

# Estudio EPOC: Clasificación fenotípica y comorbilidades de una población hospitalaria

O. MASCARÓ CAVALLER<sup>1</sup>, J. SERRA BATLLES<sup>2</sup>, P. ROURA POCH<sup>3</sup>, G. LUCCHETTI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Interna. <sup>2</sup>Servicio de Neumología. <sup>3</sup>Servicio de Epidemiología. Hospital Universitario de Vic (Barcelona)

omascaro@chv.cat

## RESUMEN

La EPOC representa una de las patologías crónicas más prevalentes, que comporta un elevado impacto en los pacientes por su discapacidad y representa la tercera causa de mortalidad a nivel mundial.

Este trabajo tiene por objeto profundizar en el estudio de estos pacientes desde el ámbito hospitalario.

Presentamos uno de los primeros estudios poblacionales de pacientes con EPOC, centrado en el concepto de los nuevos fenotipos descrito por las guías españolas (GesEPOC 2014). El objetivo principal es valorar el fenotipo y la gravedad de estos pacientes que ingresan en nuestro Hospital Comarcal, así como su comorbilidad y su adecuación terapéutica en la práctica clínica.

De este estudio se desprende que el fenotipo más prevalente de nuestra población hospitalaria es el no agudizador, seguido de los fenotipos agudizadores. Respecto a la gravedad son los fenotipos agudizadores los que tienden a presentar mayor gravedad, en especial el agudizador enfisematoso.

Todos los fenotipos presentan repercusión en la calidad de vida y disnea significativa excepto el no agudizador.

Se constata una elevada carga de comorbilidad, especialmente en el fenotipo agudizador bronquítico crónico y el no agudizador, con una elevada prevalencia de pluripatología, así como en la mayoría, una buena adecuación terapéutica.

Palabras Clave: EPOC, Fenotipos, Comorbilidades

## Introducción

El reconocimiento de la heterogeneidad clínica de la Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un concepto relativamente nuevo, aún poco estudiado y que ha suscitado un auge importante en la investigación de una enfermedad tan prevalente como ésta. La nueva orientación sugiere un abordaje terapéutico específico dirigido a los llamados grupos clínicos de la Enfermedad, y en este sentido se han posicionado las últimas recomendaciones publicadas, entre ellas la GOLD 2017<sup>1</sup>.

La "Guía Española de la EPOC" (GesEPOC)<sup>2,3</sup> es una iniciativa de la SEPAR que, conjuntamente con otras Sociedades Científicas implicadas en la atención de pacientes con EPOC, elaboraron una Guía de Práctica Clínica, presentada en Julio de 2012, en la que se describe la clasificación de la gravedad y el tratamiento farmacológico específico para cada fenotipo de la EPOC estable en función de la gravedad.

La GesEPOC identifica cuatro fenotipos clínicos: no agudizador, mixto EPOC-asma (ACO), agudizador con enfi-

sema (E) y agudizador con bronquitis crónica (BC). La gravedad se establece mediante los índices multidimensionales BODE /BODEx<sup>4,5,6</sup>. Dichos índices combinan diversos parámetros que en su conjunto reflejan la gravedad de los pacientes a partir del índice de masa corporal (IMC)<sup>5</sup>, la obstrucción al flujo aéreo (FEV<sub>1</sub>), la disnea (mMRC), el nivel de tolerancia a la actividad física valorado mediante el Test de la marcha de los 6 minutos (en el caso del índice BODE) o la historia de exacerbaciones (en el caso de no ser posible realizar el Test de la marcha, utilizándose en este caso el índice BODEx).

GesEPOC supone una nueva aproximación al paciente con EPOC más individualizada según las características clínicas, pero al ser su aplicación relativamente reciente está todavía poco contrastada con la realidad clínica. A pesar de ello ya hay revisiones publicadas en 2014<sup>7</sup> y en Junio de 2017<sup>8</sup>. Hasta el momento disponemos de poca literatura referente a estudios poblacionales que reflejen como se distribuye esta clasificación fenotípica en los pacientes EPOC, así como de su gravedad según la nueva herramienta que es la guía GesEPOC.

Es universalmente conocido que la comorbilidad de los pacientes con EPOC es muy importante y decisoria para valorar la progresión de la enfermedad, así como el pronóstico y la supervivencia de estos pacientes afectados de una enfermedad crónica y progresiva<sup>9,10</sup>. Tampoco queda claro cómo pueden influir en un futuro estas comorbilidades a las nuevas clasificaciones.

