



TESIS DOCTORAL

ESTUDIO DE LA EPIDEMIOLOGIA DE LA EPOC EN ESPAÑA A
TRAVES DE ENCUESTAS POBLACIONALES DE SALUD

Autor:

Marta Fuentes Alonso

Director/es:

Dra. M^a Isabel Jiménez Trujillo

Dr. Javier De Miguel Díez

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

Escuela Internacional de Doctorado

2022



Universidad
Rey Juan Carlos

Facultad de Ciencias de la Salud

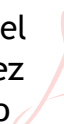
Doña M^a Isabel Jiménez Trujillo, Profesora Titular del Departamento de Especialidades Médicas y Salud Pública de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Rey Juan Carlos

CERTIFICA

Que el proyecto de tesis doctoral titulado "**ESTUDIO DE LA EPIDEMIOLOGÍA DE LA EPOC EN ESPAÑA A TRAVÉS DE ENCUESTAS POBLACIONALES DE SALUD**" ha sido realizado bajo mi dirección por D^a. Marta Fuentes Alonso, y reúne todos los requisitos científicos y formales para ser presentado y defendido ante el tribunal correspondiente.

Y para que así conste a todos los efectos, firmo el presente certificado en Alcorcón a veintiocho de marzo de dos mil veintidós.

M^a Isabel
Jiménez
Trujillo



Firmado digitalmente
por M^a Isabel Jiménez
Trujillo
Fecha: 2022.03.28
17:12:54 +02'00'

Dra. M^a Isabel Jiménez Trujillo



Don Javier de Miguel Díez, Profesor Titular del Departamento de Medicina,
de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid

CERTIFICA

Que el proyecto de tesis doctoral titulado **“ESTUDIO DE LA EPIDEMIOLOGIA DE LA EPOC EN ESPAÑA A TRAVÉS DE ENCUESTAS POBLACIONALES DE SALUD”** ha sido realizado bajo mi dirección por Doña Marta Fuentes Alonso y reúne todos los requisitos científicos y formales para ser presentado y defendido ante el tribunal correspondiente.

Y para que así conste a todos los efectos, firmo el presente certificado en Madrid
a 20 de marzo de 2022.

DE MIGUEL Firmado digitalmente
por DE MIGUEL DIEZ
DIEZ JAVIER JAVIER - 51672297Z
Fecha: 2022.03.20
- **51672297Z** 13:46:21 +01'00'

Dr. Javier de Miguel Díez

A mis padres, Jose Luis y Soledad, porque sin su esfuerzo y generosidad nada de esto hubiera sido posible. Porque todo lo que soy y todo lo que he conseguido se lo debo a ellos.

INDICE

INDICE.....	3
AGRADECIMIENTOS.....	5
ACRÓNIMOS	7
PRÓLOGO	9
RESUMEN.....	13
1. INTRODUCCION	17
1.1. Definición y conceptos	17
1.2. Recuerdo histórico	18
1.3. Epidemiología de la EPOC	19
1.3.1. Prevalencia	19
1.3.2. Morbimortalidad.....	20
1.3.3. Carga económica.....	21
1.4. Fisiopatología de la EPOC.....	22
1.4.1. Mecánica pulmonar en la EPOC	23
1.4.2. Obstrucción del flujo de aire	25
1.4.3. Hiperinflación.....	25
1.4.4. Intercambio de gases	26
1.5. Etiología de la EPOC	27
1.5.1. Tabaquismo	27
1.5.2. Contaminantes del aire	28
1.5.3. Exposiciones ocupacionales	30
1.5.4. Infecciones respiratorias.....	30
1.5.5. Factores genéticos	31
1.6. Manifestaciones clínicas de la EPOC	33
1.6.1. Disnea.....	33
1.6.2. Tos.....	34
1.6.3. Expectoración.....	34
1.6.4. Otros síntomas.....	35
1.6.5. Valoración de los síntomas	35
1.6.6. Diagnóstico diferencial	36
1.7. Diagnóstico de la EPOC	37
1.7.1. Espirometría	37

1.7.2. Radiografía de tórax	39
1.7.3. Tomografía computarizada de tórax	40
1.7.4. Analítica sanguínea	40
1.7.5. Pulsioximetría y gasometría arterial.....	41
1.7.6. Volúmenes pulmonares y capacidad de difusión	42
1.7.7. Capacidad de ejercicio y actividad física	42
1.7.8. Determinación del nivel de riesgo.....	43
1.7.9. Caracterización por fenotipo	45
1.8. Comorbilidades en la EPOC	46
1.9. Tratamiento de la EPOC en fase estable.....	49
1.9.1. Deshabitación tabáquica.....	49
1.9.2. Tratamiento no farmacológico	50
1.9.3. Tratamiento farmacológico	54
1.9.4. Vacunación antigripal y antineumocócica	60
1.9.5. Guías clínicas: recomendaciones de tratamiento inhalado en fase estable de la enfermedad.....	60
1.10. Exacerbaciones en la EPOC	63
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	67
2.1. Justificación del estudio.....	67
2.3. Objetivos del estudio	68
2.3.1. Objetivo principal.....	68
2.3.2. Objetivos secundarios	68
3. ARTICULOS PUBLICADOS.....	71
3.1. Proyecto 1. Prevalencia del dolor de espalda en pacientes con EPOC.....	71
3.2. Proyecto 2. Prevalencia y determinantes de salud mental en pacientes con EPOC en España.	85
3.3. Proyecto 3. Tendencias en la tasa de vacunación antigripal en los pacientes con EPOC.	103
4. DISCUSIÓN.....	119
4.1. Discusión global de los proyectos	119
4.2. Discusión del método.....	129
5. CONCLUSIONES.....	131
6. BIBLIOGRAFÍA	133
7. ANEXOS	153

AGRADECIMIENTOS

Este proyecto ha llegado a término gracias a la colaboración de muchas personas a las que tengo la necesidad de agradecer su inestimable ayuda.

En primer lugar, a mis directores de tesis, la Dra. Isabel Jiménez Trujillo y el Dr. Javier De Miguel Díez, por la dedicación, el apoyo brindado a este trabajo, así como sus orientaciones siempre acertadas.

A todos los coautores de los artículos que conforman esta tesis, pero de manera especial al Dr. Javier De Miguel Díez, un referente a lo largo de mi vida profesional al que no puedo dejar de agradecer la confianza depositada en mí.

A mis padres, por haberme permitido llegar hasta aquí y por hacer mía esa frase que siempre me repite mi padre: “hija, tú puedes con eso y más”.

Por último, quiero dar las gracias a mi pareja Joseba, por su paciencia y apoyo incondicional. Qué suerte habernos encontrado. Gracias por tanto. Finalmente, a mis hijos Candela y Nicolás por mostrarme cada día la parte más bonita de la vida.

ACRÓNIMOS

AAT	Alfa-1 antritripsina
AEPOC	Agudizaciones de EPOC
ATS	American Thoracic Society
BODE	Body mass index, obstruction, dyspnea and exercise
CAT	COPD Assessment Test
CCQ	COPD Control Questionnaire
CI	Capacidad inspiratoria
CI	Corticoide inhalado
CLBP	Chronic low back pain
CNP	Chronic neck pain
CO	Monóxido de carbono
CO ₂	Anhídrido carbónico
COVID 19	Coronavirus disease 2019
CQR	Chronic Respiratory Questionnaire
CRF	Capacidad residual funcional
DA-aO ₂	Diferencia alveolo-arterial de oxígeno
DLCO	Capacidad de difusión de monóxido de carbono
EHS	Encuesta Europea de Salud
ENSE	Encuestas Nacionales de Salud de España
EPOC	Enfermedad pulmonar ostructiva crónica
FEM	Flujo espiratorio máximo
FEV ₁	Volumen espiratorio forzado en el primer segundo
FiO ₂	Fracción inspirada de oxígeno
FVC	Capacidad vital forzada
GesEPOC	Guía Española de la EPOC
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
IMC	Indice de masa corporal
INE	Instituto Nacional de Estadística
LABA	Long -acting B ₂ -agonist
LAMA	Long-acting muscarinic antagonist
LLN	Lower limit of normal
MmHg	Milímetros de mercurio
Mmrc	Modified Medical Research Council
NO ₂	Dióxido de nitrógeno

O ₃	Ozono troposférico
OCD	Oxigenoterapia crónica domiciliaria
OMS	Organización Mundial de la Salud
PaCO ₂	Presión parcial de dióxido de carbono.
PaO ₂	Presión parcial de oxígeno
PBD	Prueba broncodilatadora
PCR	Proteína C reactiva
PCV13	Vacuna antineumocócica conjugada de 13 serotipos
PM	Material particulado
PPSV23	Vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos
RAA	Renina-angiotensina-aldosterona
Rpm	Respiraciones por minuto
RVPE	Reducción de volumen pulmonar endoscópica
SABA	Short-acting B ₂ -agonist
SAMA	Short-acting muscarinic antagonist
SaO ₂	Saturación arterial de oxígeno
SEPAR	Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica
SGRQ	St. George´s Respiratory Questionnaire
SO ₂	Dióxido de sulfuro
SWT	Shuttle walk test
TBDR	Tomografía de tórax de baja dosis de radiación
TLC	Capacidad pulmonar total
TSN	Terapia sustitutiva con nicotina
V/Q	Relación ventilación-perfusión
VC	Volumen corriente
VMNI	Ventilación mecánica no invasiva
VR	Volumen residual
VRE	Volumen de reserva espiratoria
VRI	Volumen de reserva inspiratoria
VRS	Virus respiratorio sincitial
VT	Volumen tidal
6MM	Distancia recorrida en la prueba de los 6 minutos de marcha
6MWT	Six-minute walk test

PRÓLOGO

La presente tesis doctoral se ha elaborado por compendio de publicaciones, atendiendo a los requisitos aprobados por el Comité de Dirección de la Escuela Internacional de Doctorado el 26 de mayo del 2016.

El trabajo está constituido por tres publicaciones científicas que cumplen los requisitos reflejados en el Artículo 23.3 de la Normativa Reguladora de los Estudios de Doctorado de la Universidad Rey Juan Carlos.

Además de lo anterior y, para garantizar la calidad de los artículos presentados, a continuación, se indican las revistas en que han sido publicados cada uno de ellos, según quedan recogidas en el catálogo del Journal Citation Reports del Science Citation Index (SCI) en el año correspondiente a la publicación. Para cada artículo se señala el factor de impacto, el año de publicación, la disciplina científica en la que está incluida la revista en cuestión y su número de orden, así como el cuartil al que pertenece la revista dentro de su disciplina. Todos estos aspectos han sido recopilados de la base de datos del SCI.

- 1) **Fuentes-Alonso M**, López-de-Andrés A, Palacios-Ceña D, Jiménez-García R, López-Herranz M, Hernández-Barrera V, Pérez-Farinos N, Ji Z, de-Miguel-Díez J. COPD is Associated with Higher Prevalence of Back Pain: Results of a Population-Based Case-Control Study, 2017. *J Pain Res.* 2020 Nov 2;13:2763-2773. doi: 10.2147/JPR.S271713. PMID: 33173326; PMCID: PMC7646454

INDICIOS DE CALIDAD (SCI)	
Factor de impacto, 2020	3,133
Disciplina científica	<i>Clinical Neurology</i>
Numero de orden dentro de la Disciplina	114/208
Cuartil dentro de la Disciplina	Q3

- 2) **Fuentes-Alonso M**, López-Herranz M, López-de-Andrés A, Ji Z, Jiménez-García R, Maestre-Miquel C, Zamorano-León JJ, Jiménez-Trujillo I, de-Miguel-Díez J. Prevalence and Determinants of Mental Health among COPD Patients in a Population-Based Sample in Spain. *J Clin Med.* 2021 Jun 24;10(13):2786. doi:10.3390/jcm10132786. PMID: 34202915; PMCID: PMC8268632

INDICIOS DE CALIDAD (SCI)	
Factor de impacto, 2020	4,242
Disciplina científica	<i>Medicine, General & Internal</i>
Numero de orden dentro de la Disciplina	39/167
Cuartil dentro de la Disciplina	Q1

- 3) **Fuentes-Alonso M**, Jiménez-García R, López-de Andrés A, Zamorano-León JJ, Carabantes-Alarcón D, Jiménez-Trujillo I, Sanz-Rojo S, de-Miguel-Díez J. Time Trends (2012-2020), Sex Differences and Predictors for Influenza Vaccination Uptake among Individuals with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Spain. *J Clin Med.* 2022 Mar 4; 11(5): 1423.doi: 10.3390/jcm11051423. PMID: 35268514; PMCID: PMC8910978

INDICIOS DE CALIDAD (SCI)	
Factor de impacto, 2020	4,242
Disciplina científica	<i>Medicine, General & Internal</i>
Numero de orden dentro de la Disciplina	39/167
Cuartil dentro de la Disciplina	Q1

RESUMEN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad frecuente, prevenible y tratable, que se caracteriza por unos síntomas respiratorios persistentes y una limitación al flujo aéreo, que se deben a anomalías de las vías respiratorias o alveolares, causadas generalmente por una exposición importante a partículas o gases nocivos e influenciadas por factores del huésped, incluido el desarrollo pulmonar anormal. Se asocia a una elevada morbimortalidad a nivel mundial. En nuestro medio se estima que su prevalencia es del 11,8% (14,6% en hombres y 9,4% en mujeres), siendo actualmente la cuarta causa de muerte. Además, genera unos costes totales en España de unos 3.000 millones de euros anuales, siendo la hospitalización el principal determinante del coste. Las comorbilidades asociadas a la EPOC son frecuentes e incrementan aún más el coste anual de esta enfermedad. Además, constituyen un factor predictivo de mortalidad en este grupo de pacientes. Entre las comorbilidades que con mayor frecuencia se asocian a la EPOC cabe destacar las enfermedades cardiovasculares, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, las infecciones respiratorias, el cáncer (fundamentalmente de pulmón), la insuficiencia renal, la anemia, la osteoporosis y las enfermedades psiquiátricas (ansiedad y depresión), entre otras. El dolor crónico y los trastornos mentales son reconocidos como síntomas frecuentes en este grupo de pacientes, provocan un impacto negativo en el grado de disnea y afectan de forma importante a su calidad de vida. Por otra parte, las guías nacionales e internacionales recomiendan la vacunación antigripal anual en los pacientes con EPOC. En este sentido, es importante disponer de datos recientes de coberturas vacunales y estudiar a los grupos de enfermos “no cumplidores”. La tesis que se presenta se ha llevado a cabo por compendio, estando basada en tres artículos publicados en revistas médicas en relación con este tema. Para su desarrollo se

ha utilizado como fuente de datos la información procedente de las Encuestas Nacionales de Salud de España (ENSE). Se trata de un estudio periódico realizado por el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, desde 1987, y obtenido a través de entrevistas personales en los hogares, tanto a población infantil como adulta, donde se recoge información sanitaria relativa a toda la población. La ENSE se realiza con la colaboración del Instituto Nacional de Estadística (INE), tiene periodicidad quinquenal, y se alterna cada 2 años y medio con la Encuesta Europea de Salud. Ambas encuestas comparten un núcleo común que permite las comparaciones internacionales, ampliado en la versión española para poder responder a las necesidades de información de la administración sanitaria y autonómica.

La hipótesis de este trabajo es que los pacientes con EPOC tienen una mayor prevalencia de dolor de espalda crónico y de morbilidad mental que los que no padecen esta enfermedad, precisando un consumo más elevado de medicación psiquiátrica. Además, es posible que la tasa de vacunación antigripal en este grupo de enfermos esté por debajo de los niveles deseables. Esta tesis se ha centrado sobre todo en analizar la prevalencia y los factores determinantes de la presencia de dolor de espalda crónico, trastornos mentales y consumo de medicación psiquiátrica, así como las tendencias en las tasas de vacunación y las variables asociadas en los pacientes con EPOC, comparándolas con la de los sujetos sin esta enfermedad. Se ha observado que la prevalencia de CNP y CLBP (por sus siglas en inglés, *chronic neck pain* y *chronic low back pain*, respectivamente) fue significativamente mayor entre los pacientes con EPOC que entre los controles sin esta enfermedad. Además, sufrir uno de estos dolores aumentaba de forma significativa el riesgo de tener el otro y viceversa. Los factores asociados con padecer estos tipos de dolor entre los sujetos con EPOC incluyeron la edad de 70 a 79 años (solo para CLBP), ser mujer, padecer un trastorno mental (solo para CNP), presentar una peor salud

autoevaluada, sufrir migraña o dolor de cabeza frecuente y usar medicamentos para el dolor. La morbilidad mental fue claramente mayor en los sujetos con EPOC que en aquellos sin esta enfermedad emparejados por edad, sexo y provincia. Esta asociación siguió siendo significativa después de controlar el efecto de otras comorbilidades y estilos de vida. Entre los pacientes con EPOC, ser mujer aumentaba el riesgo de las tres variables estudiadas (trastornos mentales, angustia psicológica y consumo de medicación psiquiátrica), así como de una mala salud autopercebida. Un mayor uso de los servicios de salud se asoció con un peor estado de salud mental para las tres variables medidas. Entre los estilos de vida, destacó que fumar aumentaba la probabilidad de las tres variables del estudio, mientras que el hecho de estar físicamente activo redujo la angustia psicológica y el consumo de alcohol parecía disminuir la ingesta de psicofármacos. En los pacientes con EPOC, la tasa de vacunación antigripal fue inferior a los niveles deseables y no se encontró mejoría entre 2012 y 2020. Además, los resultados obtenidos sugieren un empeoramiento de la captación entre los individuos con EPOC más jóvenes. También se encontraron diferencias por sexo, con una menor captación entre las mujeres. Los pacientes diagnosticados de EPOC que presentaban estilos de vida saludables y comorbilidades asociadas mostraron una tasa más elevada de vacunación antigripal.

1. INTRODUCCION

1.1. Definición y conceptos

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un trastorno cuya definición ha ido cambiando a medida que ha ido evolucionando nuestra comprensión de la fisiopatología y su manejo [1]. La estrategia global para el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de la EPOC (GOLD), en su edición del 2021 define la EPOC como una enfermedad frecuente, prevenible y tratable que se caracteriza por unos síntomas respiratorios persistentes y una limitación al flujo aéreo, que se deben a anomalías de las vías respiratorias o alveolares, causadas generalmente por una exposición importante a partículas o gases nocivos e influenciadas por factores del huésped, incluido el desarrollo pulmonar anormal [2]. En la guía española de la EPOC (GesEPOC), se define como una enfermedad respiratoria caracterizada por síntomas persistentes y una limitación crónica al flujo aéreo, causada principalmente por el tabaco [3]. Dicha limitación al flujo aéreo suele manifestarse en forma de disnea y, por lo general, es progresiva. Además, los pacientes con EPOC pueden presentar otros síntomas como la tos crónica, acompañada o no de expectoración. También destacan como factores de riesgo en nuestro medio, además del consumo de tabaco, la exposición a otros agentes tóxicos inhalados ya sea en el hogar o en el lugar de trabajo.

Por todo lo expuesto, además de una espirometría que confirme una limitación crónica persistente al flujo aéreo, es fundamental la existencia de síntomas respiratorios de sospecha junto con una exposición de riesgo.

1.2. Recuerdo histórico

En 1958 surge el primer intento de definición de la EPOC, aunque ya se habían utilizado términos como bronquitis crónica o enfisema para designar aquellos procesos que se acompañaban de expectoración o dificultad respiratoria crónica [4].

Ese mismo año se celebra una reunión internacional promovida por los laboratorios Ciba y es ahí donde se establecen por primera vez conceptos y terminologías sobre lo que se denomina a partir de ese momento enfermedad pulmonar obstructiva persistente o irreversible.

La *American Thoracic Society* (ATS), en 1962, propone el término obstrucción crónica de las vías aéreas [5], y es en 1965 cuando se publica definitivamente la clasificación propuesta por el *Medical Research Council* [6].

En 1975, a través de la *American Thoracic Society* (ATS) y el *American College of Chest Physicians*, surge el acrónimo EPOC como una enfermedad de etiología incierta que se caracteriza por un persistente enlentecimiento al flujo aéreo durante la espiración forzada.

Finalmente, en 1987 se acepta de forma generalizada el concepto de EPOC, definido por la ATS como una alteración caracterizada por la disminución de los flujos aéreos espiratorios, que no se modifica durante varios meses de observación y que se debe a alteraciones estructurales que afectan a las vías aéreas y al parénquima pulmonar, incluyendo la bronquitis crónica, el enfisema y la enfermedad de vías aéreas pequeñas [7].

1.3. Epidemiología de la EPOC

1.3.1. Prevalencia

Se estima que la prevalencia de la EPOC en la población general se sitúa en torno al 1% y asciende hasta el 8-10% en los adultos mayores de 40 años, de los que más de un 70% permanece sin diagnosticar [8,9], especialmente entre las mujeres. No obstante, la edad en que empieza a manifestarse esta enfermedad es cada vez menor [10]. Los datos publicados sobre la prevalencia de la EPOC varían en función de la zona geográfica y de los criterios diagnósticos que se utilicen. Esta enfermedad afecta fundamentalmente a los hombres, pero esta tendencia puede cambiar ya que el hábito tabáquico está cada vez más extendido entre las mujeres en los países desarrollados y, en aquellos en vías de desarrollo, las mujeres no fumadoras se encuentran expuestas a productos de la combustión de biomasa [11].

Según el estudio IBERPOC, la prevalencia de la EPOC en España en individuos de 40-69 años en 1997 fue del 9,1% (15% de los fumadores, 12,8% entre los exfumadores y 4,1% de los no fumadores), con una gran variabilidad geográfica [12].

Diez años después, el estudio EPI-SCAN, realizado en población general de 40-80 años, obtuvo unos resultados similares, con una prevalencia del 10,2% (15,1% en hombres y 5,6% en mujeres). El 73% del infradiagnóstico de EPOC se distribuyó desigualmente por sexo, siendo 1,27 veces más frecuente en mujeres (86%) que en hombres (67,6%) y en las muestras de algunas áreas participantes en el estudio, las mujeres se encontraban en su totalidad infradiagnosticadas [13].

Los cambios en la demografía y la exposición a factores de riesgo exigen una actualización periódica de la prevalencia de EPOC y sus determinantes, así en EPISCAN II (2017) se obtuvo una prevalencia del 11,8% (14,6% en hombres y 9,4% en mujeres).

El infradiagnóstico de la EPOC fue del 74,7%. Los casos de EPOC tenían de media 7 años más y eran mayoritariamente varones, con menor nivel educativo y un mayor consumo tabáquico respecto a la población sin EPOC ($p < 0,001$) [14].

1.3.2. Morbimortalidad

La EPOC es actualmente la cuarta causa de muerte en el mundo y la OMS estima que será la tercera en el año 2030, responsable de un 7,8% de todas las muertes y el 27% de las muertes relacionadas con el tabaco, sólo superada por el cáncer (33%) y por las enfermedades cardiovasculares (29%) [15]. Aunque es importante identificar la causa del fallecimiento en los pacientes con EPOC, para así poder establecer dianas terapéuticas, son muchos los estudios que resaltan la dificultad de establecer la causa última de la muerte [14], dado que en los pacientes con EPOC se solapan con frecuencia otras enfermedades graves que presentan un final muy similar [16]. La mortalidad global a los 4-7 años en los pacientes con EPOC con una media de edad de 65 a 70 años, oscila entre el 30% y el 48% [17], con una tasa de mortalidad del 3,6% anual [18], y de 12,7 defunciones por cada 100 personas/año de seguimiento [19]. Cabe resaltar que el fallecimiento de los pacientes diagnosticados de EPOC grave se produce, al menos, 3 años antes que el de aquellos con enfermedad moderada, y el de éstos, 4 años antes que el de los pacientes con EPOC leve [8].

La principal causa de mortalidad hospitalaria [20, 21] en los pacientes con EPOC es la insuficiencia respiratoria (menos del 50% de los muertos de ese grupo), seguido de las enfermedades cardiovasculares, las infecciones respiratorias, el tromboembolismo pulmonar, el cáncer de pulmón y otros tumores [22-24]. En aquellos pacientes con diagnóstico de EPOC leve-moderado, el cáncer de pulmón y las enfermedades

cardiovasculares [14] se postulan como la principal causa de muerte; en los pacientes con afectación más grave, la insuficiencia respiratoria es la primera causa [22]. Las agudizaciones de la EPOC (AEPOC) y los reingresos van a predecir la mortalidad de forma independiente, aumentando ésta a medida que lo hacen la severidad y la frecuencia de las mismas [17,25]. Cuando un paciente sufre una agudización, ve reducido su volumen de aire exhalado en el transcurso del primer segundo de la maniobra espiratoria forzada (FEV₁) en al menos 10 ml, atribuyéndose a las exacerbaciones el 25% de la caída total en la función pulmonar e incrementándose el riesgo de fallecimiento en un 16% [26].

1.3.3. Carga económica

El principal determinante del coste de la EPOC es la hospitalización [27]. La Unión Europea estima que los costes directos de las enfermedades respiratorias suponen el 6% del total de los costes sanitarios, de los que la EPOC supone más del 50% [28]. La EPOC en España genera unos costes totales de unos 3.000 millones de euros anuales, lo que representa el 2% del presupuesto del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, y el 0,25% del producto interior bruto [29-31]. El coste derivado de la atención a los pacientes con EPOC es de 1.482 euros/año para aquellos con un diagnóstico leve y de más del doble para el diagnóstico grave, pudiendo llegar a alcanzarse cifras de hasta 3.538 euros/año [30]. Diversos estudios han demostrado que el coste de la EPOC grave es 7 veces mayor que el de la EPOC leve y 3 veces el de la moderada [31,32], lo que demuestra la importancia de un diagnóstico precoz [33, 34]. Diagnosticar al paciente en fase de obstrucción grave va a suponer una menor supervivencia y mayores costes (10 años y 43.785 euros) frente a los 14 años de supervivencia y 9.730 euros para aquellos diagnosticados en fase de obstrucción leve/moderada. El coste asistencial medio por

paciente desde el diagnóstico al fallecimiento es de aproximadamente 30.000 euros [31]. En cuanto a las exacerbaciones, cerca del 60% del coste total de la EPOC es atribuible a las mismas [9]. Los pacientes con EPOC presentan una media de 2-3 agudizaciones/año y una de cada 6 terminará en un ingreso hospitalario [35]. Así, los costes de las agudizaciones en pacientes graves van a ser hasta 7 veces superiores a las que ocurren en pacientes con EPOC moderada y estas a su vez, 7 veces más caras que las leves. La exacerbación tratada en un servicio de Atención Primaria conlleva un coste promedio de 134,1 euros frente a los 402,7 euros si hay fracaso terapéutico [36]. Otro punto importante al respecto es la adecuación de los recursos sanitarios. Son varios los estudios que demuestran que las pautas diagnósticas y terapéuticas están alejadas de las recomendaciones de las guías de práctica clínica [37, 38]. Se estima que el tratamiento farmacológico en fase estable podría ser igualmente efectivo si sólo se utilizara el 73% de los recursos que se consumen en la actualidad [31, 35], cobrando en este sentido especial importancia el uso de antibióticos inadecuados para la gravedad del paciente [39,40].

1.4. Fisiopatología de la EPOC

El principal resultado fisiopatológico de la EPOC es la obstrucción de las vías aéreas [41], debido a la bronquitis crónica, y a la pérdida del retroceso elástico pulmonar, secundaria a la destrucción del parénquima propio del enfisema.

1.4.1. Mecánica pulmonar en la EPOC

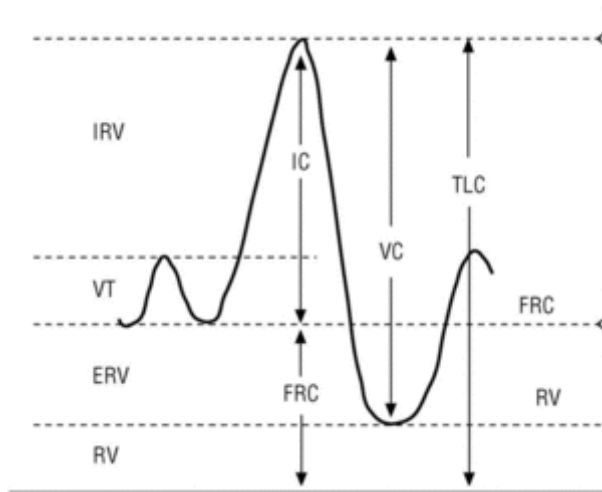
1.4.1.1. Volúmenes pulmonares principales

La capacidad residual funcional (CRF) indica el punto de reposo del sistema respiratorio y surge del equilibrio entre dos fuerzas opuestas, el retroceso elástico de los pulmones (hacia dentro) y el de la pared torácica (hacia fuera). En situaciones de obstrucción importante, o si se produce una pérdida del retroceso elástico pulmonar, se verá aumentada la CRF [42].

El volumen residual (VR) es el volumen que resulta en el punto en que la presión generada por los músculos respiratorios desaparece por el retroceso elástico del sistema respiratorio. Aumentará cuando haya una pérdida del retroceso elástico y en cualquier forma de obstrucción de la vía aérea. [43]. Estos mecanismos se producen tanto en la bronquitis crónica como en el enfisema.

La capacidad pulmonar total (TLC) es el volumen pulmonar en el que la fuerza ejercida por los músculos inspiratorios para expandir los pulmones se iguala al retroceso elástico del sistema respiratorio. En aquellos pacientes con enfermedad pura de las vías aéreas, la TLC se va a mantener dentro de la normalidad. Si se produce una pérdida del retroceso elástico, como en el enfisema, los músculos inspiratorios pueden acortar su contracción con el consiguiente aumento de la TLC. En el enfisema se produce una hiperinsuflación, con el aumento de la CRF y de la TLC, así como atrapamiento aéreo con el consiguiente aumento del VR. En aquellos pacientes que presenten bronquitis sin enfisema, va a existir un aumento del VR sin que se altera la TLC [43]. (figura 1)

Figura 1. Volúmenes y Capacidades pulmonares



CI: capacidad inspiratoria; CRF: capacidad residual funcional; TLC: capacidad pulmonar total; VC: Volumen corriente; VR: volumen residual; VT: volumen tidal; VRE: volumen de reserva espiratoria; VRI: volumen de reserva inspiratoria.

Fuente: tomada de Marín Trigo JM. [44]

1.4.1.2. Volúmenes durante la espiración forzada

Durante la espiración forzada, las medidas de la función pulmonar también se ven alteradas, tanto por la pérdida del retroceso elástico como por la obstrucción de la vía aérea [45]. En espiración forzada la presión pleural es positiva y mayor que la de tráquea y bronquio principales. De este modo, el flujo es controlado según la ley de Starling y la presión efectiva productora de flujo es la diferencia entre las presiones pleural y alveolar, por tanto, de la presión del retroceso elástico pulmonar. Así, el valor máximo del flujo espiratorio que se obtiene para un volumen pulmonar dado depende de la presión del retroceso elástico a ese volumen pulmonar y de la resistencia de las vías aéreas en el punto de compresión. Por lo tanto, en ambos procesos, obstructivos y con pérdida del retroceso elástico, los flujos máximos espiratorios disminuyen. Las pruebas funcionales miden bien las propiedades mecánicas pulmonares, pero no son específicas de la obstrucción de la vía aérea [46].

1.4.2. Obstrucción del flujo de aire

La espirometría permite determinar la existencia de una obstrucción al flujo del aire mediante maniobras espiratorias forzadas tras haber inhalado hasta la capacidad pulmonar total. Los parámetros que pueden obtenerse son el FEV₁, y el volumen total de aire exhalado durante toda la maniobra espirométrica (FVC, capacidad vital forzada). Los pacientes que presentan la limitación al flujo de aire en relación con la EPOC tienen una reducción crónica de la relación entre FEV₁ y la FVC.

1.4.3. Hiperinflación

Mediante pruebas de función pulmonar también pueden evaluarse los volúmenes pulmonares [46,47]. Es habitual encontrar en la EPOC “atrapamiento aéreo” (volumen residual aumentado y proporción aumentada entre el volumen residual y la capacidad pulmonar total) e hiperinflación progresiva (capacidad pulmonar total aumentada) en fases evolucionadas de la enfermedad [48]. La hiperinflación puede llegar a aplanar el diafragma y provocar efectos adversos. Al verse disminuida la zona de aposición entre el diafragma y la pared del abdomen, durante la inspiración la presión abdominal positiva no se aplica eficazmente sobre la pared torácica, obstaculizando el movimiento de la caja torácica y alterando la inspiración. Además, al verse acortadas las fibras musculares del diafragma aplanado, estas son menos capaces de generar presiones inspiratorias adecuadas. Por otro lado, el diafragma aplanado debe generar mayor tensión para desarrollar la presión transpulmonar que se requiere para producir respiración de volumen de ventilación pulmonar. Todo esto genera que la caja torácica se encuentre distendida y

durante la respiración los músculos inspiratorios deban esforzarse para superar la resistencia de la caja torácica a la inflación adicional.

1.4.4. Intercambio de gases

Como consecuencia de la progresión de la enfermedad, las alteraciones de las vías aéreas periféricas no se producen de forma homogénea, desarrollándose ventilación colateral y vasoconstricción hipóxica como mecanismos compensadores. Cuando esto no sea suficiente se producirá un desequilibrio entre la ventilación y la perfusión (V/Q) [49]. En los pacientes afectados de bronquitis crónica habrá zonas de la vía aéreas taponadas por secreciones y moco por lo que la ventilación no se realizará de manera uniforme. Aunque existe un descenso compensatorio del flujo en los alveolos no ventilados, no será suficiente, produciéndose una alteración entre la V/Q provocando hipoxemia grave con o sin retención de anhídrido carbónico (CO₂). La diferencia alveolo-arterial de oxígeno (DA-aO₂) está siempre aumentada, sobre todo en los pacientes con bronquitis crónica grave, tanto por aumento del espacio muerto fisiológico como del shunt fisiológico. El espacio muerto aumenta, especialmente en el enfisema, y el shunt en la bronquitis crónica. En el enfisema, la ventilación se distribuye sobre todo en las zonas con mayor relación V/Q, siendo escasa en aquellas con baja relación. De ahí que los pacientes con enfisema tengan hipoxemia leve y el shunt fisiológico ligeramente aumentado. En relación a la vasoconstricción hipóxica, esta respuesta local a una PaO₂ alveolar baja disminuye el flujo sanguíneo a las zonas con escasa o nula ventilación, reduciéndose la hipoxemia. A pesar de la desigualdad de V/Q en los pacientes con EPOC leve o moderada, la eliminación del CO₂ no se ve alterada. Esto se debe a la estimulación de los quimiorreceptores por el más leve aumento de la PaCO₂ con el consiguiente incremento

de la ventilación alveolar. Sin embargo, en las fases más avanzadas de la enfermedad sí se va a producir retención de CO₂ debido al aumento del trabajo respiratorio, la alteración del estímulo central respiratorio, la disminución de la sensibilidad al CO₂ de algunos pacientes y la creación de áreas pulmonares con alta relación ventilación-perfusión que actúan como zonas de espacio muerto. Al aumentar la PaCO₂, desciende el pH, produciéndose una acidosis respiratoria. Si este proceso se produce lentamente, el riñón lo compensará reteniendo bicarbonato, y así el pH se mantendrá casi constante; en otras ocasiones el incremento de CO₂ será súbito por un proceso agudo y no habrá compensación.

1.5. Etiología de la EPOC

1.5.1. Tabaquismo

La principal causa de EPOC a nivel mundial es la exposición al humo del tabaco, aunque la exposición a otros tóxicos inhalados (combustión de biomasa, carbón, madera, etc.) también puede ser causa de esta enfermedad. Sólo el 15% de los fumadores desarrolla la enfermedad, por lo que han de existir otros factores endógenos e incluso hábitos conductuales que predispongan al desarrollo de la EPOC. Diversos estudios han sugerido que la exposición tabáquica contribuye hasta un 15% en el deterioro de la función pulmonar, siendo la contribución de los factores genéticos hasta en el 40% [50]. Otros estudios que han analizado la relación entre la exposición al humo del tabaco y la EPOC han mostrado que, a mayor tiempo de exposición tanto en el hogar como en el trabajo, mayor es el riesgo de EPOC, con independencia de otras variables [51]. La tasa de consumo de tabaco más elevada históricamente entre los varones es la explicación más probable de la prevalencia más alta de EPOC entre ellos. Sin embargo, la prevalencia de

EPOC entre las mujeres está aumentando a medida que la brecha de género en las tasas de tabaquismo ha disminuido durante los últimos 50 años.

En el humo del tabaco están presentes distintas sustancias químicas, que dependen de la composición del tabaco y la presencia de aditivos, además de la química resultante de la ignición, del calentamiento del cigarrillo y de la manera individual de fumar [52]. El humo inhalado durante el tabaquismo activo corresponde a la corriente principal. El humo producido por la quema del cigarrillo entre las bocanadas se denomina humo de la corriente lateral. Los componentes del humo entre ambos son similares, lo que varían son las cantidades. Las partículas de humo presentan un tamaño que probablemente permita que se depositen en el alvéolo [53]. La absorción de los distintos constituyentes del humo varía en función de sus propiedades químicas; así, la nicotina, que en forma de base libre es muy lipófila, se absorbe casi por completo, a diferencia de otros componentes que podrán ser espirados.

1.5.2. Contaminantes del aire

Diversos estudios han concluido que los pacientes con EPOC son más vulnerables al efecto de la exposición a la contaminación ambiental que las personas sanas [54]. Entre los agentes contaminantes más comunes se encuentran las partículas en suspensión o material particulado (PM), que se clasifican según su tamaño en PM 10 (de tamaño inferior a 10 micras), PM 2,5 (menor de 2,5 micras), PM 10-2.5 (entre 10 y 2,5 micras) y partículas ultrafinas (de tamaño menor de 0,1 micras). El lugar donde se depositen estas partículas depende del tamaño. Así, las partículas grandes lo harán en las vías aéreas superiores mientras que las ultrafinas podrán acceder al torrente sanguíneo a través de los

alvéolos (tabla 1). Otros agentes para destacar son el dióxido de nitrógeno (NO₂), el monóxido de carbono (CO), el dióxido de sulfuro (SO₂) y el ozono troposférico (O₃) [55].

Tabla 1. Lugar de depósito de los principales contaminantes ambientales según su tamaño.

Localización anatómica	Contaminantes ambientales
Nariz, faringe	Partículas < 30 µm
Tráquea, bronquios, bronquiolos	Partículas < 10 µm NO ₂ SO ₂ Ozono Partículas < 2-3 µm NO ₂
Parénquima pulmonar, circulación	Partículas < 0,1 µm

Fuente: tomado de De Miguel Díez J. [56]

Entre las fuentes de polución ambiental cabe destacar las emisiones por evaporación de combustible, las procedentes de la combustión estacionaria (refinerías, plantas energéticas, calefacciones o cocinas), las derivadas de incendios forestales o incineración de residuos, e incluso fuentes naturales. La exposición a estos agentes contaminantes afecta de forma directa a las vías aéreas provocando hiperreactividad bronquial, amplificación de las infecciones virales y reducción de la actividad ciliar [57], lo que favorece un mayor depósito de estas partículas en los pacientes con EPOC. Además, también puede provocar inflamación, tanto a nivel pulmonar como sistémico, lo que contribuiría a un empeoramiento de la función pulmonar, ya de por sí deteriorada en estos pacientes.

