prevalencia en las mujeres relacionada con el hábito tabáquico.
- Los factores de riesgo asociados con el diagnóstico de EPOC han sido el tabaquismo, la edad avanzada, el sexo masculino, los diagnósticos previos de enfermedad respiratoria, el bajo peso y la presencia de sintomatología respiratoria concomitante.
- El porcentaje de fumadores activos y no fumadores ha descendido en las últimas dos décadas con un aumento en el porcentaje de ex fumadores. En las mujeres ha aumentado considerablemente el número de fumadoras activas.
- El infradiagnóstico de la enfermedad en las últimas dos décadas ha ido en aumento con una clara tendencia al alza en las mujeres.
- Existen importantes diferencias geográficas en la prevalencia de la enfermedad a nivel nacional que no se pueden explicar únicamente por los cambios en el hábito tabáquico y que probablemente no hayan sido analizados.

7. BIBLIOGRAFIA

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:S77-121.
2. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2022 Report. Último acceso 8 de noviembre de 2022. Disponible en: <https://goldcopd.org/2022-gold-reports-2/>.
3. Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD: 2023 Report. Último acceso 5 de Enero de 2023. Disponible en: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>.
4. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Tratamiento farmacológico de la EPOC estable. *Arch Bronconeumol.* 2012;48(7):247-57.
5. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Guía española de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (GesEPOC) 2017. Tratamiento farmacológico en fase estable. *Arch Bronconeumol.* 2017;53(6):324-35.
6. Han MK, Agusti A, Calverley PM, Celli BR, Criner G, Curtis JL, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Phenotypes: The Future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(5):598-604.
7. Dornhoest AC. Respiratory Insufficiency. *Lancet.* 1955;265(6876):1185-7.
8. Miravittles M, Calle M, Molina J, Almagro P, Gómez JT, Trigueros JA, et al. Actualización 2021 de la Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Tratamiento farmacológico de la EPOC estable. *Arch Bronconeumol.* 2022;58(1):69-81.
9. Stolz D, Mkorombindo T, Schumann DM, Agusti A, Ash SY, Bafadhel M, et al. Towards the elimination of chronic obstructive pulmonary disease: a Lancet Commission. *Lancet.* 2022;400(10356):921-72.
10. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J.* 1977;1(6077):1645-8.

11. Agustí A, Melén E, DeMeo DL, Breyer-Kohansal R, Faner R. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: understanding the contributions of gene–environment interactions across the lifespan. *Lancet Respir Med.* 2022;10(5):512-24.
12. Agustí A, Vogelmeier C, Faner R. COPD 2020: changes and challenges. *Am Jof Physiology-Lung Cell Mol Physiol.* 2020;319(5):L879-83.
13. Christenson SA, Smith BM, Bafadhel M, Putcha N. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet.*2022;399(10342):2227-42.
14. Miller MR. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005;26(2):319-38.
15. Pellegrino R. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J.* 2005;26(5):948-68.
16. García-Río F, Soriano JB, Miravittles M, Muñoz L, Duran-Tauleria E, Sánchez G, et al. Overdiagnosing Subjects With COPD Using the 0.7 Fixed Ratio: Correlation With a Poor Health-Related Quality of Life. *Chest.* 2011;139(5):1072-80.
17. Hangaard S, Kronborg T, Hejlesen OK. Characteristics of Subjects With Undiagnosed COPD Based on Post-Bronchodilator Spirometry Data. *Respir Care.* 2019;64(1):63-70.
18. Adeloye D, Song P, Zhu Y, Campbell H, Sheikh A, Rudan I. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Respiratory Medicine.*2022;10(5):447-58.
19. Soriano JB, Kendrick PJ, Paulson KR, Gupta V, Abrams EM, Adedoyin RA, et al. 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):585-96.
20. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet.* 1997;349(9064):1498-504.
21. Mathers CD, Loncar D. Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006;3(11):e442.
22. Bowler RP, Hansel NN, Jacobson S, Graham Barr R, Make BJ, et al. Electronic Cigarette Use in US Adults at Risk for or with COPD: Analysis from Two Observational Cohorts. *J Gen Intern Med.* 2017;32(12):1315-22.

