

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE

FACULTAD DE MEDICINA

Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y

Quirúrgicas



**DETECCIÓN DE LA LIMITACIÓN RESPIRATORIA EN
FUMADORES MEDIANTE UN SISTEMA DE PUNTOS
BASADO EN PARÁMETROS SENCILLOS**

TESIS DOCTORAL CON UN CONJUNTO DE

PUBLICACIONES REALIZADA POR:

Esther Román Conejos

DIRIGIDA POR LOS PROFESORES:

Prof. Dr. D. Ernesto Cortés Castell (Director)

Dr. D. Manuel Sánchez Molla (Codirector)

San Juan de Alicante, 2019



Esta tesis doctoral esta basada en un artículo científico y se presenta por compendio de publicaciones:

Román-Conejos E, Palazón-Bru A, Folgado-de-la-Rosa DM, Sánchez-Molla M, Rizo-Baeza MM, Gil-Guillen VF, Cortés-Castell E. A scoring system to detect fixed airflow limitation in smoking from simple easy-to-use parameters. *Sci Rep.* 2018; 8: 13329.

doi: 10.1038/s41598-018-31198-8







Los Profesores Doctores D. Ernesto Cortés Castell, D. Manuel Sánchez Mollá,
como Director y Codirector de Tesis Doctoral, respectivamente

CERTIFICAN:

Que el trabajo “DETECCIÓN DE LA LIMITACIÓN RESPIRATORIA EN FUMADORES MEDIANTE UN SISTEMA DE PUNTOS BASADO EN PARÁMETROS SENCILLOS“, realizado por Dña. Esther Román Conejos ha sido llevado a cabo bajo nuestra dirección/codirección y se encuentra en condiciones de ser leído y defendido como Tesis Doctoral por compendio de publicaciones en la Universidad Miguel Hernández.

Lo que firmamos para los oportunos efectos en Sant Joan d’ Alacant

Prof. Dr. D. Ernesto Cortés Castell

Dr. D. Manuel Sánchez Mollá

Director

Codirector





La Comisión Académica del Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas de la Universidad Miguel Hernández representada por su Coordinador, el Prof. Dr. D. Félix Gutiérrez Rodero,

AUTORIZA:

La presentación y defensa como Tesis Doctoral por compendio de publicaciones del trabajo “DETECCIÓN DE LA LIMITACIÓN RESPIRATORIA EN FUMADORES MEDIANTE UN SISTEMA DE PUNTOS BASADO EN PARÁMETROS SENCILLOS“, realizado por Dña. Esther Román Conejos bajo la dirección/codirección de los Profesores Doctores D. Ernesto Cortés Castell, D. Manuel Sánchez Mollá.

Lo que firmo en Sant Joan d' Alacant

Prof. Dr. D. Félix Gutiérrez Rodero

Coordinador del Programa de Doctorado Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas
de la Universidad Miguel Hernández





AGRADECIMIENTOS



No podía finalizar este trabajo sin dar las gracias,

A Joan, mi equipo, mi compañero de vida, porque si uno está hecho de historias como me dice, él saca la mejor de mis versiones.

A mis padres, María Angeles y Javier, por enseñarme que el trabajo y la perseverancia dan sus frutos, que son suyos, y también los de mi hermano Javi, del que estoy muy orgullosa. A mi tía María José, que me ha apoyado siempre en todo.

A mis suergos, Ernesto y Meri, por ser mi faro y darme la luz que tanto necesitaba cuando todo se volvió oscuro. Hubiera sido imposible sin vosotros!

A mi tutor el Dr. Manuel Sánchez, Mollá, Oráculo, por contagiarme con su ilusión y hacer que creyera que todo esto, y la Primaria, pueden ser posible.

A Antonio Palazón Bru, por hacerme ver todas las cosas que para mi siempre habían sido invisibles, por su metódica y su buen hacer. Y a Antonio Folgado de la Rosa por la creación de la aplicación móvil.

Al Prof. Vicente Francisco Gil Guillén, por su apoyo y liderar el proyecto cuando fue necesario.

A todos los miembros del Centro de Salud Raval de Elche, gran equipo donde a una le brindan la mejor de sus sonrisas aunque venga a molestar. En especial al Dr. Zazo, Arancha, Germán, Jorge, Paco y M^o Carmen, por toda la ayuda y cariño.

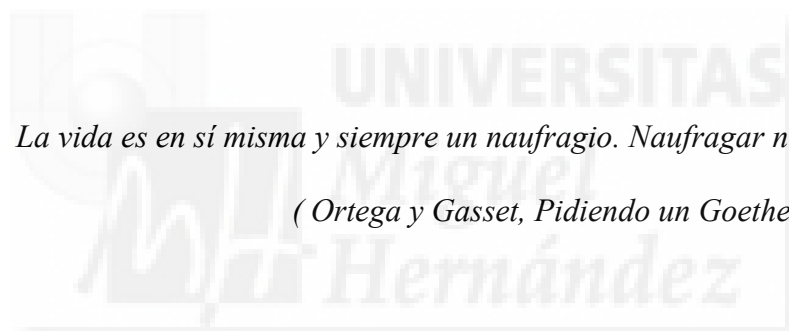
Gracias a todos. El logro también es vuestro.





A Aitana, te quiero mujer, libre y fuerte





*La vida es en sí misma y siempre un naufragio. Naufragar no es ahogarse.
(Ortega y Gasset, Pidiendo un Goethe desde dentro)*







RESUMEN	21
ABSTRACT	25
ÍNDICE DE FIGURAS	29
ÍNDICE DE TABLAS	32
GLOSARIO DE ABREVIATURAS	37
1. INTRODUCCIÓN	41
1.1. DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA	43
1.2. TABACO COMO CAUSA PRINCIPAL	45
1.3. CLÍNICA Y CLASIFICACIÓN	49
1.4. DIAGNÓSTICO: ESPIROMETRÍA COMO HERRAMIENTA DE CRIBADO	63
1.5. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	80
1.6. TRATAMIENTO DE LA EPOC	81
2. JUSTIFICACIÓN	85
3. HIPÓTESIS	89
4. OBJETIVOS	93
3.1. OBJETIVOS PRINCIPALES	95
3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS	95
5. RESUMEN DE LA PUBLICACIÓN PRESENTADA	97
5.1. MATERIAL Y MÉTODOS	99
a) Población de estudio	99
b) Diseño y participantes	99
c) Variables y medidas	100
d) Tamaño muestral	101

e) Métodos estadísticos	101
f) Cuestiones éticas	103
5.2 RESULTADOS	104
5.3. DISCUSIÓN	110
a) Sumario	110
b) Fortalezas y limitaciones.....	110
c) Comparación con la literatura existente.....	112
d) Implicaciones para la práctica clínica y la investigación.....	116
6. CONCLUSIÓN.....	117
7. BIBLIOGRAFÍA.....	121
8. ANEXO (TRANSCRIPCIÓN DE LA PUBLICACIÓN)	139





RESUMEN



En la actualidad no existe ningún método de cribado precoz establecido para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) en fumadores. Por tanto, se presenta un modelo predictivo con parámetros sencillos que puede ser utilizado para la detección temprana de EPOC en aquellos casos que cuenten ya con limitación de flujo aéreo. Este estudio observacional transversal incluyó una muestra aleatoria de 222 fumadores sin diagnóstico previo de EPOC confirmado en una región de España entre 2014-2016. La variable principal fue la presencia de limitación al flujo aéreo determinada por espirometría. Las variables secundarias (factores de riesgo de EPOC) fueron: edad, sexo, hábito tabáquico (reflejado a través del número de paquetes-año y test de Fagerström), índice de masa corporal, nivel educacional, síntomas respiratorios y exacerbaciones. Se desarrolló un sistema de puntos para predecir la presencia de limitación al flujo aéreo basado en las variables secundarias. El modelo fue validado internamente a través de bootstrapping, determinando la discriminación y calibración. El sistema fue entonces integrado en una aplicación móvil para Android. Cincuenta y siete pacientes (25.7%) presentaron limitación al flujo aéreo. El sistema de puntos incluyó como factores predictores: edad, paquetes-año, test de Fagerström y la presencia de síntomas respiratorios. La validación interna del sistema resultó muy satisfactoria tanto en discriminación como calibración. En conclusión, se ha desarrollado un sistema de puntos que predice la limitación de flujo aéreo en fumadores sin diagnóstico previo de EPOC. Este sistema puede resultar una herramienta útil de cribado precoz, aunque deberá ser externamente validada en otras regiones geográficas.