En este sentido, desde hace años un grupo de expertos ha participado en la elaboración de grandes estudios epidemiológicos como son IBERPOC (1997)<sup>11</sup> y EPI-SCAN (2007)<sup>12</sup>. En ambos estudios multicéntricos a nivel estatal ha participado el Servicio de Neumología del Hospital Universitario de Vic (HUV) que atiende ciudades de la Comarca de Osona (Barcelona) desde (HUV). En el estudio IBERPOC dicha comarca se vio representada por la ciudad de Manlleu y en el EPI-SCAN por la ciudad de Vic. Del análisis de dichos estudios se objetivó un aumento de la prevalencia de la EPOC en el transcurso de 10 años, pasando del 9,1% al 10,2%. Actualmente está en marcha un nuevo estudio epidemiológico (EPI-SCAN II) que pretende valorar la evolución de esta patología a lo largo de estos años.

Es por todo ello que, en la misma línea de investigación, consideramos fundamental la realización de un gran es-

tudio poblacional que valore a estos pacientes con EPOC que en algún momento contactan con el HUV, así como sus comorbilidades, según la nueva clasificación fenotípica en una población como Osona, de 155.641 habitantes. Esto nos ayudaría a entender mejor el concepto de la cronicidad de nuestros pacientes con una enfermedad tan grave, de tan alta prevalencia (más del 10% de la población), con un alto nivel de comorbilidades y complejidad, y a la que destinamos una gran cantidad de recursos socio-sanitarios y económicos<sup>13,14,15</sup>.

## Objetivos

El objetivo principal del presente estudio es clasificar fenotípicamente a los pacientes EPOC ingresados por exacerbación de su patología respiratoria en el HUV en un periodo de tiempo concreto según la Guía GesEPOC (actualización 2014)<sup>7</sup>.

Como objetivos secundarios pretendemos analizar la gravedad de la neumopatía que presentan y clasificar a dichos pacientes en función del fenotipo/gravedad, estudiar su comorbilidad asociada y la relación entre fenotipo/comorbilidad, valorar la calidad de vida según el COPD Assessment Test (CAT) y el grado disnea de acuerdo con la escala de disnea modificada del *Medical Research Council* (mMRC) de estos pacientes según el fenotipo que presenten. También nos planteamos como objetivo analizar la adecuación terapéutica de los mismos según las guías mencionadas.

## Material y métodos

Para llevar a cabo este proyecto se realizó un estudio transversal prospectivo no intervencionista de pacientes EPOC que ingresaron por descompensación de su neumopatía en el Servicio de Medicina Interna (MI), la Unidad Geriátrica de Agudos (UGA) o la Unidad de Observación (UOB) de nuestro centro (HUV) en el periodo comprendido entre 12/2009 y 03/2017 y que presentaran codificación al alta de EPOC (CIE 9: 491.21). Se revisaron las Historias Clínicas de esta serie de pacientes y se contactó con un número estadísticamente significativo entre 12/2013 y 03/2017, procediéndose a realizar una entrevista para recogida de datos y realizar una espirometría

si no constaba en la Historia Clínica o había transcurrido más de un año desde la última. El reclutamiento de dichos pacientes en el estudio se realizó mediante tres vías: por contacto telefónico dándoles cita en consultas externas (CCEE) del HUV, desde CCEE de Neumología y Hospital de Día Médico (HDM) y los pacientes ingresados en planta de MI, UGA y UOB.

Los criterios de inclusión fueron: la confirmación de la EPOC mediante diagnóstico espirométrico, confirmación de ingreso hospitalario previo en el periodo indicado y el consentimiento informado firmado para participar en el estudio.

Se excluyeron los pacientes que por su situación basal no pudieran realizar una espirometría, los que presentaran patología respiratoria concomitante grave (cáncer de pulmón, fibrosis pulmonar...), los pacientes con deterioro cognitivo, situación basal o barrera idiomática que hicieran imposible cumplimentar los cuestionarios y los que rehusaron participar.

En la entrevista con cada paciente se procedió a completar la información extraída de la Historia Clínica para obtener datos epidemiológicos, historia de tabaquismo (dosis acumulada (DA)), verificar el tratamiento actual, factores asociados a gravedad ( $FEV_1$ , Oxígeno Crónico Domiciliario (OCD), colonización por *P. aeruginosa*, IMC, exacerbaciones, ingresos EPOC/año...) con la intención de calcular BODE/BODEx/CODEx<sup>16, 17, 18</sup> y estudiar las comorbilidades asociadas. Inicialmente, el estudio de las

patologías asociadas se hizo mediante el Índice de Charlson (ICH)<sup>19</sup> y Índice de Charlson modificado por edad (IChm), objetivando con mucha frecuencia durante el trabajo de campo de recogida de datos que había otras patologías no contempladas por dichos índices. Es por ello que también se tuvieron en cuenta las más prevalentes, como la hipertensión arterial (HTA) y las arritmias cardíacas. Así mismo, en cada paciente se valoró la calidad de vida mediante el cuestionario de calidad de vida CAT<sup>20, 21</sup> y el grado de disnea según la escala de disnea modificada mMRC<sup>22, 23</sup>.