1.5.3. Exposiciones ocupacionales

Son numerosos los estudios que han sugerido que la exposición laboral es un factor de riesgo de EPOC. A pesar de ello, en la práctica clínica no suele realizarse el diagnóstico de EPOC de origen ocupacional, probablemente por las dificultades que supone establecer una relación temporal de causalidad con la exposición. Así, los estudios disponibles sobre exposiciones ocupacionales en la EPOC se basan en evidenciar una prevalencia elevada entre los trabajadores expuestos a determinadas sustancias. Los ambientes laborales donde se generan elementos microparticulados pueden ser susceptibles de provocar la EPOC ocupacional en los trabajadores, cuando su exposición es persistente y prolongada [58]. Se ha señalado que determinadas ocupaciones específicas, como la minería de carbón, oro y polvo textil de algodón, son factores de riesgo para el desarrollo de una obstrucción crónica al flujo de aire. Es importante destacar, entre los mineros del carbón, el desarrollo de enfisema pulmonar, tanto en fumadores como en no fumadores. A pesar de todo, en la mayor parte de los casos, la magnitud de estas exposiciones ocupacionales sobre el riesgo de EPOC es menos importante que el efecto del cigarrillo.

1.5.4. Infecciones respiratorias

Las infecciones respiratorias son una causa importante de exacerbación de EPOC, y los resultados de los estudios COPDGene y ECLIPSE sugieren que se asocian a una mayor pérdida de la función pulmonar de forma longitudinal, sobre todo entre los individuos con menor función pulmonar basal [59]. La presencia de infecciones de repetición en la infancia, tanto de origen vírico como bacteriano, pueden predisponer también al desarrollo de bronquiectasias e hiperreactividad bronquial. Así mismo, pueden llegar a

dañar el pulmón inmaduro, alterando su crecimiento y provocando un menor volumen pulmonar en edad adulta, por lo que predisponen al desarrollo de la EPOC. Durante la infancia, la infección por el virus respiratoria sincitial (VRS) representa el principal agente causal de la bronquiolitis. Diversos estudios han demostrado, por mecanismos aún no claros pero que incluirían factores genéticos y ambientales, una disminución en la función pulmonar en el grupo post-bronquiolitis. Por otra parte, la presencia de infecciones latentes por adenovirus podría contribuir a amplificar la inflamación pulmonar producida por el tabaco y favorecer así el desarrollo de la EPOC [60].

1.5.5. Factores genéticos

En la etiología de la EPOC existe una interacción entre el genotipo y el entorno. Hay diversos factores de riesgo endógenos que contribuyen al desarrollo de esta enfermedad, entre los que se encuentran el sexo, la hiperreactividad bronquial y determinadas alteraciones genéticas. En algunos estudios, como el realizado por Prescott et al [61], se ha observado que las mujeres presentan una mayor pérdida de la función pulmonar asociada al tabaco junto con un riesgo mayor de ingreso hospitalario por la EPOC. Estos hallazgos pueden estar en relación con el hecho de que las mujeres presentan más hiperreactividad bronquial que los varones. En cuanto al papel que desempeña la hiperreactividad bronquial en el desarrollo de la EPOC existen 2 teorías: hay autores que sugieren que predispone a la pérdida de función pulmonar y al desarrollo de EPOC, mientras que otros sostienen que la hiperreactividad bronquial podría ser fruto de la inflamación de la vía aérea mediada por el humo del tabaco [62].

El único déficit hereditario conocido es el de alfa-1 antitripsina (ATT), con una prevalencia en los pacientes con EPOC inferior al 1%. La ATT es una glicoproteína

perteneciente al grupo de las antiproteasas, sintetizada mayoritariamente en el hígado y en menor proporción en los macrófagos alveolares y en los monocitos de la sangre periférica. Tiene como función inhibir la elastasa del neutrófilo de forma irreversible, protegiendo la matriz extracelular de su degradación. El gen de AAT se localiza en el cromosoma 14 y se transmite de manera autosómica codominante. Existen diversos polimorfismos de este gen, la mayoría sin trascendencia clínica. Las 4 variantes genómicas más frecuentes se clasifican según su velocidad de migración electroforética: F (*fast*), M (*medium*), S (*slow*), y Z (*very slow*) [63]. El alelo M es el alelo salvaje y el más prevalente y está presente en más del 90% de los sujetos sanos. El alelo Z es la deficiencia más frecuente en el norte de Europa, y en España está presente en el 1,5% de la población general. El déficit de AAT se clasifica por su genotipo y por su nivel plasmático, con unos valores séricos normales comprendidos entre 120-220 mg/dl. Las deficiencias de AAT pueden ser graves o intermedias, dependiendo de si el individuo es homo o heterocigótico para el gen alterado. El enfisema se produce porque las bajas concentraciones plasmáticas y tisulares de AAT no son suficientes para contrarrestar los daños producidos en el tejido pulmonar por las proteasas. Los sujetos homocigóticos ZZ presentan un descenso acelerado de la función pulmonar, aún sin el antecedente de exposición tabáquica, con unos valores séricos de AAT aproximadamente del 10% [62]. La obstrucción crónica al flujo aéreo puede estar presente hasta en el 60% de los casos y el tabaquismo puede ser el principal factor de riesgo, ya que en fumadores el enfisema aparece a edades más tempranas.

1.6. Manifestaciones clínicas de la EPOC

Los tres síntomas más comunes en la EPOC y que deben orientar al profesional a pensar en la existencia de esta enfermedad, sobre todo si existen antecedentes de exposición a factores de riesgo, son la tos, la producción de esputo y la disnea de esfuerzo. Muchos de los pacientes refieren variabilidad de los síntomas a largo del día, siendo la mañana el momento en el que se perciben con mayor intensidad [65]. Sin embargo, también puede ocurrir que, aún presentado una limitación al flujo aéreo, el paciente se encuentre asintomático [66, 67]. Así, en la cohorte ECLIPSE, se ha observado que hasta un 40% de los pacientes con EPOC severo negaban presentar disnea (puntuación 0-1 en la escala de MRC modificada -mMRC [66]).

También podríamos encontrarnos con el caso contrario, como se evidenció en la cohorte SPIROMICS (*Subpopulations and Intermediate Outcome Measures in COPD Study*) en la que, hasta el 50% de los sujetos con una espirometría normal presentaban sintomatología respiratoria, llegando a alcanzar en el cuestionario CAT (*COPD Assessment Test*) una puntuación mayor o igual a 10 [68].

1.6.1. Disnea

La disnea es el síntoma más alarmante de la EPOC. Suele ser progresiva, persistente con el tiempo y limitante en las fases más avanzadas de la enfermedad, pudiendo hacerse incluso de reposo. Para medir el grado de disnea suele utilizarse la escala mMRC (tabla 2), que valora de forma objetiva el grado de disnea funcional y debe incorporarse como parte de la evaluación rutinaria de los pacientes con EPOC, ya que predice la calidad de vida y la supervivencia, independientemente del grado de limitación fisiológica al flujo aéreo [69].

Tabla 2. Escala de disnea modificada del British Medical Research Council (mMRC).

Grado	Actividad
0	Ausencia de disnea excepto al realizar ejercicio intenso
1	Disnea al andar deprisa en llano, o al andar subiendo una pendiente poco pronunciada
2	La disnea le produce una incapacidad de mantener el paso de otras personas de la misma edad caminando en llano o tener que parar a descansar al andar en llano al propio paso
3	La disnea hace que tenga que parar a descansar al andar unos 100 metros o después de pocos minutos de andar en llano
4	La disnea impide al paciente salir de casa o aparece con actividades como vestirse o desvestirse

1.6.2. Tos

La tos es el síntoma que, generalmente, aparece de manera más precoz. Puede ser productiva o seca. Al inicio de la enfermedad suele ser intermitente (a primera hora de la mañana), presentándose de forma progresiva a lo largo del día. Una vez que se hace crónica (más de 8 semanas de duración), la tos suele ser productiva. Es muy importante interrogar al paciente sobre su presencia y sus características específicas a la hora de establecer un diagnóstico diferencial.

1.6.3. Expectoración

Inicialmente suele aparecer por la mañana, pero luego puede presentarse durante todo el día. Se cataloga como bronquitis crónica la presencia de tos y expectoración durante, al menos, 3 meses/año durante 2 años consecutivos [70]. Las características del esputo son muy variadas: blanquecina, mucoide, purulenta o con restos de sangre. Hay que tener en cuenta que el cambio de coloración del esputo (purulenta) o de su volumen sugiere la existencia de una exacerbación infecciosa [71].

1.6.4. Otros síntomas

Los pacientes con diagnóstico de EPOC pueden presentar también sibilancias y opresión torácica, habiéndose descrito dichos síntomas en el 34,5% y en el 23,5% respectivamente, en una muestra de pacientes con esta enfermedad. Estos síntomas presentan una importante variabilidad a lo largo del día y son más importantes por la mañana y por la noche [65]. La aparición de edemas en miembros inferiores podría indicar la presencia de insuficiencia cardíaca derecha o cor pulmonale. En los casos de enfermedad más avanzada, la pérdida de peso y de músculo esquelético es causa de preocupación, siendo un índice de masa corporal (IMC) bajo ($< 21 \text{ kg/m}^2$) un factor independiente de predicción de la mortalidad.

1.6.5. Valoración de los síntomas

Para medir de una manera objetiva la presencia de síntomas en los pacientes con EPOC disponemos de diferentes escalas y cuestionarios. Junto a la mMRC, existen otros cuestionarios como el *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ) o el *Chronic Respiratory Questionnaire* (CRQ). Ambos han demostrado ser útiles en el abordaje global de los enfermos. Sin embargo, son difíciles de implementar en la práctica clínica diaria, debido al tiempo que se requiere para completarlos y a que pueden resultar difíciles de entender por pacientes ancianos o con bajo nivel educativo. Existen también otros cuestionarios como el *COPD Control Questionnaire* (CCQ) o el CAT, que consta de 8 ítems y tiene la ventaja de proporcionar una valoración multidimensional del impacto de la EPOC sobre el bienestar del enfermo [2] (figura 2). Se trata de un test fiable y reproducible, además de que muestra una buena correlación con otros test de referencia

en la medición de la calidad de vida de pacientes con EPOC, como el SGRQ o el mMRC [72]. Una puntuación mayor de 10 puntos en el CAT equivaldría a 25 puntos en el SGRQ, valor que diferencia a los pacientes sintomáticos de los paucisintomáticos.

Figura 2. *COPD Assessment Test (CAT)*.

CUESTIONARIO CAT							
Yo nunca toso	0	1	2	3	4	5	Toso todo el tiempo
No tengo flema (moco en el pecho)	0	1	2	3	4	5	Tengo el pecho lleno de flema (moco)
No siento el pecho oprimido	0	1	2	3	4	5	Siento el pecho oprimido.
No me falta el aliento al subir pendientes o escaleras	0	1	2	3	4	5	Me falta el aliento al subir pendientes o escaleras.
No tengo limitación para tareas del hogar	0	1	2	3	4	5	Estoy totalmente limitado para las tareas del hogar
No tengo problemas para salir de mi casa	0	1	2	3	4	5	No me siento seguro para salir de mi casa
Duermo profundamente	0	1	2	3	4	5	Mi problema respiratorio me impide dormir
Tengo mucha energía	0	1	2	3	4	5	No tengo nada de energía

Fuente: Tomado de Tarrida AB et al [73].

1.6.6. Diagnóstico diferencial

Es muy importante valorar al paciente de forma global y tener en cuenta otros diagnósticos alternativos con sintomatología que pueda solaparse a la de los pacientes con EPOC. Así, se debería hacer un diagnóstico diferencial con el asma, la insuficiencia cardiaca congestiva, las bronquiectasias y la enfermedad pulmonar intersticial difusa, entre otros procesos. Las pruebas complementarias que se detallan a continuación pueden ayudar a establecer el diagnóstico de EPOC, a descartar diagnósticos alternativos y a identificar comorbilidades asociadas.

1.7. Diagnóstico de la EPOC

1.7.1. Espirometría

La espirometría forzada tras la realización de una prueba broncodilatadora (PBD) es una herramienta fundamental en la evaluación, el diagnóstico y el seguimiento de las enfermedades respiratorias obstructivas, incluidas la EPOC. Se trata de un procedimiento sencillo, no invasivo, barato, reproducible, estandarizado y objetivo, que permite demostrar la presencia de una limitación al flujo aéreo no completamente reversible [74]. Para la realización de la prueba broncodilatadora suelen administrarse 400 mcg de salbutamol o 160 mcg de bromuro de ipratropio [75], tras lo cual se debe esperar de 15 o 30 minutos si se ha utilizado salbutamol o ipratropio, respectivamente, para repetir la prueba. Se considera que la PBD es positiva si la reversibilidad que se alcanza es de al menos el 12% y de 200 ml en el FEV₁ (debiéndose cumplir los 2 criterios). Una PBD positiva no excluye el diagnóstico de EPOC.

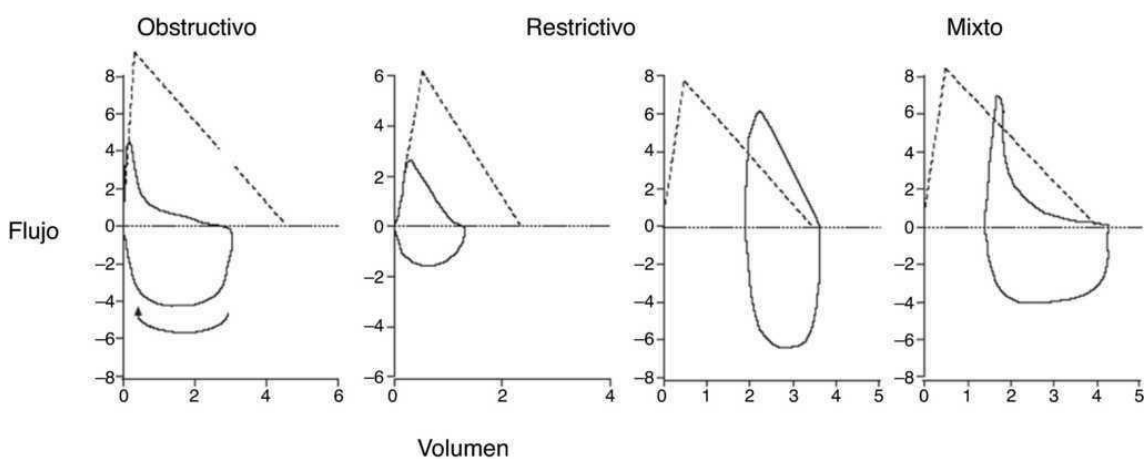
La limitación al flujo aéreo se establece al demostrar un cociente entre FEV₁/FVC tras la broncodilatación inferior a 0,7 [2]. Cabe destacar que este criterio puede llevar a un sobrediagnóstico de la EPOC en los pacientes de edad avanzada y a un infradiagnóstico en aquellos con una edad inferior a los 45 años, si lo comparamos con otros puntos de corte como el del límite inferior de la normalidad (*lower limit of normal*, LLN) [76]. Los valores de LLN se basan en la distribución normal de la función pulmonar y se consideran anormales aquellos que están por debajo del 5% de la población sana (quinto percentil). El uso del LLN también tiene sus limitaciones. A falta de estudios longitudinales que validen su uso cabe señalar que, en el estudio EPISCAN II, la prevalencia de la EPOC se redujo del 11,8% al 6% al cambiar la definición de EPOC del cociente fijo (FEV₁/FVC <

0,7) al LLN. Tanto GOLD como GesEPOC establecen el diagnóstico de EPOC en el punto de corte fijo $FEV_1/FVC < 0,7$ [77].

La representación de la espirometría forzada se realiza con la curva flujo-volumen que proporciona los valores de la FVC y del flujo espiratorio máximo (FEM). La curva normal tiene un pico de ascenso muy rápido, con una pendiente muy pronunciada, hasta alcanzar un máximo de flujo, el denominado flujo espiratorio máximo; luego la curva desciende con una pendiente menos pronunciada hasta cortar el volumen.

La morfología de la curva flujo-volumen es muy útil para detectar la concavidad característica del entecimiento de la espiración en los pacientes obstructivos y la convexidad en los restrictivos (figura 3).

Figura 3. Tipos de morfología curva flujo-volumen en pacientes con EPOC.



Arch Bronconeumol. 2012;48:161-9

Fuente: Tomado de Puente Maestu L et al. [78]

Una vez confirmado el diagnóstico de EPOC, el grado de obstrucción según el valor del FEV_1 define la gravedad de la obstrucción espirométrica y permite su clasificación en 4

grados (tabla 3). Tanto GOLD como GesEPOC basan sus recomendaciones en los mismos grados de obstrucción, pero éstos difieren de los establecidos por las Sociedades Americana y Europea que determinan 5 grados de obstrucción en lugar de 4 [79].

Tabla 3. Grados de obstrucción en EPOC.

Grado	Valor de FEV₁ tras broncodilatador
1	$FEV_1 \geq 80\%$
2	$50\% \leq FEV_1 < 80\%$
3	$30\% \leq FEV_1 < 50\%$
4	$FEV_1 < 30\%$

FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo

Para que la espirometría sea fiable, con independencia de que se realice en un centro de tercer nivel o en atención primaria, es necesario que se sigan unas normas establecidas de calidad y formación continuada [75].

1.7.2. Radiografía de tórax

La radiografía de tórax es una herramienta muy útil para el estudio de la patología pulmonar (enfermedad pulmonar intersticial, insuficiencia cardiaca, bronquiectasias asociadas, etc.). En el caso de la EPOC permite detectar signos, principalmente indirectos, en las fases avanzadas de la enfermedad, pero con una sensibilidad y especificidad bajas. Puede sugerir la posible presencia de enfisema (atenuación vascular, hiperinsuflación, aplanamiento diafragmático) e incluso ayudar en la valoración de posibles complicaciones de la enfermedad.

1.7.3. Tomografía computarizada de tórax

La tomografía computarizada es la técnica más precisa para el estudio de las alteraciones estructurales del pulmón, presentando una buena correlación con la anatomía patológica y con las pruebas de función pulmonar. Permite distinguir, desde las fases más iniciales, entre las distintas formas de enfisema (centrilobulillar, panlobular, y paraseptal) así como valorar su distribución, extensión y complicaciones asociadas. Todo ello puede proporcionar datos útiles a la hora de valorar tratamientos de reducción de volumen pulmonar como la implantación de válvulas endobronquiales [80]. También permite diagnosticar la existencia de una afectación pulmonar intersticial o de bronquiectasias coexistentes, que pueden ser complicaciones de la EPOC. No debemos olvidarnos del cáncer de pulmón como comorbilidad asociada en este grupo de pacientes. La detección precoz del cáncer es de vital importancia, y el cribado mediante la tomografía de tórax de baja dosis de radiación (TBDR) ha demostrado sus beneficios, consiguiendo reducir la mortalidad por esta enfermedad [81].

1.7.4. Analítica sanguínea

El hemograma es una prueba de laboratorio útil para realizar en los pacientes diagnosticados de EPOC. El hallazgo de unos niveles bajos de hemoglobina puede orientar a la presencia de una anemia de trastornos crónicos, presente entre el 7,5% y el 34% de los enfermos según la población seleccionada [82]. Por otra parte, un hematocrito alto sugiere hipoxemia crónica. En cuanto al hallazgo de leucocitosis, puede justificarse en el contexto de una exacerbación infecciosa, por el hábito tabáquico y por la toma de esteroides. La eosinofilia permite diferenciar a los pacientes con un posible fenotipo

agudizador eosinofílico y ayuda a escoger el tratamiento inhalado más adecuado. Por otra parte, el fibrinógeno es un marcador de inflamación sistémica y de mortalidad. Así, unos valores de este parámetro superiores a 350 mg/ml se asocian a un mayor riesgo de aparición de exacerbaciones [83]. En un metaanálisis reciente se ha observado que existe relación entre los niveles elevados de proteína-C-reactiva (PCR) y la mortalidad, sobre todo en los pacientes con un grado de obstrucción leve a moderado [84].

También se recomienda realizar una determinación de los niveles de alfa-1-antitripsina en los pacientes con EPOC. Esto permite confirmar la presencia de un déficit de esta enzima, que podría ser subsidiario de tratamiento sustitutivo [74], cobrando también especial importancia la determinación de fenotipos por las implicaciones familiares que supone padecer la enfermedad.

1.7.5. Pulsioximetría y gasometría arterial

La pulsioximetría es un sistema de infrarrojos en forma de pinza o dedal que permite, de una manera sencilla e indolora, medir la saturación de la hemoglobina a través de la capilaridad del dedo [74]. Ayuda a estimar la presencia de insuficiencia respiratoria cuando la saturación arterial de oxígeno arterial (SaO_2) es menor del 90%, pero no es exacta, por lo que es necesario realizar una gasometría arterial para confirmar y evaluar la gravedad de la insuficiencia respiratoria. Un estudio reciente determinó que la pulsioximetría sobreestima la SaO_2 en pacientes con EPOC (aproximadamente 4 puntos), presentando más variabilidad los pacientes afectados de bronquitis crónica que los enfisematosos [85]. La gasometría arterial basal es el *gold* estándar para el diagnóstico de insuficiencia respiratoria y es la única prueba validada para establecer la necesidad de

oxigenoterapia en el domicilio. Se recomienda realizarla en todo paciente EPOC con $\text{SaO}_2 < 92\%$ [77].

1.7.6. Volúmenes pulmonares y capacidad de difusión

La medición de volúmenes pulmonares estáticos mediante la pletismografía permite valorar el grado de hiperinsuflación pulmonar y/o atrapamiento aéreo mediante el cálculo de la CRF, TLC, y el VR. La capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) mide la capacidad de transferencia de este gas a través de la membrana alveolocapilar, y permite valorar la integridad de ésta. Los pacientes con enfisema pulmonar en fase avanzada presentan una elevación de la TLC (hiperinsuflación), una elevación del VR (atrapamiento aéreo) y un descenso de la DLCO.

1.7.7. Capacidad de ejercicio y actividad física

Las pruebas de ejercicio permiten evaluar el estado funcional de los pacientes con EPOC. Pueden realizarse con bicicleta ergométrica, tapiz rodante, o bien mediante pruebas simples de paseo como es el test de la marcha de 6 minutos (6MWT) y el test de lanzadera (SWT). El 6MWT es un examen sencillo que se correlaciona con la función pulmonar, la calidad de vida y la mortalidad [86]. En este sentido, es una variable incluida en el índice multidimensional BODE (*body mass index, obstruction, dyspnea and exercise*), una clasificación multidimensional que predice mejor que el FEV_1 el riesgo de muerte en los pacientes con edad avanzada [87] (tabla 4). Conseguir que los pacientes con EPOC realicen actividad física es todo un reto médico. Un estudio ha demostrado que es el mejor predictor de mortalidad en la EPOC, por encima de otros factores como el estado nutricional y la función pulmonar.

Tabla 4. Índice BODE.

Marcadores		Puntuación			
		0	1	2	3
B	IMC	< 21	≤ 21		
O	FEV ₁ (%)	≥ 65	50-64	36-49	≤ 35
D	Disnea (MRC)	0-1	2	3	4
E	6MM (m)	≥ 350	250-349	150-249	≤ 149

IMC: índice de masa corporal; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; MRC: escala modificada de la MRC; 6MM: distancia recorrida en la prueba de los 6 minutos de marcha.

1.7.8. Determinación del nivel de riesgo

Una vez confirmado el diagnóstico de EPOC, es necesario determinar el nivel de riesgo de cada paciente, entendiéndose como tal la probabilidad de que el paciente pueda presentar exacerbaciones, progresión de la enfermedad, futuras complicaciones, mayor consumo de recursos sanitarios o una mayor mortalidad [74].

La última versión de la guía GesEPOC (2021) estratifica a los pacientes dentro de dos grupos de riesgo, bajo y alto, que se definen según el grado de obstrucción (medido a través del FEV₁ postbroncodilatador en %), el grado de disnea (determinado por la escala mMRC) y la historia de agudizaciones durante el año previo (figura 4).

Figura 4. Estratificación del riesgo según GesEPOC



Fuente: tomado de Miravittles M et al. [88]

En el caso del Documento GOLD (2021), se establecen cuatro niveles de riesgo: A, B, C y D. El nivel de riesgo para cada paciente dependerá del impacto de los síntomas (medido a través de la escala de disnea mMRC y por la puntuación del CAT) y por el historial de exacerbaciones en el último año [2]. De esta manera los pacientes no exacerbadores pertenecerán a los grupos A y B, mientras que los exacerbadores se encontrarán en los grupos C y D (figura 5).

Figura 5. Estratificación del riesgo según la actualización de la guía GOLD de 2021.

Exacerbaciones ≥ 2 o ≥1 con ingreso hospitalario	C	D
Exacerbaciones 0 o 1 (sin ingreso hospitalario)	A	B
	mMRC 0-1 CAT <10	mMRC ≥2 CAT ≥10

mMRC: escala de disnea modificada del Medical Research Council; CAT: COPD Assessment Test.

Fuente: Modificado de Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2021. [2]

1.7.9. Caracterización por fenotipo

La guía GesEPOC fue pionera en la aplicación de los fenotipos en los pacientes con EPOC, que se definen como “aquellos atributos de la enfermedad que solos o combinados describen las diferencias entre individuos con EPOC con relación a parámetros que tienen significado clínico” [74].

En los pacientes de riesgo alto la última actualización de la guía GesEPOC, (2021) reconoce tres fenotipos en el esquema de tratamiento farmacológico: no agudizador, agudizador eosinofílico y agudizador no eosinofílico.

El fenotipo no agudizador se caracteriza por presentar como máximo una agudización el año previo sin requerir atención hospitalaria. El fenotipo agudizador corresponde a un paciente con EPOC que presente en el año previo dos o más agudizaciones ambulatorias, o una o más agudizaciones graves que precisen atención hospitalaria [88]. Aquellos

pacientes con más de 300 eosinófilos/mm³ en fase estable se clasificarán como fenotipo agudizador eosinofílico. Los pacientes de riesgo alto con fenotipo agudizador no eosinofílico cumplen los criterios del fenotipo agudizador, pero presentan al mismo tiempo menos de 300 eosinófilos/mm³ en sangre periférica. Los pacientes de bajo riesgo no se clasifican por fenotipos.

1.8. Comorbilidades en la EPOC

Las comorbilidades asociadas a la EPOC son frecuentes y generan un aumento del coste anual de esta enfermedad y un incremento de la repercusión social. Además, constituyen un factor predictivo de mortalidad en este grupo de pacientes [89]. Las comorbilidades que con mayor frecuencia se asocian a la EPOC son las enfermedades cardiovasculares, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, las infecciones respiratorias, el cáncer (fundamentalmente de pulmón), la insuficiencia renal, la anemia, la osteoporosis, las enfermedades psiquiátricas (ansiedad y depresión), la enfermedad vascular periférica, la desnutrición y la sarcopenia [3].

Se han descrito en los pacientes con EPOC cifras de prevalencia de insuficiencia cardiaca del 25%, del 9% para cardiopatía isquémica y del 9,9% para el desarrollo de un ictus. En relación con la mortalidad, la insuficiencia cardiaca es la responsable del 71% de los fallecimientos a los 5 años de evolución de la enfermedad, siendo la mortalidad del síndrome coronario agudo del 21%. La EPOC comparte con las enfermedades vasculares un factor de riesgo como es el tabaquismo, y además ambos trastornos tienen en común mecanismos fisiopatológicos como la inflamación sistémica [89]. Un aumento en los niveles sanguíneos de PCR supone un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular. En los pacientes con EPOC se ha demostrado su relación con un incremento en los eventos

cardiovasculares posteriores [90]. La explicación podría deberse a que la producción de citoquinas inflamatorias por el pulmón provoca un estado de hipercoagulabilidad que desemboca en fenómenos trombóticos y en la ruptura de las placas de ateroma [91].

En cuanto a la hipertensión arterial, se han descrito prevalencias del 40-60% en este grupo de pacientes. La hipoxia, con el consiguiente incremento de los radicales libres de oxígeno, el daño endotelial y la estimulación de los ejes simpático y renina-angiotensina-aldosterona (RAA), así como todos los factores inmunológicos e inflamatorios que rodean a la EPOC favorecen el aumento en la prevalencia de hipertensión arterial en estos pacientes [92].

La prevalencia de la diabetes mellitus en la EPOC es 1,5 a 3 veces mayor que en la población general. Entre los mecanismos potenciales que incrementarían el riesgo de diabetes mellitus en la EPOC se encuentra la inflamación sistémica, además de otros como las anormalidades en el metabolismo de los adipocitos y la terapia sistémica con corticoesteroides [93]. Los pacientes con EPOC y diabetes mellitus tienen peor pronóstico que los que no padecen diabetes, con un curso más desfavorable, mayor mortalidad y un incremento en el tiempo de hospitalización [89].

En cuanto a las infecciones respiratorias, en condiciones normales las vías aéreas son estériles; sin embargo, el 25-50% de los pacientes con EPOC en fase estable van a estar colonizados por los gérmenes que acabarán provocando las infecciones respiratorias. Cuanto mayor sea el deterioro de la función pulmonar, mayor será el riesgo de la colonización, y estas colonizaciones van a ser el principal factor de riesgo para el desarrollo de las agudizaciones [94].

La prevalencia del cáncer de pulmón en los pacientes con EPOC es variable; según algunos autores oscila entre el 1,9% y el 9,1%. La EPOC es un factor de riesgo

independiente para el desarrollo del cáncer de pulmón. Además, en diversos estudios se ha demostrado la existencia de una asociación significativa entre la gravedad de la obstrucción, la presencia de enfisema y el sexo femenino, como subgrupos con mayor riesgo [95].

La prevalencia de insuficiencia renal crónica en la EPOC es del 21%. Una vez más el consumo de tabaco es un factor de riesgo común para el desarrollo de ambas enfermedades, ya que está demostrada la relación directa entre la nicotina y la progresión de la enfermedad renal crónica. A su vez, la afectación renal puede explicar la mayor incidencia de anemia en los pacientes con EPOC, siendo la anemia de trastornos crónicos el hallazgo más frecuente, con una prevalencia que oscila desde el 12,3% hasta un tercio de los casos. La anemia se relaciona de forma independiente con la tasa de reingresos y, además, en diversos estudios se ha sugerido que el inicio del tratamiento sustitutivo influye favorablemente en la evolución y pronóstico de la EPOC [89, 96].

Los factores que justifican la relación entre la EPOC y la osteoporosis son la edad, la disminución de la actividad física, el hábito tabáquico, la malnutrición, el uso de esteroides sistémicos y la inflamación sistémica. Su prevalencia oscila entre el 5% y el 69% [89]. La densidad mineral ósea se afecta con dosis diarias superiores a 5-7,5 mg de prednisona oral o equivalentes, tanto en pautas largas como en ciclos cortos. Sin embargo, este efecto no se ha demostrado con la toma de esteroides inhalados [97].

La prevalencia de depresión y ansiedad en los pacientes con EPOC es variable, con estimaciones alrededor del 40% para la depresión y del 36% para la ansiedad. La limitación progresiva al flujo aéreo de la EPOC conlleva un aumento de disnea que afecta al estado físico de los pacientes, favoreciendo el sedentarismo y el aislamiento social. Todo esto acarrea consecuencias graves; así la depresión se ha relacionado con un

aumento de la mortalidad en los sujetos con EPOC [98]. Además, la presencia de estos trastornos se ha relacionado con una menor adherencia al tratamiento para la EPOC, una menor calidad de vida, un mayor consumo de recursos sanitarios y una muerte prematura [98,99].

1.9. Tratamiento de la EPOC en fase estable

1.9.1. Deshabitación tabáquica

Es importante informar a los pacientes que el consumo de tabaco es la causa directa de su enfermedad y se les debe proponer el abandono del mismo como medida más eficaz para cambiar el desarrollo natural de su enfermedad [100]. Además de la motivación propia de la recomendación, es fundamental el uso de medicación específica, ya que ha demostrado una tasa de abandono del 30% en los primeros 6 meses.

Las opciones farmacológicas pueden dividirse en terapia sustitutiva con nicotina (TSN), en fármacos de acción central como el bupropión y en otro de reciente comercialización como es la citisina. Cabe resaltar la retirada reciente del mercado de la vareniclina tras detectarse una impureza en el citado fármaco.

La TSN puede emplearse en sus distintas presentaciones: parches transdérmicos, spray nasal, chicles o comprimidos de liberación rápida. Las contraindicaciones de la TSN son pocas. No deben usarse en el momento inmediatamente posterior a un accidente cerebrovascular o a un infarto agudo de miocardio.

El bupropión es un inhibidor débil de la recaptación de noradrenalina y dopamina. Es quizás el que menos potencia presenta para la dehabitación tabáquica. Sus efectos

adversos más frecuentes son taquicardia, insomnio, cefalea y mareos; además está contraindicado en pacientes con antecedentes de crisis comiciales.

La citisina es un alcaloide vegetal cuya estructura química es similar a la de la nicotina y que provoca un efecto sobre los receptores nicotínicos de acetilcolina. Su acción es en general más débil que la de la nicotina, compitiendo con ésta por los mismos receptores y desplazándola al tener un enlace más fuerte. Entre sus efectos secundarios más frecuentes destacamos el aumento de peso junto con mareos, irritabilidad, trastornos del sueño y cefaleas. Está contraindicado en la angina inestable, antecedentes de infarto de miocardio reciente, accidente cerebrovascular y arritmias con relevancia clínica.

1.9.2. Tratamiento no farmacológico

1.9.2.1. Nutrición y actividad física

El IMC y la disminución de la capacidad de ejercicio, son claros factores de riesgo asociados a la mortalidad en la EPOC [87]. El bajo peso y la malnutrición condicionan peor pronóstico porque se asocian a un deterioro de la función pulmonar y a afectación de la musculatura de las extremidades y del sistema inmunitario. El empleo de estimulantes del apetito, fármacos antiinflamatorios y hormonas anabólicas han demostrado ser ineficaces. En pacientes caquécticos, debe intentarse un tratamiento nutricional personalizado, junto a programas de rehabilitación pulmonar y actividad física. Existen estudios recientes que demuestran que la administración de vitamina D reduce las exacerbaciones moderadas/graves en los pacientes con EPOC, pero sólo en aquellos que presentan niveles de vitamina D < 25 nmol/L. De ahí la importancia de determinar sus niveles en los pacientes exacerbadores [101].

La actividad física reducida en los pacientes con EPOC predispone a un mayor riesgo de hospitalizaciones, de reingresos y de mortalidad [102]. La mejora de la actividad física pasa por un cambio de actitud en los pacientes que, sin embargo, se ha demostrado que es difícil de mantener una vez transcurrido un año.

1.9.2.2. Rehabilitación pulmonar

La rehabilitación pulmonar es un recurso terapéutico no farmacológico que tiene como principales objetivos reducir los síntomas, mejorar la calidad de vida, y aumentar la participación física y emocional de los pacientes en las actividades cotidianas. Su duración se estima habitualmente entre 6 y 8 semanas, sin que haya evidencia de que tratamientos más prolongados puedan ser más beneficiosos [103]. Existe evidencia sólida sobre el efecto positivo de la rehabilitación tras una hospitalización. Su inicio precoz consigue una reducción en los días de ingreso hospitalario, en el número de reingresos y en la mortalidad [104].

1.9.2.3. Oxigenoterapia crónica domiciliaria

La oxigenoterapia crónica domiciliaria (OCD) es uno de los tratamientos más importantes en el manejo de la EPOC avanzada. Es la única medida que ha demostrado aumentar la supervivencia junto con la abstinencia tabáquica [105]. Está indicada en pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria que presenten una PaO₂ <55 mmHg. En cuanto al tiempo de uso, la evidencia más concluyente no encontró diferencias entre 15 horas o durante 24 horas al día [106].

1.9.2.4. Soporte ventilatorio

La ventilación mecánica no invasiva (VMNI) es el tratamiento de elección en las exacerbaciones de EPOC que cursan con acidosis respiratoria.

La VMNI en la EPOC mejora el intercambio de gases y la sintomatología clínica, y reduce la necesidad de intubación endotraqueal, la mortalidad y la estancia hospitalaria si la comparamos con la oxigenoterapia convencional [107]. Su uso también está indicado en aquellos pacientes que presentan un síndrome de *overlap* (EPOC asociado a un síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño) por el beneficio que supone el empleo de una presión positiva continua sobre la vía aérea.

1.9.2.5. Tratamiento endoscópico y cirugía de reducción de volumen pulmonar

En pacientes con enfisema pulmonar, la reducción de volumen pulmonar endoscópica (RVPE) es una terapia utilizada en estadios avanzados. En los pacientes candidatos puede mejorar la función pulmonar, la tolerancia al ejercicio y el estado de salud [108].

Las técnicas de RVPE pueden ser reversibles (válvulas endobronquiales) e irreversibles (coils, espuma selladora, ablación con vapor). La técnica más estudiada y utilizada es la de las válvulas endobronquiales. Con ella se consigue una pérdida de volumen progresiva en cada espiración hasta conseguir una atelectasia lobar completa de la zona enfisematosa. Las válvulas endobronquiales son eficaces en el tratamiento del enfisema heterogéneo con integridad de las cisuras [109] y tienen la ventaja de poder ser retiradas en caso de complicaciones, siendo la más frecuente la agudización infecciosa (9,3% de los casos).

Por otra parte, los coils producen una retracción del parénquima al aplicar tensión al tejido circundante, redirigiendo el aire a las porciones sanas del pulmón. Han demostrado

mejorar la hiperinsuflación, la disnea y la resistencia de la vía aérea, así como la capacidad de ejercicio y la calidad de vida [110]. La complicación más frecuente es la neumonía, pero también pueden provocar otras como la hemoptisis y el neumotórax.

El desarrollo de estas técnicas ha permitido evitar gran parte la mortalidad y las complicaciones que suponía la RVP quirúrgica.

1.9.2.6. Trasplante pulmonar

La EPOC es la indicación más frecuente de trasplante pulmonar en todo el mundo. Debe considerarse esta opción cuando el paciente continúa deteriorándose a pesar de haber optimizado al máximo el tratamiento médico. La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) establece la recomendación de trasplante pulmonar para todo paciente con EPOC menor de 65 años con un índice BODE mayor o igual a 7 y alguno de los siguientes criterios: hospitalización con hipercapnia documentada ($\text{PaCO}_2 > 50$ mmHg), cor pulmonale o $\text{FEV}_1 < 20\%$ y $\text{DLCO} < 20\%$ [111]. El objetivo principal del trasplante pulmonar es mejorar la supervivencia, que en los pacientes con EPOC se sitúa en unos 5 años para el trasplante unipulmonar, aumentando hasta los 7 años para el bipulmonar.

1.9.2.7. Cuidados paliativos

Los cuidados paliativos se brindan al paciente con EPOC en la fase final de su enfermedad con el objetivo de prevenir o tratar los síntomas, así como los efectos psicológicos y sociales asociados a la enfermedad, mejorando así su calidad de vida. Entre los síntomas asociados a la EPOC en su estadio más avanzado, el más limitante es la disnea (presente

en el 97% de los pacientes) junto a la somnolencia, la falta de energía y el dolor. A este respecto, el uso de mórnicos a dosis bajas puede mejorar la disnea sin producir efectos adversos importantes [112].

1.9.3. Tratamiento farmacológico

1.9.3.1. Tratamiento inhalado: broncodilatadores y corticoides

Los broncodilatadores β 2-agonistas presentan un mecanismo de acción basado en la relajación del músculo liso de la vía aérea a través de la estimulación del receptor adrenérgico β 2. Según su duración, pueden ser de acción larga (LABA, *long-acting β 2-agonist*), con una vida media variable de entre 12 y 24 horas, y de acción corta (SABA, *short-acting β 2-agonist*), con una vida media de 4 a 6 horas. Su uso ha demostrado que mejora los síntomas, reduce de tasa de exacerbaciones y mejora el FEV₁ [113]. Entre los efectos secundarios derivados de su uso cabe destacar la taquicardia sinusal y el temblor distal. También pueden provocar arritmias cardiacas en enfermos con predisposición. Sin embargo, diversos estudios han demostrado la seguridad de esta terapia en paciente de riesgo cardiovascular.

Los fármacos anticolinérgicos, también llamados antimuscarínicos, tienen un mecanismo de acción consistente en inhibir los efectos de la acetilcolina en los receptores muscarínicos M3, que son los que poseen el efecto broncodilatador.