No validated screening method currently exists for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in smokers. Therefore, we constructed a predictive model with simple parameters that can be applied for COPD screening to detect fixed airflow limitation. This observational cross-sectional study included a random sample of 222 smokers with no previous diagnosis of COPD undertaken in a Spanish region in 2014–2016. The main variable was fixed airflow limitation by spirometry. The secondary variables (COPD factors) were: age, gender, smoking (pack-years and Fagerström test), body mass index, educational level, respiratory symptoms and exacerbations. A points system was developed to predict fixed airflow limitation based on secondary variables. The model was validated internally through bootstrapping, determining discrimination and calibration. The system was then integrated into a mobile application for Android. Fifty-seven patients (25.7%) presented fixed airflow limitation. The points system included as predictors: age, pack-years, Fagerström test and presence of respiratory symptoms. Internal validation of the system was very satisfactory, both in discrimination and calibration. In conclusion, a points system has been constructed to predict fixed airflow limitation in smokers with no previous COPD. This system can be integrated as a screening tool, though it should be externally validated in other geographical regions



The logo of Universitas Miguel Hernández is a watermark in the background. It features a stylized 'U' and 'M' on the left, with a globe-like element. To the right, the text 'UNIVERSITAS Miguel Hernández' is written in a serif font, with 'Miguel' and 'Hernández' in italics.

ÍNDICE DE FIGURAS



Figura 1. Las 10 principales causas de muerte en 2016	43
Figura 2. Clasificación Global Organization Lung Disease (GOLD)	53
Figura 3. Distribución fenotipos clínicos según la Guía Española de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (GesEPOC)	55
Figura 4. Algoritmo de atención al paciente según última actualización de la Guía Española para el manejo de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (GesEPOC)	55
Figura 5. Estratificación del riesgo según última actualización de la Guía Española para el manejo de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (GesEPOC)	56
Figura 6. Algoritmo de valoración según índice Body mass index- airflow Obstruction- Dyspnea- Exacerbations (BODEx).....	59
Figura 7. Curvas espirométricas flujo-volumen y volumen-tiempo.....	67
Figura 8. Cuadrante de Miller.....	68
Figura 9. Curvas espirométricas obstructivas flujo- volumen y volumen- tiempo.....	71
Figura 10. Curvas espirométricas restrictivas flujo- volumen y volumen- tiempo.....	73
Figura 11. Curvas espirométricas mixtas flujo-volumen y volumen-tiempo.....	75
Figura 12. Algoritmo interpretación de una espirometría.....	78
Figura 13. Sistema de puntuación para predecir la limitación al flujo aéreo en fumadores.....	106
Figura 14. Predicción de probabilidad de limitación de flujo aéreo usando nuestro sistema de puntos.....	107
Figura 15. Distribución de área bajo la curva para la validación de nuestro sistema de puntos usando el método de bootstrapping.....	108

Figura 16. Técnica de las curvas suaves para la validación de nuestro sistema de puntos usando el método de bootstrapping..... 109







Tabla 1. Test de dependencia de Fageström.....	47
Tabla 2. Heaviness smoking index.....	47
Tabla 3. Test de recompensa.....	48
Tabla 4. Clasificación y nivel de gravedad según Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo (FEV ₁).....	50
Tabla 5. Escala de disnea modificada de la Medical Research Council (mMRC).....	51
Tabla 6. Cuestionario COPD Assessment Test (CAT) de calidad de vida- salud.....	52
Tabla 7. Clasificación fenotipos clínicos según la Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD).....	54
Tabla 8. Índice Body mass index- airflow Obstruction- Dyspnea- Exercise capacity index (BODE).....	58
Tabla 9. Índice Body mass index- airflow Obstruction- Dyspnea- Exacerbations (BODEx).....	58
Tabla 10. Grado y mortalidad según puntuación BODE/BODEx.....	59
Tabla 11. Test calidad de vida EuroQuol- 5D-5L (EQ-5D-5L).....	61
Tabla 12. Índice de comorbilidad de Charlson.....	62
Tabla 13. Contraindicaciones absolutas y relativas de la espirometría.....	64
Tabla 14. Valores espirométricos normales.....	69
Tabla 15. Patrones de espirometría según las distintas normativas.....	75
Tabla 16. Niveles de gravedad de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) según las distintas sociedades.....	77

Tabla 17. Variables analizadas del modelo predictivo para la limitación del flujo aéreo en fumadores sin diagnóstico de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) 105

Tabla 18: Análisis de las publicaciones donde se desarrolla un modelo predictivo para diagnosticar EPOC en población de riesgo (screening)..... 114





GLOSARIO DE ABREVIATURAS



ADO: Antidiabético oral

AIT: Accidente Isquémico Transitorio

AP: Atención Primaria

ATS: American Thoracic Society

AUC: Area bajo la curva (ROC)

BODE: Índice de medición Body mass index- Airflow Obstruction- Dyspnea- Exercise Capacity index

BODEx: Índice BODE, incluye Exacerbaciones

CAP: Centro de Atención Primaria

CAT: COPD Assesment Test

CH: Cirrosis hepática

CI: Intervalo de confianza

COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (EPOC)

Cr: Creatinina

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

ERS: European Respiratory Society

FAD: Food and Drug Administration, Sociedad Americana de Administración y Alimentos y Medicamentos

FEV₁: Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo

FVC: Capacidad Vital Forzada

GOLD: Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

HGUE: Hospital Universitario de Elche

HTP: Hipertensión pulmonar

IMC: Índice de Masa corporal

INE: Instituto Nacional de Estadística

MAP: Médico de Atención Primaria

mMRC: Escala Medical Research Council modificada

NPA: Número de paquetes al año

OMS/ WHO: Organización Mundial de la Salud

PA: Paquetes al año

PAPPS: Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud

ROC: curva Receiver Operating Characteristic (ROC)

SEPAR: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica

SEMFyC : Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria

SNS : Sistema Nacional de Salud





1. INTRODUCCIÓN



1.1. DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una patología prevalente, prevenible, no curable pero sí tratable, de lenta progresión y alta morbi-mortalidad y coste socioeconómico, que se caracteriza por la presencia de una obstrucción crónica al flujo aéreo con una repercusión sistémica en su progresión, originada por una reacción inflamatoria anómala de la vía aérea frente a partículas nocivas o gases, principalmente el humo del tabaco.^{1, 2, 3}

Supone un problema de salud pública, la Organización Mundial de la Salud (OMS) la clasifica actualmente como la tercera causa de muerte a nivel mundial, tras enfermedades cardíacas y cerebrovasculares.³ En 2016 presentó una incidencia mundial de 251 millones de casos y en 2015 cerca de 3.17 millones de personas murieron por ella (5% del total de las defunciones de ese año, estimando un 7.8% para el año 2030), aumentando su incidencia por mayor prevalencia de tabaquismo y el envejecimiento de la población.⁴