En el análisis estadístico se determinó el tamaño muestral de 210 pacientes para identificar la prevalencia del fenotipo menos frecuente. Para ello se utilizó el programa de libre distribución Granmo del instituto de investigación del Hospital del Mar (Barcelona). El análisis estadístico de las variables cualitativas y cualitativas y los instrumentos que se han empleado para su contraste fueron acordes a la naturaleza y distribución de las variables contrastadas. El nivel de significación para la aceptación de los contrastes se fijó en el 5% ( $p < 0,05$ ).

## Resultados

Se recogieron 210 casos:

mediante contacto telefónico y cita en CCEE 26,68% (56 pacientes), CCEE de Neumología 17,14% (36 pacien-

Figura 1.

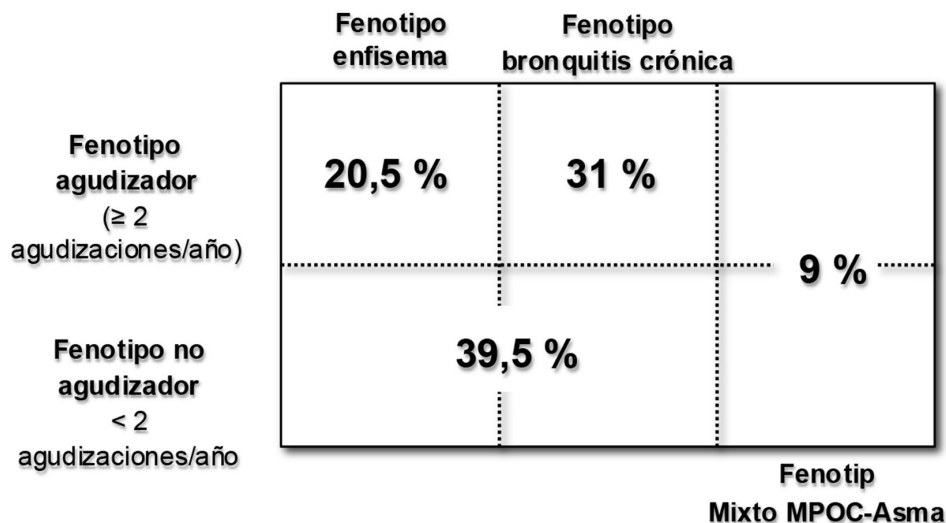
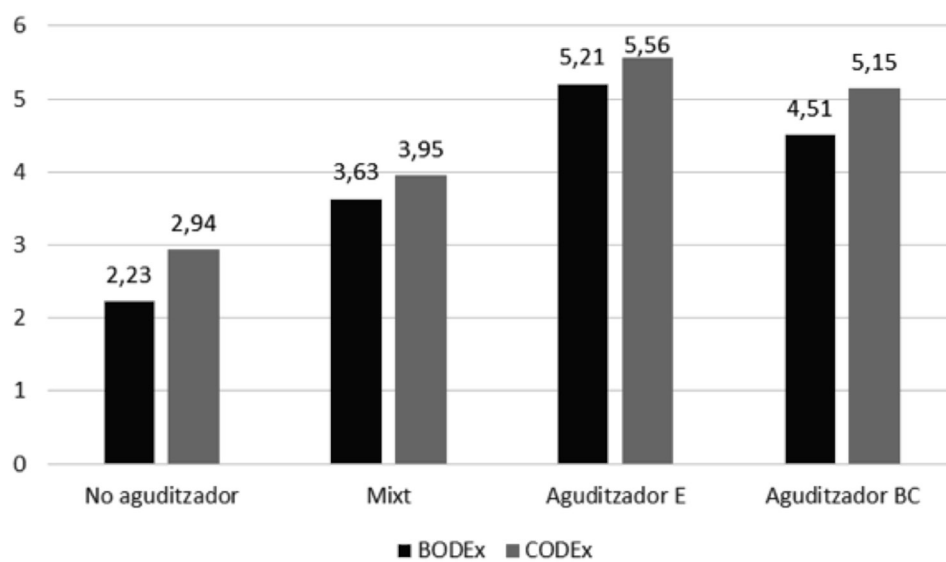


Figura 2.



tes), HDM 3,81% (8 pacientes) y hospitalizados 52,38% (110 pacientes). Respecto al Servicio de procedencia de estos pacientes hospitalizados, hasta un 69,09% (76 pacientes) procedía de MI, un 20,91% (23 pacientes) de UGA y el restante 10% (11 pacientes) de UOB.