El bromuro de ipratropio es un anticolinérgico de acción corta (SAMA, *short-acting muscarinic antagonist*) que ha demostrado que mejora la función pulmonar.

El bromuro de tiotropio es un anticolinérgico de acción larga (LAMA, *long-acting muscarinic antagonist*) que, como el resto de LAMA, se asocia a una mejoría de la

función pulmonar y a una reducción de las exacerbaciones [114]. Tiene un buen perfil de seguridad. Entre los efectos adversos más frecuentes destaca la sequedad de mucosas y la retención urinaria. El glaucoma de ángulo cerrado es una limitación potencial en el uso de anticolinérgicos, sobre todo cuando se usan soluciones nebulizadas que puedan entrar en contacto directo con el ojo.

El papel principal de los corticoesteroides inhalados (CI) en la EPOC es la reducción de las exacerbaciones. Este efecto tiene una relación directa con el nivel de eosinófilos en sangre [115]. Sin embargo, estos fármacos no han demostrado una mejoría de la función pulmonar o una reducción de la mortalidad por sí mismos. Los CI en la EPOC se usaron inicialmente como monoterapia, pero actualmente se emplean en combinaciones fijas con LABA tras haber demostrado el estudio TORCH un perfil beneficio-riesgo desfavorable para la monoterapia. Los efectos adversos más frecuentes asociados con su uso son locales e incluyen irritación faríngea, disfonía o candidiasis. También se han asociado con una mayor incidencia de neumonías, sin claro impacto sobre la mortalidad.

Las combinaciones de agonistas β_2 -adrenérgicos de larga duración con corticoesteroides inhalados (LABA/CI) presentan un efecto aditivo y tienen un papel muy importante en la reducción de exacerbaciones. Existen 2 grandes estudios multicéntricos, uno con salmeterol/fluticasona (estudio TRISTAN) [116], y otro con budesonida/formoterol, que han demostrado la superioridad terapéutica de la terapia combinada en el tratamiento de la EPOC, ya que se asocia a una mayor reducción de las exacerbaciones, una mejoría adicional de la función pulmonar y mejor control de los síntomas.

La doble broncodilatación (LAMA/LABA) es la piedra angular del tratamiento del paciente con EPOC estable. Combinar dos broncodilatadores con diferente mecanismo de acción farmacológica aumenta la eficacia de la broncodilatación sin incrementar los

efectos secundarios, en relación al aumento de la dosis de un solo broncodilatador. La broncodilatación doble en un único dispositivo se divide, según la duración de la acción de sus componentes, en administraciones cada 12 horas o cada 24 horas y ha demostrado su superioridad frente a los monocomponentes, tanto en la función pulmonar como en la calidad de vida y en la reducción de exacerbaciones. No obstante, hay que tener en cuenta que la doble broncodilatación no parece aportar más beneficio que la administración de un broncodilatador aislado en los sujetos sin disnea importante y sin exacerbaciones.

Recientemente se ha comercializado la triple terapia (LAMA/LABA/CI) en un único dispositivo y ha demostrado su superioridad frente al tiotropio tanto en función pulmonar como en exacerbaciones. También lo ha hecho frente a la combinación de LABA/ICS [117]. El estudio IMPACT, que incluyó a pacientes con exacerbaciones frecuentes (alto riesgo, GOLD D), demostró que la triple terapia con umeclidinio/vilanterol/furoato de fluticasona presenta una mayor reducción de las exacerbaciones que la doble terapia broncodilatadora (umeclidinio/vilanterol) y que el tratamiento con LABA/CI (vilanterol/furoato de fluticasona). También se objetivó en dicho estudio una reducción del 42% en la mortalidad en los pacientes que recibieron triple terapia frente a los tratados con la doble broncodilatación.

Tabla 5. Tratamiento farmacológico con broncodilatadores y corticoides inhalados en la EPOC.

Grupo farmacológico	Tiempo de acción	Principio activo
Agonistas beta-2 adrenérgicos	Corta (SABA)	Salbutamol Terbutalina
	Larga (LABA)	Salmeterol Formoterol Indacaterol Vilanterol Odolaterol
	LABA+CI	Salmeterol + Fluticasona Formoterol + Budesonida Formoterol + Beclometasona Vilanterol + Fluticasona
Anticolinérgicos	Corta (SAMA)	Bromuro de ipratropio
	Larga (LAMA)	Bromuro de tiotropio Bromuro de aclidinio Bromuro de glicopirronio Bromuro de umeclidinio
	LABA+LAMA	Indacaterol + Glicopirronio Vilanterol + Umeclidinio Formoterol + Aclidinio Olodaterol + Tiotropio
Agonistas beta-2 adrenérgicos + Anticolinérgicos + CI	LAMA+LABA+CI	Fluticasona + Umeclidinio + Vilanterol Beclometasona + Formoterol + Glicopirronio

SABA: Agonistas beta-2-adrenérgicos de acción corta; SAMA: anticolinérgico de acción corta; LAMA: anticolinérgico de acción larga; LABA: agonistas beta-2 adrenérgicos de acción larga; CI: corticoide inhalado.

1.9.3.2. Metilxantinas: teofilina

Su mecanismo de acción se basa en la inhibición no selectiva de la fosfodiesterasa y el incremento del AMPc intracelular, relajando así el músculo liso de la vía aérea. No es una terapia de primera línea debido a sus efectos adversos y a sus interacciones farmacológicas. Su acción broncodilatadora es proporcional a su concentración plasmática. Por encima de los 20 µg/ml los efectos secundarios exceden a su efecto broncodilatador, por lo que es muy importante ajustar la dosis del fármaco con niveles plasmáticos. Sus principales complicaciones consisten en taquicardia, náuseas, cefalea, insomnio y pirosis [118].

1.9.3.3. Inhibidores de la fosfodiesterasa 4 (PD-4i): roflumilast

El roflumilast está indicado en pacientes con EPOC grave ($FEV_1 < 50\%$), exacerbaciones frecuentes y criterios de bronquitis crónica. Se ha demostrado una reducción en las exacerbaciones cuando se usa en combinación con el tratamiento broncodilatador en este grupo de pacientes. Se administra por vía oral a una dosis recomendada de 500 µg al día. Entre sus efectos secundarios más frecuentes se encuentran los gastrointestinales, que incluyen náuseas, diarrea, dolor abdominal y pérdida de apetito con pérdida ponderal.

1.9.3.4. Otros tratamientos

El uso de los glucocorticoides sistémicos se limita al tratamiento de las exacerbaciones de la EPOC. Su uso a largo plazo no se recomienda debido a una proporción desfavorable entre el beneficio y riesgo. Entre sus efectos adversos más importantes destaca la osteoporosis, el aumento de peso, las cataratas, la intolerancia a la glucosa y el aumento del riesgo de infección.

En relación a los macrólidos, se ha demostrado que reducen de forma significativa el número de agudizaciones cuando se administran durante un año en enfermos con EPOC grave y exacerbaciones frecuentes [119]. Las dosis empleadas de azitromicina que han demostrado ser efectivas son 500 mg tres días a la semana o 250 mg diarios. Es muy importante vigilar la posible aparición de ototoxicidad y las complicaciones derivadas del alargamiento del intervalo QT.

Los mucolíticos se utilizan con frecuencia en la EPOC. El principal mecanismo de acción procede de las características antioxidantes y antiinflamatorias de la N-acetilcisteína y la carbocisteína. La N-acetilcisteína disminuye el número de exacerbaciones de forma significativa en aquellos pacientes exacerbadores con obstrucción grave al flujo aéreo cuando es administrada a dosis altas de 600 mg cada 12 horas [120].

En tratamiento específico con alfa1-antitripsina (AAT) está indicado en aquellos pacientes con deficiencia grave. El suplemento intravenoso de esta proteína parece preservar la estructura y la función pulmonar. En un estudio aleatorizado reciente se sugiere una reducción de la progresión de enfisema en pacientes que recibieron esta terapia. Los criterios de tratamiento sustitutivo se basan en el reconocimiento del déficit

grave de AAT, fenotipo PiZZ o variantes raras deficitarias y la demostración de enfisema pulmonar por afectación funcional.

1.9.4. Vacunación antigripal y antineumocócica

Se recomienda la vacuna antigripal anual en todo paciente con EPOC, independientemente de su edad y la gravedad de la enfermedad ya que ha demostrado que reduce las exacerbaciones hospitalarias y también, según algunos estudios, la mortalidad en este grupo de pacientes [121].

El programa de vacunación frente al neumococo tiene como finalidad disminuir la morbimortalidad por enfermedad neumocócica en la población general y en los grupos de riesgo con mayor susceptibilidad, entre los que se encuentra la EPOC. Existen dos vacunas comercializadas disponibles, la vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos o 23-valente (PPSV23) y la vacuna antineumocócica conjugada de 13 serotipos o 13-valente (PCV13), sin diferencias significativas entre ambas en la reducción de exacerbaciones y neumonías [122] Las mayores diferencias están en la creación de inmunidad a largo plazo, siendo mejor en este aspecto la 13-valente [123].

1.9.5. Guías clínicas: recomendaciones de tratamiento inhalado en fase estable de la enfermedad

1.9.5.1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)

En relación a las recomendaciones de tratamiento, la guía GOLD de 2021 diferencia entre el tratamiento inicial y el de mantenimiento. El tratamiento inicial depende de la clasificación GOLD (A, B, C y D) y de las preferencias del paciente (figura 6). Se tienen

en cuenta por primera vez los niveles de eosinófilos en sangre para el uso de esteroides inhalados [2].

Figura 6. Algoritmo de tratamiento inicial propuesto por la GOLD.

Exacerbaciones ≥ 2 o ≥1 con ingreso hospitalario	C LAMA	D LAMA o LAMA+LABA* o CI+LABA**
Exacerbaciones 0 o 1 (sin ingreso hospitalario)	A BRONCODILATADOR	B LAMA/LABA
	mMRC 0-1 CAT <10	mMRC ≥2 CAT ≥10

*Considerar si altamente sintomático (ej. CAT>20)

**Considerar si eos≥300

CI: corticoesteroides inhalados; LABA: agonistas-β2-adrenérgicos de larga duración; LAMA: antimuscarínicos de larga duración; mMRC: escala de disnea modificada del Medical Research Council; CAT: COPD Assessment Test.

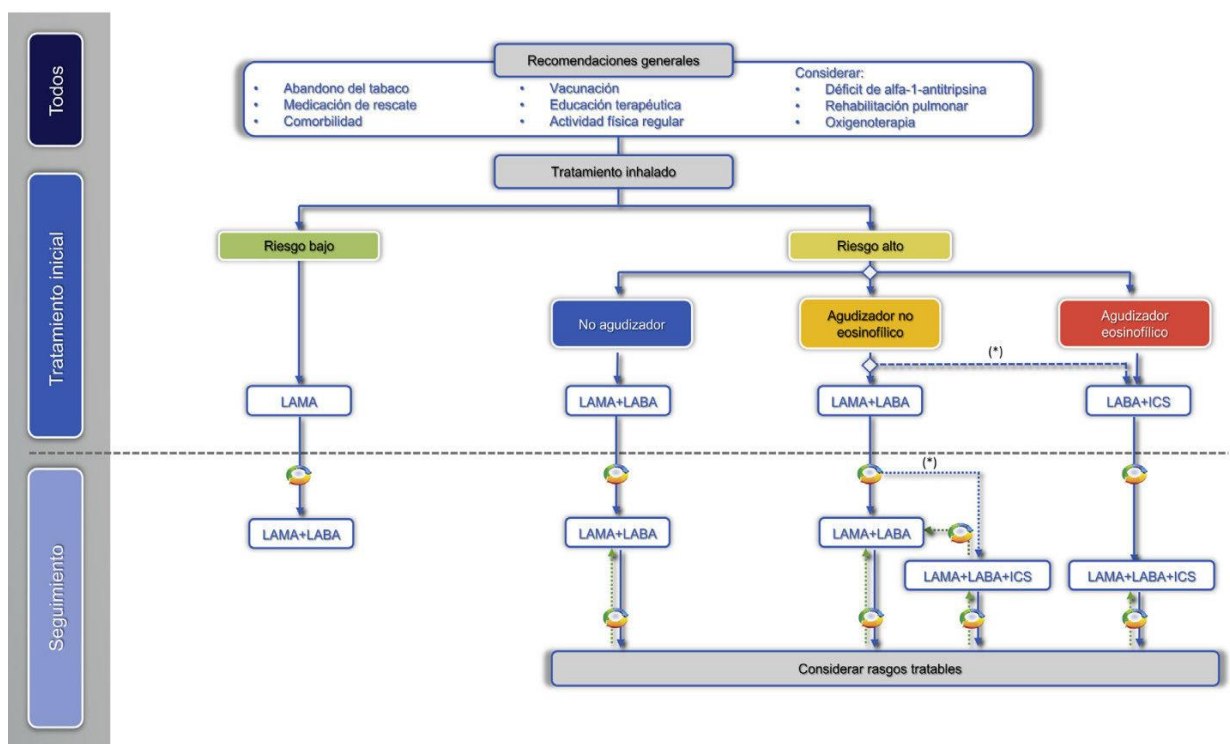
Fuente: Modificado de Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2021. [2]

La terapia de mantenimiento incluirá la escalada o la disminución del tratamiento en función del grado de disnea y las exacerbaciones.

1.9.5.2. Guía Española de la EPOC (GesEPOC)

Como ya se ha comentado con anterioridad, en la última actualización de la guía GesEPOC (2021) se han introducido modificaciones importantes en el grupo de alto riesgo: los fenotipos se establecen en función del perfil exacerbador y del nivel de eosinófilos en sangre (figura 7). La piedra angular del tratamiento sigue siendo la doble broncodilatación y sólo son desplazados por los CI (CI+LABA) en el fenotipo exacerbador con niveles eosinófilos en sangre $>300 \times \text{mm}^3$. En caso de precisar escalada terapéutica el papel principal lo tiene la triple terapia inhalada [88].

Figura 7. Algoritmo de tratamiento propuesto por GesEPOC 2021.



Fuente: tomado de Miravittles M et al. [88]

Otra novedad importante sobre el tratamiento en fase estable es el concepto de “rasgo tratable”, que se define como una característica (clínica, fisiológica o biológica) que puede identificarse mediante pruebas diagnósticas o biomarcadores, y que tiene un tratamiento específico [124].

La guía GesEPOC identifica los rasgos tratables más importantes y frecuentes (bronquitis crónica, enfisema e hiperinsuflación pulmonar, etc.), que deben investigarse sólo en pacientes de alto riesgo.

1.10. Exacerbaciones en la EPOC

Las exacerbaciones en la EPOC son episodios de inestabilidad que influyen de forma negativa en el curso de la enfermedad, disminuyendo la calidad de vida del paciente y aumentando la mortalidad. Además, constituyen un importante problema de salud pública y generan un gran impacto económico. Las infecciones respiratorias (víricas o bacterianas) son las causantes del 50-70% de las exacerbaciones de la EPOC (tabla 6). En el resto de los casos, la contaminación atmosférica y la exposición a polvos o humos se relaciona, muy probablemente, con estas exacerbaciones.

Tabla 6. Aislamientos de gérmenes infecciosos en la exacerbación de la EPOC

Agente infeccioso	Probabilidad	Tipo de germen
Bacterias	50% - 70%	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> Gramnegativos <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> : en exacerbaciones frecuentes o exacerbación grave
Virus	30%	<i>Influenza</i> <i>Parainfluenza</i> <i>Rhinovirus</i> <i>Adenovirus</i> <i>Coronavirus</i> <i>Virus respiratorio sincitial</i>

Fuente: Tomado de Calle Rubio M et al. [125]

La presencia de un esputo purulento sugiere un origen bacteriano, ya que entre un 25% y un 50% de los pacientes con EPOC están colonizados por microorganismos potencialmente patógenos [126]. Así, la colonización bacteriana se ha relacionado con la frecuencia y la gravedad de las exacerbaciones, afectando al curso natural de la EPOC.

En la actualidad no existe un acuerdo disponible sobre los criterios que definan la gravedad de las exacerbaciones. En la tabla 7 se recogen las recomendaciones de la guía GOLD 2021 para reconocer las exacerbaciones, en base a la clínica y la exploración física del paciente.

Tabla 7. Recomendaciones de la guía GOLD 2021 para reconocer las exacerbaciones, en base a la clínica y a la exploración física del paciente

	Frecuencia respiratoria	Uso musculatura accesoria	Estado mental	Hipoxemia corregida	Hipercapnia
Ausencia de insuficiencia respiratoria	20-30 rpm	No	Sin cambios	FiO ₂ 28-35%	No
Insuficiencia respiratoria aguda sin peligro para la vida	>30 rpm	Si	Sin cambios	FiO ₂ 24-35%	>valor basal o >50-60mmHg
Insuficiencia respiratoria aguda con peligro para la vida	>30 rpm	Si	Cambios agudos	No mejora con FiO ₂ >40%	>valor basal o >60mmHg o pH<7,25

rpm: respiraciones por minuto; FiO₂: fracción inspirada de oxígeno; mmHg: milímetros de mercurio

En la actualidad cobra cada vez más importancia la implantación de programas de atención domiciliaria para potenciar el tratamiento y el seguimiento de las exacerbaciones leves-moderadas de EPOC. Sin embargo, hay situaciones en las que se recomienda la atención hospitalaria, como las que se recogen en la tabla 8.

Tabla 8. Indicaciones de derivación hospitalaria.

INDICACIONES DE DERIVACIÓN HOSPITALARIA
Síntomas graves como empeoramiento súbito de la disnea, frecuencia respiratoria elevada, disminución de la saturación de oxígeno, confusión, somnolencia
Insuficiencia respiratoria aguda
Aparición de nuevos signos físicos (por ejemplo cianosis)
Falta de respuesta al tratamiento médico inicial
Existencia de comorbilidades graves
Apoyo domiciliario insuficiente

Fuente: Modificado de Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2021. [2]

Para una valoración inicial es necesario realizar exploraciones complementarias, entre las que se incluyen una analítica sanguínea, una radiografía de tórax, un electrocardiograma y una gasometría arterial. Teniendo en cuenta que, en el 50% de los casos las exacerbaciones de EPOC tienen un origen bacteriano, debería iniciarse un tratamiento antibiótico en función de las sospechas del agente causal. Para el tratamiento de la limitación al flujo aéreo habrá que administrar broncodilatadores de acción corta (agonistas β_2 -adrenérgicos y anticolinérgicos), que alivian los síntomas y mejoran la función pulmonar. En caso de que el paciente se encuentre con dificultad respiratoria, se aconseja el empleo de nebulizaciones en vez de la administración mediante cartuchos presurizados con/sin cámara. Además, el tratamiento de la exacerbación de EPOC debe incluir corticoides sistémicos, dado el fenómeno de inflamación local. Diversos estudios han demostrado que estos fármacos alivian la sintomatología, mejoran la función pulmonar y disminuyen los días de ingreso hospitalario. Sin embargo, no se conoce con certeza la dosis óptima ni la duración total del tratamiento. Suelen administrarse 30-40 mg de prednisona o equivalentes durante no más de 2 semanas, ya que no hay que olvidar la importancia de sus efectos adversos.

El tratamiento de la insuficiencia respiratoria debe ser su corrección mediante oxigenoterapia suplementaria. El objetivo será alcanzar una saturación de oxígeno igual o mayor al 90% (PaO_2 igual o mayor a 60 mmHg). Se recomienda ajustar la fracción inspiratoria de oxígeno (FiO_2) a la mínima necesaria para evitar la retención de anhídrido carbónico y la acidosis respiratoria. El inicio de la VMNI estará indicado cuando, a pesar de haber optimizado el tratamiento médico, el paciente siga presentando un valor de pH $<7,35$, habiéndose demostrado que reduce los días de ingreso hospitalario, evita las complicaciones de la intubación endotraqueal y disminuye la mortalidad.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. Justificación del estudio

La EPOC es una de las enfermedades con mayor morbilidad a nivel mundial. Es actualmente la cuarta causa de muerte en el mundo y la OMS estima que será la tercera en el año 2030, responsable de un 7,8% de todas las muertes y el 27% de las muertes relacionadas con el tabaco [15]. Su prevalencia en nuestro medio se estima alrededor del 1% y asciende hasta el 8-10% en los adultos mayores de 40 años [8].

La EPOC en España genera unos costes totales de unos 3000 millones de euros anuales, siendo el principal determinante de este coste la hospitalización [27]. Además, hay que tener en cuenta que el coste derivado de la atención a estos pacientes puede llegar a alcanzar cifras de hasta 3.500 euros/año [30].

Las comorbilidades asociadas a la EPOC son frecuentes, incrementan aún más el coste anual de la enfermedad y generan una gran repercusión social. El dolor crónico y los trastornos mentales son reconocidos como síntomas frecuentes en este grupo de pacientes, provocando un impacto negativo en el grado de disnea y afectando de forma importante a su calidad de vida. Se hace necesario evaluar las prevalencias de estas patologías e identificar las variables asociadas ya que será de gran utilidad para un adecuado manejo de los pacientes con EPOC.

Por otro lado, las guías nacionales e internacionales recomiendan la vacunación anual antigripal en este grupo de pacientes. Es fundamental disponer de nuevos datos de coberturas vacunales, estudiar a los grupos de “no cumplidores” e identificar los factores asociados.

2.2. Hipótesis del estudio

Los pacientes con EPOC tienen una mayor prevalencia de dolor de espalda crónico y de morbilidad mental que los que no padecen esta enfermedad, precisando un consumo más elevado de medicación psiquiátrica. Además, es posible que la tasa de vacunación antigripal en este grupo de enfermos esté por debajo de los niveles deseables.

2.3. Objetivos del estudio

2.3.1. Objetivo principal

Analizar la prevalencia y los factores determinantes de la presencia de dolor de espalda crónico, trastornos mentales y consumo de medicación psiquiátrica, así como las tendencias en las tasas de vacunación y las variables asociadas en los pacientes con EPOC, comparándolas con las de los sujetos sin esta enfermedad.

2.3.2. Objetivos secundarios

- Evaluar si los pacientes con EPOC tienen una mayor prevalencia de dolor de espalda crónico (dolor de cuello y dolor lumbar) que los sujetos que no padecen esta enfermedad.
- Identificar qué variables se asocian con el dolor crónico de cuello y con el dolor lumbar crónico entre los pacientes con esta patología.
- Determinar la prevalencia de los trastornos mentales, la angustia psicológica y el consumo de medicación psiquiátrica entre los pacientes con EPOC.
- Conocer las variables que se asocian a una peor salud mental en estos enfermos.

- Evaluar las tendencias en la tasa de vacunación antigripal entre los pacientes con EPOC.
- Describir qué grupos de edad presentan tasas más elevadas de vacunación antigripal y si existen diferencias en relación con el sexo.
- Identificar qué otras variables sociodemográficas y de salud se asocian con tasas más elevadas de vacunación antigripal.

3. ARTICULOS PUBLICADOS

3.1. Proyecto 1. Prevalencia del dolor de espalda en pacientes con EPOC.

Artículo 1: Fuentes-Alonso M, López-de-Andrés A, Palacios-Ceña D, Jiménez-García R, López-Herranz M, Hernández-Barrera V, Pérez-Farinos N, Ji Z, de-Miguel-Díez J. COPD is Associated with Higher Prevalence of Back Pain: Results of a Population-Based Case-Control Study, 2017. J Pain Res. 2020 Nov 2;13:2763-2773.

doi: 10.2147/JPR.S271713.

COPD is Associated with Higher Prevalence of Back Pain: Results of a Population-Based Case–Control Study, 2017

This article was published in the following Dove Press journal:
Journal of Pain Research

Marta Fuentes-Alonso¹
Ana López-de-Andrés²
Domingo Palacios-Ceña³
Rodrigo Jimenez-Garcia⁴
Marta Lopez-Herranz⁵
Valentin Hernandez-Barrera²
Napoleon Perez-Farinos⁶
Zichen Ji¹
Javier de-Miguel-Diez¹

¹Respiratory Department, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), Madrid, Spain; ²Department of Medical Specialties and Public Health, Universidad Rey Juan Carlos, Madrid, Spain; ³Department of Physical Therapy, Occupational Therapy, Rehabilitation and Physical Medicine, Research Group of Humanities and Qualitative Research in Health Science of Universidad Rey Juan Carlos (Hum&QRinHS), Universidad Rey Juan Carlos, Madrid, Spain; ⁴Department of Public Health & Maternal and Child Health, Faculty of Medicine, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain; ⁵Faculty of Nursing, Physiotherapy and Podology, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain; ⁶Department of Public Health and Psychiatry, Faculty of Medicine, Universidad de Málaga, Málaga, Spain

Objective: We aimed to assess whether patients suffering from COPD have a higher prevalence of chronic back pain (neck and low back pain) than age-, sex-, and residence-matched non-COPD controls. We also aimed to identify which variables are associated with chronic neck pain (CNP) and chronic low back pain (CLBP) among COPD patients.

Methods: We carried out a retrospective case–control study using data obtained from the Spanish National Health Survey conducted in 2017.

Results: We analyzed data from 1034 COPD and 1034 matched non-COPD controls. The prevalence of CNP and CLBP was 38.20% and 45.16%, respectively, among COPD patients and 22.82% and 28.34% for non-COPD controls, respectively ($p < 0.001$ for both). Multivariable analysis showed that COPD patients had a 1.62-fold (95% CI 1.50–1.74) higher risk of CNP and a 1.83-fold (95% CI 1.73–1.91) higher risk of CLBP than non-COPD controls. Experiencing one type of pain greatly increased the risk of having the other. Factors associated with the presence of both types of pain among COPD patients included female sex, “fair/poor/very poor” self-rated health, migraine or frequent headache and use of pain medication. Being aged from 70 to 79 years was a risk factor for CLBP, and suffering from a mental disorder was a risk factor for CNP.

Conclusion: The prevalence of CNP and CLBP was significantly higher among COPD patients than among non-COPD controls after adjusting for age, sex and other relevant clinical variables. Our findings add new data to the knowledge of chronic pain in COPD patients.

Keywords: COPD, neck pain, low back pain, comorbidities, pain medication

Introduction

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a common, preventable and treatable condition that is characterized by persistent and often progressive airflow limitation, mainly associated with tobacco smoking. It is a leading cause of morbidity and mortality worldwide and induces a substantial economic and social burden. In addition, the prevalence and burden of COPD are projected to increase over the coming decades due to continued exposure to COPD risk factors and aging of the world population.¹

Symptoms, including dyspnea, cough, and sputum production, are relatively common in COPD patients and constitute risk factors for poor health-related quality of life and a decrease in their physical activity.² Most recently, chronic pain has been reported as a frequent symptom in these patients, in addition to the previous

Correspondence: Ana López-de-Andrés
Department of Medical Specialties and Public Health, Universidad Rey Juan Carlos, Av Atenas s/n, Alcorcon, Madrid 28922, Spain
Email ana.lopez@urjc.es

ones, and in turn, it can have a negative impact on the degree of dyspnea, physical activity, and quality of life of these patients.³

Pain in patients with COPD can have different causes. Low back pain is one of the most common localizations.⁴ Other body localizations of pain in these patients are the neck, trunk, and limbs.^{5–7} The potential mechanisms that can cause, contribute to, or maintain this symptom in individuals with COPD include the mechanical limitations of the movement of the chest wall as a result of hyperinflation, musculoskeletal disorders, postural deviations, osteoporosis, compression fractures, vertebral deformations, costovertebral arthropathy, side effects of prolonged use of steroids, the presence of comorbidities, and certain individual characteristics, such as gender and socioeconomic factors.⁸

The incidence, severity, and risk factors for pain in patients with COPD are rather heterogeneous.⁹ The prevalence rates for pain range between 21% and 82% among COPD patients, depending on factors such as the clinical context of the study population, sampling source, measurement instrument and study period.⁸ Regarding severity, it has been reported that the pain experienced by COPD patients is stronger than that perceived by those without a respiratory disease or by patients with other chronic diseases¹⁰ and is comparable to the pain observed in oncologic patients at the terminal stage.^{4,11} However, in the few studies that have been conducted so far, various methods have been used to assess pain in COPD patients, which could lead to misinterpretation of the phenotype of this symptom and justify the wide range in the estimated prevalence of pain that has been reported.¹² Regarding risk factors, a recent study has highlighted the influence of age, sex, blood pressure, and obesity in some types of pain suffered by these patients.¹³ Nevertheless, the role of other comorbidities in the presence of pain in COPD remains controversial.¹⁴

These limitations highlight the need for additional research on the prevalence and characteristics associated with the occurrence of pain in COPD patients. Improving knowledge of these aspects is important and necessary to improve pain recognition and treatment in individuals with this disease.

Using the Spanish National Health Survey conducted in 2017 (SNHS2017), we aimed to assess whether patients suffering from COPD have a higher prevalence of chronic back pain (neck and low back pain) than age-, sex-, and residence-matched non-COPD controls. We also aimed to

identify which variables are associated with chronic neck pain (CNP) and chronic low back pain (CLBP) among COPD patients.

Materials and Methods

Study Design

We designed a case–control study. The data used were obtained from the SNHS2017 conducted in Spain from October 2016 to October 2017. Details in the methodology can be found elsewhere.¹⁵ Briefly, the SNHS2017 includes a representative sample of the Spanish population aged 15 years or older residing in main family dwellings. The sampling method is a stratified three-stage sampling: first stage units are the census tracts; the second stage units are the main family dwellings; in the third stage, an adult (aged ≥ 15 years) was randomly selected (Kish method) from each household to fill in the questionnaire.¹⁵

The information collection method is computer-assisted personal interviews (CAPIs). For our investigation, we selected only persons aged 35 years or older. The reason for this cutoff point is the extremely low prevalence of COPD below this age.¹⁶

Study Variables

In the SNHS2017, the self-reported presence of chronic conditions is collected using three consecutive questions: 1) Do you have or have you ever had any of the following diseases or health conditions? 2) Have you suffered this disease/health condition in the past 12 months? And 3) Was this disease/health condition been diagnosed by a doctor? A card with a list of 32 conditions is shown to the person interviewed after the first question, and for those conditions reported by the participant, the second and third questions are completed consecutively for each specific condition.

Participants were asked if they suffered COPD, and only persons who answered affirmatively to the three questions used to identify the presence of this disease were considered “COPD sufferers”. The same method was used to identify participants who suffered CNP and CLBP.

All participants were informed by the interviewer, prior to answering these questions, that a “chronic disease or health condition” is one that has lasted for at least 6 months.¹⁵

The independent variables analyzed and their categories are detailed in [Tables 1](#) and [2](#) and included age,

Table I Distribution According to Study Variable Among Patients with COPD and Age–Sex–Province of Residence-Matched Non-COPD Subjects

Variables	Categories	Non-COPD		COPD		P
		N	%	N	%	
Educational level	Secondary	127	12.28	135	13.06	0.230
	High education	162	15.67	135	13.06	
Monthly income	800–1300€	207	32.65	217	33.33	0.161
	>1300€	239	37.69	215	33.02	
Living with a partner	Yes	578	55.89	563	54.45	0.473
Self-rated health	Very good/good	546	52.83	251	24.27	<0.001
Asthma	Yes	42	4.06	285	27.57	<0.001
Heart disease ^a	Yes	122	11.80	220	21.28	<0.001
Diabetes	Yes	174	16.83	243	23.50	<0.001
High blood pressure	Yes	415	40.14	460	44.48	0.045
Cancer	Yes	38	3.68	65	6.29	0.109
Mental disorders ^b	Yes	139	13.44	272	26.31	<0.001
Migraine or frequent headache	Yes	75	7.26	154	14.85	<0.001
Body mass index ^c	25–29.9 kg/m ²	437	42.27	384	37.14	<0.001
	≥30	197	19.05	296	28.63	
Physical exercise ^d	4–7 days	348	33.66	338	32.69	0.640
Tobacco use	Ex-smoker	339	32.78	396	38.30	<0.001
	Current smoker	157	15.19	207	20.02	
Alcohol consumption ^e	Yes	378	36.57	390	37.72	0.585
Pain intensity ^f	Moderate	211	35.52	279	36.76	<0.001
	Severe/extreme	120	20.20	252	33.14	
Use of pain medication ⁱ	Yes	375	44.32	555	56.58	<0.001
Chronic neck pain	Yes	236	22.82	395	38.20	<0.001
Chronic low back pain	Yes	293	28.34	467	45.16	<0.001

Notes: P value obtained comparing COPD vs matched non-COPD controls;

^aHeart disease included coronary disease, myocardial infarction and angina;

^bMental disorder included anxiety and/or depression; ^cBody mass index bases on self-reported height and weight; ^dPhysical exercise. Days per week with walking for at least 10 minutes; ^eAlcohol consumption. If the subject has consumed alcohol two or more times a month over the last year; ^fPain intensity in the last 4 weeks;

^gPain intensity in the last 4 weeks;

^hPain intensity in the last 4 weeks;

ⁱConsumption of physician-prescribed pain medication in last 2 week.

sex, educational level, monthly income, living with a partner and self-rated health. The pain characteristics analyzed were pain intensity and the use of pain medication prescribed by a physician.

The same methods used to identify those with COPD, CNP and CLBP were used to determine the presence of self-reported asthma, heart disease, diabetes, high blood pressure, cancer, mental disorders (anxiety and/or depression) and migraine or frequent headache. Lifestyle variables included body mass index, physical exercise, tobacco use and alcohol consumption.

All the questions included in the SNHS2017 and explanations on how the questionnaires are conducted are described elsewhere.^{15,17}

Case–Control Design

The prevalence of COPD among those aged 35 years or over in the SNHS2017 was 5.99%, with a mean age of 68.29 years (SD 13.58, SEM 0.623, CR 0.189). The mean age for those without COPD was significantly lower ($p < 0.001$), 46.58 years (SD 18.58 SEM 0.399, CR 0.189). Given this large difference, it is necessary to match COPD patients with non-COPD subjects to obtain comparable populations. To do this, for every person with COPD (patient), we used the SNHS2017 database to identify a participant without COPD (control) with exactly the same age, sex and residence as the control. If more than one control was available for a patient, the selection was done randomly. We were able to find a matched control for each of the 1034 COPD participants identified in the SNHS2017.

Statistical Analysis

All results are shown and compared according to the presence of COPD. We estimated the prevalence of CNP and CLBP according to the study variables. As descriptive statistics for quantitate variables, we used means, standard deviations, standard error of the mean (SEM) and coefficient of variation (CV) and for qualitative variable proportions. To compare proportions between matched patients and controls, we used the McNemar test. A paired Student's *t*-test was used to compare means. To assess the association between the study variables and the presence of CNP and CLBP within the two study populations (patients and controls), we used the Chi square test.

Multivariable conditional logistic regression models were constructed to estimate the risk of suffering CNP and CLBP among COPD patients versus non-COPD controls after adjusting for possible confounders.

Unconditional logistic regression models were used to identify which variables were independently associated with self-reported CNP and CLBP among COPD sufferers.

Table 2 Prevalence of Chronic Neck Pain and Chronic Low Back Pain Among COPD Subjects and Non-COPD Controls According to Pain Characteristics, Health Status and Lifestyles Variables

		Chronic Neck Pain				Chronic Low Back Pain			
		Non-COPD		COPD		Non-COPD		COPD	
		N	%	N	%	N	%	N	%
Concomitant chronic neck pain ^{c, d}	No	NA	NA	NA	NA	91	31.06	141	30.16
	Yes	NA	NA	NA	NA	192	65.53	326	69.81
Concomitant chronic low back pain ^{c, d}	No	42	17.79	69	17.47	NA	NA	NA	NA
	Yes ^a	182	77.12	326	82.53	NA	NA	NA	NA
Pain intensity ^{cd}	Light ^{a, b}	52	19.77	61	26.64	68	25.86	84	36.68
	Moderate ^{a, b}	91	43.13	134	48.03	107	50.71	157	56.27
	Severe/extreme ^{a, b}	65	54.16	160	63.61	72	62.22	180	71.67
Use of pain medication ^{c, d}	No ^{a, b}	65	13.80	91	21.36	75	15.92	118	27.70
	Yes ^{a, b}	157	41.87	293	52.79	200	53.33	335	60.36
Migraine or frequent headache ^{c, d}	No ^{a, b}	198	83.89	218	72.66	239	84.98	338	72.38
	Yes ^{a, b}	38	16.11	108	27.34	44	15.02	129	27.62
Self-rated health ^{cd}	Fair/poor/very poor ^{a, b}	171	35.04	343	43.81	207	42.42	408	52.11
	Very good/good ^{a, b}	65	11.90	52	20.72	86	15.75	59	23.51
Asthma ^{c, d}	No ^{a, b}	224	22.58	264	35.25	282	28.43	314	41.92
	Yes ^a	12	28.57	131	45.96	11	26.19	153	53.68
Heart disease ^{c, d}	No ^{a, b}	202	22.15	282	34.64	249	27.30	351	43.12
	Yes ^{a, b}	34	27.87	113	51.36	44	36.07	116	52.73
Diabetes ^d	No ^{a-c}	195	22.67	299	37.80	246	28.60	342	43.24
	Yes	41	23.56	96	39.51	47	27.01	125	51.44
High blood pressure ^{c, d}	No ^{a-c}	129	20.84	202	35.19	160	25.85	236	41.11
	Yes ^{a-c}	107	25.78	193	41.96	133	32.05	231	50.22
Cancer ^c	No ^{a-c}	221	22.19	363	37.46	277	27.81	438	45.20
	Yes ^{a, b}	15	39.47	32	49.23	16	42.11	29	44.62
Mental disorders ^{c, d}	No ^{a, b}	176	19.66	243	31.89	225	25.14	300	39.37
	Yes ^{a, b}	60	43.17	152	55.88	68	48.92	167	61.40
Body mass index (kg/m ²) ^d	<25 ^{a, b}	68	22.15	115	40.21	70	22.80	125	43.71
	25–29.9 ^{a-c}	99	22.65	126	32.81	122	27.92	155	40.36
	≥30 ^{a, b}	48	24.37	123	41.55	73	37.06	150	50.68
Physical exercise ^d	0–3 days ^{a, b}	168	24.49	274	39.37	212	30.90	335	48.13
	4–7 days ^{a, b}	68	19.54	121	35.80	81	23.28	132	39.05
Tobacco use ^{c, d}	Never ^{a, b}	142	26.39	189	43.85	164	30.48	225	52.20
	Ex-smoker ^{a, b}	66	19.47	130	32.83	83	24.48	158	39.90
	Current smoker ^{a, b}	28	17.83	76	36.71	46	29.30	84	40.58
Alcohol consumption ^{c, d}	No ^{a, b}	167	25.46	282	43.79	210	32.01	335	52.02
	Yes ^{a, b}	69	18.25	113	28.97	83	21.96	132	33.85

Notes: ^aSignificant difference (p<0.05) between COPD sufferers and non-COPD sufferers for chronic neck pain; ^bSignificant differences (p<0.05) between COPD sufferers and non-COPD sufferers for chronic low back pain. Comparisons conducted using McNemar test; ^cSignificant association (p<0.05) between the variable and chronic neck pain among COPD sufferers; ^dSignificant association (p<0.05) between the variable and chronic low back pain among COPD sufferers. Comparisons conducted using Chi square test.

Variables included in multivariable models were those significant in the bivariate analysis and those previously reported as relevant by the scientific literature. These models were conducted following the recommendation of Hosmer et al.¹⁸

The adjusted odds ratio (OR) with 95% confidence intervals (95% CI) is the measure of association provided by the multivariable models.

STATA 14.0 (StataCorp. 2015. Stata Statistical Software: Release 14. College Station, TX: StataCorp LP, USA) was used for statistical analysis using the command “svy” for complex sample analyses. Significance was set at two-tailed $\alpha < 0.05$.