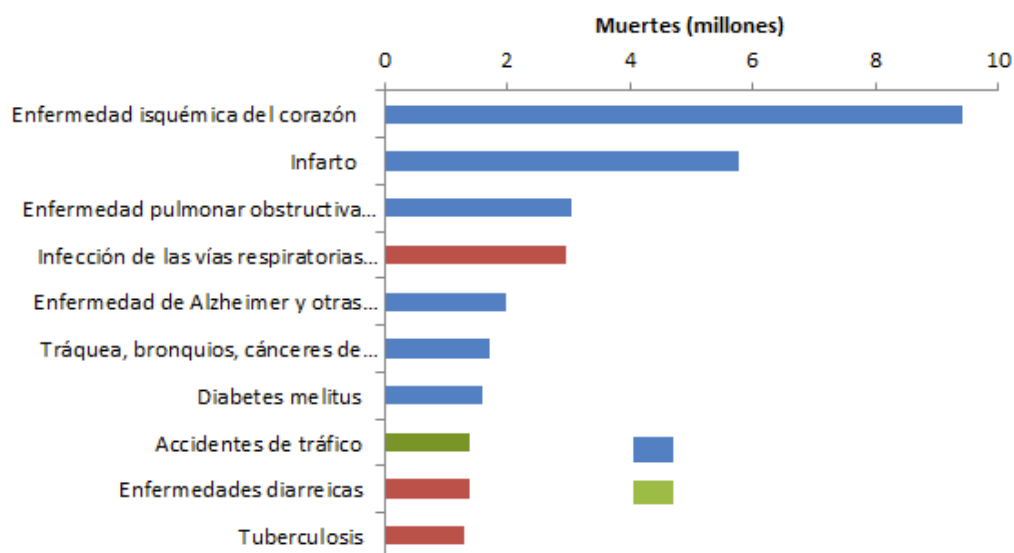


Figura 1: Las 10 principales causas de muerte en 2016.⁵

Varios estudios multicéntricos han tratado de estimar la prevalencia de EPOC, destacando en su inicio el Health Survey England,⁶ encuesta anual iniciada en el año 1991 en Inglaterra donde se contemplaba la función pulmonar entre otras variables, el Lung Health Study⁷ en 1994, desarrollado en Estados Unidos (EEUU) y Canadá, el estudio Framingham Heart Study Offspring⁸ de 1948 a 2002, también llevado a cabo en EEUU, o el Proyecto Latinoamericano de Investigación en Obstrucción Pulmonar (Estudio PLATINO)⁹ entre varios países latinoamericanos, presentando todos ellos cifras muy diversas en cuanto a resultados. También entorno a esta patología se han formado comités científicos a nivel mundial como la Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD),¹⁰ que desde 2002 revisa las nuevas publicaciones en relación a esta patología y su impacto en cuanto a manejo y prevención.

En España, entre los estudios que han tratado de estimar la prevalencia de esta enfermedad destacan el estudio epidemiológico de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica en España (IBERPOC)¹¹ de 1997, que la situaba entorno a un 9% global, destacando cifras de infradiagnóstico cerca del 78% , el estudio para estimar la prevalencia de EPOC en personas de 40 a 80 años en España EPI- SCAN¹² en el año 2007, con unas cifras similares, una prevalencia del 10.2% y un infradiagnóstico del 73%. Y recientemente en una primera fase preliminar, el estudio EPI- SCAN II¹³ iniciado en febrero 2017, refleja datos más pesimistas, con una prevalencia del 16% y un infradiagnóstico entorno al 81.7% .

A partir de éstos datos, ya se puede vislumbrar uno de los principales problemas de esta enfermedad: la elevada cifra de infradiagnóstico, que permite que ésta avance, con los correspondientes costes socioeconómicos (40% asistencia hospitalaria y 37% gasto farmacéutico) y de la propia gravedad de la enfermedad.¹⁴ Asimismo, se trata de

una entidad muy prevalente en todos los ámbitos, motivo de aproximadamente un 10% de las consultas de Atención Primaria (AP) y un 40% de las de Neumología, ocasionando un 35% de las incapacidades laborales definitivas y un 7% de los ingresos hospitalarios.¹⁵ En términos económicos (hospitalización, bajas laborales, jubilaciones o años de vida perdidos), se consiera que en España puede alcanzar los 3000 millones €/año, con una media de 1876 €/año/paciente EPOC, pudiendo alcanzar más del doble de esta cifra en función de necesidades especiales asociadas a la gravedad del cuadro.¹⁶

1.2. TABACO COMO CAUSA PRINCIPAL

El tabaco es la causa principal de la EPOC. A su vez constituye la primera causa de muerte prevenible en países desarrollados y la más importante de años de vida perdidos prematuramente y años vividos con discapacidad en España.¹⁷ Entre el 80-90% de los pacientes con EPOC son o han sido fumadores, estimando entre un 15- 20% el riesgo absoluto de presentar esta enfermedad, siendo éste proporcional al consumo acumulado de tabaco, sin saber con exactitud las causas por las que algunos fumadores lo desarrollan y otros quedan exentos, aunque se cree que pueda existir cierta predisposición genética al respecto o relación con ciertos factores ambientales de mucha menor importancia que el tabaco.^{18, 19}

Según datos de la Encuesta Nacional de Salud de 2017²⁰, el porcentaje de fumadores en nuestro país se encuentra en descenso, con cifras absolutas de fumadores entorno al 22% de la población, frente al 24% en 2012 o el 26% en 2009, de manera lenta y con gran diferencia entre géneros (25.58% de hombres fuman a diario frente al 18.76% de las mujeres), aunque se aprecia un incremento relativo mayor en cuanto a mujeres y jóvenes estos últimos años.

Esta tendencia parece apuntar progresivamente hacia inicios más tempranos con marcado gradiente social, ya que se aprecia mayor prevalencia de tabaquismo en personas con nivel de estudios más bajos, situándolo como factor influyente en las desigualdades de salud de la población, concentrándose especialmente en clases sociales bajas y personas con enfermedades psiquiátricas.²¹⁻²⁵

El diagnóstico de tabaquismo en fumadores se realiza a través de unos cuestionarios estandarizados:²⁶

- La medición del consumo se realiza principalmente en número de paquetes/año, producto entre el número de cigarrillos consumidos al día y los años que se ha estado fumando dividido entre 20 (PA); evaluando el pronóstico, determinando grados leve (≤ 5 PA), moderado (6- 15 PA) o grave (> 15 PA).
- La cuantificación del grado de dependencia al tabaco, principalmente a nicotina, se valora mediante el test de Fagerström²⁷ (Tabla 1), o en su forma reducida con mayor grado predictor, el Heaviness Smoking Index²⁷ (Tabla 2).

Tabla 1. Test de dependencia de Fageström.²⁷

<ul style="list-style-type: none"> • ¿Cuánto tiempo pasa entre que se levanta y fuma su primer cigarrillo? <ul style="list-style-type: none"> – Hasta 5 minutos 3 – De 6 a 30 minutos 2 – De 31 a 60 minutos 1 – Más de 60 minutos 0 • ¿Encuentra difícil no fumar en lugares en los que está prohibido hacerlo? <ul style="list-style-type: none"> – Sí 1 – No 0 • ¿Qué cigarrillo es el que más necesita? <ul style="list-style-type: none"> – El primero de la mañana 1 – Cualquier otro 0 • ¿Cuántos cigarrillos fuma al día? <ul style="list-style-type: none"> – Menos de 10 cigarrillos/día 0 – Entre 11 y 20 cigarrillos/día 1 – Entre 21 y 30 cigarrillos/día 2 – 31 o más cigarrillos/día 3 • ¿Fuma con más frecuencia durante las primeras horas después de levantarse que durante el resto del día? <ul style="list-style-type: none"> – Sí 1 – No 0 • ¿Fuma aunque esté tan enfermo que tenga que guardar cama la mayor parte del día? <ul style="list-style-type: none"> – Sí 1 – No 0 	<p><u>Valoración</u></p> <p>De 0 a 3: baja dependencia</p> <p>De 4 a 6: moderada dependencia</p> <p>De 7 a 10: alta dependencia</p>
--	--

Tabla 2. Heaviness Smoking Index.²⁷

<ul style="list-style-type: none"> • ¿Cuánto tiempo pasa entre que se levanta y fuma su primer cigarrillo? <ul style="list-style-type: none"> – Hasta 5 minutos 3 – De 6 a 30 minutos 2 – De 31 a 60 minutos 1 – Más de 60 minutos 0 • ¿Cuántos cigarrillos fuma al día? <ul style="list-style-type: none"> – Menos de 10 cigarrillos/día 0 – Entre 11 y 20 cigarrillos/día 1 – Entre 21 y 30 cigarrillos/día 2 – 31 o más cigarrillos/día 3 	<p><u>Valoración</u></p> <p>De 0 a 2: baja dependencia</p> <p>De 3 a 4: moderada dependencia</p> <p>De 5 a 6: alta dependencia</p>
--	---

- Se ha de valorar la motivación para el abandono, pudiendo clasificar a los pacientes en dos grupos: los preparados y los no preparados; así como los intentos previos de abandono (al menos mantenidos durante 24h), las sensaciones que produjo y los motivos de recaída.
- Se puede valorar también el grado de dificultad de abandono y su respuesta a través del Test de recompensa²⁸ (Tabla 3).