La edad media de los pacientes fue de 72,72 años (43-96), sin diferencias de edad entre sexos (hombre: 72,85 y mujer: 71,89 años). La distribución por sexo fue de 87,1% hombres frente a 12,9% mujeres, con una media de FEV1 de 49,01% (hombres 49,01% y mujeres 48,55%). Los ingresos por EPOC/año fueron de 1,42, con una estancia media hospitalaria de 6,82 días.

Referente al hábito tabáquico eran fumadores activos el 13,3%, exfumadores 75,2% y no fumadores (fumador pasivo, ocupacional, ambiental) 11,4%. La distribución por sexo de los no fumadores fue la siguiente; 13 varones del total de 183, lo que representaba un 7,10% y 11 mujeres del total de 27 que correspondía a un 40,74%. La DA de los pacientes fumadores y exfumadores fue de 45,9 paquete-año.

Constaba que fueran portadores de OCD hasta un 21,4% y colonizados por *P. aeruginosa* un 16,7%. La comorbilidad medida mediante el ICh fue de 2,4 (hombres 2,42 y mujeres 2,22), y el IChm de 5,18 (hombres 5,23 y mujeres 4,82).

La distribución de IMC en los distintos fenotipos fue la siguiente: No agudizador 28,21; Mixto (ACO) 28,44; Agudizador E 25,33; Agudizador BC 27. Siendo la dis-

tribución de  $IMC \leq 21$ : No agudizador 6,02%; Mixto (ACO) 10,53%; Agudizador E 16,28%; Agudizador BC 7,69%.

Los resultados que obtuvimos para el objetivo principal se representan en la Figura 1, y la clasificación fenotípica: No agudizador 39,5%, Mixto (ACO) 9%, Agudizador E 20,5%, Agudizador BC 31%.

Como resultados de los objetivos secundarios (ver Figura 2), la distribución de la gravedad de estos pacientes según su fenotipo, valorada mediante los índices multidimensionales BODEx/CODEx, fue la siguiente: No agudizador 2,23/2,94; Mixto (ACO) 3,63/3,95; Agudizador E 5,21/5,56 y Agudizador BC 4,51/5,15.

La relación entre fenotipo/gravedad se refleja de forma detallada en la Tabla I, destacando que los fenotipos No agudizador y Mixto (ACO) tienden a presentar menor gravedad (Gravedad I-II: No agudizador 91,6%, Mixto (ACO) 68,4%), mientras que el fenotipo Agudizador E tiende a presentar mayor gravedad (Gravedad III-IV: 69,7%). El fenotipo Agudizador BC presenta una distribución más homogénea con predominio de gravedad II 40% frente a gravedad III-IV 52,4%.

La relación entre fenotipo/comorbilidad (valorada mediante ICh i IChm) fue la siguiente: No agudizador 2,52/5,35; Mixto (ACO) 1,79/4,32; Agudizador E 1,79/4,56; Agudizador BC 2,82/5,62 (Figura 3). Las patologías más prevalentes, tal y como se representan en la Figura 4, fueron: Insuficiencia cardiaca (IC) (19,5%),

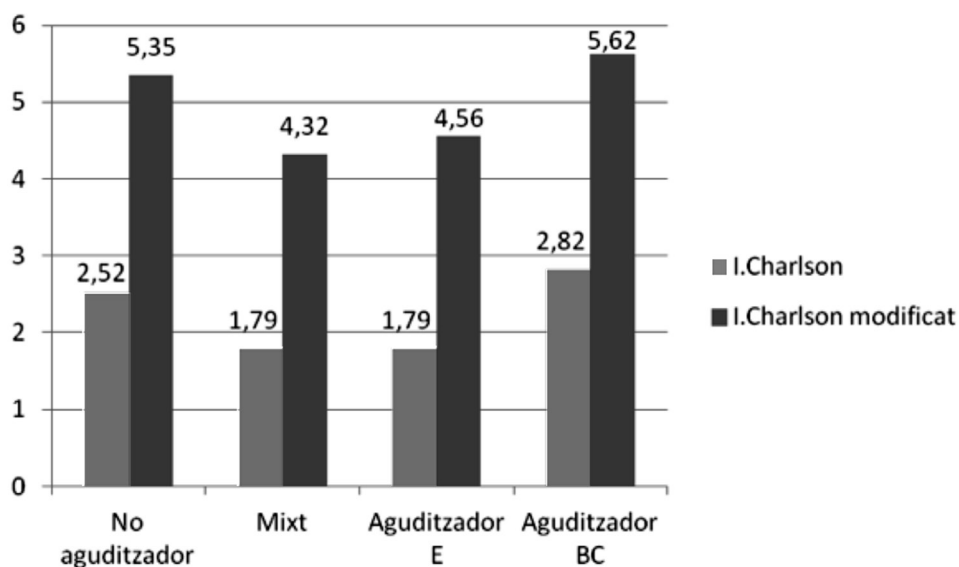


Figura 3.