Ethical Aspects

In accordance with the Spanish legislation, as we used a public access dataset with all data anonymous, it was not necessary to obtain the approval of an ethics committee. The database can be downloaded freely by anyone.¹⁹

Results

We analyzed data from 1034 COPD- and 1034 matched non-COPD controls. The distribution of the study populations is shown in Table 1. No differences in the sociodemographic characteristics analyzed were found between patients and controls after matching. COPD patients reported worse self-rated health and a higher prevalence of asthma, heart disease, diabetes, high blood pressure, mental disorders and migraine or frequent headache than non-COPD controls. Obesity and current smoking were more frequent (28.63% vs 19.05% and 20.02% vs 15.19%, respectively) among COPD patients ($p < 0.001$). Severe/extreme pain intensity and use of pain medication were also more prevalent in COPD subjects ($p < 0.001$).

The prevalence of CNP and CLBP was 38.20% and 45.16% among COPD patients, respectively, and 22.82% and 28.34% among non-COPD controls, respectively ($p < 0.001$ for both). After multivariable analysis, the ORs showed a significantly higher adjusted risk of self-reporting CNP (OR 1.62; 95% CI 1.50–1.74) and CLBP (OR 1.83, 95% CI 1.73–1.91) among COPD patients than non-COPD controls.

show the prevalence of CNP and CLBP among COPD subjects and non-COPD controls according to sociodemographic variables.

The prevalence of CNP and CLBP was significantly higher among COPD patients than among non-COPD

controls for all the categories of the sociodemographic variables included in Figures 1–3.

Among COPD patients, the prevalence of CNP increased with age, from 34.30% in the lower age group to 42.08% in the highest. Women had two times higher values than men (50.85% vs 24.85%; $p < 0.001$).

For CLBP, the highest prevalence among COPD patients was found in the age group of 70–79 years (51.70%), and the lowest was found in the age group of 35–59 years (39.71%). A total of 55.56% of women with COPD reported CLBP compared with 34.19% of non-COPD women ($p < 0.001$).

As seen in Table 2, regarding pain characteristics, COPD sufferers with CNP or CLBP showed higher pain intensity, more use of pain medication and higher prevalence of migraine or frequent headache than controls. Compared with the controls, subjects with COPD had a higher prevalence of both CNP and CLBP for all the health status and lifestyle variables analyzed.

Among COPD controls, the prevalence of CNP was higher for those with worse self-rated health and suffering any of the diseases analyzed than among those with better self-rated health and not suffering these conditions. The highest prevalence of CNP for COPD patients was found among those suffering mental disorders (55.88%) and heart disease (51.36%).

Regarding lifestyles, a BMI of 30 kg/m² or over and practicing less physical exercise were variables associated with a higher prevalence of CNP among COPD sufferers.

COPD patients experienced more severe CLBP if they had worse self-rated health or any of the clinical conditions analyzed than COPD patients with better self-rated health and not experiencing these conditions.

CLBP was reported by 61.40% of COPD patients with mental disease and over half of those with concomitant asthma (53.68%), heart disease (52.73%), high blood pressure (50.22%) or BMI ≥ 30 (50.68%).

The predictors for CNP and CLBP among COPD patients after multivariable adjustment are shown in Table 3. For CNP and CLBP, the probability of reporting these pains was significantly higher among women, those with “Fair/poor/very poor” self-rated health, pain medication users and those who reported migraine or frequent headache.

For CNP, the risk increased significantly among COPD patients with mental disorders and among those who reported suffering concomitant CLBP.

Among COPD subjects, those aged 70–79 years old had a 1.67 times higher risk of CLBP than those aged

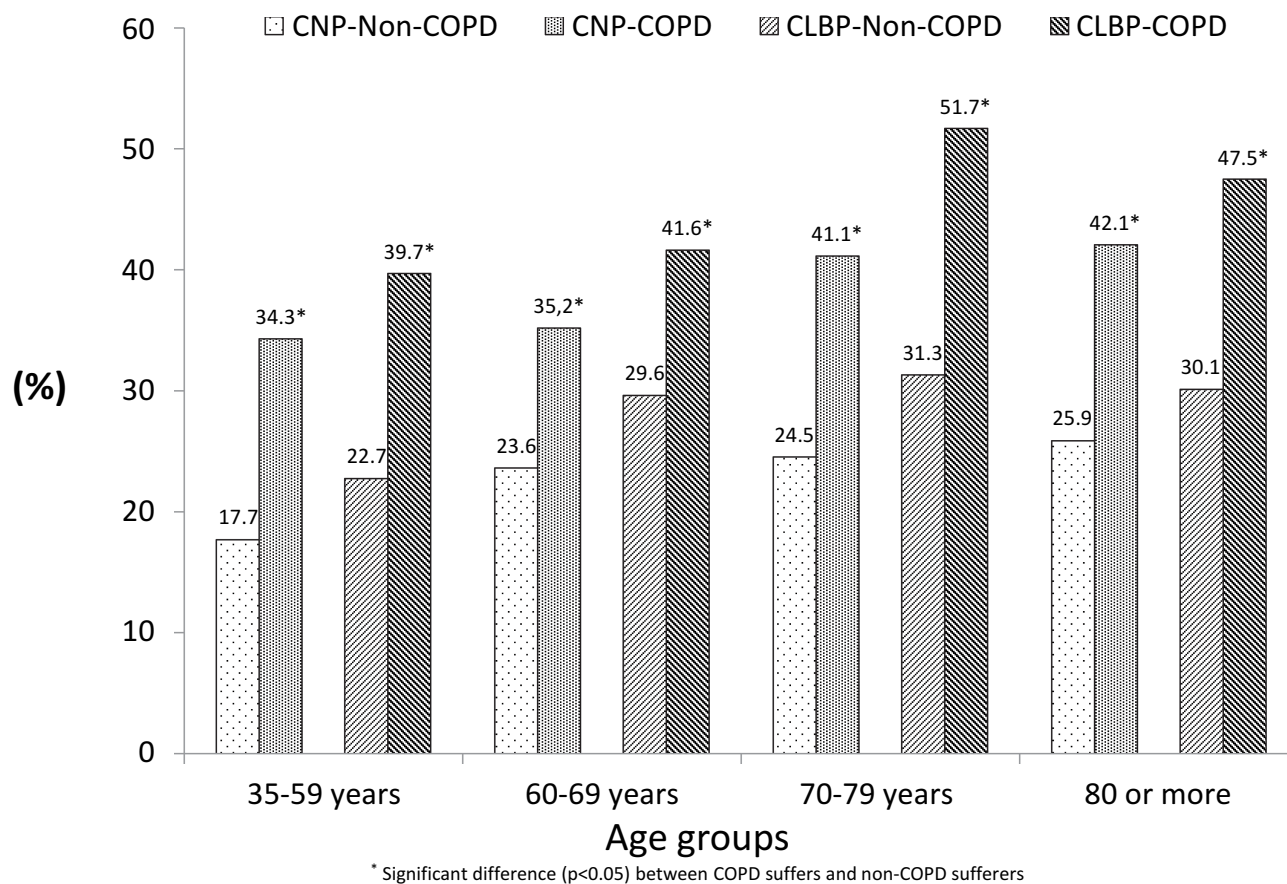


Figure 1 Prevalence of chronic neck pain (CNP) and chronic low back pain (CLBP) among COPD subjects and non-COPD controls according to age groups. *Significant difference ($p < 0.05$) between COPD sufferers and non-COPD sufferers.

35–59 years old. Finally, concomitant CNP was a risk factor for CLBP.

Discussion

Our study demonstrated that COPD patients had a significantly higher risk of CNP and CLBP than non-COPD controls. In addition, we observed that experiencing one type of pain greatly increased the risk of having the other among individuals with COPD. Moreover, COPD patients with CNP and CLBP showed higher pain intensity, more use of pain medication and higher prevalence of migraine or frequent headache than controls without COPD.

The prevalence of CNP and CLBP in our study is consistent with previous studies.^{14,20} Greater pain in the COPD population could be due to more prolonged induction of painful stimuli or possibly to lower thresholds for this symptom compared to non-COPD controls. Possible etiologies include systemic inflammation, central adaptations related to pain and dyspnea, and musculoskeletal conditions.⁶

Among COPD patients, being aged between 70 and 79 years was associated with a higher risk of CNP than being aged between 35 and 59 years old. Regarding gender, female sex was a risk factor for CNP and CLBP. This finding is consistent with other authors who have also reported a higher prevalence of pain in women than in men.²¹ Christiansen et al¹¹ also reported a higher frequency of pain in women with COPD than in men with this disease. Possible explanations to justify the differences in pain between women and men include neuroimmunological, hormonal, genetic, and psychological factors.²² Furthermore, questions have also been raised as to whether men and women construct different meanings around pain, which may influence the way they report their experience of this symptom.²³

Previous studies have shown that mental disorders are positively associated with subsequent back/neck pain onset.²⁴ We found higher probabilities of CNP in COPD patients with mental disorders, but we did not detect an association between mental disorders and CLBP. The

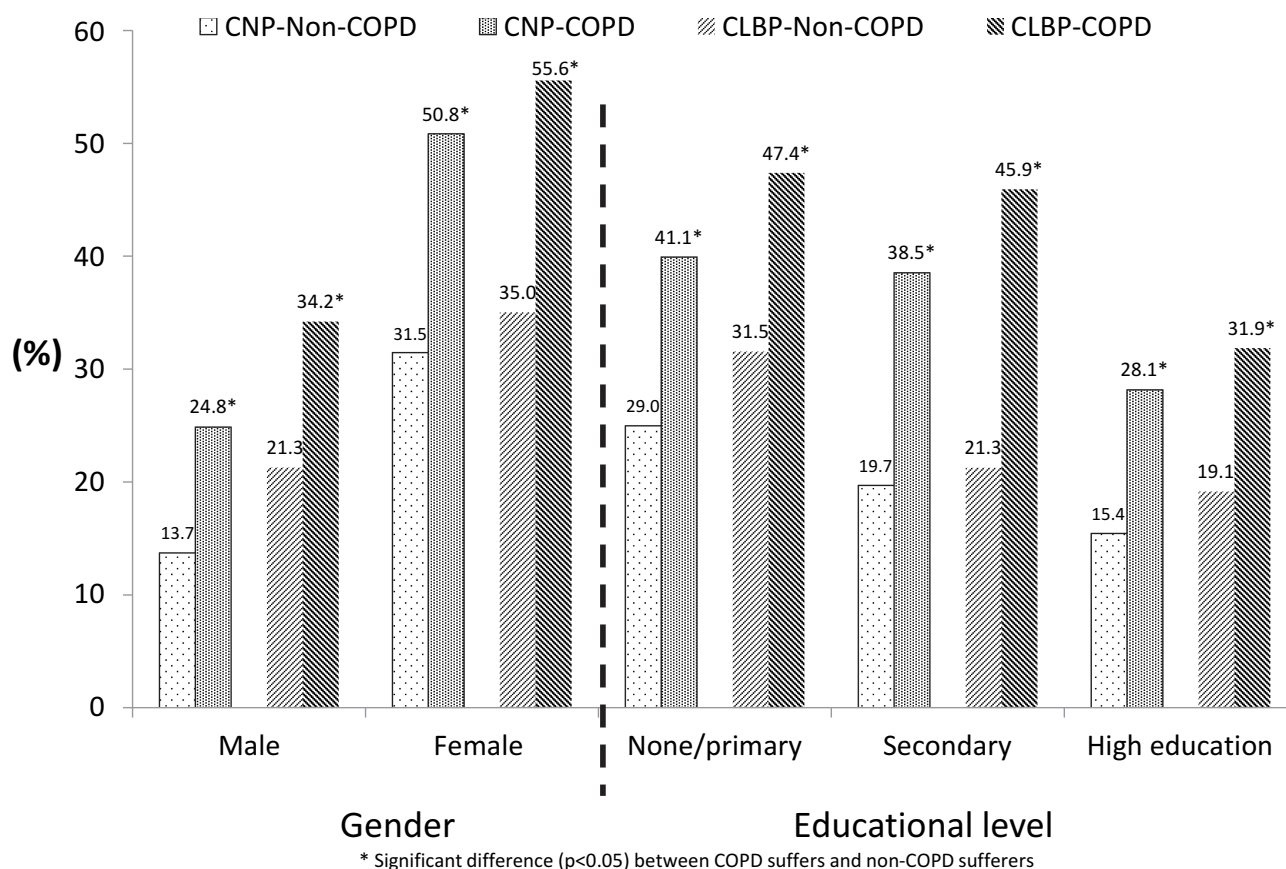


Figure 2 Prevalence of chronic neck pain (CNP) and chronic low back pain (CLBP) among COPD subjects and non-COPD controls according to gender and educational level. *Significant difference ($p < 0.05$) between COPD sufferers and non-COPD sufferers.

relationship between chronic pain and mental disorders is complex and could be related to the neuroanatomical and functional overlap between pain and emotion/reward/motivation brain circuits.²⁵ Behavior-related mechanisms could also be relevant, since mental disorders are related to being sedentary and worse diets, leading to dyslipidemia and obesity, causing inflammation, which is in turn associated with both pain and psychiatric morbidity. Other lifestyle-related behaviors, such as occupational stress and tobacco smoking, may also contribute to psychoimmune dysfunctions and inflammation.²⁴

Our results are in line with earlier studies reporting that pain is negatively associated with health-related quality of life and health status in patients with stable COPD.^{6,7,9,26,27} Thus, COPD patients with poorer self-rated health had a significantly higher risk of CNP and CLBP than those with a better perception of their health. Van Dam van Issel et al²⁸ also showed that COPD patients with pain had a significantly and clinically relevant worse health status, attributed to the functional domain.

A relationship between migraine or severe headache and chronic health conditions, including COPD, has been reported in previous studies.²⁹ Our study further confirms that suffering from migraine or frequent headache is a risk factor for CNP and CLBP among COPD patients. These results corroborate previous reports indicating that headache or migraine is often associated with other musculoskeletal pains, including neck and back pains.^{30,31} Furthermore, an increased number of comorbid pains has been significantly associated with a lower level of perceived general health.²⁹

The probability of reporting CNP and CLBP in COPD patients in our study was significantly higher among pain medication users. Roberts et al³² reported that COPD patients have substantially more utilization of pain medications than those with most other chronic diseases. In addition, they found that compared with patients with chronic disease other than COPD, individuals with COPD had a 47% higher prevalence of chronic use of pain or pain-related outpatient prescription medications and a 27% higher prevalence of chronic use of short-acting or long-acting opioid medications.³³

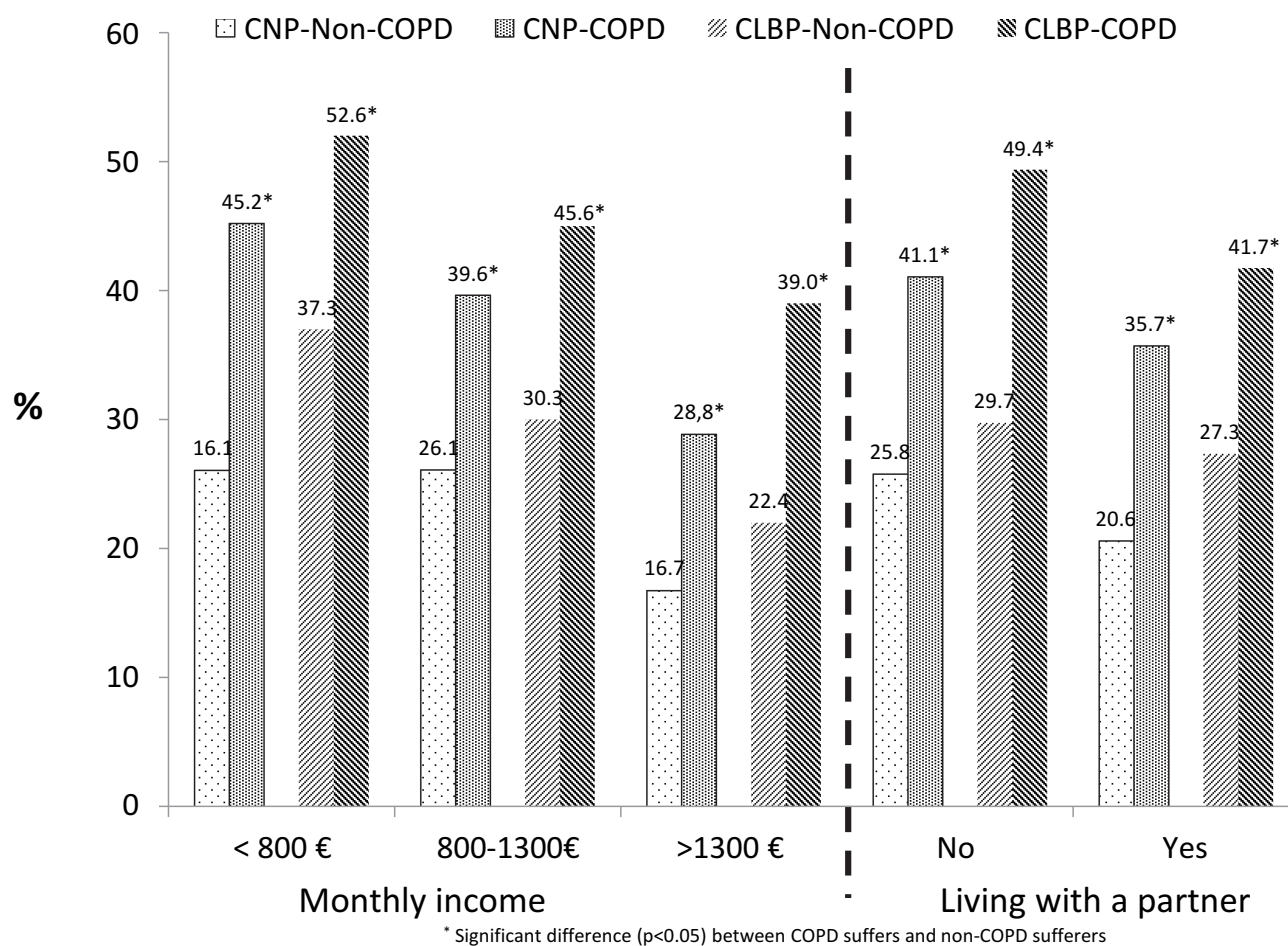


Figure 3 Prevalence of chronic neck pain (CNP) and chronic low back pain (CLBP) among COPD subjects and non-COPD controls according to monthly income and living with a partner. *Significant difference (p<0.05) between COPD sufferers and non-COPD sufferers.

We did not find a relationship between obesity and physical activity with the appearance of CNP and CLBP in patients with COPD in our study. In contrast, HajGhanbart et al⁶ demonstrated that pain in the COPD population is associated with decreased physical activity and higher BMI. Pain-inducing activity limiting factors in these patients include comorbidities (ie, osteoporosis and osteoarthritis), specific medications (such as beta-2 agonists that can cause cramps in the calf muscles) and symptoms of deconditioning.^{34–36} However, we did not collect information on musculoskeletal comorbidities, medication for COPD or symptoms of deconditioning, so we cannot assess this relationship. On the other hand, it has been suggested that obesity increases the prevalence of pain by increasing pro-inflammatory cytokines and increasing the risk of osteoarthritis.³⁷ In a vicious cycle, this symptom may also increase the risk of obesity by causing reductions in physical activity or hormonal changes.⁶

The strengths of this population-based study include a matched case–control design, the use of standardized surveys, and training of the data collectors. A matched case–control design is effective to avoid the confounding effect of age, sex and province of residence. Furthermore, the novelty of our work is that we analyzed sociodemographic variables that are not collected in clinical records and self-reported lifestyles and pain characteristics, variables that are not usually collected with standardized methods in the clinical settings. Furthermore, we used a large (over 1000 subjects) representative sample of the entire Spanish population suffering from COPD rather than a selected sample from one or several hospitals or primary care centers; in our opinion, this provides great external validity to our results.

While the analysis was rigorous, our findings have several limitations. First, comorbid COPD and CLBP/CNP may have various causal links (ie, depression, discopathy, inflammation, overweight/obesity) and consequences (ie,

Table 3 Factors Associated with Suffering Chronic Neck Pain and Chronic Low Back Pain Among COPD Sufferers

		Chronic Neck Pain			Chronic Low Back Pain		
		OR	95% CI		OR	95% CI	
Age groups	35–59 years	NS	–	–	I		
	60–69 years	NS	–	–	1.20	0.76	1.88
	70–79 years	NS	–	–	1.67	1.08	2.59
	80 or more	NS	–	–	1.12	0.72	1.74
Sex	Man	I			I		
	Women	2.17	1.57	2.99	1.41	1.03	1.94
Self-rated health	Very good/good	I			I		
	Fair/poor/very poor	1.87	1.28	2.73	1.84	1.31	2.47
Mental disorder	No	I			NS	-	-
	Yes	1.43	1.00	2.05	NS	-	-
Use of pain medication	No	I			I		
	Yes	2.12	1.51	2.97	2.05	1.48	2.84
Migraine or frequent headache	No	I			I		
	Yes	1.56	1.01	2.41	1.83	1.16	2.89
Concomitant chronic neck pain	No	NIM	-	-	I		
	Yes	NIM	-	-	8.44	6.09	11.71
Concomitant chronic low back pain	No	I			NIM	-	-
	Yes	8.76	6.33	12.13	NIM	-	-

Abbreviations: NS, not significant; NIFM, not included in the final model; OR, odds ratios estimated using multivariable unconditional logistic regression; CI, confidence interval.

reduction in physical activity, therapy compliance, quality of life), which could not be fully investigated given the limited information collected by the SNHS2017. Furthermore, cross-sectional designs suffer from the possibility of reverse causality bias; therefore, we can identify significant associations but not establish risk factors or causality. Further prospective studies with more clinical variables are needed to confirm our results. Second, the only source to assess information on the types of pain analyzed is self-reporting; therefore, under- or overreporting may appear because of recall, information or social desirability biases. Third, we were able to adjust for a large number of potential confounding factors in the multivariate analyses, but the possibility of residual confounding by unrecognized factors cannot be definitively ruled out. Fourth, the specific characteristics of COPD are not collected in the SNHS2017, including severity of airway obstruction, disease duration or treatments. However, none of the included studies on pain or symptom burden in a recent meta-analysis reported a significant relationship between lung function and pain prevalence or severity.¹⁴ Fifth, the validity of the self-reported conditions included in

the SNHS2017 has not been evaluated, which could have resulted in misclassification of patients in the analysis.

Conclusions

In conclusion, the prevalence of CNP and CLBP was significantly higher among COPD patients than among non-COPD controls. In addition, suffering one of the pains greatly increased the risk of having the other and vice versa. Associated factors with suffering these types of pain among COPD subjects included age 70 to 79 years (only for CLBP), being female, having mental disorder (only for CNP), having worse self-rated health, suffering migraine or frequent headache, and using pain medication. Our findings add new data to the knowledge of chronic pain in COPD patients and justify its inclusion in clinical practice guidelines for this disease.

Funding

This study is a part of the research funded by: a) SEPAR (Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica): project no.733 of the 2018 edition; and b) NEUMOMADRID (Sociedad Madrileña de Neumología y Cirugía de Tórax): XVIII Awards Edition, 2018. Finally, this work was also

supported by the FIS (Fondo de Investigaciones Sanitarias—Health Research Fund, Instituto de Salud Carlos III) co-financed by the European Union through the Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER, “Una manera de hacer Europa”): grant no. PI16/00564.

Disclosure

The authors declare no conflicts of interest.

References

- Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2020. Available from: <https://www.goldcopd.org>. Accessed April 27, 2020.
- Brown R. Control of COPD symptoms: addressing an unmet need. *J Fam Pract*. 2016;65(12 Suppl).
- De Miguel Díez J, Jiménez García R, López de Andrés A. Living with COPD: pain is important too. *Arch Bronconeumol*. 2019;56(6):351–352.
- Chen YW, Camp PG, Coxson HO, et al. Comorbidities that cause pain and the contributors to pain in individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Phys Med Rehabil*. 2017;98:1535–1543. doi:10.1016/j.apmr.2016.10.016
- Bentsen SB, Rustoen T, Miaskowski C. Prevalence and characteristics of pain in patients with chronic obstructive pulmonary disease compared to the Norwegian general population. *J Pain*. 2011;12:539–545. doi:10.1016/j.jpain.2010.10.014
- HajGhanbari B, Holsti L, Road JD, et al. Pain in people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med*. 2012;106:998–1005. doi:10.1016/j.rmed.2012.03.004
- Borge CR, Wahl AK, Moum T. Pain and quality of life with chronic obstructive pulmonary disease. *Heart Lung*. 2011;40:e90–101. doi:10.1016/j.hrtlng.2010.10.009
- Lewthwaite H, Williams G, Baldock KL, et al. Systematic review of pain in clinical practice guidelines for management of COPD: a case for including chronic pain? *Healthcare (Basel)*. 2019;7:15. doi:10.3390/healthcare7010015
- Bentsen SB, Miaskowski C, Cooper BA, et al. Distinct pain profiles in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:801–811. doi:10.2147/COPD.S150114
- Bordoni B, Marelli F, Morabito B, et al. Chest pain in patients with COPD: the fascia’s subtle silence. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:1157–1165. doi:10.2147/COPD.S156729
- Christensen VL, Holm AM, Kongerud J, et al. Occurrence, characteristics, and predictors of pain in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pain Manag Nurs*. 2016;17:107–118. doi:10.1016/j.pmn.2016.01.002
- Johnson AM, Smith SM. A review of general pain measurement tools and instruments for consideration of use in COPD clinical practice. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:923–929. doi:10.2147/COPD.S119889
- De Miguel-díez J, López-de-Andrés A, Hernandez-Barrera V, et al. Prevalence of pain in COPD patients and associated factors: report from a population-based study. *Clin J Pain*. 2018;34:787–794. doi:10.1097/AJP.0000000000000598
- Van Dam van Isselt EF, Groenewegen-Sipkema KH, Spruit-van Eijk M, et al. Pain in patients with COPD: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2014;4:e005898. doi:10.1136/bmjopen-2014-005898
- Instituto Nacional de Estadística. Encuesta Nacional de Salud 2017. [National health survey 2017]. Available from: https://www.ine.es/en/metodologia/t15/t153041917_en.pdf. Accessed March 11, 2020.
- Force GT. Clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) – the Spanish COPD guideline (GesEPOC). *Arch Bronconeumol*. 2017;53:S2–S64.
- Instituto Nacional de Estadística. Encuesta Nacional de Salud 2017. Cuestionario de adultos [National health survey 2017. Adults questionnaire]. Available from: https://www.ine.es/metodologia/t15/en_adu17.pdf. Accessed March 11, 2020.
- Hosmer DW, Lemeshow S, Sturdivant RX. *Applied Logistic Regression*. 3rd ed. New Jersey, USA: John Wiley & Sons, Inc; 2013.
- Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social. Encuesta Nacional de Salud 2017. Microdatos. [National health survey 2017. Microdata]. Available from: <https://www.msbs.gob.es/estadisticas/microdatos.do>. Accessed March 11, 2020.
- Sánchez Castillo S, Smith L, Díaz Suárez A, et al. Associations between physical activity and comorbidities in people with COPD residing in Spain: a cross-sectional analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(2):594. doi:10.3390/ijerph17020594
- Bartley EJ, Fillingim RB. Sex differences in pain: a brief review of clinical and experimental findings. *Br J Anaesth*. 2013;111:52–58. doi:10.1093/bja/aet127
- Andenæs R, Momyr A, Brekke I. Reporting of pain by people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): comparative results from the HUNT3 population-based survey. *BMC Public Health*. 2018;18:181. doi:10.1186/s12889-018-5094-5
- Unruh AM. Gender variations in clinical pain experience. *Pain*. 1996;65:123–167. doi:10.1016/0304-3959(95)00214-6
- Viana MC, Lim CCW, Garcia Pereira F, et al. Previous mental disorders and subsequent onset of chronic back or neck pain: findings from 19 countries. *J Pain*. 2018;19:99–110. doi:10.1016/j.jpain.2017.08.011
- Elman I, Zubieta JK, Borsook D. The missing p in psychiatric training: why it is important to teach pain to psychiatrists. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68:12–20. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2010.174
- Janssen DJ, Wouters EF, Parra YL, et al. Prevalence of thoracic pain in patients with chronic obstructive pulmonary disease and relationship with patient characteristics: a cross-sectional observational study. *BMC Pulm Med*. 2016;16:47. doi:10.1186/s12890-016-0210-8
- Lee AL, Goldstein RS, Brooks D. Chronic pain in people with chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, clinical and psychological implications. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2017;4:194–203.
- Van Dam van Isselt EF, Groenewegen-Sipkema KH, van Eijk M, et al. Pain in patients with chronic obstructive pulmonary disease indicated for post-acute pulmonary rehabilitation. *Chron Respir Dis*. 2019;16:1479972318809456. doi:10.1177/1479972318809456
- Minen MT, Weissman J, Tietjen GE. The relationship between migraine or severe headache and chronic health conditions: a cross-sectional study from the national health interview survey 2013–2015. *Pain Med*. 2019;20:2263–2271. doi:10.1093/pm/pnz113
- Scher AI, Bigal ME, Lipton RB. Comorbidity of migraine. *Curr Opin Neurol*. 2005;18:305–310. doi:10.1097/01.wco.0000169750.52406.a2
- Scher AI, Stewart WF, Lipton RB. The comorbidity of headache with other pain syndromes. *Headache*. 2006;46:1416–1423. doi:10.1111/j.1526-4610.2006.00584.x
- Roberts MH, Mapel DW, Thomson HN. The impact of chronic pain on direct medical utilization and costs in chronic obstructive pulmonary disease. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2015;7:173–184. doi:10.2147/CEOR.S80424
- Roberts MH, Mapel DW, Hartry A, et al. Chronic pain and pain medication use in chronic obstructive pulmonary disease. A cross-sectional study. *Ann Am Thorac Soc*. 2013;10:290–298. doi:10.1513/AnnalsATS.201303-040OC
- Ferguson GT, Calverley PMA, Anderson JA, et al. Prevalence and progression of osteoporosis in patients with COPD: results from the towards a revolution in COPD health study. *Chest*. 2009;136:1456–1465. doi:10.1378/chest.08-3016

35. O'Donnell DE, Hernandez P, Kaplan A, et al. Canadian thoracic society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease - 2008 update - highlights for primary care. *Can Respir J*. 2008;15:1A-8A.
36. Wagner PD. Skeletal muscles in chronic obstructive pulmonary disease: deconditioning, or myopathy? *Respirology*. 2006;11:681-686. doi:10.1111/j.1440-1843.2006.00939.x
37. Steultjens MP, Dekker J, van Baar ME, et al. Muscle strength, pain and disability in patients with osteoarthritis. *Clin Rehabil*. 2001;15:331-341. doi:10.1191/026921501673178408

Journal of Pain Research

Dovepress

Publish your work in this journal

The Journal of Pain Research is an international, peer reviewed, open access, online journal that welcomes laboratory and clinical findings in the fields of pain research and the prevention and management of pain. Original research, reviews, symposium reports, hypothesis formation and commentaries are all considered for publication. The manuscript

management system is completely online and includes a very quick and fair peer-review system, which is all easy to use. Visit <http://www.dovepress.com/testimonials.php> to read real quotes from published authors.

Submit your manuscript here: <https://www.dovepress.com/journal-of-pain-research-journal>

3.2. Proyecto 2. Prevalencia y determinantes de salud mental en pacientes con EPOC en España.

Artículo 2: Fuentes-Alonso M, López-Herranz M, López-de- Andrés A, Ji Z, Jiménez-Gacía R, Mestre-Miquel C, Zamorano-León JJ, Jiménez- Trujillo I, de-Miguel-Díez J. Prevalence and Determinants of Mental Health among COPD Patients in a Population-Based Sample in Spain. *J Clin Med.* 2021 Jun 24;10(13):2786. doi:10.3390/jcm10132786.



Article

Prevalence and Determinants of Mental Health among COPD Patients in a Population-Based Sample in Spain

Marta Fuentes-Alonso ¹, Marta Lopez-Herranz ^{2,*}, Ana López-de-Andrés ³ , Zichen Ji ¹ , Rodrigo Jiménez-García ³ , Clara Maestre-Miquel ⁴ , José J. Zamorano-León ³, Isabel Jimenez-Trujillo ⁵ and Javier de Miguel-Diez ¹

- ¹ Respiratory Care Department, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense de Madrid, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), 28040 Madrid, Spain; mfuentes@salud.madrid.org (M.F.-A.); jizich72@gmail.com (Z.J.); javier.miguel@salud.madrid.org (J.d.M.-D.)
- ² Faculty of Nursing, Physiotherapy and Podology, Universidad Complutense de Madrid, 28040 Madrid, Spain
- ³ Department of Public Health & Maternal and Child Health, Faculty of Medicine, Universidad Complutense de Madrid, 28040 Madrid, Spain; anailo04@ucm.es (A.L.-d.-A.); rodrjim@ucm.es (R.J.-G.); josejzam@ucm.es (J.J.Z.-L.)
- ⁴ School of Health Sciences, Universidad de Castilla la Mancha, 45600 Talavera de la Reina, Spain; Clara.Maestre@uclm.es
- ⁵ Preventive Medicine and Public Health Teaching and Research Unit, Department of Medical Specialties and Public Health, Universidad Rey Juan Carlos, Alcorcón, 28922 Madrid, Spain; isabel.jimenez@urjc.es
- * Correspondence: martal11.ucm@gmail.com; Tel.: +34-91-394-1521



Citation: Fuentes-Alonso, M.; Lopez-Herranz, M.; López-de-Andrés, A.; Ji, Z.; Jiménez-García, R.; Maestre-Miquel, C.; Zamorano-León, J.J.; Jimenez-Trujillo, I.; de Miguel-Diez, J. Prevalence and Determinants of Mental Health among COPD Patients in a Population-Based Sample in Spain. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 2786. <https://doi.org/10.3390/jcm10132786>

Academic Editors: José Luis López-Campos and Yan Sanders

Received: 5 May 2021
Accepted: 23 June 2021
Published: 24 June 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: (1) Background: To assess the prevalence of mental disorders (depression and anxiety), psychological distress, and psychiatric medications consumption among persons suffering from COPD; to compare this prevalence with non-COPD controls and to identify which variables are associated with worse mental health. (2) Methods: This is an epidemiological case-control study. The data were obtained from the Spanish National Health Survey 2017. Subjects were classified as COPD if they reported suffering from COPD and the diagnosis of this condition had been confirmed by a physician. For each case, we selected a non-COPD control matched by sex, age, and province of residence. Conditional logistic regression was used for multivariable analysis. (3) Results: The prevalence of mental disorders (33.9% vs. 17.1%; $p < 0.001$), psychological distress (35.4% vs. 18.2%; $p < 0.001$), and psychiatric medications consumption (34.1% vs. 21.9%; $p < 0.001$) was higher among COPD cases compared with non-COPD controls. After controlling for possible confounding variables, such as comorbid conditions and lifestyles, using multivariable regression, the probability of reporting mental disorders (OR 1.41; 95% CI 1.10–1.82.), psychological distress (OR 1.48; 95% CI 1.12–1.91), and psychiatric medications consumption (OR 1.38 95% CI 1.11–1.71) remained associated with COPD. Among COPD cases, being a woman, poor self-perceived health, more use of health services, and active smoking increased the probability of suffering from mental disorders, psychological distress, and psychiatric medication use. Stroke and chronic pain were the comorbidities more strongly associated with these mental health variables. (4) Conclusions: COPD patients have worse mental health and higher psychological distress and consume more psychiatric medications than non-COPD matched controls. Variables associated with poorer mental health included being a woman, poor self-perceived health, use of health services, and active smoking.

Keywords: COPD; mental disorders; psychological distress; psychiatric medication consumption; national health survey; Spain

1. Introduction

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a highly prevalent condition associated with high morbidity and mortality throughout the world [1]. Patients with this disease show a progressive deterioration of their respiratory functional capacity, which negatively affects their quality of life [2–4].

COPD patients present more frequently than the general population other concomitant comorbidities. These include cardiovascular disease (ischemic heart disease, heart failure, or stroke), high blood pressure, diabetes mellitus, kidney failure, osteoporosis, skeletal muscle dysfunction, lung cancer, and psychiatric diseases (depression and anxiety). These concomitant chronic diseases must be actively sought, since they interact with each other, making their diagnosis and treatment difficult, and worsen the prognosis [5]. Furthermore, they must be treated early, as they independently increase hospitalizations and mortality in COPD patients [6].

The prevalence of psychiatric disorders, including anxiety and depression, in COPD patients is higher than in the general population [7]. In addition, these pathologies can go unnoticed since, in many cases, it is difficult to distinguish between anxiety and the dyspnoea typical of COPD, due to the fact that both entities frequently overlap [8].

Anxiety is one of the known comorbidities with the highest risk of death, especially among women with a previous diagnosis of COPD, so it requires early care, since it is a potentially treatable condition [9]. Regarding depression, its prevalence in COPD patients is high, especially among those who are on a home oxygen therapy program, in whom it can reach 60% [10]. These patients have reduced physical activity and quality of life, also frequently presenting poor adherence to medical treatment.

Several negative consequences have been associated with untreated depression and anxiety in COPD patients [11]. Previous studies have shown that COPD patients with comorbid depression and anxiety are more likely to have exacerbations and hospital admissions. They also have greater symptom burden, higher disability, and poorer social functioning than patients with COPD alone [11–13]. In addition, evidence suggests that depression may be a risk factor for mortality among COPD patients [13].

Other studies have also shown the relevance of the coexistence of COPD and psychological distress. This mental alteration can impair the patient's ability to cope with physical symptoms, leading to greater weakness and further worsening his psychological situation [14].

Furthermore, the effect of treating mental disorders on the optimal management of COPD patients is unclear. However, some authors have suggested that there is a positive influence of the consumption of psychiatric medication on COPD, since it would favor the use and adherence to maintenance inhalers, thus achieving greater control of the disease [15].

National surveys, such as the Spanish National Health Survey (SNHS), constitute the main source of information on the perceived health of the population. They represent a basic instrument for the knowledge of the health of the population, also providing useful data for health resource planning and research [16].

The aims of the current investigation, using the Spanish National Health Survey 2017 (SNHIS2017), were: (a) to assess the prevalence of self-reported mental disorders, psychological distress, and self-reported psychiatric medications consumption among persons suffering from COPD; (b) to compare these prevalence with sex-and-age matched non-COPD controls; and (c) to identify which socio-demographic and health-related variables are associated with reporting mental disorders, psychological distress, and consumption of psychiatric medications among persons suffering from COPD.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design and Study Population

We conducted an epidemiological case-control study. The data for our investigation were obtained from the SNHIS2017. Details on the methodology of the SNHIS2017 are described elsewhere [17,18].

The SNHIS2017 was designed to provide reliable estimates, at both national and regional levels, of the Spanish Population aged 15 year or over and included a total sample size of 23,089 participants. The information collection period was from October 2016 to October 2017. Briefly, the SNHIS2017 uses a three-stage sampling, the first stage units

being the census tracts, the second being the main family dwellings, and in the last stage, an adult (aged ≥ 15 years old) who was randomly selected (Kish method) within each household [18]. Computer-assisted personal interview is the method used to collect the information. Given the low prevalence of COPD in Spain among those aged under 35 years, we included only subjects aged ≥ 35 years in our investigation [19].

2.2. Case Control Design

Subjects were classified as COPD sufferers (cases) if they reported to be suffering from COPD and that the diagnosis of this condition had been confirmed by a physician. Subjects who answered “no” to the presence of COPD were included to create the control group.

For each case, we selected a non-COPD control matched by sex, age, and province of residence. If more than one control was available per case, the selection of the case was carried out randomly.

Details in the questions used to create our study variables can be found in Table S1 and in the SNHIS2017 methodology and questionnaire [17,18].

2.3. Study Variables

We measured mental health using three dependent variables:

1. The self-reported presence of a “mental disorder” was defined if the person interviewed reported to suffer from depression and/or anxiety with these conditions being diagnosed by a medical doctor.