Tabla 3. Test de recompensa.²⁸

<p>Quando intenta dejar de fumar ¿cuál de estas situaciones le causa mayor dificultad?</p> <p>A. Se muestra continuamente ansioso e irritable</p> <p>B. No le gusta no poder fumar en aquellos momentos en los que auténticamente disfruta del placer de consumir un cigarrillo.</p>
<p>A. Recompensa negativa</p> <p>B. Recompensa positiva</p>

- Se puede determinar la cantidad de CO en aire espirado a través de una cooximetría, un procedimiento útil tanto para valorar la abstinencia y reforzar el abandono como para objetivar la cantidad de tabaco consumida.

1.3. CLÍNICA Y CLASIFICACIÓN

Los síntomas principales de la enfermedad son disnea progresiva y tos crónica no necesariamente acompañada de expectoración. La EPOC puede producir afectación tanto a nivel pulmonar en sus estadios iniciales, como a nivel sistémico en estadios avanzados, siendo responsable entre otras comorbilidades de pérdida de peso, desnutrición, anemia, enfermedad cardiovascular, osteoporosis, ansiedad y depresión. Por ello destaca en estos últimos años el enfoque multidimensional de esta enfermedad, con gran heterogeneidad en cuanto a sus presentaciones clínicas.^{29, 30}

Los grados de la EPOC se pueden clasificar de diversas maneras en función de los distintos criterios aceptados por las distintas sociedades médicas. La guía a nivel mundial de la GOLD desde sus versiones iniciales hasta su última revisión de 2018,^{2, 31} propone una clasificación del paciente EPOC en 4 estadios (1, 2, 3, 4) (Tabla 4) y 4 categorías clínicas (A, B, C, D) (Tabla 7) en función de la combinación de distintas variables de la enfermedad basadas principalmente en su limitación pulmonar, síntomas y riesgo de exacerbaciones. El diagnóstico siempre se confirma a través de una espirometría, donde el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) antes y después de una broncodilatación previa nos puede indicar 4 niveles de gravedad.

Tabla 4. Clasificación y nivel de gravedad según el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁).^{2,31}

GOLD 1	Leve (FEV ₁ ≥ 80%)
GOLD 2	Moderado (FEV ₁ 79%- 50%)
GOLD 3	Severo (FEV ₁ 49- 30%)
GOLD 4	Muy severo (FEV ₁ < 30%)

Abreviaturas: FEV₁, Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo

Al tratarse de una enfermedad heterogénea, podemos estimar otras variables que establecen parámetros de clasificación en función de la sintomatología y exacerbaciones, como son la medición del nivel de disnea a través de la escala modificada de la Medical Research Council (mMRC)³² (Tabla 5), la percepción de calidad de vida en el paciente con afectación pulmonar, mediante el cuestionario COPD Assesment Test (CAT)³³ (Tabla 6); o el número de exacerbaciones durante el último año, comprendidas éstas como un deterioro de aparición abrupta que cursa con aumento de disnea, expectoración y cambio en el aspecto del esputo, o cualquier combinación de estos tres, precisando un cambio terapéutico,³⁴ teniendo en cuenta que aquellos con agudizaciones frecuentes (≥ 2 agudizaciones/año) presentan un peor pronóstico.³⁵

Tabla 5. Escala de disnea modificada de la Medical Research Council (mMRC).³²

GRADO	ACTIVIDAD
0	Ausencia de disnea al realizar ejercicio intenso
1	Disnea al caminar de prisa en llano o con pendiente poco pronunciada.
2	Disnea que le impide mantener el paso de personas de su misma edad o tener que para a descansar al andar en llano con su propio paso.
3	Disnea que le hace parar y descansar al andar unos 100m o pocos minutos al andar en llano.
4	Disnea que le impide salir de casa o aparece en actividades cotidianas como vestirse/desvestirse.

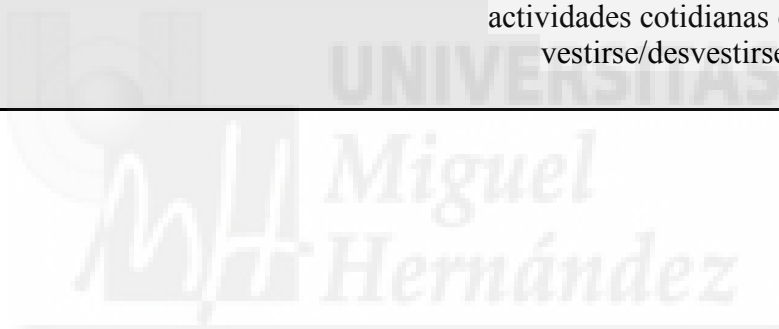


Tabla 6. Escala COPD Assesment Test (CAT) de calidad de vida- salud.³³

Nunca toso	0	1	2	3	4	5	Siempre estoy tosiendo
No tengo mucosidad en el pecho	0	1	2	3	4	5	Tengo el pecho cargado de mucosidad
No siento opresión en el pecho	0	1	2	3	4	5	Siento mucha opresión en el pecho
Cuando subo una pendiente o tramo de escalera no me falta el aire	0	1	2	3	4	5	Cuando subo una pendiente o tramo de escalera me falta mucho el aire
No me siento limitado para realizar actividades domésticas	0	1	2	3	4	5	Me siento muy limitado para realizar actividades domésticas
Me siento seguro al salir de casa a pesar de la afección pulmonar	0	1	2	3	4	5	No me siento seguro al salir de casa debido a la afección pulmonar
Duermo sin problemas	0	1	2	3	4	5	Tengo problemas para dormir por mi afección pulmonar
Tengo mucha energía	0	1	2	3	4	5	No tengo ninguna energía

Estos datos se combinan entre si para facilitar la comprensión del impacto de la enfermedad sobre el individuo en un esquema sencillo de interpretar (Figura 2) donde se presenta cuatro tipos de pacientes con bajo o alto riesgo de complicaciones, que cursan con muchos o pocos síntomas, resultando muy útil a la hora de decidir el tratamiento

más apropiado.³¹⁻³³ En la última revisión de 2018 se propuso nombrar estas categorías de manera separada, permaneciendo por un lado la escala de valoración de la función pulmonar (GOLD 1, 2, 3, 4) y por otro la escala de valoración multidimensional (GOLD A, B, C, D), puesto que se apreciaron controversias al combinar ambas clasificaciones, como por ejemplo, diferente clasificación de pacientes en función de la valoración por una escala u otra (mMRC o CAT) o a su vez, en los grupos C y D, pacientes que presenten una limitación al flujo aéreo determinada con mayor o menor número de exacerbaciones no presentan mismo tratamiento o pronóstico, excluyendo la valoración por FEV₁ en la decisión del tratamiento y limitando a mera herramienta predictiva de riesgo la espirometría. A su vez se propuso un tratamiento escalonado en función de la valoración, ya que se apreció una progresión no siempre lineal de un grupo a otro como cabría esperar (de A a B, de B a C y así sucesivamente).³⁶⁻³⁹

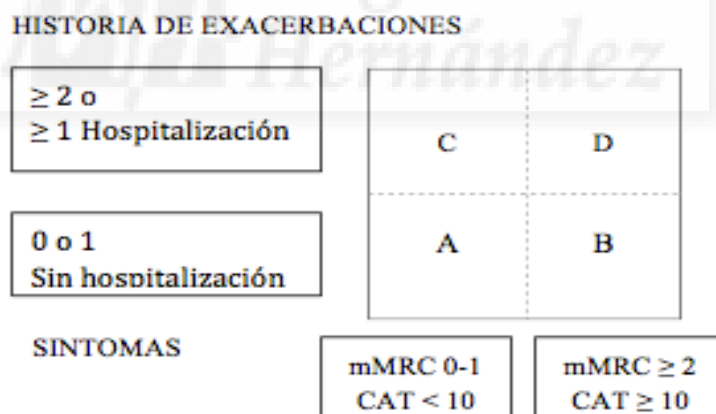


Figura 2. Clasificación Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD).^{2, 31} Abreviaturas: CAT, Escala COPD Assesment Test; mMRC, escala modificada de la Medical Research Council.