DM sin afectación de órgano diana (DM) (18,6%), tumor sin metástasis (Tm no Mx) (12,4%), infarto agudo de miocardio (IAM) (11,9%), enfermedad vascular periférica (EVP) (7,1%), ulcus gastroduodenal (Ulcus GD) (7,1%), enfermedad cerebrovascular (ECV) (6,7%), hepatopatía leve (5,7%) e insuficiencia renal crónica moderada/grave (IRC) (4,8%). Un 27,2% presentaba dos o más comorbilidades (según ICh) y hasta un 55,7% si se tenían en cuenta otras patologías no reflejadas en el ICh (HTA 56,2%, arritmias 25,2%); siendo la HTA la comorbilidad común más frecuente en todos los fenotipos<sup>24, 25</sup>. Un 35,7% sin comorbilidad asociada según ICh, que se reduce hasta un 17,6% si se tienen en cuenta además de las patologías reflejadas por el ICh otras patologías frecuentes como la HTA y las arritmias.

La repercusión sobre la calidad de vida (CAT) y la disnea (mMRC) revelaron los siguientes datos; No agudizador 10,07/1,44; Mixto (ACO) 13,20/1,93; Agudizador E 14,19/2,51; Agudizador BC 14,15/2,23 (Tabla II).

La adecuación terapéutica global fue del 63,3% y la distribución según el fenotipo fue la siguiente; No agudizador 29,6%, Mixto (ACO) 93,3%, Agudizador E 86,5%, Agudizador BC 84%.

## Discusión

Presentamos uno de los primeros estudios poblacionales de pacientes con EPOC en una población hospitalaria, de-

mostrando que se trata de pacientes con edad media elevada de predominio masculino y ex fumadores, tal como era de esperar.

Dicha serie de pacientes presenta claros criterios de gravedad, tanto por el FEV1 medio (<50%), como por el elevado porcentaje de pacientes portadores de OCD y colonizados por *P. aeruginosa*. Es un perfil de paciente reingresador (> 1 ingreso/año) y con una carga de comorbilidad asociada nada despreciable.

La distribución de IMC es homogénea para los diferentes fenotipos, excepto para el agudizador E; que es claramente menor, con significación estadística. A este fenotipo le corresponde el mayor porcentaje de pacientes con IMC ≤ 21, como era también previsible.

En contra de lo que cabría esperar, el fenotipo más frecuente de esta población hospitalaria es el No agudizador (casi un 40%). La observación se puede explicar por el hecho de que a pesar de que estos pacientes son los que presentan menor gravedad por lo que a la neumopatía se refiere, son los que acarrear mayor carga de comorbilidad. Esto probablemente condiciona que exacerbaciones más leves, descompensen otras patologías asociadas y requieran en su conjunto de ingreso hospitalario para su manejo integral.

Los pacientes con mayor gravedad (medida mediante BODEx/CODEx) se corresponden con fenotipos agudizadores (especialmente el enfisematoso), con diferencias estadísticamente significativas. Así también queda reflejado

Tabla I.

		FENOTIPO			
		No agudizador	Mixto EPOC – Asma	Agudizador E	Agudizador BC
GRAVEDAD	I	55,4% (46)	36,8% (7)	4,7% (2)	7,7% (5)
	II	36,1% (30)	31,6% (6)	25,6% (11)	40% (26)
	III	7,2% (6)	15,8% (3)	20,9% (9)	26,2% (17)
	IV	1,2% (1)	15,8% (3)	48,8% (21)	26,2% (17)

Tabla II.

	CAT	mMRC
No agudizador	10,07	1,44
Mixto EPOC - Asma	13,20	1,93
Agudizador E	14,19	2,51
Agudizador BC	14,15	2,23

en la relación fenotipo/gravedad; pues los fenotipos No agudizador y mixto (ACO) tienden a presentar gravedades I-II, mientras que los fenotipos agudizadores tienden a presentar mayor gravedad y de nuevo en especial el enfisematoso (que tiende a presentar gravedad III-IV), mientras que el Agudizador BC se concentra hasta un 40% en la gravedad II.