2. The presence of “psychological distress” was assessed using the 12-item General Health Questionnaire 12 (GHQ-12). The Spanish version of the GHQ12 has been validated and a cut-point of ≥ 3 is recommended to identify individuals with psychological distress in previous investigations [20–23].

3. The variable “consumption of psychiatric medications” was created using questions regarding the self-reported use of physician-prescribed medications in the last two weeks. We considered psychiatric medications any of the following “tranquilizers (anxiolytics)”, “sedatives (anxiolytics)”, “sleeping pills (anxiolytics)”, and “antidepressants”.

Independent variables included: (a) socio-demographic characteristics such as “sex”, “age”, “living with a couple”, “educational level”, and “social class”; (b) health-related variables such as “self-rated health” and use of health care services in the last year (“emergency services”, “hospital admission”, and “visit to psychologist”); (c) self-reported presence of medical doctor diagnosed concomitant chronic diseases (“hypertension”, “heart diseases”, “arthrosis”, “stroke”, “diabetes mellitus”, “malignant tumors”, “chronic pain” and “accident permanent injuries”); and (d) lifestyle-related variables (“obesity”, “alcohol consumption”, “current smoking habit”, and “physical inactivity”). Description and categories for these variables are shown in Table S1.

If the participant answered “Don’t know” or “Don’t want to answer”, the case and control were excluded for the analysis of that variable.

2.4. Statistical Analysis

The distribution according to the independent study variables was described and compared for COPD cases and matched non-COPD controls. The statistics used for description included absolute frequencies and proportions for prevalence. To compare prevalence between cases and controls, bivariate conditional logistic regression models were applied. According to the literature, this is a valid alternative to the Chi-square McNemar’s test [24].

To assess the association of study variables with the presence of mental disorders, psychological distress, and consumption of psychiatric medications among COPD cases, we constructed three unconditional logistic regressions following Hosmer et al.’s recommendation [25]. To do so, we included in the multivariable models all the independent variables with significant bivariate associations ($p < 0.10$), with the dependent variable, as well as those considered scientifically relevant in other investigations [9,14,23]. In order to fit the multivariable model, the importance of each variable was verified. This included

the examination of the Wald statistic for each variable and a comparison of each estimated coefficient with the coefficient from the univariate model containing only that variable. Variables that did not contribute to the model based on these criteria were eliminated and a new model was fitted. The new model was compared to the previous model using the Likelihood Ratio test. Furthermore, estimated coefficients for the remaining variables were compared to those from the full model. This process of deleting, refitting, and verifying continued until all the important variables were included in the model. The “enter modeling” method of STATA 14.0 was used for variable selection. Once the final model was obtained, the collinearity between variables was assessed by the variance inflation factor, and the interactions in the model was analyzed.

The odds ratio (OR) and 95% confidence intervals (CI) were used to measure association.

2.5. Sensitivity Analysis

Even if we matched COPD cases and non-COPD controls by age, sex, and province of residence, the distribution of other study variables, such as comorbidities and lifestyles, remained significantly different. Therefore, the confounding effect of these unadjusted variables could cause a biased association of COPD with the mental health variables analyzed. To prevent this bias, we constructed three conditional multivariable logistic regression models using COPD as the dependent variable. This way, we can assess the probability of reporting mental disorders, psychological distress, and consumption of psychiatric medications after controlling the confounding effect of other comorbidities and lifestyles variables. These models were generated using the methods described above and, although matched variables (age and sex) could never enter directly into the model due to their differences being always zero, we included them in interactions with the difference variables [26].

STATA program (StataCorp LP, Lakeway Drive College Station, Texas, USA) was the software used for matching and analysis with statistical significance set at two-tailed $p < 0.05$.

2.6. Ethical Aspects

In accordance with the Spanish legislation, because we used a public access dataset with anonymous data, the approval of an ethics committee was not needed. The database can be freely downloaded by anyone from the Spanish Ministry of Health webpage [27].

3. Results

The total number of COPD cases that could be matched with a sex-age-province of residence control was 1034; this represents 92.9% of all patients with COPD included in the SNHS2017 (1.113). The mean age of the study population was 68.29 years (SD 13.58).

The overall prevalence of mental disorders (33.9 % vs. 17.1%; $p < 0.001$), psychological distress (35.4% vs. 18.2%; <0.001), and consumption of psychiatric medications (34.1% vs. 21.9%; <0.001) among COPD cases was higher than among matched non-COPD controls.

The prevalence of the mental health variables according to socio-demographic variables among cases and controls is shown in Table S2.

As can be seen for the three variables analyzed, the prevalence among COPD cases is significantly higher in all the categories of most socio-demographic variables compared with non-COPD controls.

Regarding sex, the prevalence of mental disorders (44.1% vs. 23.0%; $p < 0.001$), psychological distress (41.1% vs. 29.1%; $p < 0.001$), and consumption of psychiatric medications (44.2% vs. 23.2%; $p < 0.001$) was higher among women suffering from COPD than men with this condition. In addition, it is remarkable that the highest prevalence was found among those COPD cases with lower educational and social class levels for the three mental health variables.

The prevalence of mental disorder according to health-related variables can be seen in Table S3. COPD cases reported higher prevalence of mental disorders than non-COPD

controls for all the categories of the variables shown in Table S3 with exceptions made for those who had visited a psychologist in previous year with figures of 79.1% and 74.5% ($p = 0.535$), respectively. According to the chronic conditions analyzed, the highest prevalence of mental disorders is found among COPD cases who suffered from concomitant stroke (49.2%), malignant tumors (47.5%), accident with permanent injuries (43.9%), chronic pain (42.8%), and diabetes mellitus (42.6%).

Table 1 shows the results of the multivariable logistic regression to identify those variables independently associated with suffering mental disorders among COPD patients. Variables positively associate with reporting mental disorders included being women (OR 1.75; 95% CI 1.54–1.96), higher age (exception made for those aged 80 or over), not living with a couple, lower educational level, worse self-rated health, visited a psychologist in the previous year (OR 7.50; 95% CI 6.21–9.06), stroke, malignant tumors, chronic pain, accident with permanent injuries, obesity, current smoking habit, psychological distress (OR 10.35; 95% CI 9.15–11.69), and consumption of psychiatric medications (OR 2.80; 95% CI 2.48–3.15).

Table 1. Variables associated with the self-reported presence of mental disorders among persons suffering from COPD. Results of multivariable unconditional logistic regression analysis. Spanish National Health Survey 2017.

Health Variables	Categories	COPD	
		Odds Ratio	95% Confidence Interval
Sex	Men	1	
	Women	1.75	(1.54–1.96)
Age groups	35–59 years	1	
	60–69 years	1.25	(1.05–1.50)
	70–79 years	1.41	(1.17–1.70)
	80 or more	0.87	(0.69–1.10)
Living with a couple	Yes	1	
	No	1.40	(1.25–1.58)
Educational level	University	1	
	Secondary	1.29	(1.07–1.56)
	Primary	1.60	(1.31–2.02)
Self-rated health	Very good/good	1	
	Fair/poor/very poor	2.17	(1.91–1.33)
Visit psychologist in last year	No	1	
	Yes	7.50	(6.21–9.06)
Stroke	No	1	
	Yes	1.49	(1.06–2.09)
Malignant Tumors	No	1	
	Yes	1.28	(1.03–1.58)
Chronic pain	No	1	
	Yes	1.72	(1.52–1.95)
Accident with permanent injuries	No	1	
	Yes	1.33	(1.10–1.61)
Obesity	No	1	
	Yes	1.23	(1.07–1.41)

Table 1. Cont.

Health Variables	Categories	COPD	
		Odds Ratio	95% Confidence Interval
Current smoking habit	No	1	
	Yes	1.47	(1.29–1.68)
Psychological distress (GHQ12 \geq 3)	No	1	
	Yes	10.35	(9.15–11.69)
Consumption of psychiatric medications	No	1	
	Yes	2.80	(2.48–3.15)

GHQ-12, 12-item General Health Questionnaire. COPD Chronic Obstructive Pulmonary Disease. No two way interactions showed a significant association.

The results of the sensitivity analysis to assess the independent association of reporting mental disorders with COPD after conditional logistic regression are shown in Table S4. The OR obtained for “mental disorders” was 1.41 (95% CI 1.10–1.82). This means that, after adjusting by study variables, COPD cases reported a 41% higher prevalence of mental disorders than non-COPD controls.

The prevalence of psychological distress among COPD cases and controls according to health-related variables can be seen in Table S5. As reported for mental disorders, COPD cases show higher prevalence of psychological distress than non-COPD controls for most of the categories of the variables. No significant differences are found for the categories “Very good/good” self-reported health, those who visited to psychologist in the previous year, and those who reported suffering from stroke. Over half of COPD cases who reported concomitant stroke (53.6%) and accident with permanent injuries (52.6%) suffered from psychological distress (Table S5).

The variables independently associated with reporting psychological distress among COPD cases after multivariable analysis are shown in Table 2. Women with COPD had a higher risk of reporting psychological distress than men (OR 1.27; 95% CI 1.15–1.37) and the oldest age group (aged 80 years or over) had significantly lower probability (OR 0.57; 95% CI 0.48–0.68) than the youngest (aged 35–59 years). Other sociodemographic variables that increased the risk of psychological distress among COPD cases included not living with a couple and low social class.

Cases with “Fair, bad or very bad” self-rated health were classified as psychological distress sufferers almost three times more than those with a “Very good/good” self-rated health (OR 2.92; 95% CI 2.64–3.22). The use of any of the health care services in the previous year (emergency room, hospital, and psychologist) variables analyzed were associated to presenting psychological distress among COPD cases.

Of the chronic conditions studied, suffering from heart diseases, stroke, diabetes mellitus, malignant tumors, chronic pain, and an accident with permanent injuries were associated to psychological distress.

Regarding lifestyle variables, current smoking habit and physical inactivity predicted more psychological distress. As expected, there were significant associations between psychological distress and mental disorders (OR 2.72; 95% CI 2.41–3.06) and consumption of psychiatric medications (OR 1.77; 95% CI 1.57–2.00).

As can be seen in Table S6, after the sensitivity analysis, the probability of reporting “Psychological distress” was 48% higher among COPD cases when compared with non-COPD controls (OR 1.48; 95% CI 1.12–1.91).

The prevalence of self-reported consumption of psychiatric medications according to study variables is shown in Table S7. The prevalence found is higher among COPD cases than COPD controls for most categories of health variables analyzed. The highest prevalence among COPD subjects is for those who visited a psychologist in the previous

year (75.8%), those suffering from malignant tumors (51.4%), and those suffering from stroke (49.2%).

The results of the multivariable analysis to identify which variables are independently associated with self-reported consumption of psychiatric medications among COPD cases are shown in Table 3.

Table 2. Variables associated with the presence of psychological distress ($\text{GHQ12} \geq 3$), among persons suffering from COPD. Results of multivariable unconditional logistic regression analysis. Spanish National Health Survey 2017.

Health Variables	Categories	COPD	
		Odds Ratio	95% Confidence Interval
Sex	Men	1	
	Women	1.27	(1.15–1.37)
Age groups	35–59 years	1	
	60–69 years	0.97	(0.86–1.10)
	70–79 years	0.82	(0.68–1.00)
	80 or more	0.57	(0.48–0.68)
Living with a couple	Yes	1	
	No	1.25	(1.14–1.36)
Social class	Upper	1	
	Middle	1.12	(0.97–1.27)
	Low	1.21	(1.06–1.39)
Self-rated health	Very good/good	1	
	Fair/poor/very poor	2.92	(2.64–3.22)
Emergency services in last year	No	1	
	Yes	1.31	(1.20–1.44)
Hospital admission in last year	No	1	
	Yes	1.26	(1.10–1.45)
Visit to psychologist in last year	No	1	
	Yes	1.98	(1.68–2.32)
Heart diseases	No	1	
	Yes	1.22	(1.05–1.40)
Stroke	No	1	
	Yes	1.45	(1.11–1.91)
Diabetes mellitus	No	1	
	Yes	1.15	(1.00–1.33)
Malignant tumors	No	1	
	Yes	1.31	(1.10–1.56)
Chronic pain	No	1	
	Yes	1.43	(1.30–1.57)
Accident with permanent injuries	No	1	
	Yes	1.63	(1.42–1.88)
Current smoking habit	No	1	
	Yes	1.13	(1.02–1.24)

Table 2. Cont.

Health Variables	Categories	COPD	
		Odds Ratio	95% Confidence Interval
Physical inactivity	No	1	
	Yes	1.47	(1.37–1.61)
Consumption of psychiatric medications	No	1	
	Yes	1.77	(1.57–2.00)
Mental disorders	No	1	
	Yes	2.72	(2.41–3.06)

COPD Chronic Obstructive Pulmonary Disease. No two-way interactions showed a significant association.

Table 3. Variables associated with consumption of psychiatric medications among persons suffering from COPD. Results of multivariable unconditional logistic regression analysis. Spanish National Health Survey 2017.

Health Variables	Categories	COPD	
		Odds Ratio	95% Confidence Interval
Sex	Men	1	
	Women	1.30	(1.15–1.45)
Age groups	35–59 years	1	
	60–69 years	2.31	(1.87–2.85)
	70–79 years	3.61	(2.92–4.46)
	80 or more	6.13	(4.79–7.83)
Educational level	University	1	
	Secondary	1.24	(0.99–1.53)
	Primary	1.23	(1.02–1.48)
Self-rated health	Very good/good	1	
	Fair/poor/very poor	1.87	(1.64–2.12)
Emergency services in last year	No	1	
	Yes	1.46	(1.30–1.65)
Hospital admission in last year	No	1	
	Yes	1.29	(1.09–1.52)
Visit to psychologist in last year	No	1	
	Yes	5.10	(4.21–6.17)
Arthrosis	No	1	
	Yes	1.39	(1.22–1.59)
Stroke	No	1	
	Yes	1.39	(1.02–1.89)
Chronic pain	No	1	
	Yes	1.42	(1.26–1.60)
Alcohol consumption in last 12 months	No	1	
	Yes	0.87	(0.77–0.97)
Current smoking habit	No	1	
	Yes	1.17	(1.02–1.34)

Table 3. Cont.

Health Variables	Categories	COPD	
		Odds Ratio	95% Confidence Interval
Psychological distress (GHQ12 \geq 3)	No	1	
	Yes	1.81	(1.59–2.04)
Mental disorders	No	1	
	Yes	10.46	(9.26–11.82)

GHQ-12, 12-item General Health Questionnaire. COPD Chronic Obstructive Pulmonary Disease.

Being a woman (OR 1.30; 95% CI 1.15–1.45) and having older age are variables associated with higher consumption of psychiatric medications. Compared with the youngest age group, those aged 80 years or more had 6.13 times higher probability of consuming these medications and the odds ratio increased lineally with age. Those with the lowest educational level had higher use of psychiatric medications.

Regarding health-related variables, we observed that worse self-rated health and the use of health services in the previous year are risk factors for the consumption of these drugs. Moreover, the presence of arthrosis, stroke, chronic pain, and current smoking habit was significantly associated with the use of these medications.

Alcohol consumption in last 12 months, slightly but significantly, decreased the probability of reporting consumption of psychiatric medications (OR 0.87; 95% CI 0.77–0.97).

Finally, there was a positive association of psychological distress (OR 1.81; 95% CI 1.59–2.04) and mental disorders (OR 10.46; 95% CI 9.26–11.82) with psychiatric medication utilization among COPD cases.

As found for mental disorders and psychological distress (GHQ12 \geq 3), after conditional logistic regression (Table S8), COPD was significantly associated with reporting consumption of psychiatric medications (OR 1.38; 95% CI 1.11–1.71).

4. Discussion

The present study demonstrates that COPD patients have higher mental morbidity than subjects without COPD matched by age, sex, and province. These differences are found for the three variables studied and are practically always significant after stratifying by sociodemographic variable and when related to the use of health services and health states. Furthermore, after conditional multivariable logistic regression analysis, all the mental health variables remained significantly associated with suffering from COPD.

The prevalence of mental disorders, psychological distress, and consumption of psychiatric medication in our study was significantly higher in COPD patients than in controls. Systematic reviews have estimated a prevalence of depressive symptoms in COPD patients of around 25% [28], while for generalized anxiety disorders, figures of around 16% have been described, with a frequency ranging between 6 and 33% [29].

Other authors have pointed out that psychological distress can indirectly cause a greater risk of COPD, both through smoking [30] and apathy, which would lead the patient to have lower levels of self-care and physical activity [31]. On the other hand, the consumption of psychiatric medication in COPD patients can improve the use and adherence to inhaler treatment. This could be due to the fact that, once the depressive symptoms improve with specific treatment, the patient adopts a healthier behavior, which includes the regular taking of COPD medications, hence the importance of improving the care of mental disorders in patients with chronic conditions, including respiratory diseases [14].

Regarding gender, our results show that female sex increases the risk for the three variables studied. Furthermore, the prevalence of mental disorders was higher among COPD patients who had lower educational levels and belonged to a lower social class. In previous studies, it has been already shown that the prevalence of symptoms of depression

and anxiety is higher among women, and therefore also the consumption of psychiatric medication. Furthermore, gender may be a predictor of depression after the manifestation of a primary anxiety disorder [32]. Other authors have also suggested that women have higher rates of psychological distress, as well as less perceived control over symptoms and a greater degree of functional decline than men [9].

Our results show that patients living without a partner have an increased risk of suffering from mental disorders and psychological distress. In this sense, various studies have suggested that subjects with COPD less often have a partner and, if they do, value daily support in a less positive way and do not receive the necessary emotional support as often compared with individuals without COPD [33]. This lack of support could be explained by the fact that COPD subjects and their partners are very limited in their daily lives and often have different perceptions of the disease [34]. However, another study has shown the importance of partners of subjects with COPD in coping with the disease [35].

We also highlight in our study that self-perceived poor health in COPD patients is associated with the three mental health variables studied. These results are in line with previous studies in which it has been observed that the health status of COPD patients is worse in relation to individuals who do not suffer from this disease [36,37]. However, it is important to bear in mind that often the instruments used to assess health status, such as the COPD assessment test or the pain scale, focus largely on bodily sensations and limitations of daily life, paying less attention to emotional consequences [38].

In our study, the comorbidities that were most strongly associated with the three dependent variables evaluated were stroke and chronic pain. COPD patients are at increased risk of stroke as a result of common risk factors, including age, smoking, systemic inflammation, and coagulopathy caused by COPD [39,40]. In this regard, nearly 8% of COPD patients have been reported to have a history of stroke [41] and approximately 4% of all deaths in COPD patients are related to stroke-related incidents [42]. Regarding chronic pain, recent studies have placed it as a frequent symptom in these patients, also exerting a negative impact on the degree of dyspnea, physical activity, and quality of life [43]. One of the most common locations is low back pain [44], followed by neck, trunk, and extremities [45–47]. Among the triggers that would contribute to the persistence of this chronic pain, it is worth highlighting the mechanical limitations for the movement of the rib cage, musculoskeletal disorders, osteoporosis, compression fractures, and the side effects of prolonged use of steroids [48].

Among the lifestyles analyzed in our study, it should be noted that smoking increases the probability of the three dependent variables. On the other hand, alcohol consumption seems to reduce the use of psychotropic drugs. In relation to the consumption of these substances (tobacco and alcohol), previous studies have placed them as a means to minimize emotional distress in this profile of patients [49]. In addition, alcohol consumption could mask depressive symptoms, becoming an alternative to face this problem and thus justifying the reduction in the use of psychotropic drugs. Regarding physical activity, previous studies have already shown that its practice is generally associated with a higher degree of mental health [50], a slowdown in the loss of lung function, and a decrease in the number of exacerbations of the disease [12,51]. Probably, the explanation for the fact that being physically active reduces psychological distress is that physical activity improves heart function and peripheral muscle function, as well as increasing maximum oxygen consumption, among other effects, which would have a positive impact on the perception of dyspnea and consequently on the quality of life and well-being of COPD patients [52].

Depression and anxiety in COPD patients are associated with a disproportionate increase in health care utilization rates and costs. In our study, the use of health services (especially the visit to the psychologist) was associated with worse mental health for the three variables measured. A population-based study among people with chronic conditions (including COPD) showed that depression doubled the likelihood of using medical care, functional disability, and absenteeism from work [53]. Other studies in this topic suggest that depression in COPD leads to an increased risk of acute exacerbation and

hospital admission [54–56]. In any case, evidence from systematic reviews indicates that the presence of mental disorders (including depression and anxiety) increases the costs of care for long-term conditions by at least 45%, after controlling for their severity for physical illness [57–62].

The main strength of this study is the use of a large sample, nationally representative, which allows us to evaluate the mental health of patients with COPD. This fact provides great external validity to our results, since we start with a sample size of more than 1000 subjects from the Spanish population with a diagnosis of COPD instead of limiting ourselves to a selected sample from a hospital/primary care center.

In our investigation, we used three variables to assess mental health that even if they are not independent, as all components are related to others, each one provides additional information that complements the others and allows us to provide a wider vision of the effect of COPD on mental health and to establish comparisons with populations without COPD or affected by other chronic conditions.

The GHQ-12 has been barely used among COPD patients. This is a powerful multifactor screening tool, useful to detect mental disorders (depression/anxiety), social dysfunction, and loss of confidence [63]. People with COPD experience distress as a consequence of their chronic condition, and identifying them early is important to complement the information provided by other objective variables such as the diagnosis of depression and/or anxiety, because it allows us to quantify a problem that may not have been detected by the healthcare system yet [33,34]. In addition, psychological distress has been proven to be useful as a measure of social support [63]. In fact, in our investigation, it was significantly associated with not living with a partner.

The analysis of psychiatric medication consumption provides additional information because the drugs analyzed include not only antidepressants and anxiolytic but also sleeping pills, providing information on sleeping disorders, which are not considered in the other two variables. This variable also provides information on access to the healthcare system, as we can use this variable to identify whether adults with mental disorders are being undertreated.

The use of a population survey allows us to analyze the effect of socio-demographic and lifestyle variables that are not usually collected in the medical records so we can identify those individuals with the highest risk of suffering from these conditions and provide useful information to health authorities to prioritize the prevention and promotion strategies to these subgroups.

Finally, the validity of population health surveys to investigate association of mental health conditions and COPD has been previously reported [64–66].

On the other hand, the matched case-control design is effective in avoiding confusion regarding the effect of age, sex, and province of residence. However, it is worth highlighting the existence of certain limitations that must be taken into account. Thus, the retrospective nature of this study limits the information on the exposure and is susceptible to bias. Furthermore, the only source for evaluating information on self-perceived health is the self-report, so an over- or under-reporting may appear based on recall or desirability biases. Finally, the analysis of smoking habit was limited to “current smoking habit”, which does not account for the interaction between former smoker status and COPD and comorbidities that are associated with mental health disorders. In our models, no interactions of smoker status with COPD and other comorbidities were found. However, there is prior evidence indicating that mental disorders are associated with current and former smoking and are also associated with the presence of smoking-related disease [67].

5. Conclusions

In summary, our results indicate that mental morbidity is clearly higher in subjects with COPD compared with those without this disease after matching by age, sex, and province. This association remains significant after controlling the effect of other comorbid conditions and lifestyles.

Among COPD cases, being a woman increases the risk for the three variables, as well as poor self-perceived health. Higher use of health services is associated with worse mental health with the three variables measured. Among the lifestyles, we highlight that smoking increases the probability of the three study variables, while being physically active reduces psychological distress, and alcohol consumption seems to reduce the intake of psychotropic drugs. It is important to provide tools for the patients that allow them to live with COPD, as well as to detect and treat associated mental disorders early, since these have a negative influence, not only on the quality of life, but also on the control of the disease.

Supplementary Materials: The following are available online at <https://www.mdpi.com/article/10.3390/jcm10132786/s1>, Table S1. Definition of variables used in our investigation according to the questions included in the Spanish National Health Interview Survey 2017. Table S2. Prevalence of mental disorder, psychological distress (GHQ12 \geq 3), and consumption of psychiatric medications according to socio-demographic variables among subject with COPD and matched non-COPD controls. Spanish National Health Survey 2017. Table S3. Prevalence of mental disorder according to health variables among subject with COPD and matched non-COPD controls. Spanish National Health Survey 2017. Table S4. Multivariable conditional logistic regression to assess the presence of mental disorders among persons with and without COPD (dependent variable). Spanish National Health Survey 2017. Table S5. Prevalence of psychological distress (GHQ12 \geq 3), according to health variables among subject with COPD and matched non-COPD controls. Spanish National Health Survey 2017. Table S6. Multivariable conditional logistic regression to assess the presence of psychological distress (GHQ12 \geq 3) among persons with and without COPD (dependent variable). Spanish National Health Survey 2017. Table S7. Prevalence of consumption of psychiatric medications according to health variables among subject with COPD and matched non-COPD controls. Spanish National Health Survey 2017. Table S8. Multivariable conditional logistic regression to assess the consumption of psychiatric medications among persons with and without COPD (dependent variable). Spanish National Health Survey 2017.

Author Contributions: Conceptualization, M.F.-A., J.d.M.-D. and R.J.-G.; Data curation, J.J.Z.-L. and Z.J.; Formal analysis, I.J.-T. and Z.J.; Methodology, A.L.-d.-A., M.L.-H. and C.M.-M.; Writing—original draft preparation, M.F.-A., J.d.M.-D. and R.J.-G.; Writing—review and editing, J.J.Z.-L., I.J.-T., M.L.-H., C.M.-M. and A.L.-d.-A. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was funded by Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) grant number 733 of the 2018 edition.

Institutional Review Board Statement: Not applicable.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: This database can be downloaded freely and without cost from the website of the Ministry of Health, Social Services, and Equality (<https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2017.htm>). In any case, we consider that all relevant data are within the paper.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Pauwels, R.A.; Buist, A.S.; Calverley, P.M.A.; Jenkins, C.R.; Hurd, S.S. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2001**, *163*, 1256–1276. [[CrossRef](#)]
2. Celli, B.; MacNee, W.; Agustí, A.; Anzueto, A.; Berg, B.; Buist, A.; Calverley, P.; Chavannes, N.; Dillard, T.; Fahy, B.; et al. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: A summary of the ATS/ERS position paper. *Eur. Respir. J.* **2004**, *23*, 932–946. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Katz, P.P.; Gregorich, S.; Eisner, M.; Julian, L.; Chen, H.; Yelin, E.; Blanc, P.D. Disability in valued life activities among individuals with COPD and other respiratory conditions. *J. Cardiopulm. Rehabil. Prev.* **2010**, *30*, 126–136. [[CrossRef](#)]
4. Eisner, M.D.; Blanc, P.D.; Yelin, E.H.; Sidney, S.; Katz, P.P.; Ackerson, L.; Lathon, P.; Tolstykh, I.; Omachi, T.; Byl, N.; et al. COPD as a systemic disease: Impact of physical functional limitations. *Am. J. Med.* **2008**, *121*, 789–796. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Clini, E.M.; Beghè, B.; Fabbri, L.M. Chronic obstructive pulmonary disease is just one component of the complex multimorbidities in patients with COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2013**, *187*, 668–671. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

6. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised 2021. Available online: <http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html> (accessed on 12 February 2021).
7. Dahlén, I.; Janson, C. Anxiety and depression are related to the outcome of emergency treatment in patients with obstructive pulmonary disease. *Chest* **2002**, *122*, 1633–1637. [[CrossRef](#)]
8. Iyer, A.S.; Holm, K.E.; Bhatt, S.P.; Kim, V.; Kinney, G.L.; Wamboldt, F.S.; Jacobs, M.R.; Regan, E.; Armstrong, H.F.; Lowe, K.E.; et al. Symptoms of anxiety and depression and use of anxiolytic-hypnotics and antidepressants in current and former smokers with and without COPD—A cross sectional analysis of the COPDGene cohort. *J. Psychosom. Res.* **2019**, *118*, 18–26. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
9. Laurin, C.; Lavoie, K.L.; Bacon, S.; Dupuis, G.; Lacoste, G.; Cartier, A.; Labrecque, M. Sex differences in the prevalence of psychiatric disorders and psychological distress in patients with COPD. *Chest* **2007**, *132*, 148–155. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
10. Paz-Díaz, H.; de Oca, M.M.; López, J.M.; Celli, B.R. Pulmonary rehabilitation improves depression, anxiety dyspnea and health status in patients with COPD. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* **2007**, *86*, 30–36. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
11. Ouellette, D.R.; Lavoie, K.L. Recognition, diagnosis, and treatment of cognitive and psychiatric disorders in patients with COPD. *Int. J. Chronic Obstr. Pulm. Dis.* **2017**, *12*, 639–650. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Pumar, M.I.; Gray, C.R.; Walsh, J.R.; Yang, I.A.; Rolls, T.A.; Ward, D.L. Anxiety and depression—Important psychological comorbidities of COPD. *J. Thorac. Dis.* **2014**, *6*, 1615–1631. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Yohannes, A.M.; Alexopoulos, G.S. Depression and anxiety in patients with COPD. *Eur. Respir. Rev.* **2014**, *23*, 345–349. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Van Ede, L.; Yzermans, C.J.; Brouwer, H.J. Prevalence of depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review. *Thorax* **1999**, *54*, 688–692. [[CrossRef](#)]
15. Wei, Y.-J.; Simoni-Wastila, L.; Albrecht, J.S.; Huang, T.-Y.; Moyo, P.; Khokhar, B.; Harris, I.; Langenberg, P.; Netzer, G.; Lehmann, S.W. The association of antidepressant treatment with COPD maintenance medication use and adherence in a comorbid Medicare population: A longitudinal cohort study. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* **2017**, *33*, e212–e220. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Encuesta Nacional de Salud. Avance de Resultados Sobre Hábitos de Vida: Tabaco. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo: 2016. Madrid: Ministerio de Sanidad: 2016. Available online: https://www.msbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/InfAnualSNS2016/2Hab_vida.pdf#page20 (accessed on 12 February 2021).
17. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta Nacional de Salud 2017. [National Health Survey 2017. Methodology]. Available online: https://www.ine.es/en/metodologia/t15/t153041917_en.pdf (accessed on 12 February 2021).
18. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta Nacional de Salud 2017. Cuestionario de Adultos [National Health Survey 2017. Adults Questionnaire]. Available online: https://www.ine.es/metodologia/t15/ense_adu17.pdf (accessed on 11 March 2021).
19. Soriano, J.B.; Alfageme, I.; Miravittles, M.; de Lucas, P.; Soler-Cataluña, J.J.; García-Río, F.; Casanova, C.; González-Moro, J.M.R.; Cosío, B.G.; Sánchez, G.; et al. Prevalence and Determinants of COPD in Spain: EPISCAN II. *Arch. Bronconeumol.* **2021**, *57*, 61–69. [[CrossRef](#)]
20. Goldberg, D.; Williams, P. *User's Guide to The General Health Questionnaire*; NFER-Nelson: Berkshire, UK, 1988.
21. Muñoz, P.; Vázquez, J.L.; Insausti, F.R.; Pastrana, E.; Varo, J. Spanish adaptation of the General Health Questionnaire (G.H.Q.) of D. P. Goldberg (a method for identifying psychiatric cases in the community). *Arch. Neurobiol.* **1979**, *42*, 139–158.
22. Sánchez-López, M.d.P.; Dresch, V. The 12-Item General Health Questionnaire (GHQ-12): Reliability, external validity and factor structure in the Spanish population. *Psicothema* **2008**, *20*, 839–843.
23. Jimenez-Garcia, R.; Huedo, M.A.M.; Hernandez-Barrera, V.; de Andres, A.L.; Martinez, D.; Jimenez-Trujillo, I.; Carrasco-Garrido, P. Psychological distress and mental disorders among Spanish diabetic adults: A case-control study. *Prim. Care Diabetes* **2012**, *6*, 149–156. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Pearce, N. Analysis of matched case-control studies. *BMJ* **2016**, *352*, i969. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Hosmer, D.; Lemeshow, S. *Applied Logistic Regression*, 3rd ed.; Johns Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, 2013.
26. Kuo, C.-L.; Duan, Y.; Grady, J. Unconditional or Conditional Logistic Regression Model for Age-Matched Case-Control Data? *Front. Public Health* **2018**, *6*, 57. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social. Encuesta Nacional de Salud 2017. Microdatos. [National Health Survey 2017. Microdata]. Available online: <https://www.msbs.gob.es/estadisticas/microdatos.do> (accessed on 18 February 2021).
28. López, F.; Pineda, M.; Custardoy, J. Ansiedad y depresión en la EPOC. *Rev. Clin. Esp.* **2007**, *2*, 53–57.
29. Montserrat-Capdevila, J.; Godoy, P.; Marsal, J.R.; Barbé, F. Predictive model of hospital admission for COPD exacerbation. *Respir. Care* **2015**, *60*, 1288–1294. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
30. Anda, R.F.; Williamson, D.F.; Escobedo, L.G.; Mast, E.; Giovino, G.; Remington, P.L. Depression and the dynamics of smoking. A national perspective. *JAMA* **1990**, *264*, 1541–1545. [[CrossRef](#)]
31. Rasul, F.; Stansfeld, S.; Hart, C.L.; Gillis, C.; Smith, G.D. Common mental disorder and physical illness in the Renfrew and Paisley (MIDSPAN) study. *J. Psychosom. Res.* **2002**, *53*, 1163–1170. [[CrossRef](#)]
32. Parker, G.; Hadzi-Pavlovic, D. Is the female preponderance in major depression secondary to a gender difference in specific anxiety disorders? *Psychol. Med.* **2004**, *34*, 461–470. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Hand, C.; Law, M.; McColl, M.A.; Hanna, S.; Elliott, S. An examination of social support influences on participation for older adults with chronic health conditions. *Disabil. Rehabil.* **2014**, *36*, 1439–1444. [[CrossRef](#)]

34. Nakken, N.; Janssen, D.J.; Bootsma, G.P.; Gronenschild, M.H.; Delbressine, J.M.; Muris, J.W.; Wouters, E.F.; Bogaart, E.V.D.; Van Vliet, M.; De Vries, G.J.; et al. Patient versus proxy-reported problematic activities of daily life in patients with COPD. *Respirology* **2016**, *22*, 307–314. [[CrossRef](#)]
35. Binder, M.; Mörgeli, H.; Meier, C.; Witzemann, L.; Drabe, N.; Jenewein, J. Helpful and stressful factors in coping with COPD in patients and their partners—A qualitative study. *Praxis* **2014**, *103*, 75–83. [[CrossRef](#)]
36. Coultas, D.B.; Mapel, D.; Gagnon, R.; Lydick, E. The Health Impact of Undiagnosed Airflow Obstruction in a National Sample of United States Adults. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2001**, *164*, 372–377. [[CrossRef](#)]
37. Peruzza, S.; Sergi, G.; Vianello, A.; Pisent, C.; Tiozzo, F.; Manzan, A.; Coin, A.; Inelmen, E.; Enzi, G. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in elderly subjects: Impact on functional status and quality of life. *Respir. Med.* **2003**, *97*, 612–617. [[CrossRef](#)]
38. Franssen, F.M.E.; Smid, D.E.; Deeg, R.J.H.; Huisman, M.; Poppelaars, J.; Wouters, E.F.M.; Spruit, M.A. The physical, mental, and social impact of COPD in a population-based sample: Results from the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *NPJ Prim. Care Respir. Med.* **2018**, *28*, 30. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
39. Kaczmarek, P.; Sladek, K.; Stepien, E.; Skucha, W.; Rzeszutko, M.; Gorkiewicz-Kot, I.; Tracz, W.; Undas, A. Fibrin clot properties are altered in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Beneficial effects of simvastatin treatment. *Thromb. Haemost.* **2009**, *102*, 1176–1182. [[CrossRef](#)]
40. Doehner, W.; Haeusler, K.G.; Endres, M.; Anker, S.D.; MacNee, W.; Lainscak, M. Neurological and endocrinological disorders: Orphans in chronic pulmonary disease. *Respir. Med.* **2011**, *105* (Suppl. 1), S12–S19. [[CrossRef](#)]
41. Hozawa, A.; Billings, J.L.; Shahar, E.; Ohira, T.; Rosamond, W.D.; Folsom, A.R. Lung function and ischemic stroke incidence: The Atherosclerosis Risk in Communities study. *Chest* **2006**, *130*, 1642–1649. [[CrossRef](#)]
42. Finkelstein, J.; Cha, E.; Scharf, S.M. Chronic obstructive pulmonary disease as an independent risk factor for cardiovascular morbidity. *Int. J. Chronic Obstr. Pulm. Dis.* **2009**, *4*, 337–349. [[CrossRef](#)]
43. Díez, J.D.M.; Garcia, R.J.; Lopez-De-Andres, A. Living with COPD: Pain is important too. *Arch. Bronconeumol.* **2020**, *56*, 351–352. [[CrossRef](#)]
44. Chen, Y.-W.; Camp, P.G.; Coxson, H.O.; Road, J.D.; Guenette, J.A.; Hunt, M.A.; Reid, W.D. Comorbidities That Cause Pain and the Contributors to Pain in Individuals with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **2017**, *98*, 1535–1543. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. Bentsen, S.B.; Rustøen, T.; Miaskowski, C. Prevalence and characteristics of pain in patients with chronic obstructive pulmonary disease compared to the Norwegian general population. *J. Pain* **2011**, *12*, 539–545. [[CrossRef](#)]
46. HajGhanbari, B.; Holsti, L.; Road, J.D.; Reid, W.D. Pain in people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir. Med.* **2012**, *106*, 998–1005. [[CrossRef](#)]
47. Borge, C.R.; Wahl, A.K.; Moum, T. Pain and quality of life with chronic obstructive pulmonary disease. *Hear. Lung* **2011**, *40*, e90–e101. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
48. Lewthwaite, H.; Williams, G.; Baldock, K.L.; Williams, M.T. Systematic Review of Pain in Clinical Practice Guidelines for Management of COPD: A Case for Including Chronic Pain? *Healthcare* **2019**, *7*, 15. [[CrossRef](#)]
49. Hughes, J.R.; Hatsukami, D.K.; Mitchell, J.; Dahlgren, L. Prevalence of smoking among psychiatric outpatients. *Am. J. Psychiatry* **1986**, *143*, 993–997. [[CrossRef](#)]
50. De Miguel Díez, J.; Jimenez García, R.; Hernandez Barrera, V.; Rodriguez Rodriguez, P.; Puente Maestu, L.; Carrasco Garrido, P. Mental health among adults with asthma and chronic bronchitis. A population-based study in Spain. *Respir. Med.* **2012**, *106*, 924–932. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
51. Garcia-Aymerich, J.; Lange, P.; Benet, M.; Schnohr, P.; Antó, J.M. Regular physical activity modifies smoking-related lung function decline and reduces risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2007**, *175*, 458–463. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
52. Royo, M.M.; Císcar, C.P.; Villaescusa, C.G.; Fabra, M.J.B.; Benito, C.A.; Rodríguez, A.L.A.; Silvestre, A.H.; Cataluña, J.J.S.; EPOC de la Sociedad Valenciana de Neumología (SVN). Actividad física y su relación con el estado de salud en pacientes EPOC estables [Physical activity and its relationship with the state of health of stable COPD patients]. *Arch. Bronconeumol.* **2011**, *47*, 335–342. [[CrossRef](#)]
53. Stein, M.B.; Cox, B.J.; Afifi, T.O.; Belik, S.-L.; Sareen, J. Does co-morbid depressive illness magnify the impact of chronic physical illness? A population-based perspective. *Psychol. Med.* **2006**, *36*, 587–596. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
54. Ng, T.-P.; Niti, M.; Tan, W.-C.; Cao, Z.; Ong, K.-C.; Eng, P. Depressive symptoms and chronic obstructive pulmonary disease: Effect on mortality, hospital readmission, symptom burden, functional status and quality of life. *Arch. Intern. Med.* **2007**, *167*, 60–67. [[CrossRef](#)]
55. Laurin, C.; Moullec, G.; Bacon, S.L.; Lavoie, K.L. Impact of Anxiety and Depression on Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation Risk. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2012**, *185*, 918–923. [[CrossRef](#)]
56. Xu, W.; Collet, J.-P.; Shapiro, S.; Lin, Y.; Yang, T.; Platt, R.W.; Wang, C.; Bourbeau, J. Independent Effect of Depression and Anxiety on Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations and Hospitalizations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2008**, *178*, 913–920. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
57. Hochlehnert, A.; Niehoff, D.; Wild, B.; Jünger, J.; Herzog, W.; Löwe, B. Psychiatric comorbidity in cardiovascular inpatients: Costs, net gain, and length of hospitalization. *J. Psychosom. Res.* **2011**, *70*, 135–139. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

58. Hutter, N.; Schnurr, A.; Baumeister, H. Healthcare costs in patients with diabetes mellitus and comorbid mental disorders—A systematic review. *Diabetologia* **2010**, *53*, 2470–2479. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
59. Gilmer, T.P.; O'Connor, P.J.; Rush, W.A.; Crain, A.L.; Whitebird, R.R.; Hanson, A.M.; Solberg, L.I. Predictors of Health Care Costs in Adults with Diabetes. *Diabetes Care* **2004**, *28*, 59–64. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
60. Simon, G.E.; Katon, W.J.; Lin, E.H.B.; Rutter, C.; Manning, W.G.; Von Korff, M.; Ciechanowski, P.; Ludman, E.J.; Young, B.A. Cost-effectiveness of Systematic Depression Treatment Among People with Diabetes Mellitus. *Arch. Gen. Psychiatry* **2007**, *64*, 65–72. [[CrossRef](#)]
61. Ciechanowski, P.S.; Katon, W.J.; Russo, J.E. Depression and diabetes: Impact of depressive symptoms on adherence, function, and costs. *Arch. Intern. Med.* **2000**, *160*, 3278–3285. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
62. Naylor, C.; Parsonage, M.; McDaid, D.; Knapp, M.; Fossey, M.; Galea, A. *Long-Term Conditions and Mental Health. The Cost of Co-Morbidities*; The Kings Fund: London, UK, 2012.
63. Shevlin, M.; Adamson, G. Alternative factor models and factorial invariance of the GHQ-12: A large sample analysis using confirmatory factor analysis. *Psychol. Assess.* **2005**, *17*, 231–236. [[CrossRef](#)]
64. Rapsey, C.M.; Lim, C.C.; Al-Hamzawi, A.; Alonso, J.; Bruffaerts, R.; Caldas-De-Almeida, J.; Florescu, S.; De Girolamo, G.; Hu, C.; Kessler, R.C.; et al. Associations between DSM-IV mental disorders and subsequent COPD diagnosis. *J. Psychosom. Res.* **2015**, *79*, 333–339. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
65. Patten, S.B.; Williams, J.V. Chronic obstructive lung diseases and prevalence of mood, anxiety, and substance-use disorders in a large population sample. *J. Psychosom. Res.* **2007**, *48*, 496–501. [[CrossRef](#)]
66. Andrade-Lima, A.; Werneck, A.O.; Szwarcwald, C.L.; Schuch, F.; Stubbs, B.; Bastos, A.A.; Silva, D.R. The role of physical activity in the association between multimorbidity and depressive symptoms: Data from 60,202 adults from the Brazilian National Health Survey. *J. Psychosom. Res.* **2020**, *134*, 110122. [[CrossRef](#)]
67. Burns, A.; Strawbridge, J.D.; Clancy, L.; Doyle, F. Exploring smoking, mental health and smoking-related disease in a nationally representative sample of older adults in Ireland—A retrospective secondary analysis. *J. Psychosom. Res.* **2017**, *98*, 78–86. [[CrossRef](#)]

3.3. Proyecto 3. Tendencias en la tasa de vacunación antigripal en los pacientes con EPOC.

Artículo 3: Fuentes-Alonso M, Jiménez-García R, López-de Andrés A, Zamorano-León JJ, Carabantes-Alarcón D, Jiménez-Trujillo I, Sanz-Rojo S, de-Miguel-Díez J. Time Trends (2012-2020), Sex Differences and Predictors for Influenza Vaccination Uptake among Individuals with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Spain. *J Clin Med.* 2022 Mar 4; 11(5): 1423. doi:10.3390/jcm11051423.