Tabla 7. Clasificación fenotipos clínicos según la Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD).^{2, 31}

A	Bajo riesgo Poco sintomático	FEV ₁ > 50%, < 2 Exacerbaciones último año, Disnea < 2 mMRC, CAT < 10
B	Bajo riesgo Muy sintomático	FEV ₁ > 50%, < 2 Exacerbaciones último año, Disnea ≥ 2 mMRC, CAT ≥ 10
C	Alto riesgo Poco sintomático	FEV ₁ ≤ 50%, ≥ 2 Exacerbaciones último año, Disnea < 2 mMRC, CAT < 10
D	Alto riesgo Muy sintomático	FEV ₁ ≤ 50%, ≥ 2 Exacerbaciones último año, Disnea ≥ 2 mMRC, CAT ≥ 10

Abreviaturas: CAT, Escala COPD Assesment Test; FEV₁, Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo; mMRC, escala modificada de la Medical Research Council.

A nivel nacional prevalece la Guía Española para el manejo de la EPOC (GesEPOC).⁴⁰ Esta guía inicialmente se originó entorno a la identificación de diversos variantes o fenotipos clínicos (Figura 3). Sin embargo, en su última actualización se redirige en un primer momento hacia a la necesidad de estratificación del riesgo (bajo o alto) para posteriormente, sólo en aquellos casos de alto riesgo, determinar el fenotipo en función de sus características clínicas y orientar el tratamiento así hacia una mayor personalización y facilitar su manejo (Figura 4).

FENOTIPO AGUDIZADOR (≥2 agudizaciones/año o 1 ingreso)	FENOTIPO AGUDIZADOR CON ENFISEMA	FENOTIPO AGUDIZADOR CON BRONQUITIS CRONICA	FENOTIPO MIXTO (ACO)
	FENOTIPO NO AGUDIZADOR		
FENOTIPO NO AGUDIZADOR (0-1 agudizaciones/año, sin ingreso)			
	FENOTIPO ENFISEMA	FENOTIPO BRONQUITIS CRONICA	

Figura 3. Distribución fenotipos clínicos según Guía Española para el manejo de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (GesEPOC).⁴⁰

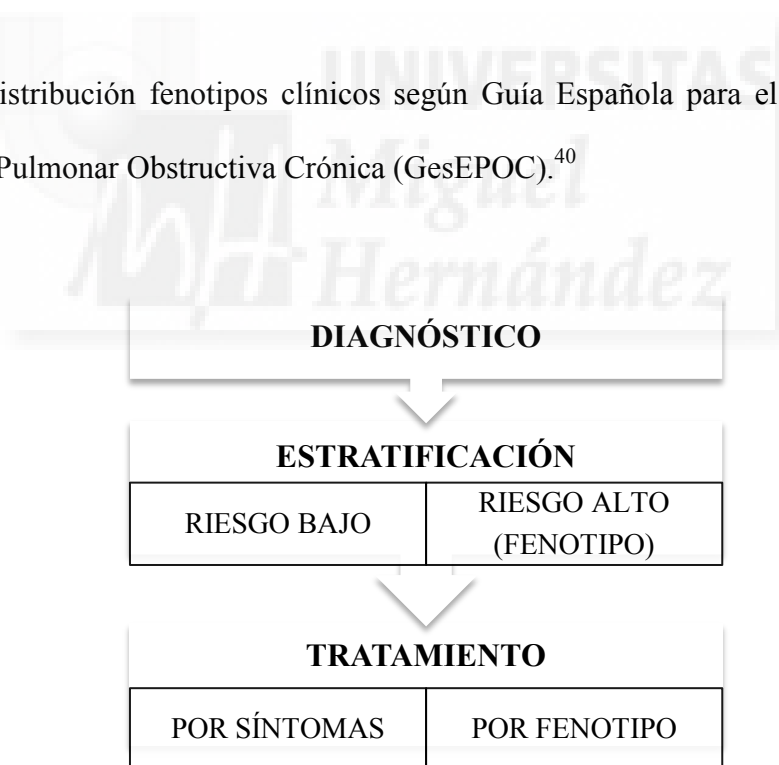


Figura 4. Algoritmo de atención al paciente según última actualización de la Guía Española para el manejo de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (GesEPOC).⁴⁰

En la valoración multidimensional se tienen en cuenta los parámetros de función pulmonar (el grado de obstrucción medido por FEV₁ tras broncodilatación, pudiendo encontrarse entre mayor o igual del 50% o menor que éste), el nivel de disnea medido a través de la escala mMRC (con nota de corte de 2 a diferencia de la GOLD) y la historia de exacerbaciones en el último año (0-1 sin ingreso frente al grupo de mayor riesgo, 2 o más y/o un ingreso) interpretándose según la siguiente figura:

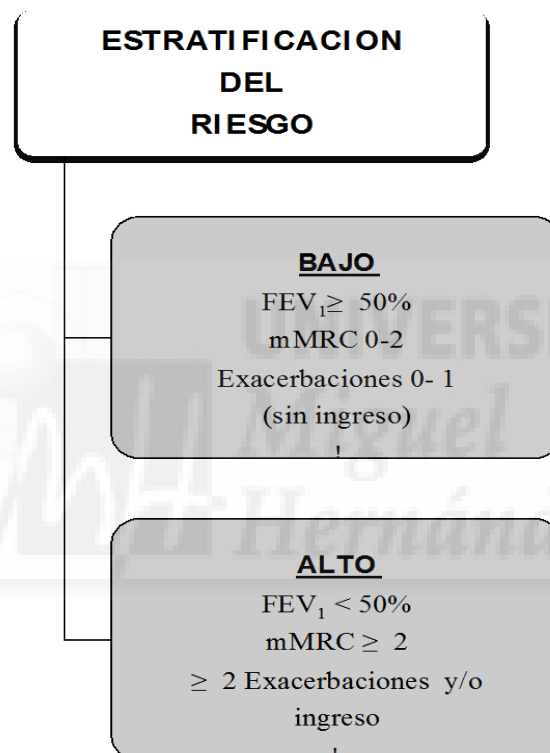


Figura 5. Estratificación del riesgo según última actualización de la Guía Española para el manejo de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (GesEPOC).⁴⁰

Abreviaturas: FEV₁, Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo; mMRC, escala modificada de la Medical Research Council.

Esta guía tampoco queda exenta de limitaciones. En su última actualización sólo se recomienda el tratamiento por fenotipos en aquellos con gran riesgo en la valoración multidimensional y, teniendo en cuenta que los estudios clínicos hasta la fecha han sido desarrollados sin tener en cuenta dicha excepción, limita la extrapolación de los resultados empíricos a los pacientes de los grupos de alto riesgo. No obstante, la similitud y aproximación progresiva entre ambas guías queda más que presente, puesto que a excepción de la clasificación por fenotipos en las que la GOLD ya parece referenciar en su última revisión de 2018 (agudizadores- no agudizadores), ambas presentan gran concordancia en cuanto a su identificación y manejo.

Entre los muchos parámetros que permiten una evaluación más amplia de la enfermedad no mencionados previamente y que pueden resultar de gran utilidad destacamos el índice Body mass index- airflow Obstruction- Dyspnea- Exercise capacity index (BODE)⁴¹ (Tabla 8) y su adaptación a la consulta de Atención Primaria, el índice Body mass index- airflow Obstruction- Dyspnea- Exacerbations (BODEx)⁴² (Tabla 9), que sustituye la prueba de la marcha de los 6 minutos (6MM) por el número de exacerbaciones que requieren tanto visita a urgencias como ingreso hospitalario. En su puesta en práctica, nos permiten conocer el pronóstico de la enfermedad a través de la mortalidad⁴³ (Tabla 10) y en el caso de obtener un resultado BODEx de 5 puntos, se solicitaría una prueba de esfuerzo para valorar mejor la gravedad³⁰ (Figura 6).

Tabla 8. Body mass index- airflow Obstruction- Dyspnea- Exercise capacity index (BODE).⁴¹

		0	1	2	3
B	IMC	> 21	≤ 21		
O	FEV ₁	≥ 65	5-64	36-49	≤ 35
D	Disnea	0-1	2	3	4
E	6MM	≥ 350	250-349	150-249	≤ 149

Abreviaturas: IMC, Índice de masa corporal; FEV₁, Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo; MM, Minutos.

Tabla 9. Body mass index- airflow Obstruction- Dyspnea- Exacerbations (BODEx).⁴²

		0	1	2	3
B	IMC	> 21	≤ 21		
O	FEV ₁	≥ 65	5-64	36-49	≤ 35
D	Disnea	0-1	2	3	4
Ex	Exacerbaciones graves	0	1-2	≥ 3	

Abreviaturas: IMC, Índice de masa corporal; FEV₁, Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo.