Referente a las patologías asociadas el fenotipo que presenta mayor comorbilidad es el Agudizador BC, seguido de cerca como se ha comentado anteriormente por el No agudizador. Entre las patologías asociadas más frecuentes cabe destacar la HTA y las arritmias, siendo estas patologías las más prevalentes en los diferentes fenotipos;

especialmente prevalente es la HTA (56,2%). Dichas patologías no quedan reflejadas por el índice de comorbilidad más usado y universal, como es el ICh. Entre las comorbilidades más frecuentes recogidas por dicho índice se sitúan la IC, DM sin afectación de órgano diana, tumor sin metástasis, IAM, EVP, Ulcus GD, ECV, hepatopatía leve y IRC; sin objetivar cambios significativos referentes a la distribución de dichas patologías en los diferentes fenotipos<sup>26,27</sup>.

Se constata una buena adecuación terapéutica según las guías actuales, salvo en el fenotipo No agudizador debido al abuso de corticoides inhalados según los criterios actuales, en forma de combinación LABA + CI, aunque



según la nuevas normativas GOLD 2016 y la guía GesE-POC 2017 a estos pacientes que presentaron una sola exacerbación en el año anterior, se les puede considerar dentro del fenotipo exacerbador por lo que estaría indicado el tratamiento con la combinación de BD+CI.

Este hecho lleva a pensar que, a pesar de que el ICh sea el más utilizado y validado para valorar la comorbilidad de los pacientes en estudios y ensayos clínicos, no sea el idóneo para valorar la complejidad y comorbilidad de pacientes EPOC. No obstante, actualmente no se dispone de otros índices que contemplen con más detalle y profundicen en las patologías más prevalentes de los pacientes EPOC. De hecho el índice de Charlson<sup>28</sup> se describió en 1986 como un método para medir de forma prospectiva el impacto de la comorbilidad sobre la mortalidad, resultando muy útil para valorar el riesgo de mortalidad en pacientes hospitalizados, afectados de patologías crónicas. Pero este índice no recoge otras comorbilidades que, sin condicionar de forma directa la mortalidad en estos pacientes, son muy prevalentes, como son la HTA, DLP, arritmias, osteoporosis... Así pues, en este sentido el ICh infravalora la comorbilidad de estos pacientes.

El fenotipo Agudizador E presenta la mayor repercusión sobre calidad de vida (CAT) y el que tiene mayor disnea (mMRC), seguido de cerca por el fenotipo agudizador BC (siendo estos rasgos estadísticamente significativos respecto a los obtenidos en los no agudizadores). Como es lógico pensar, el fenotipo No agudizador es el que menos repercusión presenta en estas escalas.

Se constata una muy buena adecuación terapéutica, excepto para el fenotipo No agudizador, que no alcanza el 30%. Esto se debe al abuso de tratamiento con corticoides inhalados (CI) a expensas de asociaciones de beta-adrenérgicos de larga duración (LABA) con CI, tal como indicaban las normativas anteriores a las actuales. En este sentido se profundizó en el estudio y se revisaron los pacientes que estuvieran en tratamiento con CI no indicado (60 pacientes; que corresponde al 28,57% de la muestra). De estos hasta un 91,7% correspondía a pacientes con fenotipo No agudizador.

Entre las limitaciones del estudio cabe destacar que para la clasificación fenotípica referente al fenotipo Mixto (ACO) no se pudo tener en cuenta uno de los criterios mayores como es la eosinofilia en esputo por no disponer en nuestro centro de la técnica de laboratorio necesaria; y tampoco se pudo valorar IgE en sangre, uno de los criterios menores, pues dicha determinación constaba en muy pocos pacientes de esta serie. Es probable que en este estudio, basado en la clínica, la respuesta a la prueba broncodilatadora, síntomas respiratorios, antecedentes en la infancia y criterios de atopia se haya subestimado la prevalencia del fenotipo Mixto (ACO). Por otra parte, es posible que se haya incurrido en un sesgo de gravedad a la hora de recogida de datos de los pacientes, a los que los cuestionarios de calidad de vida y disnea se les pasó durante un ingreso hospitalario por exacerbación, situación en la que probablemente tienden a puntuar más altos. Conocedores de este hecho, se intentó entrevistar a los pacientes hospitalizados hacia el final del ingreso previamente al alta para minimizar dicho sesgo.