Article

Time Trends (2012–2020), Sex Differences and Predictors for Influenza Vaccination Uptake among Individuals with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Spain

Marta Fuentes-Alonso ¹, Rodrigo Jimenez-Garcia ^{2,*} , Ana Lopez-de-Andres ² , Jose J. Zamorano-Leon ², David Carabantes-Alarcon ² , Isabel Jimenez-Trujillo ³ , Sara Sanz-Rojo ⁴ and Javier de Miguel-Diez ¹

¹ Respiratory Department, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IiSGM), Universidad Complutense de Madrid, 28040 Madrid, Spain; mfuentesa@salud.madrid.org (M.F.-A.); javier.miguel@salud.madrid.org (J.d.M.-D.)

² Department of Public Health & Maternal and Child Health, Faculty of Medicine, Universidad Complutense de Madrid, IdISSC, 28040 Madrid, Spain; anailo04@ucm.es (A.L.-d.-A.); josejam@ucm.es (J.J.Z.-L.); dcaraban@ucm.es (D.C.-A.)

³ Preventive Medicine and Public Health Teaching and Research Unit, Health Sciences Faculty, Universidad Rey Juan Carlos, Alcorcón, 28922 Madrid, Spain; isabel.jimenez@urjc.es

⁴ Faculty of Health Science, Universidad Alfonso X El Sabio, Villanueva de la Cañada, 28691 Madrid, Spain; sara.sanz.rojo@gmail.com

* Correspondence: rodrjim@ucm.es; Tel.: +34-91-394-1521



Citation: Fuentes-Alonso, M.; Jimenez-Garcia, R.; Lopez-de-Andres, A.; Zamorano-Leon, J.J.; Carabantes-Alarcon, D.; Jimenez-Trujillo, I.; Sanz-Rojo, S.; de Miguel-Diez, J. Time Trends (2012–2020), Sex Differences and Predictors for Influenza Vaccination Uptake among Individuals with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Spain. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 1423. <https://doi.org/10.3390/jcm11051423>

Academic Editor: Carlos Barrero

Received: 5 January 2022

Accepted: 3 March 2022

Published: 4 March 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: (1) Background: To analyze time trends, sex differences, and factors associated with influenza vaccination uptake among individuals with COPD in Spain, 2012–2020. (2) Methods: A cross-sectional study based on data from the European Health Surveys for Spain, 2020 (EHSS2020) and 2014 and from the Spanish National Health Interview Surveys for 2017 and 2012. (3) Results: The study included 65,447 participants. Prevalence of COPD was 5.9% (n = 3855). Overall, the influenza vaccination uptake among COPD patients was 57.8% versus 28.6% for those without COPD ($p < 0.001$). Men with COPD reported higher uptake than women in all the surveys studied. Neither the crude nor the multivariable analysis showed a significant variation change overtime for people with COPD. However, among those aged <65 years, crude uptake decreased from 2012 to 2020 (39.4% vs. 33.3%; $p = 0.039$). Over the entire period, men were vaccinated significantly more than women (OR 1.28; 95% CI 1.12–1.47). Among COPD participants, included in the EHSS2020, independent predictors of vaccine uptake included being male, higher age, reporting no current smoking and suffering cancer or heart disease. (4) Conclusions: In COPD patients, the influenza vaccination uptake is below desirable levels and did not improve from 2012 to 2020. Sex differences are found, with consistent and constant lower uptake among women with COPD. The observed lower uptake among COPD women and patients with unhealthy lifestyle requires increased attention.

Keywords: COPD; influenza; vaccine; sex differences; predictors; health survey; uptake; coverage

1. Introduction

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterized by the existence of persistent symptoms [1] and a chronic airflow limitation, fundamentally associated with tobacco use. It has a high prevalence and is one of the main causes of morbidity and mortality worldwide [2], causing a significant healthcare burden, both in primary and specialized care [3].

COPD exacerbations are a major public health problem. In fact, almost 60% of the global cost of COPD is attributable to such events [4]. Regardless of the economic impact that this entails, it is important to highlight the high clinical impact that exacerbations produce on the health status of patients [5], the progression of the disease and its vital prognosis [6].

Regarding the etiology of COPD exacerbations, at least 70% of them have an infectious origin, with respiratory viruses being the cause of approximately 30% of cases [7,8]. Among the viruses implicated in such exacerbations are influenza A and B viruses. In addition, we are currently experiencing the socioeconomic and health systems impact derived from the pandemic generated by SARS-CoV2 virus (COVID-19 disease). This virus can also trigger acute exacerbations in this group of patients. In this context, the risk of co-infections has special relevance, increasing the importance of adequate vaccination [9].

Influenza is an acute respiratory infectious disease of viral origin, with a high transmission capacity between people, which generates high economic and social costs as a consequence of its morbidity and mortality. Clinical practice guidelines recommend annual influenza vaccination for patients with COPD in order to reduce exacerbations related to this disease [10,11]. Despite the great efforts made by Public Health programs to immunize the population at risk, few countries have reached the vaccination target of 75% [12]. There are many difficulties in improving rates, including lack of social awareness, adequate healthcare resources, costs, undervaluation of the vaccine, and low access to them [13,14].

Among COPD patients, studies have also been carried out to find out their influenza vaccination uptake. Thus, for example, in the United Kingdom, figures of 36.1% have been reported in COPD patients older than 65 years compared to 23.8% in younger patients [15,16]. In other countries, such as Italy, influenza vaccine uptake in COPD patients was 30.5% during the period 2004–2005, rising to 74.8% in older people [17].

In Spain, in a study carried out by Santos Sancho et al. with data from the European Health Survey for Spain (EHS) of 2009, an influenza vaccination rate of 77.8% in COPD patients was evidenced, higher than the registered in other developed countries [18]. This fact could be related, among other things, to the free-of-charge vaccination program in Spain.

It has also been shown in our country that vaccination uptake of COPD patients increases above 65 years [19]. Similar results were described by Garrastazu et al., who also concluded that vaccinated COPD patients are an average of 6.2 years older than non-vaccinated patients [20].

Different studies have specifically analyzed the factors associated with a higher probability of influenza vaccination in people with COPD [21–23]. In many of them, it has been concluded that men with COPD are vaccinated more frequently than women with this disease, suggesting sex differences for this preventive intervention. In contrast, Vozoris et al. found a higher vaccination rate among women in Canada [24]. Further studies are required to clarify this issue. In any case, it is clearly demonstrated that patients with higher comorbidity tend to be vaccinated more often than those without associated diseases [25].

Most studies and reviews focused on patients with COPD show the need for new data on vaccination uptake that allow us to know the current compliance with the recommendations [26–28], as well as to deepen the study of the “non-compliant” and identify the associated factors [29,30]. This will provide us with very useful information to design appropriate strategies that can be applied in the design of new vaccination programs [31].

Based on the National health interview surveys conducted in Spain in years 2012, 2014, 2017 and 2020, we aimed to report trends in influenza vaccination uptake among individuals with COPD. We also assessed sex-differences and identified which sociodemographic and health-related variables were associated with uptake among this high-risk population.

2. Materials and Methods

2.1. Design and Study Population

We performed a cross-sectional study based on data from the European Health Surveys for Spain conducted in years 2020 (EHSS2020) and 2014 (EHSS2014) and the Spanish National Health Interview Surveys for years 2017 (SNHIS2017) and 2012 (SNHIS2012). The data collection period for these surveys is 52 weeks. Details on these surveys, including the methodology, questionnaires, and non-response rates, can be found elsewhere [32–35].

Briefly, to obtain national representative estimations, these surveys use three-stage sampling. The first stage is the census sections; the second stage, family dwelling; and in the final stage, an adult aged 15 years or over is randomly selected for each family [31–34]. Computer-assisted home-based personal interviews were used over time for data collection in all surveys. However, in the EHSS2020, due to the COVID-19 pandemic, from weeks 35 to 52 (once the lockdown period started in Spain), data were collected using computer-assisted personal telephone interviews [32].

The study population comprised all persons aged ≥ 40 years. The reason for this cut point is the very low prevalence of COPD in Spain under this age [36].

2.2. Study Variables

Study variables were created using identical questions in all the national surveys included in our investigation [32–35].

The primary study variable was the uptake of the influenza vaccine. We considered vaccinated those participants who answered affirmatively to the question “Were you vaccinated against influenza during the last vaccination campaign?” Those who answered “don’t know” or refused to reply were excluded from the study population.

The presence of self-reported COPD was collected with the question, “Have you been diagnosed by a physician with COPD?”.

As independent variables, we analyzed socio-demographic variables, such as sex, age, marital status, educational level and social class. Lifestyle variables included obesity, currently smoking, alcohol consumption and physical activity.

Health-related variables analyzed were self-rated health, self-reported chronic conditions for which annual influenza vaccination is recommended in Spain, regardless of the age group (heart disease, cancer, cerebrovascular diseases, diabetes and renal disease) and mental disease (depression and/or anxiety).

Detailed descriptions of the questions of the EHSS and SNHIS questionnaires used, and categories applied to create the above-mentioned variables, are shown in Table S1.

The presence of any of the mentioned chronic medical conditions was also analyzed as a dichotomous variable, “any chronic conditions”.

2.3. Statistical Analysis

We described and compared vaccination uptake according to age group and sex between those with and without COPD for the four national health surveys. Differences according to COPD status were analyzed using the chi-square test. To assess the time trend from 2012 to 2020 in the vaccination uptake among those with and without COPD, we constructed logistic regression models. Uptake in SNHIS2012 was used as the reference category.

Using data from the EHSS2020 survey, we compared the vaccination uptake between the COPD population and those without this condition stratified by study variables. Uptake is expressed as a percentage with the 95% confidence interval (CI). Differences according to study variables were analyzed using the chi-square test.

Additionally, an unconditional multivariable model was constructed to identify which study variables were associated with vaccination uptake among those participants with COPD included in the EHSS2020.

The models multivariable were constructed based on the following strategy: (i) univariable analysis of each variable; (ii) selection of the variables to be included in the multivariable analysis, which included all variables with a significant association ($p < 0.10$) in the univariable analysis and those identified as important in the literature search; (iii) verification of the importance of each variable included in the model using the Wald statistic and the comparison of the successive models with the previous models using the likelihood ratio test; (iv) possible linearity between variables analyzed and interactions were determined after the model was constructed; and (v) the Hosmer–Lemeshow test was used to assess the goodness of fit for the regression models constructed. The association estimates were expressed as the odds ratio (OR) with its 95% CI.

The statistical analysis was performed using SPSS 25.0 (IBM Corp, Armonk, NY, USA), with a p value < 0.05 considered statistically significant (two-tailed).

2.4. Ethical Aspects

The databases of the EHSS2020, EHSS2014, SNHIS2017 and 2012 SNHIS2012 used in this investigation were freely downloaded from the Spanish Ministry of Health webpage [31–34]. All downloaded data are completely anonymous, and informed consent was obtained from participants prior to the interview. Therefore, and according to Spanish legislation, the approval of an ethics committee was waived.

3. Results

3.1. Influenza Vaccination Uptake in the COPD Population from 2012 to 2020

The study population included 65,447 participants aged 40 years or over, interviewed in the four surveys analyzed. The total prevalence of self-reported physician-diagnosed COPD was 5.9% ($n = 3855$), and this prevalence remained stable overtime. The influenza vaccination uptake among COPD subjects was 57.8% (95% CI 56.2–59.4) with 28.6% (95% CI 28.2–29.0) for those not suffering this condition ($p < 0.001$).

Shown in Figure 1 is the time trend in vaccination uptake according to sex. Men with COPD reported higher uptake than women in all the surveys studied. Over the entire period, the values were 61.4% (95% CI 58.5–62.9) for men versus 55.0% (95% CI 52.8–57.2) for women ($p < 0.001$). The uptake did not show a significant variation over time for neither men nor women with COPD. Unlike in the COPD population, the total uptake from 2012 to 2020 among non-COPD women was significantly higher than among non-COPD men (30.2% vs. 26.8%; $p < 0.001$).

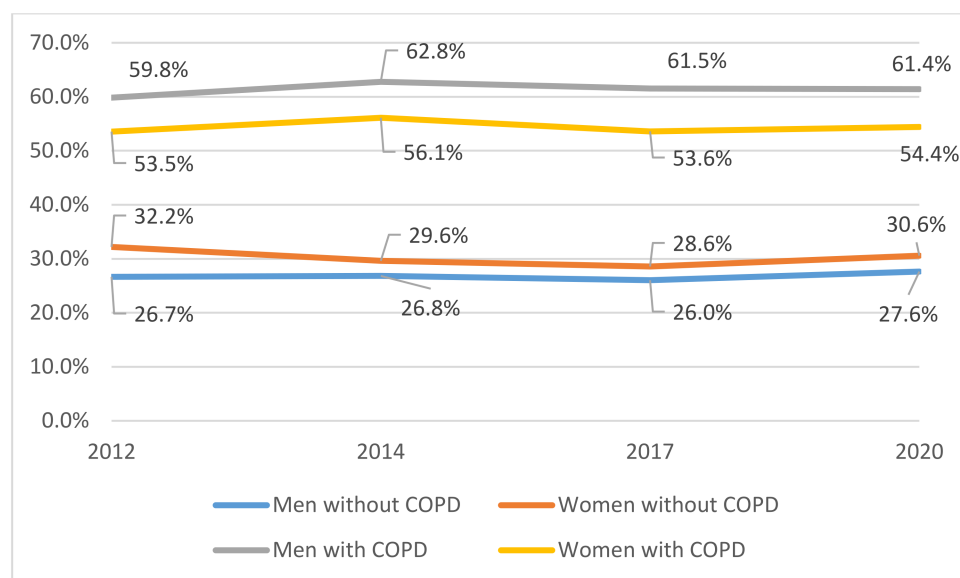


Figure 1. Time trend from 2012 to 2020 of influenza vaccination uptake, according to sex and COPD status.

In Figure 2 appears the time trend in the uptake among participants with and without COPD according to age groups. For both populations, the uptake was much higher in the 65 and over years’ group, compared with those aged 40 to 64 years. Among COPD subjects, uptake reached the highest value in 2020 (70.9%) for those aged ≥ 65 years, with a slight, but not significant, improvement from year 2012 (67.1%). However, among those aged 40 to 64 years, the uptake was 33.3% in 2020 with a significant reduction from 2012 (39.4%; $p = 0.039$).

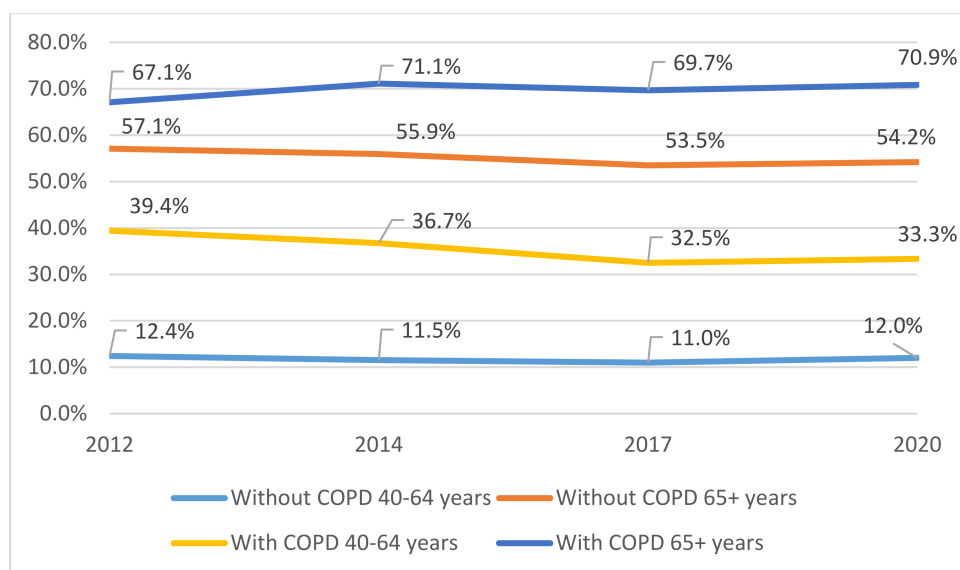


Figure 2. Time trend from 2012 to 2020 of influenza vaccination uptake, according to age groups and COPD status.

The results of the multivariable logistic regression model to assess the age–sex adjusted time trend are shown in Table 1. Among those with self-reported COPD, no significant change in uptake was found over time. Men were vaccinated significantly more than women (OR 1.28; 95% CI 1.12–1.47), and the probability of receiving the vaccine rose with age. Compared with the reference category, 40–64 years’ group, we found an OR of 3.24 (95% CI 2.73–3.85) for the 65–74 years’ group and 4.97 (95% CI 4.23–5.83) for those over 74 years.

Table 1. Multivariable logistic regression to assess time trend from 2012 to 2020 of influenza vaccination uptake, according to COPD status.

COPD	Variable	Categories	Odds Ratio	95% Confidence Interval	
Yes	Sex	Women	Ref	-	-
		Men	1.283	1.119	1.470
	Age groups	40–64 years	Ref	-	-
		65–74 years	3.243	2.734	3.848
		75 years and over	4.968	4.232	5.831
	Year of survey	2012	Ref	-	-
		2014	1.075	0.888	1.301
2017		0.973	0.808	1.173	
2020		1.022	0.839	1.245	
No	Sex	Men	Ref	-	-
		Women	1.088	1.045	1.133
	Age groups	40–64 years	Ref	-	-
		65–74 years	6.267	5.971	6.577
		75 years and over	13.733	13.079	14.420
	Year of survey	2012	Ref	-	-
		2014	0.944	0.890	1.000
2017		0.863	0.815	0.915	
2020		0.914	0.863	0.968	

Ref: Reference category.

For the non-COPD population, women received the vaccine significantly more than men (OR1.09; 95% CI 1.05–1.13) and uptake increased with age. Among those without COPD, a significant decrease was observed from 2012 to 2020 after multivariable adjustment (Table 1).

3.2. Influenza Vaccine Uptake among COPD Participants in the EHSS2020 According to Study Variables

Table 2 shows influenza vaccination uptake, according to study variables among participants with COPD interviewed in the EHSS2020.

Table 2. Influenza vaccine uptake among COPD participants in the EHSS2020 according to study variables.

Variable	Categories	%	95% CI	p
Age groups	40–64 years	33.3	30.1–36.5	<0.001
	65–74 years	65.8	59.6–71.9	
	75 years and over	74.5	69.7–79.3	
Sex	Man	61.4	56.6–66.2	0.040
	Women	54.4	49.8–59.0	
Marital status	Married	55.6	50.8–60.3	0.117
	Not married	59.9	55.2–64.6	
Education level	Primary school or less	66.3	61.9–70.7	<0.001
	Secondary school or equivalent	48.8	43.1–54.5	
	Higher education	46.0	36.2–55.8	
Social class	High	50.6	40.0–61.2	0.205
	Medium	59.8	53.9–65.8	
	Low	57.9	53.4–62.4	
Self-rated health	Very good/good	53.1	46.8–59.5	0.089
	Fair/poor/very poor	59.6	55.6–63.5	
Obesity	No	57.4	53.3–61.5	0.581
	Yes	56.8	50.3–63.4	
Current smoking	No	63.8	60.1–67.6	<0.001
	Yes	39.0	32.3–45.7	
Alcohol consumption	No	61.0	56.7–65.2	0.017
	Yes	52.7	47.3–58.0	
Physical activity	No	56.4	51.9–60.8	0.366
	Yes	59.5	54.5–64.6	
Heart disease	No	54.9	50.9–58.8	0.007
	Yes	65.1	59.0–71.2	
Cancer	No	56.0	52.5–59.6	0.008
	Yes	69.9	61.0–78.8	
Cerebrovascular diseases	No	57.8	54.3–61.2	0.896
	Yes	56.9	43.3–70.5	
Diabetes	No	56.3	52.5–60.1	0.114
	Yes	62.8	55.8–69.8	
Renal disease	No	57.8	54.3–61.4	0.899
	Yes	57.1	47.3–66.9	
Mental disease	No	59.5	55.3–63.7	0.173
	Yes	54.7	49.3–60.2	
Any chronic condition	No	53.0	47.0–59.0	0.059
	Yes	59.9	55.9–63.9	

The results revealed that uptake reached 74.5% in those aged ≥ 75 years, and the proportion of vaccinated increased significantly with age. Uptake was significantly associated with sex (61.4% for men vs. 54.4% for women; $p = 0.040$) and educational level (66.3% for those primary school or less vs. 48.8% with secondary school or equivalent vs. 46.0% with higher education; $p < 0.001$).

Those who did not smoke or did not consume alcohol had significantly higher uptake than those with these unhealthy lifestyles (63.8% vs. 39.0%; $p < 0.001$ and 61.0% vs. 52.7%; $p = 0.017$, respectively).

Table 2 also shows the influenza vaccination uptake rates among participants with the chronic diseases for which the influenza vaccine is recommended. The highest vaccination rate was found in those with cancer (69.9%), followed by heart disease (65.1%) and diabetes (62.8%). For the first two conditions, the uptake was significantly higher among participants with COPD who reported to also suffer them, compared to those without. The lowest rates were observed for those with COPD and concomitant mental diseases (54.7%).

Suffering any of the chronic conditions increased uptake (59.9% vs. 53.3), but the difference was not significant ($p = 0.059$).

3.3. Multivariable Analysis to Identify Variables Independently Associated with Influenza Vaccine Uptake among COPD Participants in the EHSS2020

The results of the logistic regression models to identify variables associated with vaccination are shown in Table 3. Being a man was identified as a positive predictor of influenza vaccination uptake (OR 1.336; 95% CI 1.022–2.199). The probability of being vaccinated also increased with age (OR 3.844 for the 65–74-year group and OR 5.855 for those aged 75 or over when compared to those aged 40 to 64 years).

Table 3. Multivariable logistic regression to assess variables associated with influenza vaccination uptake among participant in the EHSS2020 with COPD.

Variable	Categories	Odds Ratio	95% Confidence Interval	
Sex	Women	Ref		
	Men	1.336	1.022	2.199
Age groups	40–64 years	Ref	-	-
	65–74 years	3.844	2.667	5.541
	75 years and over	5.855	4.126	8.309
Current smoking	Yes	Ref	-	-
	No	1.508	1.041	2.183
Heart disease	No	Ref	-	-
	Yes	1.352	1.039	1.994
Cancer	No	Ref	-	-
	Yes	1.273	1.006	1.768

Ref: Reference category.

Finally, among COPD participants, those reporting no current smoking (OR 1.508; 95% CI 1.041–2.183), suffering heart disease (OR 1.352; 95% CI 1.039–1.994) or cancer (OR 1.273; 95% CI 1.006–1.768) were more likely to be vaccinated.

4. Discussion

The present study showed that COPD patients have an influenza vaccination rate below desirable levels (57.8%), although this figure was higher than that of those who do not suffer from this disease (28.6%). For both populations, adherence to the vaccine was higher in the group of patients aged 65 years or older, compared to those of a younger age. In fact, among subjects with COPD, vaccination reached a value of 70.9% in 2020 for

people aged ≥ 65 years. However, among people aged 40 to 64 years, the rate was 33.3% in the same year, with a significant reduction compared to data registered in 2012 (39.4%). Another interesting finding from our study was that women with COPD received the vaccine less frequently than men (55% vs. 61.4%). However, in the non-COPD population, the inverse association was found (30.2% vs. 26.8%). Regarding other variables, our study showed that, in COPD patients who did not smoke or did not consume alcohol, vaccination was significantly higher than in those with unhealthy lifestyles (63.8% vs. 39% and 61% vs. 52.7%, respectively). Finally, the highest vaccination rate was found in COPD participants with concomitant cancer (69.9%) followed by those with heart disease (65.1%) and diabetes (62.8%).

Our results are like those found in other studies. Despite evidence-based recommendations, only 50% to 60% of COPD patients are vaccinated [20,37]. For example, in a study carried out by Eagan et al. [38] in Norway, the overall prevalence of influenza vaccination in COPD patients was 59%. Although this prevalence is suboptimal, like that obtained in our study, it is higher than that registered in other, older studies also carried out in developed countries [39,40]. Thus, in a study conducted in four European countries, based on telephone surveys, and published in 2003, influenza vaccination rates in COPD patients were 8% in Poland, 11% in Sweden, 20% in Germany and 30% in Spain [31].

Regarding gender, both in our study and in other previously published [22], the data show that men with COPD are vaccinated in a higher proportion than women. In the same way, in a recent study carried out by Ruiz Azcona et al., vaccination rates of 62.6% were achieved in men compared to 53.6% in women [41]. In some cases, the figures were even doubled, as it was evidenced in a study carried out in Spain in 2009 with data obtained from the European Health Survey (EHS) [18].

A remarkable result of our investigation is that, in contrast to the COPD population, total vaccination uptake among non-COPD women was significantly higher than among non-COPD men. Higher uptake by women than by men in the general population was reported in many, but not all, investigations conducted in Spain [42–47]. In our country, previous studies showed that uptake may be mediated by age, with better rates for males among those aged ≥ 65 years and for females among those under this age [45]. The very high mean age of the COPD population (total 69.58 years; SD 12.52, for women 69.61 SD 13.34 years vs. 69.54 SD 12.52 years for men $p = 0.125$) compared with the non-COPD population (total 61.71 years; SD 14.10, for women 63.02 SD 14.53 years vs. 60.43 SD 13.44 years for men $p < 0.001$) could partly explain this surprising association. Another possible reason is that in Spain, concomitant cardiovascular disorders are significantly more frequent in male COPD patients, and therefore they receive more recommendations for vaccination than women. Jenkins et al. reported that sex bias exists among COPD patients, suggesting that women receive later diagnosis and worse treatment than men [48]. As suggested by other authors, this might also result in sex differences in the use of preventive healthcare services and visits to physicians, contributing to lower vaccine uptake, although this hypothesis warrants further investigation [46,47,49].

Regarding the age of vaccination, most of the studies carried out in Spain [42–47,50,51] and in other countries, such as the United States, Canada, Germany, and other European regions [24,52], agree that in individuals older than 64 years, the probability of vaccination is higher than in the younger groups [30,50]. So, in the study carried out by Saeed et al., a vaccination rate of only 44.8% was achieved in COPD patients aged between 40 and 64 years [53].

Some authors suggest that this could be justified by the fact that 65 years is the age from which vaccine recommendation becomes universal [42,43,50,51]. On the other hand, it is possible that younger patients are vaccinated less frequently since they are usually affected by the disease in a milder way and usually have a more recent diagnosis [19]. It has been suggested that vaccination strategies based on age groups are more effective than those directed at high-risk groups [54].

In our study, we also observed higher vaccination uptake in COPD patients who did not smoke or did not consume alcohol. These findings are consistent with the results found in previous studies [22,41]. In the study by Garrastazu et al., 80% of non-smokers were vaccinated, and the group of ex-smokers were vaccinated to a lower proportion (63.9%) [20]. This finding could be because patients who have stopped smoking could be those affected with a more severe COPD and with a greater fear of influenza infection [18].

Regarding alcohol consumption, in an analysis of data from COPD patients previously included in an epidemiological study carried out in primary care in Spain, a vaccination uptake for influenza of 89.9% was observed in patients who did not have this habit. On the other hand, those who presented a concomitant chronic disease, such as diabetes mellitus and/or heart disease, were vaccinated in a significantly higher percentage (92.4% versus 80.3%) than those who did not suffer from these pathologies [19]. These data are in line with those obtained in our study and reflect the existence of higher vaccination uptake in patients who perceive that they have a worse health.

A surprising finding of our investigation was the higher vaccine uptake among people with COPD with lower education and social class in the univariate analysis, even if these associations become insignificant after the multivariable adjustment. A meta-analysis to systematically appraise and quantify social factors associated with influenza vaccine uptake amongst individuals aged 60 years in Europe concluded that uptake was associated with higher income (OR = 1.26; 95% CI: 1.08–1.47) and higher education (OR = 1.05 (95% CI: 1–1.11) [55]. Lucyk et al. explained that the direction of the association (positive and negative) is not always clear and seems to vary depending on how socioeconomic status is measured, as a single measure or as a combination of educational level, income and social class [56].

In Spain, previous studies found either no association, or that lower education, social class, or monthly income are positive predictors for vaccination [45,47,57–59].

Dios-Guerra C et al. found that after multivariable analysis, among Spaniards aged 65 year or over, people of low social classes were 1.24 (95% CI 1.13–1.34; $p < 0.001$) times more likely to uptake vaccination than those of high social classes. Furthermore, those without any studies were 1.15 (95% CI 1.04–1.27; $p = 0.006$) times more likely to participate in vaccination campaigns than people with a higher educational level (primary, secondary or university education) [47].

It has been suggested that this may be due to people from higher social classes or higher educational level being possibly more susceptible to both anti-vaccination campaigns and the increased perception of the potential risks of vaccinations [55]. Further studies are needed to clarify these associations.

The prevalence of comorbidities has increased over time among men and women with COPD [18,22]. Specifically, the prevalence of heart disease has increased from 24.78% in 2012 to 28.02% in 2020. However, the increment has been different according to sex, from 23.39% to 26.10% among women with COPD (12.1% increase), and from 25.89% to 30.04% among men with COPD (16.03% increase). The time trends in the comorbid conditions may have contributed to the evolution of vaccine uptake overtime.

Our results reinforce the need to carry out campaigns aimed at society and health personnel to promote the recommendations arising from the analysis of national and international data. In this sense, Blank et al. demonstrated that the most important factor motivating patients to get vaccinated is professional recommendation [60]. Among the various vaccination strategies with proven effectiveness are telephone calls, personal letters or emails, the design of vaccination schedules, the identification of high-risk patients through databases, and vaccination educational programs [61,62]. These strategies should be considered and implemented in our country.

With the arrival of the new disease caused by SARS-CoV-2 (COVID-19), it is even more necessary to identify patients at high risk of complications. The evidence available to date suggests a higher incidence, severity, and mortality of COVID-19 in individuals with COPD [53]. Although the direct effect that influenza vaccination could have on patients

with COVID-19 remains uncertain, subjects with COPD are at high risk of coinfection, and now more than ever, it is essential to achieve adequate vaccination rates in this group of patients.

The main strength of this study is the use of a large nationally representative sample, which provides greater external validity to our results since we have a sample size of more than 65,000 patients. Furthermore, unlike most studies that cover a single season, our study covered several influenza vaccination seasons, specifically the years 2012, 2014, 2017, and 2020. Furthermore, we analyzed variables that are not usually collected in medical records.

However, our study has several limitations. First, the validity of self-reported influenza vaccination has not been evaluated in the Spanish surveys. However, in previous studies, self-reported influenza vaccination was assessed and considered adequate, providing a very high sensitivity and a moderate–high specificity [63–65]. Regarding the validity of self-reported COPD diagnosis, we also lack a validation study. Furthermore, we ignore whether or not sex differences exist in the validity of self-reported COPD, which could affect our results. In any case, we do not have any indication that suggests that COPD women are less likely to have true COPD. However, women more frequently than men suffer the asthma–COPD overlap syndrome, and this could result in misclassification [66]. This issue requires further investigation. Secondly, it is very likely that the patients, in addition to the influenza vaccination, received the pneumococcal vaccine at some point, which could act as a confounding factor, so it would be interesting to obtain these data for each of our patients in future surveys. Thirdly, it is important to consider the influence that the current pandemic situation may have had on the flu vaccination campaign for the 2020 season. Difficulty in accessing health systems may have affected vaccine uptake. However, in Spain, influenza vaccine programs start in October and finish by February, so the effect of the COVID-19 pandemic, if any, would be of small magnitude. Fourthly, on the other hand, the information obtained by the patients could be conditioned by the desire to provide socially acceptable responses and altered by memory biases. Fifthly, unfortunately, the SNHS only collects information on current smoking but not on smoking history, so the influence of this factor could not be assessed. Previous investigations found that statistically significant sex-related differences according to smoking status showed a higher percentage of men as compared with women in the groups of current smokers and ex-smokers. On the other hand, never-smokers were more frequent in women (9.1%) than in men (0.6%), and women had lower pack-years [66,67]. Finally, the initial non-response rate for the surveys used range between 30% and 40%, so the existence of a non-response bias must be considered [32–35].

5. Conclusions

In conclusion, the influenza vaccination uptake is below desirable levels in COPD patients and did not improve from 2012 to 2020. Current results suggest a worsening of uptake among younger COPD individuals. Sex differences were found, with consistent and constant lower uptake among women with COPD. COPD participants with healthy lifestyles and associated comorbidities showed higher influenza vaccination. These results reflect the need to continue studying new strategies to improve uptake, especially among women, younger patients, and those with unhealthy lifestyles.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/jcm11051423/s1>, Table S1: Definition of study variables used in our investigation according to the questions included in the European Health Survey for Spain 2020 and 2014 and the Spanish National Health Interview Surveys for years 2017 and 2012.

Author Contributions: Conceptualization, M.F.-A., R.J.-G. and J.d.M.-D.; data curation, A.L.-d.-A., I.J.-T. and S.S.-R.; formal analysis, J.J.Z.-L. and D.C.-A.; methodology, R.J.-G. and J.d.M.-D.; writing—original draft, M.F.-A., R.J.-G. and J.d.M.-D.; writing—review and editing, A.L.-d.-A., I.J.-T., S.S.-R., J.J.Z.-L. and D.C.-A. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This study is a part of the research funded by the Universidad Complutense de Madrid. Grupo de Investigación en Epidemiología de las Enfermedades Crónicas de Alta Prevalencia en España (970970).