23. MacNee W, Viegi G, Kamel N. New opportunities for respiratory research in Europe: FP7. *Eur Respir J.* 2006;29(2):223-5.
24. Halbert RJ, Isonaka S, George D, Iqbal A. Interpreting COPD Prevalence Estimates. *Chest.* 2003;123(5):1684-92.
25. The World Health Report 2002 - Reducing Risks, Promoting Healthy Life. *Education for Health: Change in Learning & Practice.* 2003;16(2):230-230.
26. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2006;28(3):523-32.
27. Adeloye D, Chua S, Lee C, Basquill C, Papan A, Theodoratou E, et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health.* 2015;5(2):020415.
28. Varmaghani M, Dehghani M, Heidari E, Sharifi F, Saeedi Moghaddam S, Farzadfar F. Global prevalence of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *East Mediterr Health J.* 2019;25(1):47-57.
29. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, et al. International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet.* 2007;370(9589):741-50.
30. Menezes AM, Victora CG, Perez-Padilla R, the PLATINO Team. The Platino project: methodology of a multicenter prevalence survey of chronic obstructive pulmonary disease in major Latin American cities. *BMC Med Res Methodol.* 2004;4(1):15.
31. Soriano JB, Abajobir AA, Abate KH, Abera SF, Agrawal A, Ahmed MB, et al. 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.
32. Soriano JB. Recent trends in physician diagnosed COPD in women and men in the UK. *Thorax.* 2000;55(9):789-94.
33. Sterk PJ. Let's not forget: the GOLD criteria for COPD are based on post-bronchodilator FEV1. *Eur Respir J.* 2004;23(4):497-8.
34. 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(3):149-52.

35. Marco Jordán L, Martín Berra JC, Corres Iñigo M, Luque Díez R, Zubillaga Garmendía G. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica en la población general. Estudio epidemiológico realizado en Guipúzcoa. Arch Bronconeumol.1998;34(1):23-7.
36. Marco Jordán L, Laparra Galindez J, Altolaquirre Castellón C, Zubillaga Garmendía G, Tapiz Ibañez V, Pilar Sáenz Garbayo M. Encuesta respiratoria en una población rural. Arch Bronconeumol.1992;28(4):165-71.
37. Encuesta Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1987.
38. 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. Arch Bronconeumol. 1999;35(4):159-66.
39. Pride NB. Revision of the European Community for Coal and Steel Questionnaire on Respiratory Symptoms. Eur Respir J. 1989;2(8):697-9.
40. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J, Howard P, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force. Eur Respir J. 1995;8(8):1398-420.
41. Jaén A, Ferrer A, Ormaza I, Rué M, Domingo Ch, Marín A. Prevalencia de bronquitis crónica, asma y obstrucción al flujo aéreo en una zona urbano-industrial de Cataluña. Arch Bronconeumol.1999;35(3):122-8.
42. Standardization of Spirometry—1987 Update. Am Rev Respir Dis. 1987;136(5):1285-98.
43. Valdés M, Muedra R, Tirado J, Ufer E, Hernández M. [Epidemiological studies of bronchitis, empysema and asthma in the Province of Castellón]. Rev Sanid Hig Publica. 1973;47(10):907-27.
44. Miravittles M, Soriano JB, Garcia-Rio F, Muñoz L, Duran-Tauleria E, Sanchez G, et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. Thorax. 2009;64(10):863-8.
45. Cabrera López C, Juliá Serdá G, Cabrera Lacalzada C, Martín Medina A, Gullón Blanco JA, García Bello MÁ, et al. Prevalencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica en las Islas Canarias. Arch Bronconeumol.2014;50(7):272-7.