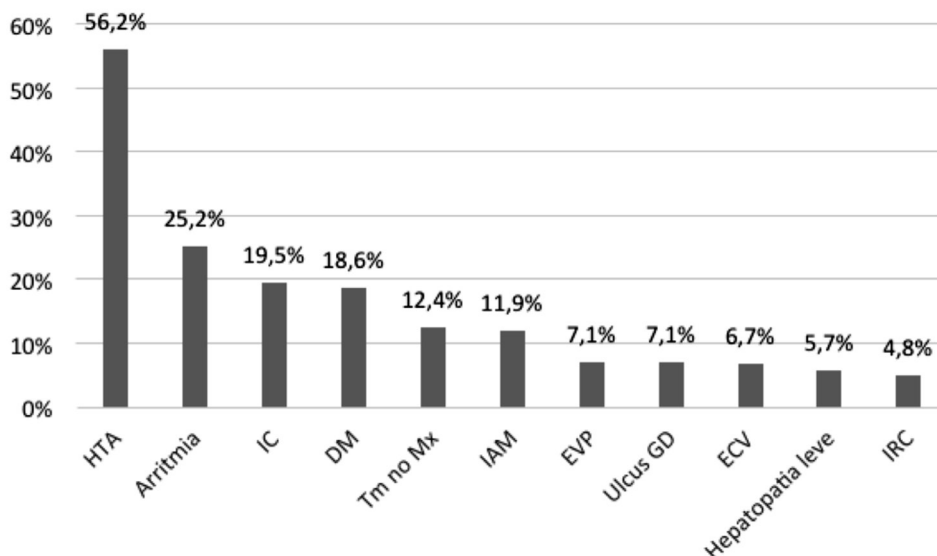


Figura 4.

## Conclusiones

La serie de pacientes hospitalarios estudiada presenta un claro predominio de fenotipo No agudizador, lo que probablemente se explica porque este fenotipo y el Agudizador BC sean los que acaparan mayor comorbilidad.

El fenotipo Mixto (ACO) (probablemente infradiagnosticado al no tener la posibilidad de valorar algunos de los criterios diagnósticos) presenta una prevalencia algo menor de lo descrito en la literatura<sup>29,30,31</sup>.

Los fenotipos agudizadores son los que presentan mayor gravedad según la valoración por BODEx/CODEx y los que presentan mayor gravedad en la relación fenotipo/gravedad con tendencia a Gravedad II-IV.

Se constata una elevada prevalencia de pacientes con EPOC pluripatológicos, ya que únicamente el 26,7% presentan una sola comorbilidad, aunque claramente subestimada con los índices de comorbilidad actuales; siendo la HTA y las arritmias las comorbilidades más frecuentes en estos pacientes con independencia del fenotipo que presenten. Así pues, es de crucial importancia el manejo integral de este tipo de pacientes, tanto de su neumopatía como de las comorbilidades asociadas que marcan el pronóstico de estos pacientes<sup>32</sup>.

Todos los fenotipos presentan repercusión en la calidad de vida (presentando CAT>10). Todos los fenotipos, incluido el Mixto que presenta mMRC prácticamente de 2 (1,93), excepto el fenotipo No agudizador, presentan una disnea significativa (mMRC ≥ 2).

Los fenotipos agudizadores son los que presenta mayor repercusión sobre calidad de vida y mayor grado de disnea; en especial el fenotipo Agudizador E (seguido de cerca por el Agudizador BC).

Se constata una buena adecuación terapéutica según las guías actuales, salvo en el fenotipo No agudizador, debido al abuso de corticoides inhalados en forma de combinación LABA + CI.

## BIBLIOGRAFÍA

1. 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. *AJRCCM*.2017;53(3):201701–218.

2. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): Pharmacological treatment of stable COPD. *Aten Primaria*. 2012;44(7):425–37.

3. Miravittles M, Calle M, Soler-Cataluña JJ. Clinical phenotypes of COPD: identification, definition and implications for guidelines. *Arch Bronconeumol*. 2012;48(3):86–98.

4. Celli BR, Cote CG, Lareau SC, Meek PM. Predictors of Survival in COPD: More than Just the FEV1. *Respir Med*. 2008;102(Supl 1).

5. Celli B, Cote C, Marin J, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez R, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350(10):1005–12.

6. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MÁ, Sánchez LS, Tordera MP, Sánchez PR. Severe exacerbations and BODE index: Two independent risk factors for death in male COPD patients. *Respir Med*. 2009;103(5):692–9.

7. Miravittles M, Soler-cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Antonio J, et al. Guía española de la EPOC ( GesEPOC ). Actualización. *Arch Bronconeumol*. 2015;50(Supl 1):1–16.

8. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. 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.

9. Vanfleteren LEGW, Spruit MA, Groenen M, Gaffron S, Van Empel VPM, Bruijnzeel PLB, et al. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(7):728–35.

10. Vanfleteren LEGW. Does COPD stand for “Comorbidity with Pulmonary Disease”? *European Respiratory Journal*. 2015;45:14–7.

11. Peña VS, Miravittles M, Gabriel R, Jiménez-Ruiz CA, Villasante C, Masa JF, et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: Results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest*. 2000;118(4):981–9.