Institutional Review Board Statement: Not applicable.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: According to the contract signed with the Spanish Ministry of Health and Social Services, which provided access to the databases from Spanish National Health Survey and European Health Survey for Spain, we cannot share the databases with any other investigator, and we have to destroy the databases once the investigation has concluded. Consequently, we cannot upload the databases to any public repository. However, any investigator can apply for access to the databases by filling out the questionnaire available at http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/SolicitudSNHSdocs/Formulario_Peticion_Datos_SNHS.pdf (accessed on 4 January 2022). All other relevant data are included in the paper.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

- Viegi, G.; Pistelli, F.; Sherrill, D.L.; Maio, S.; Baldacci, S.; Carrozzi, L. Definition, epidemiology and natural history of COPD. *Eur. Respir. J.* **2007**, *30*, 993–1013. [CrossRef]
- Rabe, K.F.; Hurd, S.; Anzueto, A.; Barnes, P.J.; Buist, S.A.; Calverley, P.; Fukuchi, Y.; Jenkins, C.; Rodriguez-Roisin, R.; van Weel, C.; et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2007**, *176*, 532–555. [CrossRef]
- Adeloye, D.; Chua, S.; Lee, C.; Basquill, C.; Papan, A.; Theodoratou, E.; Nair, H.; Gasevic, D.; Sridhar, D.; Campbell, H.; et al. Global Health Epidemiology Reference Group (GHERG). Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J. Glob. Health* **2015**, *5*, 020415. [CrossRef] [PubMed]
- Hilleman, D.E.; Dewan, N.; Malesker, M.; Friedman, M. Pharmacoeconomic evaluation of COPD. *Chest* **2000**, *118*, 1278–1285. [CrossRef] [PubMed]
- Seemungal, T.A.R.; Donaldson, G.C.; Paul, E.A.; Bestall, J.C.; Jeffries, D.J.; Wedzicha, J.A. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **1998**, *157*, 1418–1422. [CrossRef]
- Soler Cataluña, J.J.; Martínez García, M.A.; Román Sánchez, P.; Salcedo, E.; Navarro, M.; Ochando, R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* **2005**, *60*, 925–931. [CrossRef]
- Miratvilles, M.; Anzueto, A. Role of infection in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr. Opin. Pulm. Med.* **2015**, *21*, 278–283. [CrossRef] [PubMed]
- Mohan, A.; Chandra, S.; Agarwal, D.; Guleria, R.; Broor, S.; Gaur, B.; Pandey, R.M. Prevalence of viral infection detected by PCR and RT-PCR in patients with acute exacerbation of COPD: A systematic review. *Respirology* **2010**, *15*, 536–542. [CrossRef] [PubMed]
- Montufar Andrade, F.; Díaz Santos, G.A.; Matiz, C.; Munive, A.A.; Pacheco, M. Exacerbación aguda de EPOC en la época de COVID-19. *Rev. Colomb. De Neumol.* **2020**, *32*, 47–57. [CrossRef]
- O'Donnell, D.E.; Aaron, S.; Bourbeau, J.; Hernandez, P.; Marciniuk, D.D.; Balter, M.; Ford, G.; Gervais, A.; Goldstein, R.; Hodder, R.; et al. Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease-2007 update. *Can. Respir. J.* **2007**, *14*, 5B–32B. [CrossRef] [PubMed]
- Miravittles, M.; Calle, M.; Molina, J.; Almagro, P.; Gómez, J.T.; Trigueros, J.A.; Cosío, B.G.; Casanova, C.; López-Campos, J.L.; Riesco, J.A.; et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) 2021, Updated Pharmacological treatment of stable COPD. *Arch. Bronconeumol.* **2021**, *58*, T69–T81. [CrossRef]
- Mereckiene, J.; Cotter, S.; Nicoll, A.; Lopalco, P.; Noori, T.; Weber, J.; D'Ancona, F.; Levy-Bruhl, D.; Dematte, L.; Giambi, C.; et al. VENICE project gatekeepers group. Seasonal influenza immunisation in Europe. Overview of recommendations and vaccination coverage for three seasons: Pre-pandemic (2008/09), pandemic (2009/10) and post-pandemic (2010/11). *Eurosurveillance* **2014**, *19*, 20780. [CrossRef] [PubMed]
- Prins, W.; Butcher, E.; Hall, L.L.; Puckrein, G.; Rosof, B. Improving adult immunization equity: Where do the published research literature and existing resources lead? *Vaccine* **2017**, *35*, 3020–3025. [CrossRef]
- Tan, L.L.J. A review of the key factors to improve adult immunization coverage rates: What can the clinician do? *Vaccine* **2018**, *36*, 5373–5378. [CrossRef] [PubMed]
- Coupland, C.; Harcourt, S.; Vinogradova, Y.; Smith, G.; Joseph, C.; Pringle, M.; Hippisley-Cox, J. Inequalities in uptake of influenza vaccine by deprivation and risk group: Time trends analysis. *Vaccine* **2007**, *25*, 7363–7371. [CrossRef] [PubMed]
- Thomas, D.R.; Mason, B.W.; Beer, L.; Scourfield, S.; James-Hatherill, H.; Hayes, S. Surveillance of influenza immunisation uptake in people aged under 65 years with chronic disease. *Vaccine* **2006**, *24*, 7027–7029. [CrossRef] [PubMed]

17. Chiatti, C.; Barbadoro, P.; Marigliano, A.; Ricciardi, A.; Di Stanislao, F.; Prospero, E. Determinants of influenza vaccination among the adult and older Italian population with chronic obstructive pulmonary disease: A secondary analysis of the multipurpose ISTAT survey on health and health care use. *Hum. Vaccines* **2011**, *7*, 1021–1025. [CrossRef] [PubMed]
18. Santos-Sancho, J.M.; Jimenez-Trujillo, I.; Hernández-Barrera, V.; López-de Andrés, A.; Carrasco-Garrido, P.; Ortega-Molina, P.; Jiménez-García, R. Influenza vaccination coverage and uptake predictors among Spanish adults suffering COPD. *Hum. Vaccines Immunother.* **2012**, *8*, 938–945. [CrossRef] [PubMed]
19. Ariñez Fernández, M.C.; Hernández Barrera, V.; García Carballo, M.M.; Gil de Miguel, A.; Carrasco Garrido, P.; Jiménez García, R. Cumplimiento de vacunación frente a la gripe y el neumococo en pacientes con enfermedad obstructiva crónica atendidos en atención primaria en Galicia. *Vacunas* **2006**, *2*, 57–63. [CrossRef]
20. Garrastazu, R.; García-Rivero, J.L.; Ruiz, M.; Helguera, J.M.; Arenal, S.; Bonnardeux, C.; León, C.; Llorca, J.; Santibañez, M. Prevalence of Influenza Vaccination in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients and Impact on the Risk of Severe Exacerbations. *Arch. Bronconeumol.* **2016**, *52*, 88–95. [CrossRef]
21. Jiménez García, R.; Ariñez Fernández, M.C.; García Carballo, M.; Hernández Barrera, V.; de Miguel, A.G.; Carrasco Garrido, P. Influenza vaccination coverage and related factors among Spanish patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Vaccine* **2005**, *23*, 3679–3686. [CrossRef] [PubMed]
22. López de Andrés, A.; Carrasco Garrido, P.; Hernández Barrera, V.; de Miguel, A.G.; Jiménez García, R. Coverages and factors associated with influenza vaccination among subjects with chronic respiratory diseases in Spain. *Eur. J. Public Health* **2008**, *18*, 173–177. [CrossRef]
23. Mayo Montero, E.; Hernández Barrera, V.; Carrasco Garrido, P.; Gil de Miguel, A.; Jiménez García, R. Influenza vaccination among persons with chronic respiratory diseases: Coverage, related factors and timetrend, 1993–2001. *Public Health* **2007**, *121*, 113–121. [CrossRef] [PubMed]
24. Vozoris, N.T.; Loughheed, M.D. Influenza vaccination among Canadians with chronic respiratory disease. *Respir. Med.* **2009**, *103*, 50–58. [CrossRef]
25. Montserrat-Capdevila, J.; Godoy, P.; Marsal, J.R.; Cruz, I.; Solanes, M. Efectividad de la vacunación antigripal para evitar el ingreso hospitalario por agudización de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Effectiveness of influenza vaccination in preventing hospital admission due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* **2014**, *32*, 70–75. [CrossRef] [PubMed]
26. Nichol, K.L.; Baken, L.; Nelson, A. Relation between influenza vaccination and outpatient visits, hospitalization, and mortality in elderly persons with chronic lung disease. *Ann. Int. Med.* **1999**, *130*, 397–403. [CrossRef]
27. Poole, P.J.; Chacko, E.; Wood-Baker, R.W.B.; Cates, C.J. Influenzae vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2006**, *25*, CD002733. [CrossRef]
28. Menon, B.; Gurnani, M.; Aggarwal, B. Comparison of outpatient visits and hospitalisations, in patients with chronic obstructive pulmonary disease, before and after influenza vaccination. *Int. J. Clin. Pract.* **2008**, *62*, 593–598. [CrossRef] [PubMed]
29. Guerin, N. Assessing immunization coverage: How and why? *Vaccine* **1998**, *16*, S81–S83. [CrossRef]
30. Kamal, K.M.; Madhavan, S.S.; Amonkar, M.M. Determinants of adult influenza and pneumonia immunization rates. *J. Am. Pharm. Assoc.* **2003**, *43*, 403–411. [CrossRef]
31. Kroneman, M.; Paget, W.J.; Van Essen, G.A. Influenza vaccination in Europe: An inventory of strategies to reach target populations and optimise vaccination uptake. *Eurosurveillance* **2003**, *8*, 130–138. [CrossRef]
32. Ministerio de Sanidad. European Health Survey in Spain 2020 [Encuesta Europea de Salud en España 2020]. Available online: https://www.msbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/EncuestaEuropea/Enc_Eur_Salud_en_Esp_2020.htm (accessed on 22 October 2021).
33. Ministerio de Sanidad. European Health Survey in Spain 2014 [Encuesta Europea de Salud en España 2014]. Available online: https://www.msbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/EncuestaEuropea/Enc_Eur_Salud_en_Esp_2014.htm (accessed on 22 October 2021).
34. Ministerio de Sanidad. National Health Survey 2017 [Encuesta Nacional de Salud 2017]. Available online: <https://www.msbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2017.htm> (accessed on 6 June 2021).
35. Ministerio de Sanidad. National Health Survey 2011 [Encuesta Nacional de Salud 2011]. Available online: <https://www.msbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2011.htm> (accessed on 22 October 2021).
36. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2021 Report). Available online: https://www.msbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/GOLD_Report_2015_Apr2.pdf (accessed on 30 November 2021).
37. Cimen, P.; Unlu, M.; Kirakli, C.; Katgi, N.; Ucsular, F.D.; Ayranci, A.; Guclu, S.Z. Should Patients with COPD Be Vaccinated? *Respir. Care* **2015**, *60*, 239–243. [CrossRef]
38. Eagan, T.M.; Hardie, J.A.; Jul-Larsen, A.; Grydeland, T.B.; Bakke, P.S.; Cox, R.J. Self-reported influenza vaccination and protective serum antibody titers in a cohort of COPD patients. *Respir. Med.* **2016**, *115*, 53–59. [CrossRef] [PubMed]
39. Plans Rubió, P. Prevention and control of influenza in persons with chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chronic Obstr. Pulm. Dis.* **2007**, *2*, 41–53. [CrossRef] [PubMed]

40. Harper, S.A.; Fukuda, K.; Uyeki, T.M.; Cox, N.J.; Bridges, C.B. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm. Rep.* **2005**, *54*, 1–40. [PubMed]
41. Ruiz Azcona, L.; Román-Rodríguez, M.; Lloret Bove, M.; Van Boven, J.F.M.; Santibáñez Marguello, M. Prevalence of seasonal influenza vaccination in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients in the Balearic Islands (Spain) and its effect on COPD exacerbations: A population-based retrospective cohort study. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2020**, *17*, 4027. [CrossRef] [PubMed]
42. Astray-Mochales, J.; López de Andrés, A.; Hernández-Barrera, V.; Rodríguez-Rieiro, C.; Carrasco Garrido, P.; Esteban-Vasallo, M.D.; Domínguez-Berjón, M.F.; Jimenez-Trujillo, I.; Jiménez-García, R. Influenza vaccination coverages among high risk subjects and health care workers in Spain. Results of two consecutive National Health Surveys (2011–2014). *Vaccine* **2016**, *34*, 4898–4904. [CrossRef] [PubMed]
43. Martínez-Huedo, M.A.; Lopez-De-Andrés, A.; Mora-Zamorano, E.; Hernández-Barrera, V.; Jiménez-Trujillo, I.; Zamorano-Leon, J.J.; Jiménez-García, R. Decreasing influenza vaccine coverage among adults with high-risk chronic diseases in Spain from 2014 to 2017. *Hum. Vaccines Immunother.* **2020**, *16*, 95–99. [CrossRef] [PubMed]
44. Ministerio de Sanidad. Vaccination Coverage. Statistical Data [Coberturas de Vacunación. Datos Estadísticos]. Available online: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/coberturas/> (accessed on 4 January 2022).
45. Info BDCAP. Num 4. Flu Vaccination Coverage in Risk Groups [Cobertura de Vacunación Antigripal en los Grupos de Riesgo]. Available online: https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/SIAP/4Cob_vac_antigripal.pdf (accessed on 4 January 2022).
46. Portero de la Cruz, S.; Cebrino, J. Trends, Coverage and Influencing Determinants of Influenza Vaccination in the Elderly: A Population-Based National Survey in Spain (2006–2017). *Vaccines* **2020**, *8*, 327. [CrossRef] [PubMed]
47. Dios-Guerra, C.; Carmona-Torres, J.M.; López-Soto, P.J.; Morales-Cané, I.; Rodríguez-Borrego, M.A. Prevalence and factors associated with influenza vaccination of persons over 65 years old in Spain (2009–2014). *Vaccine* **2017**, *35*, 7095–7100. [CrossRef]
48. Jenkins, C.R.; Chapman, K.R.; Donohue, J.F.; Roche, N.; Tsiligianni, I.; Han, M.K. Improving the management of COPD in women. *Chest* **2017**, *15*, 686–696. [CrossRef] [PubMed]
49. Kini, A.; Morgan, R.; Kuo, H.; Shea, P.; Shapiro, J.; Leng, S.X.; Pekosz, A.; Klein, S.L. Differences and disparities in seasonal influenza vaccine, acceptance, adverse reactions, and coverage by age, sex, gender, and race. *Vaccine* **2021**, *40*, 1643–1654. [CrossRef] [PubMed]
50. Jiménez, R.; Larrauri, A.; Carrasco, P.; Esteba, J.; Gómez López, L.L.; Gil, A. Influenza coverages in Spain and vaccination-related factors in the subgroup aged 50–64 years. *Vaccine* **2003**, *21*, 3550–3555. [CrossRef]
51. Jiménez-García, R.; Mayo-Montero, E.; Hernández-Barrera, V.; Sierra-Moros, M.J.; Pachón del Amo, I.; Carrasco-Garrido, P.; Martínez-Hernandez, D.; de Miguel, A.G. Evolution of anti-influenza vaccination coverage in Spain from 1993 to 2001. *Vaccine* **2005**, *23*, 2844–2850. [CrossRef] [PubMed]
52. Ford, E.S.; Williams, S.G.; Mannino, D.M.; Redd, S.C. Influenza vaccination coverage among adults with asthma: Findings from the 2000 Behavioral Risk Factor Surveillance System. *Am. J. Med.* **2004**, *116*, 555–558. [CrossRef] [PubMed]
53. Saeed, G.J.; Valero-Elizondo, J.; Mszar, R.; Grandhi, G.R.; Cainzos-Achirica, M.; Omer, S.B.; Nasir, K. Prevalence and Disparities in Influenza Vaccination Among Patients with COPD in the United States. *Chest* **2021**, *159*, 1411–1414. [CrossRef]
54. Honkanen, P.O.; Keistinen, T.; Kivela, S.L. The impact of vaccination strategy and methods of information on influenza and pneumococcal vaccination coverage in the elderly population. *Vaccine* **1997**, *15*, 317–320. [CrossRef]
55. Jain, A.; van Hoek, A.J.; Boccia, D.; Thomas, S.L. Lower vaccine uptake amongst older individuals living alone: A systematic review and meta-analysis of social determinants of vaccine uptake. *Vaccine* **2017**, *35*, 2315–2328. [CrossRef] [PubMed]
56. Lucyk, K.; Simmonds, K.A.; Lorenzetti, D.L.; Drews, S.J.; Svenson, L.W.; Russell, M.L. The association between influenza vaccination and socioeconomic status in high income countries varies by the measure used: A systematic review. *BMC Med Res. Methodol.* **2019**, *19*, 153. [CrossRef] [PubMed]
57. Rodríguez-Rieiro, C.; Domínguez-Berjón, M.F.; Esteban-Vasallo Domínguez-Berjón, M.D.; Cuadrado, A.R.; Carrasco-Garrido, P.; Jiménez-García, R. Coverage and predictors of influenza vaccine uptake among adults aged 16 to 59 years suffering from a chronic condition in Madrid, Spain. *Hum. Vaccines* **2011**, *7*, 557–562. [CrossRef] [PubMed]
58. Jiménez-García, R.; Hernández-Barrera, V.; de Andres, A.L.; Jimenez-Trujillo, I.; Esteban-Hernández, J.; Carrasco-Garrido, P. Gender influence in influenza vaccine uptake in Spain: Time trends analysis (1995–2006). *Vaccine* **2010**, *28*, 6169–6175. [CrossRef] [PubMed]
59. Tuells, J.; Caballero, P.; Nolasco, A.; Montagud, E. Factores asociados a la predisposición a vacunarse contra la gripe pandémica A/H1N1 en población adulta del Departamento de Salud de Elche (España) [Factors associated with willingness to be vaccinated against pandemic flu A/H1N1 in the adult population of the Health Department of Elche (Spain)]. *An. Del Sist. Sanit. Navar.* **2012**, *35*, 251–260. [CrossRef]
60. Blanck, P.R.; Schwenkgenks, M.; Szucs, T.D. Influenza vaccination coverage rates in five European countries during season 2006/07 and trends over six consecutive seasons. *BMC Public Health* **2008**, *8*, 272. [CrossRef]
61. Ompad, D.C.; Galea, S.; Vlahov, D. Distribution of influenza vaccine to high -risk groups. *Epidemiol. Rev.* **2006**, *28*, 54–70. [CrossRef] [PubMed]

62. Muller, D.; Nguyen -Van-Tam, J.S.; Szucs, T.D. Influenza vaccination coverage rates in the UK: A comparison of two monitoring methods during the 2002-2003 and 2003-2004 seasons. *Public Health* **2006**, *120*, 1074–1080. [[CrossRef](#)]
63. Donald, R.M.; Baken, L.; Nelson, A.; Nichol, K.L. Validation of self-report of influenza and pneumococcal vaccination status in elderly outpatients. *Am. J. Prev. Med.* **1999**, *16*, 173–177. [[CrossRef](#)]
64. Skull, S.A.; Andrews, R.M.; Byrnes, G.B.; Kelly, H.A.; Nolan, T.M.; Brown, G.V.; Campbell, D.A. Validity of self-reported influenza and pneumococcal vaccination status among a cohort of hospitalized elderly inpatients. *Vaccine* **2007**, *25*, 4775–4783. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
65. Irving, S.A.; Donahue, J.G.; Shay, D.K.; Ellis-Coyle, T.L.; Belongia, E.A. Evaluation of self-reported and registry-based influenza vaccination status in a Wisconsin cohort. *Vaccine* **2009**, *27*, 6546–6549. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
66. Trigueros, J.A.; Riesco, J.A.; Alcázar-Navarrete, B.; Campuzano, A.; Pérez, J. Clinical Features of Women With COPD: Sex Differences in a Cross-Sectional Study in Spain (“The ESPIRAL-ES Study”). *Int. J. Chronic Obstr. Pulm. Dis.* **2019**, *14*, 2469–2478. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
67. Perez, T.A.; Castillo, E.G.; Ancochea, J.; Pastor Sanz, M.T.; Almagro, P.; Martínez-Cambor, P.; Miravittles, M.; Rodríguez-Carballeira, M.; Navarro, A.; Lamprecht, B.; et al. Sex differences between women and men with COPD: A new analysis of the 3CIA study. *Respir. Med.* **2020**, *171*, 106105. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

4. DISCUSIÓN

Esta tesis doctoral incluye tres trabajos originales que aportan datos epidemiológicos sobre la prevalencia del dolor de espalda y salud mental en la población con EPOC en España a lo largo del tiempo. Así mismo, evaluamos las tendencias, las diferencias entre sexos y los factores predictivos de la vacunación contra la gripe en los pacientes con EPOC.

A continuación, se desarrolla la discusión de los tres artículos de forma conjunta y, posteriormente, se comentará la metodología del proyecto, incidiendo en las principales fortalezas y limitaciones del trabajo.

4.1. Discusión global de los proyectos

Durante el periodo estudiado, evidenciamos que los pacientes con EPOC tenían un riesgo significativamente mayor de CNP y CLBP (por sus siglas en inglés, chronic neck pain y chronic low back pain, respectivamente), que los controles sin EPOC. Observamos que experimentar un tipo de dolor aumentaba en gran medida el riesgo de padecer el otro entre los individuos con EPOC. Además, los pacientes con EPOC y CLBP mostraron una mayor intensidad del dolor, más uso de medicamentos para su control y una mayor prevalencia de migraña o cefalea que los controles sin EPOC. La prevalencia de CNP y CLBP en nuestro estudio es consistente con estudios previos [127,128]. El hecho de padecer más dolor en la población con EPOC podría deberse a una inducción más prolongada de estímulos dolorosos o posiblemente a umbrales más bajos para este síntoma en comparación con los controles no relacionados con la EPOC. Las posibles etiologías incluyen la inflamación sistémica, las adaptaciones centrales relacionadas con el dolor y la disnea, así como las condiciones musculoesqueléticas [129].

Entre los pacientes con EPOC, una edad entre 70 y 79 años se asoció con un mayor riesgo de CNP que tener entre 35 y 59 años. En cuanto al género, el sexo femenino fue un factor de riesgo para CNP y CLBP. Este hallazgo es consistente con otros estudios que también han reportado una mayor prevalencia de dolor en mujeres que en hombres [130], como el llevado a cabo por Christiansen et al [131]. Las posibles explicaciones para justificar las diferencias en el dolor entre mujeres y hombres incluyen factores neuroinmunológicos, hormonales, genéticos y psicológicos [132]. Por otra parte, también se ha planteado la cuestión de si los hombres y las mujeres construyen significados diferentes en torno al dolor, lo que puede influir en la forma en la que informan de su experiencia sobre este síntoma [133].

En estudios previos se ha demostrado que los trastornos mentales se asocian con el inicio posterior de dolor de espalda / cuello [134]. Nosotros encontramos mayores probabilidades de CNP en pacientes con EPOC con trastornos mentales, pero no detectamos una asociación entre dichos trastornos y la CLBP. La relación entre el dolor crónico y las alteraciones mentales es compleja y podría estar relacionada con la superposición neuroanatómica y funcional entre el dolor y los circuitos cerebrales de emoción/recompensa/movilidad [135]. Los mecanismos relacionados con el comportamiento también podrían ser relevantes, ya que los trastornos mentales están relacionados con el sedentarismo y una peor alimentación, lo que lleva a la dislipidemia y la obesidad, causando inflamación, que a su vez se asocia tanto con el dolor como con la morbilidad psiquiátrica. Otros comportamientos relacionados con el estilo de vida, como el estrés ocupacional y el tabaquismo, también pueden contribuir a las disfunciones psicoinmunes y a la inflamación [134].

Nuestros resultados están en línea con estudios anteriores, en los que se ha registrado que el dolor se asocia negativamente con la calidad de vida relacionada con la salud y con el

estado de salud de los pacientes con EPOC estable [24,136,137,138,139]. Por lo tanto, los pacientes con EPOC con una peor salud autoevaluada tienen un riesgo significativamente mayor de CNP y CLBP que aquellos con una mejor percepción de su salud. Van Dam van Issel et al [140] también mostraron que los pacientes con EPOC con dolor tenían un peor estado de salud, de forma significativa y clínicamente relevante, atribuido al dominio funcional.

En estudios previos se ha informado que existe una relación entre la migraña o el dolor de cabeza grave y las patologías crónicas, incluida la EPOC [141]. Nuestro estudio confirma, además, que sufrir migraña o cefalea frecuente es un factor de riesgo para CNP y CLBP entre los pacientes con EPOC. Estos resultados son concordantes con otros previamente publicados, que indican que el dolor de cabeza o la migraña a menudo se asocian con otros dolores musculoesqueléticos, incluidos los de cuello y espalda [142,143]. Además, un mayor número de dolores comórbidos se ha asociado significativamente con un menor nivel de salud general percibida [141]. La probabilidad de informar CNP y CLBP en pacientes con EPOC en nuestro estudio fue significativamente mayor entre los usuarios de medicamentos para el dolor. Roberts et al [144] informaron que los pacientes con EPOC utilizan de forma sustancial más medicamentos para el dolor que aquellos con otras enfermedades crónicas. También encontraron que, en comparación con los pacientes con otras enfermedades crónicas distintas de la EPOC, los individuos con esta enfermedad tenían un 47% más de prevalencia de uso crónico de medicamentos relacionados con el dolor y un 27% más de prevalencia de uso crónico de medicamentos opioides de acción corta o de acción prolongada [145].

En nuestro estudio no encontramos una relación entre la obesidad y la actividad física con la aparición de CNP y CLBP en pacientes con EPOC. En contraste, HajGhanbart et

al [129] demostraron que el dolor se asocia con una disminución de la actividad física y un IMC más alto en los sujetos con esta enfermedad. Los factores limitantes de la actividad inductora del dolor en estos pacientes incluyen comorbilidades (incluyendo osteoporosis y osteoartritis), medicamentos específicos (como los agonistas beta-2 adrenérgicos que pueden causar calambres en los músculos de la pantorrilla) y síntomas de desacondicionamiento [145-148]. Sin embargo, no se recopiló información sobre las comorbilidades musculoesqueléticas, la medicación específica para la EPOC o los síntomas de desacondicionamiento, por lo que no es posible evaluar adecuadamente esta relación. Por otro lado, se ha sugerido que la obesidad aumenta la prevalencia de dolor al aumentar las citoquinas proinflamatorias y el riesgo de osteoartritis [149]. En un círculo vicioso, este síntoma también puede aumentar el riesgo de obesidad al causar una reducción en la actividad física o cambios hormonales [129].

Los pacientes con EPOC tienen una mayor morbilidad mental que los sujetos sin esta enfermedad emparejados por edad, sexo y provincia. Estas diferencias se encuentran para las tres variables estudiadas (trastornos mentales, angustia psicológica y consumo de medicación psiquiátrica), y son prácticamente siempre significativas después de la estratificación por variables sociodemográficas y cuando se relacionan con el uso de los servicios sanitarios y los estados de salud. Además, después del análisis de regresión logística multivariante, todas las variables de salud mental permanecieron significativamente asociadas con el sufrimiento de la EPOC. La prevalencia de trastornos mentales, angustia psicológica y consumo de medicación psiquiátrica en nuestro estudio fue significativamente mayor en los pacientes con EPOC que en los controles. En diversas revisiones sistemáticas se ha estimado una prevalencia de síntomas depresivos en pacientes con EPOC de alrededor del 25% [150] mientras que, para los trastornos de ansiedad generalizada, se han descrito cifras de alrededor del 16%, con una

frecuencia que oscila entre el 6 y el 33% [151]. Otros autores han señalado que el malestar psicológico puede causar indirectamente un mayor riesgo de EPOC, tanto a través del tabaquismo [152] como de la apatía, lo que llevaría al paciente a tener niveles más bajos de autocuidado y actividad física [153]. Por otro lado, el consumo de medicación psiquiátrica en pacientes con EPOC puede mejorar el uso y la adherencia al tratamiento con inhaladores. Esto podría deberse al hecho de que, una vez que los síntomas depresivos mejoran con un tratamiento específico, el paciente adopta un comportamiento más saludable que incluye la toma regular de medicamentos para la EPOC, de ahí la importancia de mejorar la atención de los trastornos mentales en pacientes con afecciones crónicas, incluidas las enfermedades respiratorias [154]. En cuanto al género, nuestros resultados muestran que el sexo femenino aumenta el riesgo para las tres variables estudiadas. Además, la prevalencia de trastornos mentales fue mayor entre los pacientes con EPOC que tenían niveles educativos más bajos y pertenecían a una clase social más baja. En estudios previos, ya se ha demostrado que la prevalencia de síntomas de depresión y la ansiedad es mayor entre las mujeres, y por lo tanto también el consumo de medicación psiquiátrica. Además, el género puede ser un predictor de depresión después de la manifestación de un trastorno de ansiedad primario [155]. Otros autores también han sugerido que las mujeres tienen tasas más altas de angustia psicológica, así como un menor control percibido sobre los síntomas y un mayor grado de deterioro funcional que los hombres [156]. Nuestros resultados muestran que los pacientes que viven sin pareja tienen un mayor riesgo de sufrir trastornos mentales y angustia psicológica. En este sentido, diversos estudios han sugerido que los sujetos con EPOC con menos frecuencia tienen pareja y, si lo hacen, valoran el apoyo diario de una manera menos positiva y no reciben el apoyo emocional necesario con tanta frecuencia en comparación con las

personas sin EPOC [157]. Esta falta de apoyo podría explicarse por el hecho de que los sujetos con EPOC y sus parejas están muy limitados en su vida diaria y, a menudo, tienen diferentes percepciones de la enfermedad [158]. Sin embargo, otro estudio ha demostrado la importancia de las parejas de sujetos con EPOC para hacer frente a la enfermedad [159]. También destacamos en nuestro estudio que la mala salud autopercibida en pacientes con EPOC se asocia con las tres variables de salud mental estudiadas. Estos resultados están en línea con estudios previos en los que se ha observado que el estado de salud de los pacientes con EPOC es peor en relación con los individuos que no sufren de esta enfermedad [160,161]. Sin embargo, es importante tener en cuenta que los instrumentos utilizados para evaluar el estado de salud, como es el test de autoevaluación de la EPOC o escalas del dolor, suelen centrarse en las sensaciones corporales y en las limitaciones de la vida diaria, prestando menos atención a las consecuencias emocionales [162]. En nuestro estudio, las comorbilidades que se asociaron más fuertemente con las tres variables dependientes evaluadas fueron el ictus y el dolor crónico. Así, los pacientes con EPOC tienen un riesgo aumentado de sufrir un accidente cerebrovascular como resultado de factores de riesgo comunes, como la edad, el tabaquismo, la inflamación sistémica y la coagulopatía causada por la EPOC [163,164]. En este sentido, se ha descrito que cerca del 8% de los pacientes con EPOC tienen antecedentes de un accidente cerebrovascular [166] y aproximadamente el 4% de todas las muertes en pacientes con EPOC están relacionadas con estos eventos [166]. Entre los estilos de vida analizados en nuestro estudio, cabe destacar que el consumo de tabaco aumenta la probabilidad de las tres variables dependientes. Por otro lado, el consumo de alcohol parece reducir el uso de drogas psicotrópicas. En relación con el uso de estas sustancias (tabaco y alcohol), se ha sugerido que podrían constituir un medio para

minimizar la angustia emocional en este perfil de pacientes [167]. Además, el consumo de alcohol podría enmascarar síntomas depresivos, convirtiéndose en una alternativa para enfrentar este problema y justificando así la reducción en el uso de psicofármacos. En cuanto a la actividad física, en estudios previos se ha demostrado que su práctica se asocia generalmente con un mayor grado de salud mental [168], una desaceleración en la pérdida de la función pulmonar y una disminución en el número de exacerbaciones de la enfermedad [169,170]. Probablemente, la explicación al hecho de que estar físicamente activo reduce la angustia psicológica es que la actividad física mejora la función cardíaca y la función muscular periférica, además de que aumenta el consumo máximo de oxígeno, entre otros efectos, lo que tendría un impacto positivo en la percepción de la disnea y, en consecuencia, en la calidad de vida y en el bienestar de los pacientes con EPOC [171].

La depresión y la ansiedad en los pacientes con EPOC se asocian con un aumento desproporcionado en las tasas y los costes de utilización de la atención médica. En nuestro estudio, el uso de los servicios de salud (especialmente la visita al psicólogo) se asoció con una peor salud mental para las tres variables medidas. En estudio poblacional realizado en personas con patologías crónicas (incluida la EPOC) se ha demostrado que la depresión duplica la probabilidad de uso de atención médica, la discapacidad funcional y el absentismo laboral [172]. En otros estudios sobre este tema se ha sugerido que la depresión en la EPOC conduce a un mayor riesgo de exacerbación aguda e ingreso hospitalario [173-175]. En cualquier caso, la evidencia de las revisiones sistemáticas indica que la presencia de trastornos mentales (incluyendo la depresión y la ansiedad) aumenta los costes de la atención para las afecciones a largo plazo en al menos un 45%, después de controlar su gravedad por la enfermedad física [176-181].

Con relación a la vacunación antigripal, los pacientes con EPOC tienen una tasa de vacunación por debajo de los niveles deseables (57,8%), aunque esta cifra fue superior a la de aquellos que no padecían esta enfermedad (28,6%). Para ambas poblaciones, la adherencia a la vacuna fue mayor en el grupo de pacientes de 65 años o más en comparación con los de menor edad. De hecho, entre los sujetos con EPOC, la vacunación alcanzó un valor del 70,9% en 2020 para las personas de ≥ 65 años. Sin embargo, entre las personas de 40 a 64 años, la tasa fue del 33,3% en el mismo año, con una reducción significativa en comparación con los datos registrados en 2012 (39,4%). Otro hallazgo interesante de nuestro estudio fue que las mujeres con EPOC recibieron la vacuna con menos frecuencia que los hombres (55% vs 61,4%). Sin embargo, en la población no EPOC se encontró la asociación inversa (30,2% vs 26,8%). En cuanto a otras variables, nuestro estudio mostró que, en los pacientes con EPOC que no fumaban o no consumían alcohol, la vacunación fue significativamente mayor que en aquellos con estilos de vida poco saludables (63,8% vs 39% y 61% vs 52,7% respectivamente). Por último, la tasa de vacunación más alta se encontró en pacientes con cáncer (69,9%), seguidos de aquellos con enfermedades cardíacas (65,1%) y diabetes (62,8%).

Nuestros resultados son similares a los encontrados en otros estudios. A pesar de las recomendaciones basadas en la evidencia, solo entre el 50% y el 60% de los pacientes con EPOC están vacunados [182,183]. Así, por ejemplo, en un estudio realizado por Eagan et al [184], la prevalencia global de vacunación antigripal en pacientes con EPOC fue del 59%. Aunque esta prevalencia es subóptima, como la obtenida en nuestro estudio, es superior a la registrada en otros estudios más antiguos, también realizados en países desarrollados [185,186]. Así, en un estudio realizado en cuatro países europeos, basado en encuestas telefónicas y publicado en 2003, las tasas de vacunación antigripal en

pacientes con EPOC fueron del 8% en Polonia, del 11% en Suecia, del 20% en Alemania y del 30% en España [187].

En cuanto al género, tanto en nuestro estudio como en otros publicados anteriormente [188], los datos muestran que los hombres con EPOC se vacunan más frecuentemente que las mujeres. Así, en un estudio reciente a nivel nacional llevado a cabo por Ruiz Azcona et al, se alcanzaron tasas de vacunación del 62.6% en varones frente a un 53.6% en mujeres [189]. En otros casos llegan incluso a duplicarse las cifras, como se evidenció en un estudio realizado en España en 2009 con datos obtenidos de la Encuesta Europea de Salud (EHS) [190]. Sin embargo, la mayoría de los resultados publicados por otros autores indican que no existe relación entre el sexo y la vacunación antigripal [191], como se observó en un estudio nacional realizado durante la campaña 2011-2012, en el que el porcentaje de vacunación antigripal fue similar en hombres y en mujeres (63.3% vs 60.8%) [182]. Probablemente se necesiten estudios adicionales para explicar estas diferencias de sexo.

Sobre la edad de la vacunación, la mayoría de los estudios realizados, tanto en España [188,192] como en regiones de Estados Unidos, Canadá, Alemania y otros países europeos [193,194], coinciden en que, en individuos mayores de 64 años, la probabilidad de vacunación es mayor que entre los más jóvenes [191,195]. Así, en el estudio realizado por Saeed et al, se logró una tasa de vacunación de solo el 44,8% en pacientes con EPOC de 40-64 años [196]. Algunos autores sugieren que esto podría justificarse por el hecho de que 65 años es la edad a partir de la cual la recomendación de la vacuna se vuelve universal [197]. Según otros, los pacientes más jóvenes se vacunarían menos al verse afectados por la enfermedad de una forma más leve y con un diagnóstico más reciente [198]. En este sentido, en diversos estudios se ha demostrado que las estrategias de

vacunación basadas en grupos de edad son más efectivas que las dirigidas a grupos de riesgo [199].

En nuestro estudio también observamos mayores tasas de vacunación en pacientes con EPOC que no fumaban o no consumían alcohol. Estos hallazgos son consistentes con los resultados descritos previamente [188,189]. Así, por ejemplo, en el estudio de Garrastazu et al, el 80% de los no fumadores fueron vacunados y el grupo de exfumadores lo hizo en menor medida (63,9%) [182]. Este hallazgo podría deberse a que los pacientes que han dejado de fumar podrían estar afectados por una EPOC más grave y podrían tener más miedo a la infección por la gripe [190]. Sin embargo, los fumadores activos fueron el grupo que recibió la menor tasa de vacunación antigripal (49,6%, $p < 0,001$).

En relación con el consumo de alcohol, en un análisis de datos de pacientes con EPOC previamente incluidos en un estudio epidemiológico realizado en el ámbito de la atención primaria en España, se observó una cobertura de vacunación antigripal del 89,9% en los pacientes que no tenían este hábito. Por otro lado, aquellos que presentaron una enfermedad crónica concomitante como diabetes mellitus y/o cardiopatías fueron vacunados en un porcentaje significativamente mayor (92,4% versus 80,3%) que aquellos que no padecían estas patologías [198]. Estos datos son superponibles a los obtenidos en nuestro estudio y reflejan la existencia de una mayor cobertura de vacunación en pacientes que perciben que tienen un peor estado de salud.

Los hallazgos descritos refuerzan la necesidad de realizar campañas dirigidas a la sociedad y al personal sanitario, para impulsar las recomendaciones surgidas fruto del análisis de datos nacionales e internacionales. Blank et al demostraron que el factor más importante que motiva a los pacientes a vacunarse es una recomendación profesional [200]. Dentro de las diversas estrategias de vacunación con efectividad demostrada se

encuentran las llamadas telefónicas o las cartas personales, el diseño de calendarios de vacunación, la identificación de los pacientes de alto riesgo a través de bases de datos y la educación vacunal [201,202].

Con la llegada de la nueva enfermedad por coronavirus 2019 (COVID 19) se hace aún más necesario identificar a los pacientes con alto riesgo de complicaciones. Así, la evidencia disponible hasta el momento sugiere una mayor incidencia, gravedad y mortalidad de la COVID 19 en los individuos con EPOC [191]. Aunque aún sigue siendo incierto el efecto directo que la vacuna antigripal podría tener en los pacientes con COVID 19, los sujetos con EPOC presentan un alto riesgo de coinfección y ahora más que nunca es fundamental alcanzar adecuadas tasas de vacunación en este grupo de pacientes.

4.2. Discusión del método

Los tres trabajos incluidos en estas tesis son estudios observacionales y retrospectivos. Para su desarrollo se ha utilizado como fuente de datos la información procedente de las Encuestas Nacionales de Salud de España (ENSE). Se trata de un estudio periódico realizado por el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, desde 1987, y obtenido a través de entrevistas personales en los hogares, tanto a población infantil como adulta, donde se recoge información sanitaria relativa a toda la población. Sirve como instrumento para la toma de decisiones, para la evaluación de políticas sanitarias y como material para estudios de investigación sobre el estado de salud de los españoles. La ENSE se realiza con la colaboración del Instituto Nacional de Estadística (INE), tiene periodicidad quinquenal y se alterna cada dos años y medio con la Encuesta Europea de Salud. Ambas encuestas comparten un núcleo común que permite las comparaciones

internacionales, ampliado en la versión española para poder responder a las necesidades de información de la administración sanitaria y autonómica.

La principal fortaleza de este estudio es el uso de una gran muestra representativa a nivel nacional, en vez de limitarnos a una muestra seleccionada de un hospital o un centro de atención primaria. Además, el uso de las encuestas poblacionales nos permite analizar el efecto de variables sociodemográficas y de estilo de vida que no suele recogerse en las historias clínicas, proporcionando así información útil a las autoridades sanitarias para priorizar las estrategias de actuación en este grupo de pacientes.

No obstante, nuestro estudio contiene algunas limitaciones que deben tenerse en cuenta a la hora de interpretar los resultados. Por un lado, se han utilizado datos auto-referidos por los participantes como indicadores reales, si bien en estudios previos en los se ha evaluado esta metodología se ha obtenido una sensibilidad muy alta y una moderada-alta especificidad. Otra de las limitaciones es que la información reportada por los pacientes podría estar condicionada por el deseo de proporcionar respuestas socialmente aceptables y podría alterarse por sesgos de memoria. Por último, destacar que la naturaleza retrospectiva del estudio limita la información sobre la exposición y es susceptible de sesgo.