Tabla 10. Grado y mortalidad según puntuación BODE/BODEx.⁴³

PUNTUACION	GRADO	MORTALIDAD AÑO (%)
0-2	Leve	20
3-4	Moderado	30
5-6	Grave	40
≥7	Terminal	80

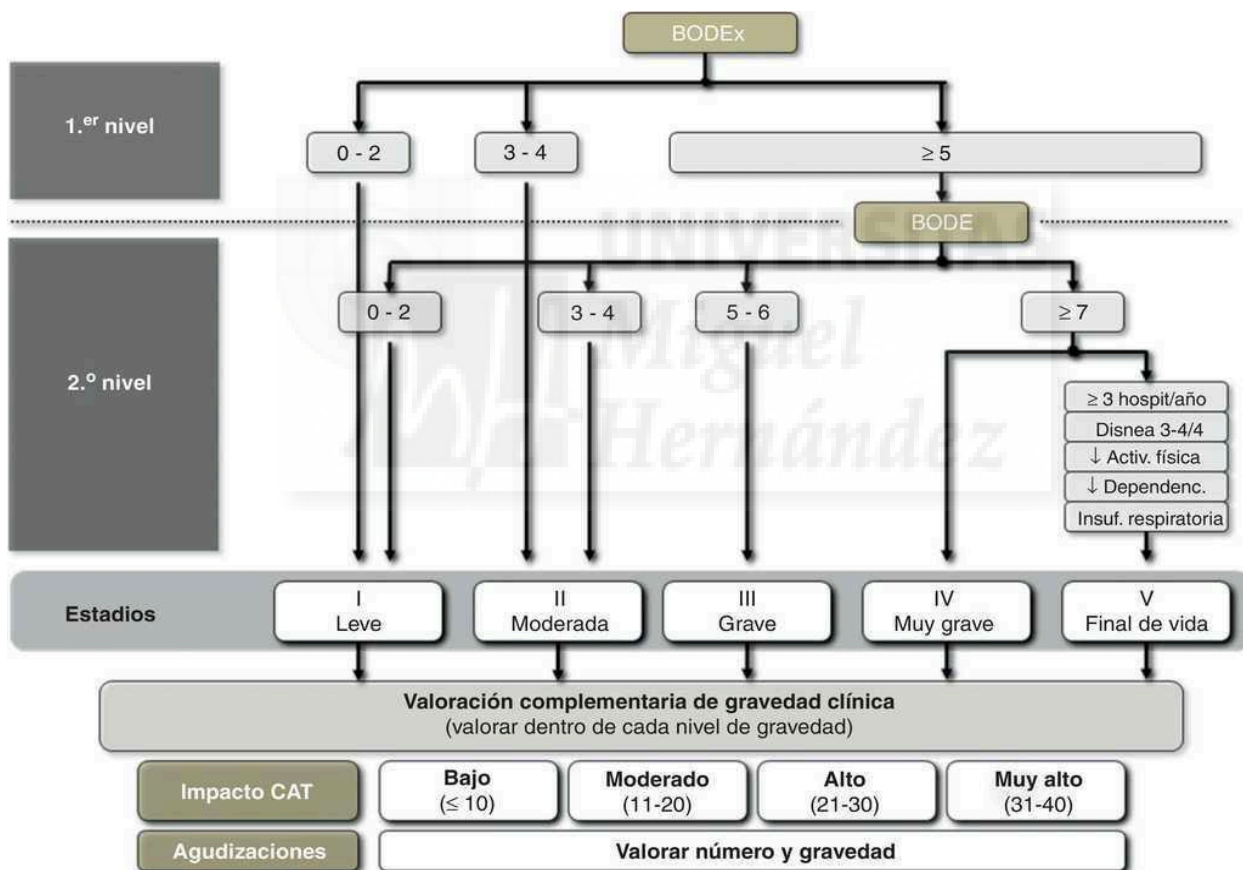


Figura 6. Algoritmo de valoración según índice Body mass index- airflow Obstruction- Dyspnea- Exacerbations (BODEx).³⁰

A su vez, existen otras escalas de valoración de calidad de vida y comorbilidad no específicas de patología pulmonar que ofrecen una valoración multifactorial, como la escala EuroQol-5D-5L,⁴⁴ que incluye dos escalas, una descriptiva (numérica) y otra visual analógica de autoevaluación por el paciente (puntuación 0-100) (Tabla 11); o el índice de comorbilidad de Charlson⁴⁵ (Tabla 12), ambos incluidos en el estudio.



Tabla 11. Test calidad de vida EuroQol-5D-5L.⁴⁴

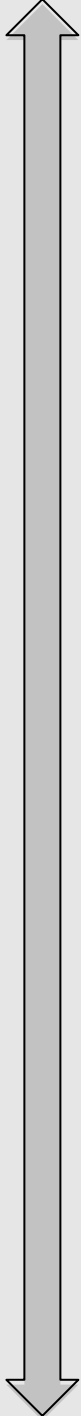
ESCALA CALIDAD DE VIDA EUROQOL-5D- 5L	TERMÓMETRO AUTOEVALUACIÓN ESTADO DE SALUD PERCIBIDO
<p>MOVILIDAD</p> <ul style="list-style-type: none"> • No tengo problemas para caminar • Tengo algunos problemas • Tengo moderados problemas • Tengo serios problemas • Tengo que estar en cama <p>CUIDADO PERSONAL</p> <ul style="list-style-type: none"> • No tengo problemas para el cuidado personal, lavarme/vestirme • Tengo algunos problemas • Tengo moderados problemas • Tengo serios problemas • Soy incapaz de lavarme/vestirme <p>ACTIVIDADES COTIDIANAS</p> <ul style="list-style-type: none"> • No tengo problemas para realizar mis actividades cotidianas • Tengo algunos problemas • Tengo moderados problemas • Tengo serios problemas • Soy incapaz de hacer mis actividades cotidianas <p>DOLOR Y MALESTAR</p> <ul style="list-style-type: none"> • No tengo dolor ni malestar • Tengo algo de dolor/malestar • Tengo bastante dolor/malestar • Tengo serios problemas de dolor/malestar • Tengo mucho el dolor/malestar <p>ANSIEDAD Y DEPRESIÓN</p> <ul style="list-style-type: none"> • No estoy ansioso ni deprimido • Estoy algo ansioso/deprimido • Estoy bastante ansioso/deprimido • Estoy seriamente ansioso/deprimido • Estoy muy ansioso/deprimido 	<div style="text-align: right;">  <p>100</p> <p>50</p> <p>0</p> </div>

Tabla 12. Índice de comorbilidad de Charlson.⁴⁵

INDICE COMORBILIDAD CHARLSON	
1 PUNTO	Cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, enfermedad vascular central o periférica (AIT o déficit discreto), demencia, EPOC, enfermedad tejido conectivo, úlcera péptica, enfermedad hepática leve (CH sin HTP/ Hepatitis crónica), DM en tratamiento con ADO o insulina, insuficiencia renal (Cr 2-3 mg/dl)
2 PUNTOS	Hemiplejía, insuficiencia renal (Cr >3 mg/dl o en hemodiálisis), DM con afectación sistémica (retinopatía, neuropatía, etc), neoplasia, leucemia, linfoma
3 PUNTOS	CH con HTP
6 PUNTOS	VIH con SIDA, cáncer sólido con metástasis

Abreviaturas: AIT, Accidente Isquémico Transitorio; ADO, Antidiabéticos Orales; CH, Cirrosis Hepática; Cr, Creatinina; DM, Diabetes Mellitus; EPOC, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; HTP, Hipertensión Portal; SIDA, Síndrome Inmunodeficiencia Adquirida; VIH, Virus Inmunodeficiencia Humana.

En general, se considera: Ausencia de comorbilidad: 0-1 puntos, baja comorbilidad: 2 puntos, alta comorbilidad > 3 puntos.

1.4. DIAGNÓSTICO: ESPIROMETRÍA COMO HERRAMIENTA DE CRIBADO

Espiro- procedente del latín “spirare” y del griego “spiro”, respiración.

– Metría, procedente del griego, medir.