12. Ancochea J, Badiola C, Duran-Tauleria E, Garcia Rio F, Miravittles M, Muñoz L, et al. Estudio EPI-SCAN: resumen del protocolo de un estudio para estimar la prevalencia de EPOC en personas de 40 a 80 años en España. *Arch Bronconeumol*. 2009;45(1):41–7.

13. Masa JF, Sobradillo V, Villasante C, Jiménez-Ruiz CA, Fernández-Fau L, Viejo JL, et al. Costs of chronic obstructive pulmonary disease in Spain. Estimation from a population-based study. *Arch Bronconeumol*. 2004;40(2):72–9.

14. Khakban A, Sin DD, FitzGerald JM, Ng R, Zafari Z, McManus B, et al. Ten-year trends in direct costs of COPD: A population-based study. *Chest*. 2015;148(3):640–6.



15. Masa J, Sobradillo V, Villasante C, Jiménez-Ruiz C, Fernández-Fau L, Viejo J, et al. Costes de la EPOC en España. Estimación a partir de un estudio epidemiológico poblacional. *Arch Bronconeumol*. 2004;40(2):72–9.
16. Almagro P, Soriano JB, Cabrera FJ, Boixeda R, Alonso-Ortiz MB, Barreiro B, et al. Short- and Medium-term Prognosis in Patients Hospitalized for COPD Exacerbation: The CODEX Index. *Chest*. 2014;145(5):972–80.
17. Española RC. CODEX: un índice pronóstico para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en medicina interna CODEX: A Prognostic Index for chronic obstructive pulmonary disease in Internal Medicine. *Rev Clínica Española*. 2015;215(8):449–50.
18. Española RC, Navarro A, Costa R, Rodríguez-Carballeira M, Yun S, Lapuente A, et al. Valoración pronóstica de mortalidad y hospitalizaciones en pacientes ambulatorios con EPOC avanzada. Utilidad del índice CODEX. *Rev Clínica Española*. 2015;215(8):431–8.
19. Almagro P. Factores pronósticos en la EPOC. El papel de la comorbilidad. *Revista clínica española*. 2007;207(1):8–13.
20. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidyn N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J*. 2009;34(3):648–54.
21. Karloh M, Mayer AF, Maurici R, Pizzichini MMM, Jones PW, Pizzichini E. The COPD assessment test: What do we know so far? A systematic review and meta-analysis about clinical outcomes prediction and classification of patients into gold stages. *Chest*. 2016;149(2):413–25.
22. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1999;54(7):581–6.
23. Pasquale MK, Xu Y, Baker CL, Zou KH, Teeter JG, Renda AM, et al. COPD exacerbations associated with the modified medical research council scale and COPD assessment test among humana medicare members. *Int J COPD*. 2016;11:111–21.
24. Divo M, Cote C, De Torres JP, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata V, et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(2):155–61.
25. Divo MJ, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata VM, De-Torres JP, Zulueta JJ, et al. COPD comorbidities network. *Eur Respir J*. 2015;46(46):591–2
26. Almagro P, López García F, Cabrera FJ, Montero L, Morchón D, Díez J, et al. Estudio de las comorbilidades en pacientes hospitalizados por descompensación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica atendidos en los servicios de Medicina Interna. Estudio ECCO. Study comorbidities Hosp patients due to decompensated chronic Obstr Pulm Dis Attend Intern Med Serv ECCO Study. 2010;210(3):101–8.
27. Almagro P, López F, Cabrera FJ, Portillo J, Fernández-Ruiz M, Zubillaga E, et al. Comorbilidades en pacientes hospitalizados por enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Análisis comparativo de los estudios ECCO y ESMI. *Rev Clin Esp*. 2012;212(6):281–6.
28. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373–83.
29. Cosío BG, Soriano JB, López-Campos JL, Calle M, Soler JJ, De-Torres JP, et al. Distribution and outcomes of a phenotype-based approach to guide COPD management: Results from the CHAIN cohort. *PLoS One*. 2016;11(9):1–15.
30. Koblizek V, Milenkovic B, Barczyk A, Tkacova R, Somfay A, Zykov K, et al. Phenotypes of COPD patients with a smoking history in Central and Eastern Europe: the POPE Study. *Eur Respir J*. 2017;49(5):1601446.
31. Miravittles M, Barrecheguren M, Romain-Rodríguez M. Frequency and characteristics of different clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19(8):992–8.
32. Vanfleteren LEGW, Spruit MA, Wouters EFM, Franssen FME. Management of chronic obstructive pulmonary disease beyond the lungs. Vol. 4, *The Lancet Respiratory Medicine*. 2016. p. 911–24.