46. 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. 2021;57(1):61-9.
47. Alfageme I, de Lucas P, Ancochea J, Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, García-Río F, et al. Nuevo estudio sobre la prevalencia de la EPOC en España: resumen del protocolo EPISCAN II, 10 años después de EPISCAN. Arch Bronconeumol. 2019;55(1):38-47.
48. Lamprecht B, Soriano JB, Studnicka M, Kaiser B, Vanfleteren LE, Gnatiuc L, et al. Determinants of Underdiagnosis of COPD in National and International Surveys. Chest.2015;148(4):971-85.
49. Caballero A, Torres-Duque CA, Jaramillo C, Bolívar F, Sanabria F, Osorio P, et al. Prevalence of COPD in Five Colombian Cities Situated at Low, Medium, and High Altitude (PREPOCOL Study). Chest. 2008;133(2):343-9.
50. Carrión Valero F, Paulos Dos Santos S, Celli BR. Tabaquismo en pacientes con EPOC, ¿un nuevo fenotipo clínico? Arch Bronconeumol.2018;54(5):249-50.
51. Soriano JB, Rojas-Rueda D, Alonso J, Antó JM, Cardona PJ, Fernández E, et al. La carga de enfermedad en España: resultados del Estudio de la Carga Global de las Enfermedades 2016. Med Clin. 2018;151(5):171-90.
52. Ley 28/2005, de 26 de diciembre, de medidas sanitarias frente al tabaquismo y reguladora de la venta, el suministro, el consumo y la publicidad de los productos del tabaco. <https://www.boe.es/eli/es/l/2005/12/26/28>.
53. Wheaton AG, Liu Y, Croft JB, VanFrank B, Croxton TL, Punturieri A, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Smoking Status - United States, 2017. MMWR Morb Mortal Wkly Rep.2019;68(24):533-8.
54. Encuesta nacional de salud 2017.Gobierno de España. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2017.htm>.
55. El consumo de tabaco en España y el mundo, en datos y gráficos. Disponible en <https://www.epdata.es/datos/consumo-tabaco-espana-datos-graficos/377>.
56. ESTUDES 2022. Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España. Disponible en:https://pnsd.sanidad.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/pdf/ESTUDES_2022_Informe.pdf.

57. Shahab L, Jarvis MJ, Britton J, West R. Prevalence, diagnosis and relation to tobacco dependence of chronic obstructive pulmonary disease in a nationally representative population sample. *Thorax*. 2006;61(12):1043-7.
58. Sanchís J et al. Grupo de Trabajo de la SEPAR para la práctica de la espirometría en clínica. *Arch Bronconeumol* 1989;25: 132-142.
59. Minette A, Aresini G, Sanna-Randacio F, Seaton A, Smidt V, Teculescu D et al. Cuestionario CECA para el estudio de los síntomas respiratorios (1987) (3. ed.). Luxemburgo: Comisión de las Comunidades Europeas, 1988.
60. Alvarez C, Alonso J, Domingo A, Regidor E. La medición de la clase social en ciencias de la salud. Informe de un Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Epidemiología. Madrid: Sociedad Española de Epidemiología 1988.
61. Ancochea J, Badiola C, Duran-Tauleria E, Garcia Rio F, Miravittles M, Muñoz L, et al. Estudio EPI-SCAN: resumen del protocolo de un estudio para estimar la prevalencia de EPOC en personas de 40 a 80 años en España. *Arch Bronconeumol*. 2009;45(1):41-7.
62. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*. 2012;40(6):1324-43.
63. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1999;54(7):581-6.
64. Garrod R, Bestall JC, Paul EA, Wedzicha JA, Jones PW. Development and validation of a standardized measure of activity of daily living in patients with severe COPD: the London Chest Activity of Daily Living scale (LCADL). *Respir Med*. 2000;94(6):589-96.
65. Badia X, Roset M, Montserrat S, Herdman M, Segura A. [The Spanish version of EuroQol: a description and its applications. European Quality of Life scale]. *Med Clin*.1999;112 Suppl 1:79-85.
66. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St George's Respiratory Questionnaire. *Respir Med*. 1991;85:25-31.
67. García-Río F, Calle M, Burgos F, Casan P, del Campo F, Galdiz JB, et al. Espirometría. *Arch Bronconeumol*.2013;49(9):388-401.

68. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J*. 2009;34(3):648-54.
69. Snaith RP. The Hospital Anxiety And Depression Scale. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;1:29.
70. Donaire-Gonzalez D, Gimeno-Santos E, Serra I, Roca J, Balcells E, Rodríguez E, et al. Validation of the Yale Physical Activity Survey in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Arch Bronconeumol*. 2011;47(11):552-60.
71. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189-98.
72. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerström KO. The Fagerström Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *Br J Addict*. 1991;86(9):1119-27.
73. Prochaska JO, DiClemente CC. Transtheoretical therapy: Toward a More Integrative Model of Change. *Psychol Theor Res Prac*. 1982;19:276-88.
74. Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CPM, Brusasco V, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J*. 2005;26(4):720-35.
75. Roca J, Sanchis J, Agusti-Vidal A, Segarra F, Navajas D, Rodriguez-Roisin R, et al. Spirometric reference values from a Mediterranean population. *Bull Eur Physiopathol Respir*. 1986;22(3):217-24.
76. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur Respir J*. 1993;6 Suppl 16:5-40.
77. 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):532-55.
78. Swanney MP, Ruppel G, Enright PL, Pedersen OF, Crapo RO, Miller MR, et al. Using the lower limit of normal for the FEV1/FVC ratio reduces the misclassification of airway obstruction. *Thorax*. 2008;63(12):1046-51.

79. Sokal, R.R. and Rohlf, F.J. *Biometry: The Principles and Practice of Statistics in Biological Research*. 3rd Edition, 1995. W.H. Freeman and Co., New York. En.
80. Lopez-Campos JL, Alcázar Navarrete B. El diagnóstico de la EPOC en EPI-SCAN II. *Arch Bronconeumol*. 2021;57(3):234.
81. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet*. 2009;374(9691):733-43.
82. Blanco I, Diego I, Bueno P, Casas-Maldonado F, Miravittles M. Geographic distribution of COPD prevalence in the world displayed by Geographic Information System maps. *Eur Respir J*. 2019;54(1):1900610.
83. Yang IA, Jenkins CR, Salvi SS. Chronic obstructive pulmonary disease in never-smokers: risk factors, pathogenesis, and implications for prevention and treatment. *Lancet Respiratory Medicine*. 2022;10(5):497-511.
84. Lowe KE, Regan EA, Anzueto A, Austin E, Austin JHM, Beaty TH, et al. COPDGene® 2019: Redefining the Diagnosis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2019;6(5):384-99.
85. Bhatta L, Leivseth L, Mai XM, Chen Y, Henriksen AH, Langhammer A, et al. Prevalence and trend of COPD from 1995–1997 to 2006–2008: The HUNT study, Norway. *Respir Med*. 2018;138:50-6.
86. Backman H, Vanfleteren L, Lindberg A, Ekerljung L, Stridsman C, Axelsson M, et al. Decreased COPD prevalence in Sweden after decades of decrease in smoking. *Respir Res*. 2020;21(1):283.
87. Ford ES, Mannino DM, Wheaton AG, Giles WH, Presley-Cantrell L, Croft JB. Trends in the Prevalence of Obstructive and Restrictive Lung Function Among Adults in the United States. *Chest*. 2013;143(5):1395-406.
88. Vasankari TM, Impivaara O, Heliövaara M, Heistaro S, Liippo K, Puukka P, et al. No increase in the prevalence of COPD in two decades. *Eur Respir J*. 2010;36(4):766-73.
89. Soriano JB, Ancochea J, Miravittles M, Garcia-Rio F, Duran-Tauleria E, Munoz L, et al. Recent trends in COPD prevalence in Spain: a repeated cross-sectional survey 1997-2007. *Eur Respir J*. 2010;36(4):758-65.
90. Milanzi EB, Koppelman GH, Oldenwening M, Augustijn S, Aalders-de Ruijter B, Farenhorst M, et al. Considerations in the use of different spirometers in epidemiological studies. *Environ Health*. 2019;18(1):39.