El diagnóstico de la EPOC se basa principalmente en la detección de la obstrucción de la vía aérea y para ello, uno de los métodos más útiles, reproducibles y sencillos es la realización de una espirometría forzada desde AP.^{46,47} Estudios como el PADO (Programa de Aumento de Diagnóstico de EPOC en AP),⁴⁸ proyecto multicéntrico nacional donde se evalúa un programa de cribado de la EPOC en AP, revelan que la realización de espirometrías a cualquier sujeto mayor de 35 años fumador de más de 10 cigarrillos al día o ex fumador de más de 10 PA, sin enfermedades respiratorias conocidas, aporta un 4,3% de nuevos diagnósticos de EPOC^{30, 49, 50}. No obstante, la GOLD no recomienda esta maniobra como cribado habitual para todo tipo de pacientes, ya que no existen datos suficientes que apoyen un cribado masivo y se desconoce el impacto de diagnosticar un EPOC antes de que presente síntomas, pero sí recomienda su uso en pacientes expuestos al tabaco y con síntomas.⁵⁰

Desde su inicio como medida de volúmenes espirados, origen de la primera exploración funcional moderna por Antoine L. Lavoisier en 1789, quien introdujo por primera vez el concepto de espirometría, pasando por dispositivos de medición posteriores como el Water Bell de Hutchinson (1846-1852) considerado el padre del espirómetro moderno, o el desarrollo de la actual espirometría dinámica hacia 1945-1949 por Robert Tiffeneau, quien propuso que los cambios en los flujos espiratorios tras la broncodilatación-broncoconstricción podían servir para evaluar las enfermedades de las vías respiratorias, la espirometría ha experimentado un gran avance hasta nuestros tiempos.⁵¹ La técnica de espirometría forzada previa y posteriormente al uso de broncodilatadores, publicada por

primera vez en 1979 por la American Thoracic Society (ATS) y editada en España por primera vez por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) en 1985, es la maniobra más aceptada para determinar la presencia de EPOC dado su sencillez, reproductibilidad y su bajo coste, resultando un valor clave el FEV₁.⁵²⁻⁵⁴

La espirometría por lo general es una maniobra bien tolerada, por lo que existen pocas limitaciones para su realización, pero no queda exenta de riesgos en los que estaría contraindicada su práctica total, precisando una evaluación individualizada de la relación riesgo-beneficio en el caso de las consideraciones relativas⁵⁵ (Tabla 13).

Tabla 13. Contraindicaciones absolutas y relativas de la espirometría.⁵⁵

<p>CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Inestabilidad hemodinámica • Embolia pulmonar (esperar a correcta anticoagulación) • Neumotórax reciente (2 semanas) • Hemoptisis aguda • Infecciones respiratorias activas • Infarto reciente (7 días)- Angina inestable • Aneurisma de aorta torácica (aumentado >6cm o rápido crecimiento) • Hipertensión intracraneal • Desprendimiento agudo de retina
<p>CONTRAINDICACIONES RELATIVAS</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes confusos o demenciados • Cirugía abdominal o torácica reciente • Cirugía cerebral, ocular u otorrinolaringológica reciente • Diarrea o vómitos agudos, estados nauseosos • Crisis hipertensiva • Problemas bucodentales o faciales que dificulten la maniobra

Se trata de una prueba que valora la función pulmonar, mide los volúmenes y flujos respiratorios, esto es la capacidad para acumular aire en los pulmones y movilizarlo. Existen dos tipos de espirometría: la simple, donde el paciente realiza tras una inspiración máxima, una espiración máxima no forzada, y la forzada o activa, la más utilizada, donde los músculos abdominales e intercostales espiratorios comprimen el tórax y éste finalmente a la unidad básica, el alveolo, dando lugar a una presión alveolar positiva que empuja el aire hacia fuera. Este volumen de aire y la velocidad a la que se expulsa determinan las principales variables que tendremos en cuenta: la FVC y el FEV₁ la relación entre estos dos parámetros a modo de cociente FEV₁/FVC.

- La FVC es el volumen máximo de aire exhalado en una espiración forzada. Se expresa en ml.
- El FEV₁ informa de la velocidad con la que se expulsa éste. Se trata de un flujo y se expresa en ml/seg.
- El cociente FEV₁/FVC indica la relación entre ambos parámetros (no ha de confundirse con el índice de Tiffeneau, cociente resultante entre la FEV₁ y la capacidad vital no forzada). Se trata de una tasa, por lo que suele representarse en tanto por ciento (%) (no frente a valores teóricos, sino respecto a si misma, el % de la FVC que se espira en el primer segundo).
- Otras de las medidas secundarias que se pueden valorar son:
 - o PEF (flujo espiratorio máximo o FEM, l/seg) es la cantidad de aire máxima que puede exhalarse por segundo en una espiración forzada, el pico máximo de flujo. Es útil para el diagnóstico de asma y predice su gravedad.
 - o FEF 25-75% (flujo mesoespiratorio o flujo espiratorio entre el 25% y 75% de la FVC) informa sobre la cantidad de aire espirado entre el 25% y el 75% del tiempo de espiración, aportando información útil sobre el daño de la pequeña

vía aérea al eliminar la parte inicial y final de la maniobra, más esfuerzo-dependientes.

- Otros FEF a distintas proporciones: FEF 25%, FEF 50%, FEF 75% (Flujo espiratorio máximo en el 25%, 50% o al 75%) hace referencia a la medición del flujo forzado en el porcentaje de la FVC. De poco significado, excepto en el estudio de la obstrucción de la vía aérea superior.
- CVF6 (Capacidad Vital Forzada en 6 segundos) es la cantidad de aire que se moviliza en los primeros 6 segundos de una espiración máxima forzada. Se considera un buen sustituto de la FVC, exigiendo menos esfuerzo espiratorio y con bastante aproximación a la espirometría más prolongada.
- Cociente FEV_1/FVC_6 , similar al anterior, sirve como aproximación al cociente FEV_1/FVC . A partir de ello son diseñados los espirómetros de bolsillo (los COPD6) usados en los centros de AP como screening.

A partir de estos datos se obtienen tres tipos de representaciones:⁵⁶

- Curvas espirométricas: flujo-volumen y volumen-tiempo. Sirven para comprobar la validez y reproducibilidad de la prueba.

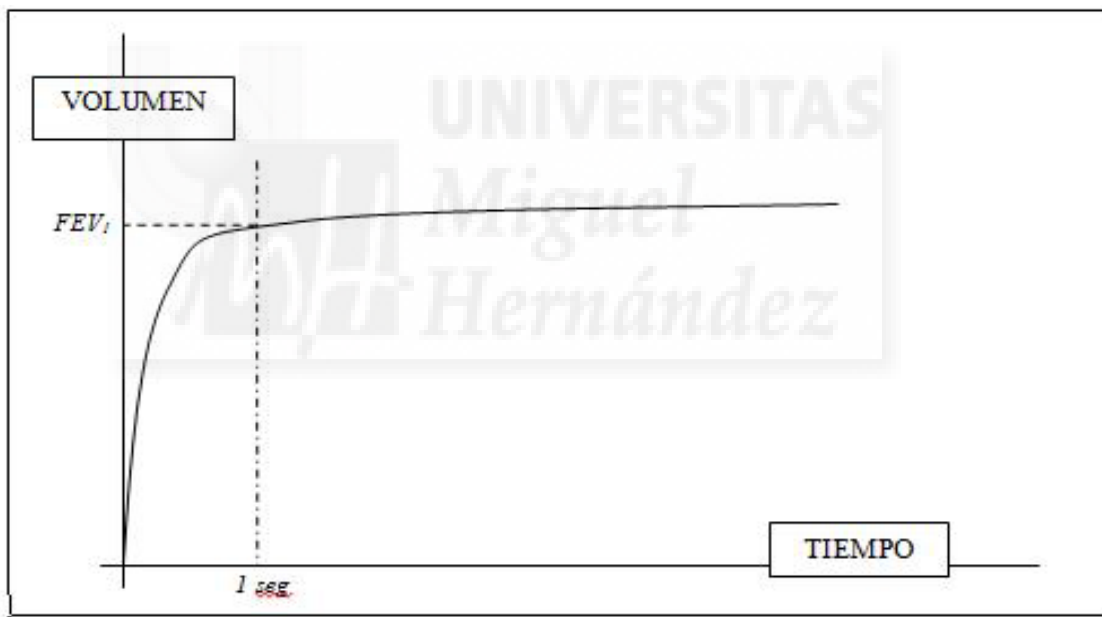
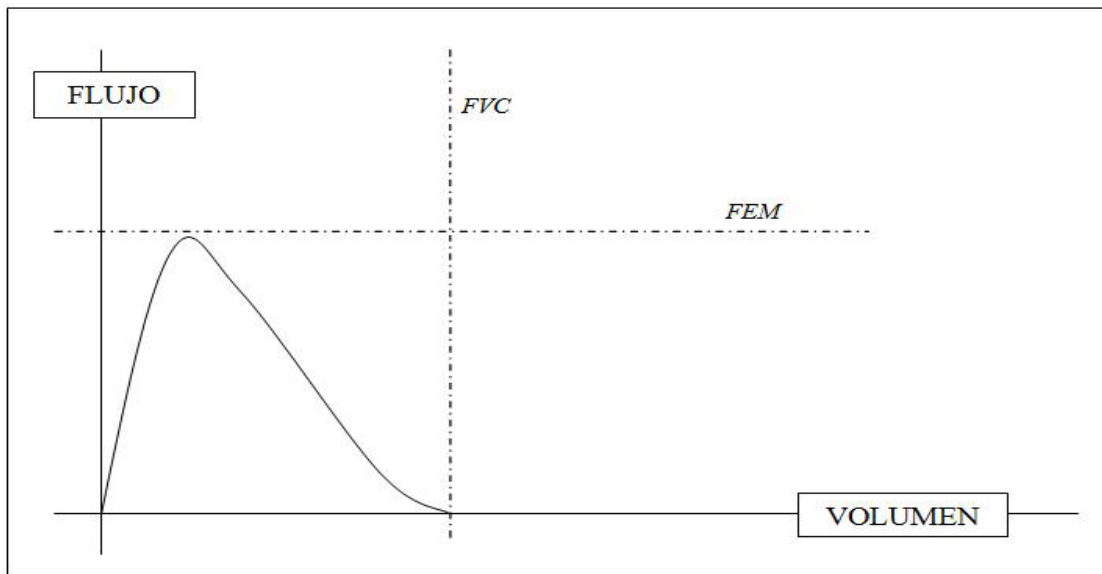