5. CONCLUSIONES

- La prevalencia de CNP y CLBP fue significativamente mayor entre los pacientes con EPOC que entre los controles sin esta enfermedad. Además, sufrir uno de estos dolores aumentaba enormemente el riesgo de tener el otro y viceversa.
- Los factores asociados con padecer estos tipos de dolor entre los sujetos con EPOC incluyeron la edad de 70 a 79 años (solo para CLBP), ser mujer, padecer un trastorno mental (solo para CNP), presentar una peor salud autoevaluada, sufrir migraña o dolor de cabeza frecuente y usar medicamentos para el dolor.
- La morbilidad mental fue claramente mayor en los sujetos con EPOC que en aquellos sin esta enfermedad emparejados por edad, sexo y provincia. Esta asociación siguió siendo significativa después de controlar el efecto de otras comorbilidades y estilos de vida.
- Entre los pacientes con EPOC, ser mujer aumentaba el riesgo de tres variables estudiadas: trastornos mentales, angustia psicológica y consumo de medicación psiquiátrica, así como por la mala salud autopercebida. Un mayor uso de los servicios de salud se asoció con una peor salud mental para las tres variables medidas. Entre los estilos de vida, destacó que fumar aumentaba la probabilidad de las tres variables del estudio, mientras que el hecho de estar físicamente activo redujo la angustia psicológica, y el consumo de alcohol parecía disminuir la ingesta de psicofármacos.
- En los pacientes con EPOC, la tasa de vacunación antigripal fue inferior a los niveles deseables y no se encontró mejoría entre 2012 y 2020. Además, los resultados obtenidos sugieren un empeoramiento de la captación entre los individuos con EPOC más jóvenes. También se encontraron diferencias por sexo, con una menor captación entre las mujeres.

- Los pacientes diagnosticados de EPOC que presentaban estilos de vida saludables y comorbilidades asociadas mostraron una tasa más elevada de vacunación antigripal.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Fromer L, Cooper CB. A review of the GOLD guidelines for the diagnosis and treatment of patients with COPD. *Int J Clin Pract.* 2008;62:1219-36.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD (2022 report). GOLD, 2021. Available from: <http://goldcopd.org>. Accessed on 23 December 2021.
3. Grupo de Trabajo de GesEPOC. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)- Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Versión 2017. *Arch Bronconeumol.* 2017; 53 (supl 1): 2-64.
4. Terminology, definitions and classification of chronic pulmonary emphysema and related conditions: a report of the conclusions of a Ciba Guest Symposium. *Thorax.* 1959;14 (4):286-99.
5. Chronic bronchitis, asthma and pulmonary emphysema. A statement by the committee on diagnostic standards for nontuberculous respiratory diseases. *Am Rev Respir Dis* 1962;85:762-8.
6. Definition and classification of chronic bronchitis for clinical and epidemiological purposes. A report to the Medical Research Council by their committee on the aetiology of chronic bronchitis. *Lancet* 1965;1:775-9.
7. De Lucas Ramos P, de Miguel Díez J, López Martín S, Rodríguez González-Moro JM. EPOC: normativas, guías, vías clínicas. *Arch Bronconeumol* 2004;40(Supl 1):9-15.
8. Soriano JB, Miravittles M. Datos epidemiológicos de EPOC en España. *Arch Bronconeumol.* 2007;43 Supl 1:2-9.
9. Ministerio de Sanidad y Política Social. Estrategia en EPOC del Sistema Nacional de Salud. Paracuellos de Jarama: Centro de Publicaciones del Ministerio de Sanidad y Consumo;2009.
10. Izquierdo JL. The burden of COPD in Spain: Results from the Confronting COPD survey. *Respir Med.* 2003;97 Suppl C:S61-9.

11. Raheison C, Girodet PO. Epidemiology of COPD. *European Respiratory Review*. 2009;18:213-21.
12. Peña VS, Miravittles M, Gabriel R, Jiménez Ruiz CA, Villasante C, Masa JF, et al. Geographical variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: Results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest*. 2000;118:981-9.
13. Soriano JB, Miravittles M, Borderías L, Duran -Tauleria D, García del 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.
14. Soriano JB, Alfageme I, Miravittles M, De Lucas P, Soler-Cataluña JJ, García-Río F, et al. Prevalencia y determinantes de la EPOC en España: EPISCAN II. *Arch Bronconeumol*. 2021;57(1):61-69.
15. Regidor E, Gutierrez-Fisac JL. Patrones de mortalidad en España 2010. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad;2013.
16. Soler Cataluña JJ, Martínez García MA. Metodología e impacto clínico de los estudios de mortalidad en la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2008;44 Supl 2:21-8.
17. Solanes García I, Casan Clará P. Causas de muerte y predicción de mortalidad en la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2010;46:343-6.
18. Katajisto M, Kupianen H, Rantanen P, Lindqvist A, Kilpelainen M, Tikkanen H, et al. Physical inactivity in COPD and increased patient perception of dyspnea. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012;7:743-55.
19. Solanes I, Casan P, Sangenís M, Calaf N, Giraldo B, Guell R. Factores de riesgo de mortalidad en la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2007;43:445-9.
20. Moreno M, Montón C, Belmonte Y, Gallego M, Pomares X, Real J. Causes of death and risk factors for mortality in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Bronconeumol*. 2009;45:181-6.
21. Rubinsztajn R, Chazan R. Mortality and comorbidity in hospitalized chronic obstructive pulmonary disease patients. *Pneumonol Alergol Pol*. 2011;79:343-6.

22. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agustí AG. Mortality in COPD: Role of comorbidities. *Eur Respir J*. 2006;28:1245-57.
23. Fabbri LM, Luppi F, Beghé B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J*. 2008;31:204-12.
24. De Miguel Díez J, Méndez Bailón M. Comorbilidades en EPOC. Implicaciones diagnósticas y terapéuticas. *Rev Patol Respir*. 2008;11Supl 2:109-16.
25. Villar Álvarez F, Peces-Barba Romero G. Marcadores pronósticos en la EPOC. Papel en la comorbilidad. *Arch Bronconeumol*. 2009;45 Supl 4:2-7.
26. Marin JM, Alfageme I, Almagro P, Casanova C, Esteban C, Soler-Cataluña JJ, et al. Multicomponent indices to predict survival in COPD: The COCOMICS study. *Eur Respir J*. 2013; 42:323-32. doi: 10.1183/09031936.00121012
27. Alonso P. Proyecto coste por proceso. Madrid: Hospitales Insalud;1995.
28. Carvounis CP, Nikas N, Panitti E. Epidemiological survey in primary care patients with chronic obstructive pulmonary disease in Greece; the EPIPTOSI study. *Pneumon*. 2012;25:386-94.
29. De la Iglesia Martínez F, Serrano Arreba J, Montes Santiago J. Enfermedad obstructiva crónica (EPOC) y comorbilidades. *Galicla Clin*. 2012;73 Supl 1:S30-6.
30. De Miguel Díez J, Carrasco Garrido P, García Carballo M, Gil de Miguel A, Rejas Gutiérrez J, Bellón Cano JM et al. Determinants and predictors of the cost of COPD in primary care: A Spanish perspective. *Int J Chron Obstruc Dis*. 2008;3:701-12.
31. De Miguel Díez J. Farmacoepidemiología en el asma y en la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2005;41:239-41.
32. Masa JF, Sobradillo V, Vilasante C, Jiménez Ruiz CA, Fernández Fau L, Viejo JL, et al. Costes de la EPOC en España. Estimación a partir de un estudio epidemiológico poblacional. *Arch Bronconeumol*. 2004;40:72-9.
33. Ulrik CS, Lokke A, Dahl R, Dollerup J, Hansen G, Cording PH, et al. Early detection of COPD in general practice. In *J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2011;6:123-7.

34. Walker PP, Mitcheli P, Diamantea F, Warburton CJ, Davies L. Effect of primary - care spirometry on the diagnosis and management of COPD. *Eur Respir J.* 2006;28:945-52.
35. Miravittles M, Figueras M. El coste de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en España. Opciones para una optimización de recursos. *Arch Bronconeumol.* 2001; 37:388-93.
36. Llor C, Naberan K, Cots JM, Molina J, Ros F, Miravittles M, en representación del estudio EFEMAP. Factores de riesgo de elevado coste de las agudizaciones de la bronquitis crónica y la EPOC. *Arch Bronconeumol.* 2006;42:175-82.
37. Toy EL, Beaulieu UN, McHale JM, Welland TR, Plauschinat CA, Swensen A, et al. Treatment of COPD: Relationship between daily dosing frequency, adherence, resource use. *Respir Med.* 2011;105:435-41.
38. De Miguel Díez J. Variaciones locales en el tratamiento de la EPOC. *Arch Bronconeumol.* 2008;44:287-9.
39. Miravittles M. Tratamiento farmacológico de las agudizaciones infecciosas de la EPOC. *Arch Bronconeumol.* 2007;43 Supl 4:18-26.
40. Miravittles M, Murio C, Guerrero T, on behalf of the DAFNE Study Group. Factors associated with relapse after ambulatory treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Eur Respir J.* 2001;17:928-33.
41. O'Donnell DE, Laveneziana P, Webb K, Neder JA. Chronic obstructive pulmonary disease: clinical integrative physiology. *Clin Chest Med* 2014;35:51-69.
42. Alvarado M, Cumplí C, Sancho A, Admetlló M, Martínez J, Balañá A. ¿La función muscular inspiratoria podría ser un equivalente de la insuflación pulmonar en los pacientes con EPOC?. *Open Respiratory Archives* 3 (2021) 100084. doi: 10.1016./j.opresp.2021.100084.
43. Polkey MI, Kyroussis D, Hamnegard CH, Mills GH, Green M, Moxham J. Diaphragm strength in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154:1310-7.
44. Marín Trigo JM. Principales parámetros de la función pulmonar en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). *Aten Primaria* 2003;32 (3):169-76.

45. Miller A. Physiologic pulmonary diagnosis: the spectrum of impairments. *Allergy Proc* 1993;14:401-7.
46. Pecchiari M, Radovanovic D, Santus P, D'Angelo E. Airway occlusion assessed by single breath N₂ test and lung P-V curve in healthy subjects and COPD patients. *Respir. Physiol. Neurobiol. Netherlands*; 2016;234: 60–68.
47. Miller A. Physiologic pulmonary diagnosis: the spectrum of impairments. *Allergy Proc* 1993;14:401-7.
48. Chan ED, Irvin CG. The detection of collapsible airways contributing to airflow limitation. *Chest* 1995;107:856-9.
49. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott M, Buzatu L, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. 2004;2645-53. doi:10.1056/NEJMoa1208410.
50. Coultas DB, Hanis CL, Howard CA, Skipper BJ, Samet JM. Heritability of ventilatory function in smoking and nonsmoking New Mexico Hispanics. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144:770-5.
51. Eisner MD, Balmes J, Kaltz PP, Trupin L, Yelin EH, Blanc PD. Lifetime environmental tobacco smoke exposure and the risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Environ Health*. 2005;4:7-15.
52. Borgerding M, Klus H. Analysis of complex mixtures: cigarette smoke. *Exp Toxicol Pathol* 2005;57 (Suppl 1):43-73.
53. Tilley AE, Walters MS, Shaykhiev R, Crystal RG. Cilia dysfunction in lung disease. *Annu Rev Physiol*. 2015; 77:379-406.
54. Heinrich J, Schikowski T. COPD patients as vulnerable subpopulation for exposure to ambient air pollution. *Curr Environ Health Rep* 2018;5:70-76.
55. Nauffal Manssur D, Ballester Canelles M, López Reyes R. Contaminación atmosférica y enfermedad tromboembólica venosa: ¿existe relación? *Med Respir* 2011, 4 (2):39-44.
56. De Miguel Díez J. Factores de riesgo ambiental en la EPOC. *Medicina Respiratoria*. 2020;13(1).

57. Ko FW, Hui DS. Air pollution and chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2012;17:395-401.
58. Martinez C, Delclos G. Occupational Exposures and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Causality Established, Time to Focus on Effect and Phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med.*191(5):499-501.
59. Villar Alvarez F, Troncoso Acevedo MF, Peces-Barba Romero G. Evaluation of COPD longitudinally to identify predictive surrogate end-points (ECLIPSE). *Rev Patol. Respir* 2009;12 (1):48-49.
60. Hogg JC. Role of latent viral infections in chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:S71-5.
61. Prescott E, Bjerg AM, Andersen PK, Lange P, Vestbo J. Gender difference in smoking effects on lung function and risk of hospitalization for COPD: results from a Danish longitudinal population study. *Eur Respir J.* 1997;10:822-7.
62. Antó JM, Vermeire P, Vestbo J, Sunyer J. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2001;17:982-94.
63. Wood AM, Stockley RA. The genetics of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res.* 2006;7:130-44.
64. Sandford AJ, Weir TD, Paré PD. Genetic risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 1997;10:1380-91.
65. Espinosa de los Monteros MJ, Peña C, Soto Hurtado EJ, Jareño J, Miravittles M. Variabilidad de los síntomas respiratorios en la EPOC grave. *Arch Bronconeumol* 2012;48:3-7.
66. Agustí A, Calverley PM, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas D, et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) investigators. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 2010;11:122.
67. Lu M, Yao W, Zhong N, Zhou Y, Wang C, Chen P, et al. Asymptomatic patients of chronic obstructive pulmonary disease in China. *Chin Med J (Engl)* 2010;123:1494-9.

68. Woodruff PG, Barr RG, Bleecker E, Christenson SA, Couper D, Curtis JL, et al. Clinical Significance of Symptoms in Smokers with Preserved Pulmonary Function. *N Engl J Med*.374 (19):1811–21.
69. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest* 2002;121:1434-40.
70. Celli B, McNee W. Standars for the diagnosis and treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Resoir J* 2004;23:841-5.
71. Stockley R, O’Brien C, Pye A, Hill S. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of COPD. *Chest* 2000;117;1638-45.
72. Gupta N, Pinto LM, Morogan A, Bourbeau J. The COPDassessment test: a systematic review. *Eur Respir J*. 2014;44:873-84.
73. Tarrida AB, Pacheco I, Fernández R. Seguimiento del paciente con EPOC. Formación Médica Continuada en Atención Primaria. 2021, vol. 28, N. 8, p. 466-473.
74. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Spanish Guidelines for Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GesEPOC) 2017. Pharmacological Treatment of Stable Phase. *Arch Bronconeumol* 2017;53(6):324-335.doi:10.1016/j.arbres.2017.03.018.
75. García-Río F, Calle M, Burgos F, Casan P, Del Campo F, Galdiz JB, et al. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR). Spirometry. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR). *Arch Bronconeumol* 2013;49:388–401.
76. Hardie JA, Buist AS, Vollmer WM, Ellingsen I, Bakke PS, Mørkve O. Risk of over-diagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. *Eur Respir J* 2002;20:1117–22.
77. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med*.195 (5):557–582.
78. Puente Maestu L, García De Pedro J. Las pruebas funcionales respiratorias en las decisiones clínicas. *Arch Bronconeumol*. 2012; 48:161-9.

79. Tejero E, Prats E, Casitas R, Galera R, Pardo P, Gavilán A, et al. Classification of Airflow Limitation Based on z-Score Underestimates Mortality in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:298–305.
80. Klooster K, ten Hacken NHT, Hartman JE, Kerstjens HAM, van Rikxoort EM, Slebos D-J. Endobronchial Valves for Emphysema without Interlobar Collateral Ventilation. *N Engl J Med* 2015;373:2325–35.
81. Aberle D, Adams A, Berg C, Black W, Clapp J, Fagerstrom R, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening. *N Engl J Med* 2011;365:395–409.
82. Yohannes AM, Ershler WB. Anemia in COPD: a systematic review of the prevalence, quality of life, and mortality. *Respir Care* 2011;56:644–52.
83. Mannino DM, Tal-Singer R, Lomas DA, Vestbo J, Graham Barr R, Tetzlaff K, et al. Plasma Fibrinogen as a Biomarker for Mortality and Hospitalized Exacerbations in People with COPD. *Chronic Obstr Pulm Dis* 2015;2:23–34.
84. Leuzzi G, Galeone C, Taverna F, Suatoni P, Morelli D, Pastorino U. C-reactive protein level predicts mortality in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev.* 2017 Jan 31; 26 (143):160070.
85. Amalakanti S, Pentakota MR. Pulse Oximetry Overestimates Oxygen Saturation in COPD. *Respir Care* 2016;61:423–7.
86. Wise RA, Brown CD. Minimal clinically important differences in the six-minute walk test and the incremental shuttle walking test. *COPD* 2005;2:125–9.
87. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350:1005–12.
88. Miravittles M, Calle M, Molina J, Almagro P, Gomez JT, Trigueros JA, et al. Actualización 2021 de la Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Tratamiento farmacológico de la EPOC estable. *Arch Bronconeumol.* 2022; 58:69-81.
89. De Miguel Díez J, Gómez García T, Puente Maestu L. Comorbilidades de la EPOC. *Arch Bronconeumol.* 2010;46 (Supl 11):20-5.

90. Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation*. 2003;107:1514-9.
91. Lobbey P, Ridker PM. Inflammation and atherosclerosis: role of C-reactive protein in risk assessment. *Am J*. 2004;116 Suppl 6A:9S-16S.
92. Sethi S, Mahler DA, Marcus P, Owen CA, Yawn B, Rennard S. Inflammation in COPD: implications and management. *Am J Med*. 2012;125:1162-70.
93. Baker EH, Janaway CH, Philips BJ, Brennan AL, Baines DL, Wood DM, et al. Hyperglycaemia is associated with poor outcomes in patients admitted to hospital with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2006;61:284-9.
94. Miravittles M. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: when are bacterial important? *Eur Respir J*. 2002; 20:9S-19S.
95. Wasswa-Kintu S, Gan WK, Man SF, Pare PD, Sin DD. Relationship between reduced forced expiratory volume in one second and the risk of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2005;60:570-5.
96. Cavallès A, Brinchault-Rabin G, Dixmier A, Goupil F, Gut-Gobert C, Marchand-Adam S, et al. Comorbidities of COPD. *Eur Respir Rev*. 2013; 22: 454-75.
97. Galofré Álvaro N. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica y osteoporosis. *Semin Fund Esp Reumatol*. 2009; 10: 118-23.
98. Ryu YJ, Chun EM, Lee JH, Chang JH. Prevalence of depression and anxiety in outpatients with chronic airway lung disease. *Korean J Intern Med*. 2010; 25: 51-7.
99. Barba R, de Casasola GG, Marco J, Emilio Losa J, Plaza S, Canora J, et al. Anemia in chronic obstructive pulmonary disease: a readmission prognosis factor. *Curr Med Res Opin*. 2012; 28: 617-22.
100. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV₁. The Lung Health Study. *JAMA*. 1994;272(19):1497-505.
101. Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL, Mathysen C, Rafiq R, de Jongh RT, et al. Vitamin D to prevent exacerbations of COPD: systematic review and meta-analysis of

individual participant data from randomised controlled trials. *Thorax*. 2019;74(4):337-45.

102. Wilson AM, Browne P, Olive S, Clark A, Galey P, Dix E, et al. The effects of maintenance schedules following pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2015;5(3):e005921.

103. Garvey C, Bayles MP, Hamm LF, Hill K, Holland A, Limberg TM, et al. Pulmonary Rehabilitation Exercise Prescription in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Review of Selected Guidelines: An official statement from the american association of cardiovascular and pulmonary rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2016;36(2):75-83.

104. Machado A, Matos Silva P, Afreixo V, Caneiras C, Burtin C, Marques A. Design of pulmonary rehabilitation programmes during acute exacerbations of COPD: a systematic review and network meta-analysis. *Eur Respir Rev*.29(158):200039.

105. Hardinge M, Annandake J, Bourne S, Cooper B, Evans A, Freeman D, et al. British Thoracic Society Home Oxygen Guideline Development Group. British Thoracic Society Standards of Care Committee. British Thoracic Society guidelines for home oxygen use in adults. *Thorax* 2015;70 Suppl 1:i1-43.

106. Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, Boldova A, Celli BR. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(3):325-31.

107. Osadnik CR, Tee VS, Carson-Chahhoud KV, Picot J, Wedzicha JA, Smith BJ. Non-invasive ventilation for the management of acute hypercapnic respiratory failure due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;7:CD004104

108. Berguer RL, DeCamp MM, Criner GJ, Celli BR. Lung Volume reduction therapies for advanced emphysema: an update. *Chest*. 2010;138:407-17.

109. Herth FJ, Eberhardt R, Gompelmann D, Ficker JH, Wagner M, Ek L, et al. Radiological and clinical outcomes of using Chartis to plan endobronchial valve treatment. *Eur Respir J*. 2013;41(2):302-8.

110. Klooster K, Ten Hacken NH, Franz I, Kerstjens HA, van Rikxoort EM, Slebos DJ. Lung volume reduction coil treatment in chronic obstructive pulmonary disease patients with homogeneous emphysema: a prospective feasibility trial. *Respiration*. 2014;88(2):116-25.
111. Roman A, Ussetti P, Sole A, Zurbano F, Borro JM, Vaquero JM, et al. Guidelines for the selection of lung transplantation candidates. *Arch Bronconeumol*. 2011;47(6):303-9.
112. Ecenarro PS, Iguiniz MI, Tejada SP, Malanda NM, Imizcoz MA, Marlasca LA, et al. Management of COPD in End-of-Life Care by Spanish Pulmonologists. *COPD*. 2018;15(2):171-6.
113. Sestini P, Renzoni E, Robinson S, Poole P, Ram FS. Short-acting beta 2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002(4):CD001495.
114. Jones PW, Singh D, Bateman ED, Agustí A, Lamarca R, de Miquel G, et al. Efficacy and safety of twice-daily aclidinium bromide in COPD patients: the ATTAIN study. *Eur Respir J*. 2012;40(4):830-6.
115. Bafadhel M, Peterson S, De Blas MA, Calverley PM, Rennard SI, Richter K, et al. Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of three randomised trials. *Lancet Respir Med*. 2018;6(2):117-26.
116. Calverley P, Pauwels R, Vetsbo J, Jones P, Pride N, Gulsvik A, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:449-56.
117. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC, et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med*. 2018;378(18):1671-80.
118. Ram FS, Jones PW, Castro AA, De Brito JA, Atallah AN, Lacasse Y, et al. Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002(4):CD003902.

119. Ni W, Shao X, Cai X, Wei C, Cui J, Wang R, et al. Prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: a meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(3):e0121257.
120. Zheng JP, Wen FQ, Bai CX, Wan HY, Kang J, Chen P, et al. Twice daily N-acetylcysteine 600 mg for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (PANTHEON): a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2014;2(3):187-94.
121. Michiels B, Govaerts F, Remmen R, Vermeire E, Coenen S. A systematic review of the evidence on the effectiveness and risks of inactivated influenza vaccines in different target groups. *Vaccine*. 2011;29(49):9159-70.
122. Walters JA, Smith S, Poole P, Granger RH, Wood-Baker R. Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(11):CD001390.
123. Dransfield MT, Harnden S, Burton RL, Albert RK, Bailey WC, Casaburi R, et al. Long-term comparative immunogenicity of protein conjugate and free polysaccharide pneumococcal vaccines in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Infect Dis*. 2012;55(5):e35-44.
124. Perez de Llano L, Miravittles M, Golpe R, Alvarez-Gutierrez FJ, Cisneros C, Almonacid C, et al. A Proposed Approach to Chronic Airway Disease (CAD) Using Therapeutic Goals and Treatable Traits: A Look to the Future. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:2091-100.
125. Calle Rubio M, Morales Chacón B, Rodríguez Hermosa JL. Exacerbación de la EPOC. *Arch Bronconeumol* 2010;46 (Supl 7):21-25.
126. Rosell A, Monsó E, Soler N, Torres F, Angrill J, Riise G, et al. Microbiologic determinants of exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med*. 2005;165:891-7.
127. Van Dam van Isselt EF, Groenewegen-Sipkema KH, Spruit-van Eijk M, Chavannes NH, De Waal MW, Janssen DJA, et al. Pain in patients with COPD: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2014;4:e005898.

128. Sánchez Castillo S, Smith L, Díaz Suárez A, López Sánchez GF. Associations between physical activity and comorbidities in people with COPD residing in Spain: a cross-sectional analysis. *Int J Environ Res Public Health*.2020;17(2):594.
129. HajGhanbari B, Holsti L, Road JD, Reid WD. Pain in people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med*. 2012;106:998–1005.
130. Bartley EJ, Fillingim RB. Sex differences in pain: a brief review of clinical and experimental findings. *Br J Anaesth*. 2013;111:52–8.
131. Christensen VL, Holm AM, Kongerud J, Bentsen SB, Paul SM, Miaskowski CH, et al. Occurrence, characteristics, and predictors of pain in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pain Manag Nurs*. 2016;17:107–18.
132. Andenæs R, Momyr A, Brekke I. Reporting of pain by people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): comparative results from the HUNT3 population-based survey. *BMC Public Health*. 2018;18:181.
133. Unruh AM. Gender variations in clinical pain experience. *Pain*. 1996;65:123–67.
134. Viana MC, Lim CCW, Garcia Pereira F, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, Bruffaerts R, et al. Previous mental disorders and subsequent onset of chronic back or neck pain: findings from 19 countries. *J Pain*. 2018;19:99–110.
135. Elman I, Zubieta JK, Borsook D. The missing p in psychiatric training: why it is important to teach pain to psychiatrists. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68:12–20.
136. Borge CR, Wahl AK, Moum T. Pain and quality of life with chronic obstructive pulmonary disease. *Heart Lung*. 2011;40:e90–101.
137. Bentsen SB, Miaskowski C, Cooper BA, Christensen VL, Henriksen AH, Holm AM, et al. Distinct pain profiles in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:801–11.
138. Janssen DJ, Wouters EF, Parra YL, Stakenborg K, Franssen FM. Prevalence of thoracic pain in patients with chronic obstructive pulmonary disease and relationship with patient characteristics: a cross-sectional observational study. *BMC Pulm Med*. 2016;16:47.

139. Lee AL, Goldstein RS, Brooks D. Chronic pain in people with chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, clinical and psychological implications. *Chronic Obstr Pulm Dis.* 2017;4:194–203.
140. Van Dam van Isselt EF, Groenewegen-Sipkema KH, van Eijk M, Chavannes NH, Achterberg WP. Pain in patients with chronic obstructive pulmonary disease indicated for post-acute pulmonary rehabilitation. *Chron Respir Dis.* 2019;16:1479972318809456.
141. Minen MT, Weissman J, Tietjen GE. The relationship between migraine or severe headache and chronic health conditions: a cross-sectional study from the national health interview survey 2013–2015. *Pain Med.* 2019;20:2263–71.
142. Scher AI, Bigal ME, Lipton RB. Comorbidity of migraine. *Curr Opin Neurol.* 2005;18:305–10.
143. Scher AI, Stewart WF, Lipton RB. The comorbidity of headache with other pain syndromes. *Headache.* 2006;46:1416–23.
144. Roberts MH, Mapel DW, Thomson HN. The impact of chronic pain on direct medical utilization and costs in chronic obstructive pulmonary disease. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2015;7:173–84.
145. Roberts MH, Mapel DW, Hartry A, Von Worley A, Thomson H. Chronic pain and pain medication use in chronic obstructive pulmonary disease. A cross-sectional study. *Ann Am Thorac Soc.* 2013;10:290–98.
146. Ferguson GT, Calverley PMA, Anderson JA, Jenkins CR, Jones PW, Willits LR, et al. Prevalence and progression of osteoporosis in patients with COPD: results from the towards a revolution in COPD health study. *Chest.* 2009;136:1456–65.
147. O'Donnell DE, Hernandez P, Kaplan A, Aaron S, Bourbeau J, Marciniuk D, et al. Canadian thoracic society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease - 2008 update - highlights for primary care. *Can Respir J.* 2008;15:1A–8A.
148. Wagner PD. Skeletal muscles in chronic obstructive pulmonary disease: deconditioning, or myopathy? *Respirology.* 2006;11:681–86.
149. Steultjens MP, Dekker J, van Baar ME, Oostendorp RA, Bijlsma JW. Muscle strength, pain and disability in patients with osteoarthritis. *Clin Rehabil.* 2001;15:331–41.

150. López F, Pineda M, Custardoy J. Ansiedad y depresión en la EPOC. *Rev. Clin. Esp.* 2007, 2, 53–7.
151. Montserrat-Capdevila J, Godoy P, Marsal JR, Barbé F. Predictive model of hospital admission for COPD exacerbation. *Respir. Care* 2015, 60, 1288–94.
152. Anda RF, Williamson DF, Escobedo LG, Mast E, Giovino G, Remington PL. Depression and the dynamics of smoking. A national perspective. *JAMA* 1990, 264, 1541–45.
153. Rasul F, Stansfeld S, Hart CL, Gillis C, Smith GD. Common mental disorder and physical illness in the Renfrew and Paisley (MIDSPAN) study. *J. Psychosom. Res.* 2002, 53, 1163–70.
154. Van Ede L, Yzermans CJ, Brouwer HJ. Prevalence of depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review. *Thorax* 1999;54:688-92.
155. Parker G, Hadzi-Pavlovic D. Is the female preponderance in major depression secondary to a gender difference in specific anxiety disorders? *Psychol. Med.* 2004;34:461–70.
156. Laurin C, Lavoie KL, Bacon S, Dupuis G, Lacoste G, Cartier A, Labrecque M. Sex differences in the prevalence of psychiatric disorders and psychological distress in patients with COPD. *Chest* 2007;132:148–55.
157. Hand C, Law M, McColl MA, Hanna S, Elliott S. An examination of social support influences on participation for older adults with chronic health conditions. *Disabil. Rehabil.* 2014;36:1439–44.
158. Nakken N, Janssen DJ, Bootsma GP, Gronenschild MH, Delbressine JM, Muris JW, et al. Patient versus proxy-reported problematic activities of daily life in patients with COPD. *Respirology* 2016;22:307–14.
159. Binder M, Mörgeli H, Meier C, Witzemann L, Drabe N, Jenewein J. Helpful and stressful factors in coping with COPD in patients and their partners. A qualitative study. *Praxis* 2014;103:75–83.
160. Coultas DB, Mapel D, Gagnon R, Lydick E. The Health Impact of Undiagnosed Airflow Obstruction in a National Sample of United States Adults. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001;164:372–77.

161. Peruzza S, Sergi G, Vianello A, Pisent C, Tiozzo F, Manzan A et al. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in elderly subjects: Impact on functional status and quality of life. *Respir. Med.* 2003;97:612–17.
162. Franssen FME, Smid DE, Deeg RJH, Huisman M, Poppelaars J, Wouters EFM, et al. The physical, mental, and social impact of COPD in a population-based sample: Results from the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2018;28:30.
163. Kaczmarek P, Sladek K, Stepień E, Skucha W, Rzeszutko M, Gorkiewicz-Kot I, et al. Fibrin clot properties are altered in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Beneficial effects of simvastatin treatment. *Thromb. Haemost.* 2009;102:1176–82.
164. Doehner W, Haeusler KG, Endres M, Anker SD, MacNee W, Lainscak M. Neurological and endocrinological disorders: Orphans in chronic pulmonary disease. *Respir. Med.* 2011;105:(Suppl. 1)S12–S19.
165. Hozawa A, Billings JL, Shahar E, Ohira T, Rosamond WD, Folsom AR. Lung function and ischemic stroke incidence: The Atherosclerosis Risk in Communities study. *Chest* 2006;130:1642–49.
166. Finkelstein J, Cha E, Scharf SM. Chronic obstructive pulmonary disease as an independent risk factor for cardiovascular morbidity. *Int. J. Chronic Obstr. Pulm. Dis.* 2009;4:337–49.
167. Hughes JR, Hatsukami DK, Mitchell J, Dahlgren L. Prevalence of smoking among psychiatric outpatients. *Am. J. Psychiatry* 1986;143:993–97.
168. De Miguel Díez J, Jimenez García, R, Hernandez Barrera V, Rodriguez Rodriguez P, Puente Maestu L, Carrasco Garrido P. Mental health among adults with asthma and chronic bronchitis. A population-based study in Spain. *Respir. Med.* 2012;106:924–32.
169. Pumar MI, Gray CR, Walsh JR, Yang IA, Rolls TA, Ward DL. Anxiety and depression—Important psychological comorbidities of COPD. *J. Thorac. Dis.* 2014;6:1615–31.

170. Garcia-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Antó JM. Regular physical activity modifies smoking-related lung function decline and reduces risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007;175:458–63.
171. Marín Royo M, Pellicer Císcar C, González Villaescusa C, Bueso Fabra MJ, Aguar Benito C, Andreu Rodríguez AL, et al. En representación del grupo EPOC de la Sociedad Valenciana de Neumología (SVN). Actividad física y su relación con el estado de salud en pacientes EPOC estables [Physical activity and its relationship with the state of health of stable COPD patients]. *Arch. Bronconeumol.* 2011;47:335–42.
172. Stein MB, Cox BJ, Afifi TO, Belik SL, Sareen J. Does co-morbid depressive illness magnify the impact of chronic physical illness? A population-based perspective. *Psychol. Med.* 2006;36:587–96.
173. Ng TP, Niti M, Tan WC, Cao Z, Ong KC, Eng P. Depressive symptoms and chronic obstructive pulmonary disease: Effect on mortality, hospital readmission, symptom burden, functional status and quality of life. *Arch. Intern. Med.* 2007;167:60–7.
174. Laurin C, Moullec G, Bacon SL, Lavoie KL. Impact of Anxiety and Depression on Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation Risk. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012;185:918–23.
175. Xu W, Collet JP, Shapiro S, Lin Y, Yang T, Platt RW, et al. Independent Effect of Depression and Anxiety on Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations and Hospitalizations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008;178:913–20.
176. Hochlehnert A, Niehoff D, Wild B, Jünger J, Herzog W, Löwe B. Psychiatric comorbidity in cardiovascular inpatients: Costs, net gain, and length of hospitalization. *J. Psychosom. Res.* 2011;70:135–13.
177. Hutter N, Schnurr A, Baumeister H. Healthcare costs in patients with diabetes mellitus and comorbid mental disorders. A systematic review. *Diabetologia* 2010;53:2470–79.
178. Gilmer TP, O'Connor PJ, Rush WA, Crain AL, Whitebird RR, Hanson AM, et al. Predictors of Health Care Costs in Adults with Diabetes. *Diabetes Care* 2004;28:59–64.

179. Simon GE, Katon WJ, Lin EHB, Rutter C, Manning WG, Von Korff M, et al. Cost-effectiveness of Systematic Depression Treatment Among People with Diabetes Mellitus. *Arch. Gen. Psychiatry* 2007;64:65–72.
180. Ciechanowski PS, Katon WJ, Russo JE. Depression and diabetes: Impact of depressive symptoms on adherence, function, and costs. *Arch. Intern. Med.* 2000;160:3278–85.
181. Naylor C, Parsonaje M, McDaid D, Knapp M, Fossey M, Galea A. Long-Term Conditions and Mental Health. The Cost of Co-Morbidities; The Kings Fund: London, UK, 2012.
182. Garrastazua R, García-Rivero JL, Ruiz M, Helguera JM, Arenal S, Bonnardeuxf C, et al. Prevalencia de vacunación antigripal en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica e impacto en el riesgo de agudizaciones graves. *Arch Bronconeumol.* 2016; 52:88-95.
183. Cimen P, Unlu M, Kirakli C, Katgi N, Ucsular FD, Ayranci A, et al. Should patients with COPD be vaccinated? *Respir Care.* 2015; 60:239-43.
184. Eagan TM, Hardie JA, Jul-Larsen A, Grydeland TB, Bakke PS, Cox RJ. Self-reported influenza vaccination and protective serum antibody titers in a cohort of COPD patients. *Respiratory Medicine* 2016; 115:53-9.
185. Plans Rubió P. Prevention and control of influenza in persons with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2007; 2:41–53.
186. Harper SA, Fukuda K, Uyeki TM, Cox NJ, Bridges CB. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2005; 54(RR-8):1–40.
187. Kroneman M, Paget WJ, Van Essen GA. Influenza vaccination in Europe: an inventory of strategies to reach target populations and optimise vaccination uptake. *Euro Surveill.* 2003; 8:130-8.
188. López de Andrés A, Carrasco Garrido P, Hernández Barrera V, de Miguel AG, Jiménez García R. Coverages and factors associated with influenza vaccination among subjects with chronic respiratory diseases in Spain. *Eur J Public Health* 2008; 18:173-7.

189. Ruiz Azcona L, Román-Rodríguez M, Llord Bove M, Van Boven J FM, Santibáñez Marguello M. Prevalence of seasonal influenza vaccination in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients in the Balearic Islands (Spain) and its effect on COPD exacerbations: a population-based retrospective cohort study. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2020; 17: 4027.
190. Santos Sancho JM, Jiménez Trujillo I, Hernández Barrera V, López de Andrés A, Carrasco Garrido P, Ortega Molina P et al. Influenza vaccination coverage and uptake predictors among Spanish adults suffering COPD. *Hum Vaccin Immunother.* 2012; 8:938-45.
191. Jiménez R, Larrauri A, Carrasco P, Esteba. J, Gómez López LI, Gil A. Influenza coverages in Spain and vaccination-related factors in the subgroup aged 50-64 years. *Vaccine.* 2003; 21:3550-5.
192. Jiménez García R, Mayo Montero E, Hernández Barrera V, Sierra Moros MJ, Pachón del Amo I, Carrasco Garrido P, et al. Evolution of anti-influenza vaccination coverage in Spain from 1993 to 2001. *Vaccine* 2005; 23:2844-50.
193. Vozoris NT, Lougheed MD. Influenza vaccination among Canadians with chronic respiratory disease. *Respir Med* 2009; 103:50-8.
194. Ford ES, Williams SG, Mannino DM, Redd SC. Influenza vaccination coverage among adults with asthma: findings from the 2000 Behavioral Risk Factor Surveillance System. *Am J Med* 2004; 116:555-8.
195. Kamal KM, Madhavan SS, Amonkar MM. Determinants of adult influenza and pneumonia immunization rates. *J AM Pharm Assoc (Wash DC).* 2003; 43403-11.
196. Saeed GJ, Valero-Elizondo J, Mszar R, Grandhi GR, Cainzos-Achirica M, Omer SB et al. Prevalence and disparities in influenza vaccination among patients with COPD in the United States. *Chest* 2021; 159:1411-4.
197. Ministerio de Sanidad. National Health Survey 2021, [Encuesta Nacional de Salud 2021]. Available from:
https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/docs/Recomendaciones_vacunacion_gripe.pdf. Accessed 5 October 2021.

198. Ariñez Fernández MC, Hernández Barrera V, García Carballo MM, Gil de Miguel A, Carrasco Garrido P, Jiménez García R. Cumplimiento de vacunación frente a la gripe y el neumococo en pacientes con enfermedad obstructiva crónica atendidos en atención primaria en Galicia. *Vacunas*. 2006; 2:57-63. ISSN 1576-9887.
199. Honkanen PO, Keistinen T, Kivela SL. The impact of vaccination strategy and methods of information on influenza and pneumococcal vaccination coverage in the elderly population. *Vaccine*.1997; 15:317-20.
200. Blanck PR, Schwenkglens M, Szucs TD. Influenza vaccination coverage rates in five European countries during season 2006/07 and trends over six consecutive seasons. *BMC Public Health* 2008, 8:272.
201. Ompad DC, Galea S, Vlahov D. Distribution of influenza vaccine to high -risk groups. *Epidemiol Rev* 2006; 28:54-70.
202. Muller D, Nguyen -Van-Tam JS, Szucs TD. Influenza vaccination coverage rates in the UK: a comparison of two monitoring methods during the 2002-2003 and 2003-2004 seasons. *Public Health* 2006;120:1074-80.

7. ANEXOS

ENCUESTA NACIONAL DE SALUD DE ESPAÑA 2012

https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuestaNac2011/Cuestionario_Adultos.pdf

ENCUESTA NACIONAL DE SALUD DE ESPAÑA 2017

https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuestaNac2017/ENSE17_ADULTO_.pdf

ENCUESTA EUROPEA DE SALUD PARA ESPAÑA 2014

https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/EncuestaEuropea/Cuest_AD_EE2014_.pdf

ENCUESTA EUROPEA DE SALUD PARA ESPAÑA 2020

https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/EncuestaEuropea/EncuestaEuropea2020/EESE2020_Adultos.pdf