91. Dharmage SC, Erbas B, Jarvis D, Wjst M, Raheison C, Norback D, et al. Do childhood respiratory infections continue to influence adult respiratory morbidity? *Eur Respir J.* 2008;33(2):237-44.
92. Izquierdo Alonso JL, De Lucas Ramos P, Rodríguez Glez-Moro JM. El uso del límite inferior de la normalidad como criterio de EPOC excluye pacientes con elevada morbilidad y alto consumo de recursos sanitarios. *Arch Bronconeumol* 2012;48(7):223-8.
93. Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller MR, Thompson B, Aliverti A, Barjaktarevic I, et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur Respir J.*2022;60(1):2101499.
94. García Castillo E, Alonso Pérez T, Peláez A, Pérez González P, Soriano JB, Ancochea J. Prevalence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in an Urban Area. Changes in COPD Ten Years on. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2022;17:2431-41.
95. Ntritsos G, Franek J, Belbasis L, Christou MA, Markozannes G, Altman P, et al. Gender-specific estimates of COPD prevalence: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:1507-14.
96. Feliu A, Martínez C, Fernández E. Luces y sombras para la salud pública: análisis crítico de la legislación sobre el tabaco en España. *Gac Sanit.* 2022;36(1):48-52.
97. Alonso T, Sobradillo P, de Torres JP. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica en mujeres: ¿somos diferentes? *Arch Bronconeumol.* 2017;53(4):222-7.
98. Cho SJ, Stout-Delgado HW. Aging and Lung Disease. *Annu Rev Physiol.* 2020;82:433-59.
99. Almagro Mena P, Llordés Llordés M. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica en el anciano. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2012;47(1):33-7.
100. Zhong N, Wang C, Yao W, Chen P, Kang J, Huang S, et al. Prevalence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in China: A Large, Population-based Survey. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(8):753-60.
101. Keogh E, Mark Williams E. Managing malnutrition in COPD: A review. *Respir Med.*2021;176:106248.
102. Calle Rubio M, Rodríguez Hermosa JL, Miravittles M, López-Campos JL. Determinants in the Underdiagnosis of COPD in Spain—CONOCEPOC Study. *JCM.* 2022;11(9):2670.

103. Rossaki FM, Hurst JR, van Gemert F, Kirenga BJ, Williams S, Khoo EM, et al. Strategies for the prevention, diagnosis and treatment of COPD in low- and middle- income countries: the importance of primary care. *Expert Rev Respir Med.* 2021;15(12):1563-77.
104. Represas Represas C, Botana Rial M, Leiro Fernández V, González Silva AI, del Campo Pérez V, Fernández-Villar A. Validación del dispositivo portátil COPD-6 para la detección de patologías obstructivas de la vía aérea. *Arch Bronconeumol.* 2010;46(8):426-32.
105. Siddharthan T, Pollard SL, Quaderi SA, Rykiel NA, Wosu AC, Alupo P, et al. Discriminative Accuracy of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Screening Instruments in 3 Low- and Middle-Income Country Settings. *JAMA.* 2022;327(2):151.
106. 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. *Arch Bronconeumol.* 2010;46(10):522-30.
107. López-Campos JL, Fernández-Villar A, Calero-Acuña C, Represas-Represas C, López-Ramírez C, Fernández VL, et al. Exposición laboral y a biomasa en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica: resultados de un análisis transversal del estudio On-Sint. *Arch de Bronconeumol.* 2017;53(1):7-12.
108. Instituto Nacional de Estadística. INEbase [último acceso Noviembre 2022]. Disponible en: https://www.ine.es/prensa/pp_2020_2070.pdf.
109. Porta M, editor. *A dictionary of epidemiology*, 6th ed. Oxford: Oxford University Press & International Epidemiological Association; 2014. En.

ACTIVIDADES RELACIONADAS CON EL TRABAJO DE LA TESIS

Presentación a Congresos

- **Elena García Castillo**, Tamara Alonso Pérez, José María Eiros Bachiller, Adrián Peláez, Patricia Pérez, Elena Ávalos Pérez-Urría, Elisa Martínez Besteiro, Joan Soriano, Julio Ancochea. Changes in COPD prevalence in Madrid from 2007 to 2017. European Respiratory Society Congress (ERS). Barcelona, Septiembre 2022. Formato póster. **DOI:** 10.1183/13993003.congress-2022.1112

- **Elena García Castillo**, Adrián Peláez, Tamara Alonso Pérez, Joan Soriano, Julio Ancochea. Trends of COPD in Spain: changes between cross sectional surveys 1997, 2007 and 2017. Jornadas de Formación CIBERES 2022. Madrid, Noviembre 2022. Arch Bronconeumol. 2022;59(Supl Congr 1):22-35.

- **Elena García Castillo**, Tamara Alonso Pérez, Julio Ancochea Bermúdez, María Teresa Pastor Sanz, Juan Pablo De Torres, Bernd Lamprecht. Mortality prediction in chronic obstructive pulmonary disease comparing the GOLD 2015 and GOLD 2019 staging systems: a pooled analysis of individual patient data. European Respiratory Society Congress (ERS). Barcelona, Septiembre 2020. Formato póster. **DOI:** 10.1183/13993003.congress-2020.966

Publicaciones

- **García Castillo E**, Alonso Pérez, Ancochea J, et al. Mortality prediction in chronic obstructive pulmonary disease comparing the GOLD 2015 and GOLD 2019 staging systems: a pooled analysis of individual patient data. *European Respiratory Journal Open Research* 2020; 2;6(4):00253-2020. DOI: [10.1183/23120541.00253-2020](https://doi.org/10.1183/23120541.00253-2020)

- Alonso Pérez T, **García Castillo E**, Ancochea J et al. Sex differences between women and men with COPD: A new analysis of the 3CIA study. *Respiratory Medicine* 171 (2020) 106-105. DOI: [10.1016/j.rmed.2020.106105](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106105)

- Alonso Pérez T, **García Castillo E**, López-Campos JL. Escalation and de-escalation of therapy in chronic obstructive pulmonary disease. Is the inhaler important? *Archivos de Bronconeumología* 2021;57(9):604-605. DOI: [10.1016/j.arbr.2021.06.011](https://doi.org/10.1016/j.arbr.2021.06.011)

- **García Castillo E**, Vargas G, García Guerra JA, López-Giraldo A, Alonso Pérez T. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Open Respiratory Archives* 4 (2022) 100171. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.opresp.2022.100171>

- **García Castillo E**, Alonso Pérez T, Peláez A, Pérez González P, Soriano JB, Ancochea J. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in an urban area. Changes in COPD ten years on. *International Journal of COPD* 2022;17:2431-2441. DOI: [10.2147/COPD.S377140](https://doi.org/10.2147/COPD.S377140)

- **García Castillo E**, Alonso Pérez T, Peláez A, Pérez González P, Miravittles M, Alfageme I, Casanova C, Cosío BG, de Lucas P, García-Río F, Rodríguez González-Moro JM, Soler-Cataluña JJ, Sánchez G, Soriano JB, Ancochea J. Trends of COPD in Spain: changes between cross sectional surveys 1997, 2007 and 2017. *Archivos de Bronconeumología*. In press. 2022 Dec 5;S0300-2896(22)00661-5. DOI: [10.1016/j.arbres.2022.11.014](https://doi.org/10.1016/j.arbres.2022.11.014)