Figura 7. Curvas espirométricas flujo-volumen y volumen-tiempo.⁵⁶

Abreviaturas: FEM, flujo espiratorio máximo; FEV₁, Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo; FVC, Capacidad Vital Forzada; Seg, Segundo.

- Valores numéricos: destacamos en especial FEV₁, FVC y la relación FEV₁/FVC. Desde AP se valoran estos tres datos, dejando el resto de valores y pruebas (espirometría simple, pletismografía, prueba de dilución de gases) para el servicio de Neumología hospitalaria.
- Cuadrante de Miller:⁵⁶ representación gráfica del patrón espirométrico. En ocasiones no es valorable por maniobras mal realizadas o no válidas y no nos informa sobre la broncodilatación.

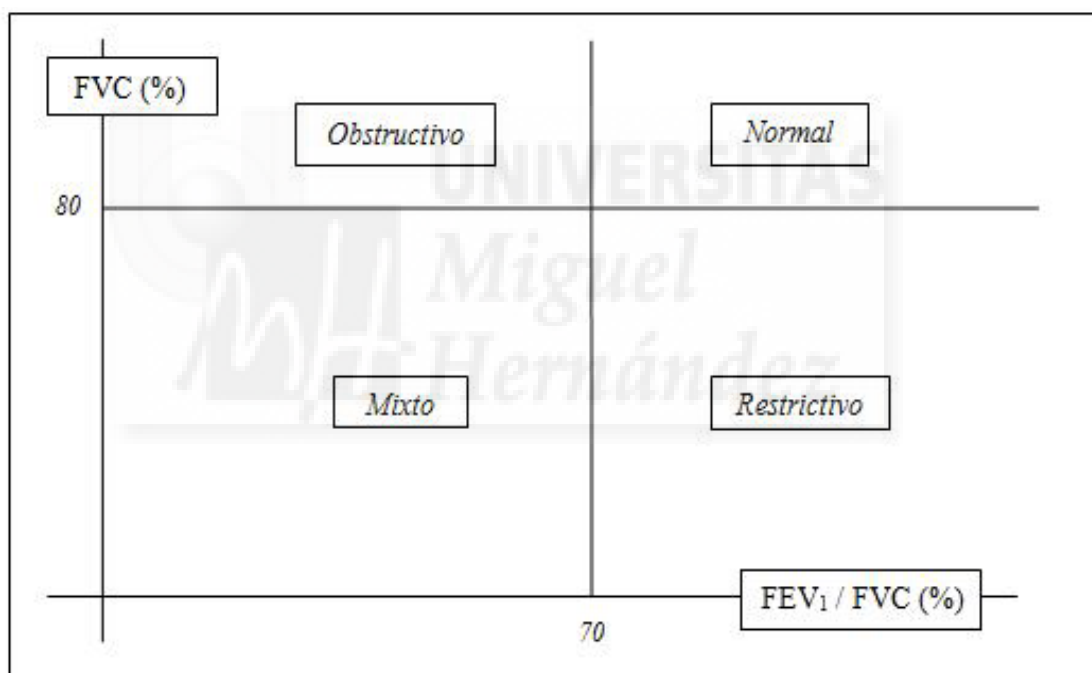


Figura 8. Cuadrante de Miller.⁵⁶

Abreviaturas: FEV₁, Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo; FVC, Capacidad Vital Forzada.

Según los datos de la SEPAR para que una espirometría sea considerada como correcta ha de cumplir:^{49, 55}

- Criterios de aceptabilidad: al menos tres curvas que demuestren:
 - Buen inicio: comienzo brusco con un ascenso pegado al eje de ordenadas y una curva flujo- volumen con un pico único.
 - Buena meseta (estable): tiempo intermedio sin cambios de al menos un segundo en la curva volumen- tiempo.
 - Buena curva (sin artefactos).
 - Terminación lenta y asintótica: finalización progresiva hasta agotar el aire.
 - Duración de al menos seis segundos para que sea aceptable.
- Criterios de reproducibilidad: mínimo dos curvas con una diferencia entre ellas de FEV₁ y de FVC menor de 100 ml y del 5%.

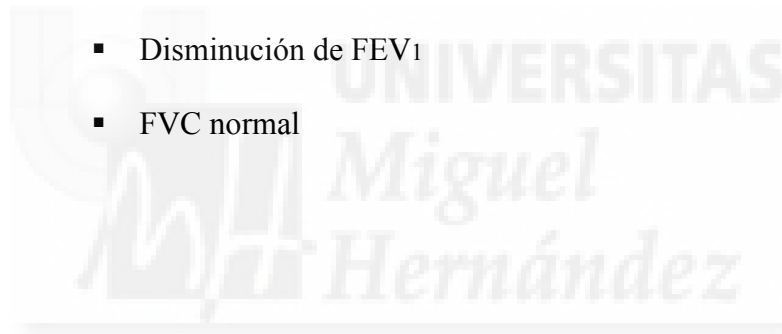
Para poder interpretarla, es importante introducir los datos de manera correcta (tanto de filiación como los numéricos), de tal manera:

- Introducir los datos del paciente (sexo, edad, peso, talla).
- Comprobar la validez y reproductibilidad de la prueba (ver la forma de las curvas).
- Valorar el cociente FEV₁/FVC, luego FVC y FEV₁

Tabla 14. Valores espirométricos normales.⁵⁵

FEV ₁ /FVC	70- 85%
FEV ₁	80- 120%
FVC	80- 120%

- Valorar la prueba broncodilatadora (positiva/ negativa): en caso de presentar un patrón obstructivo o mixto se realiza prueba broncodilatadora, resultando positiva si tras administrar la dosis de un broncodilatador inhalado de acción corta, normalmente agonista β_2 (normalmente 400 μg de salbutamol- 4 disparos del dispositivo) a los 10-15 minutos presenta un aumento del FEV₁ y/o de la FVC > 12% o >200 ml respecto al basal.^{2, 30}
- Resultados: patrón espirométrico (normal/obstructivo/restrictivo/mixto) y nivel de gravedad (leve/moderado/grave).
 - Patrón obstructivo: obstrucción a la salida del aire que supone una espiración más prolongada. En la espirometría se presenta como:
 - Disminución del cociente FEV₁/FVC (menor de 70%).
 - Disminución de FEV₁
 - FVC normal



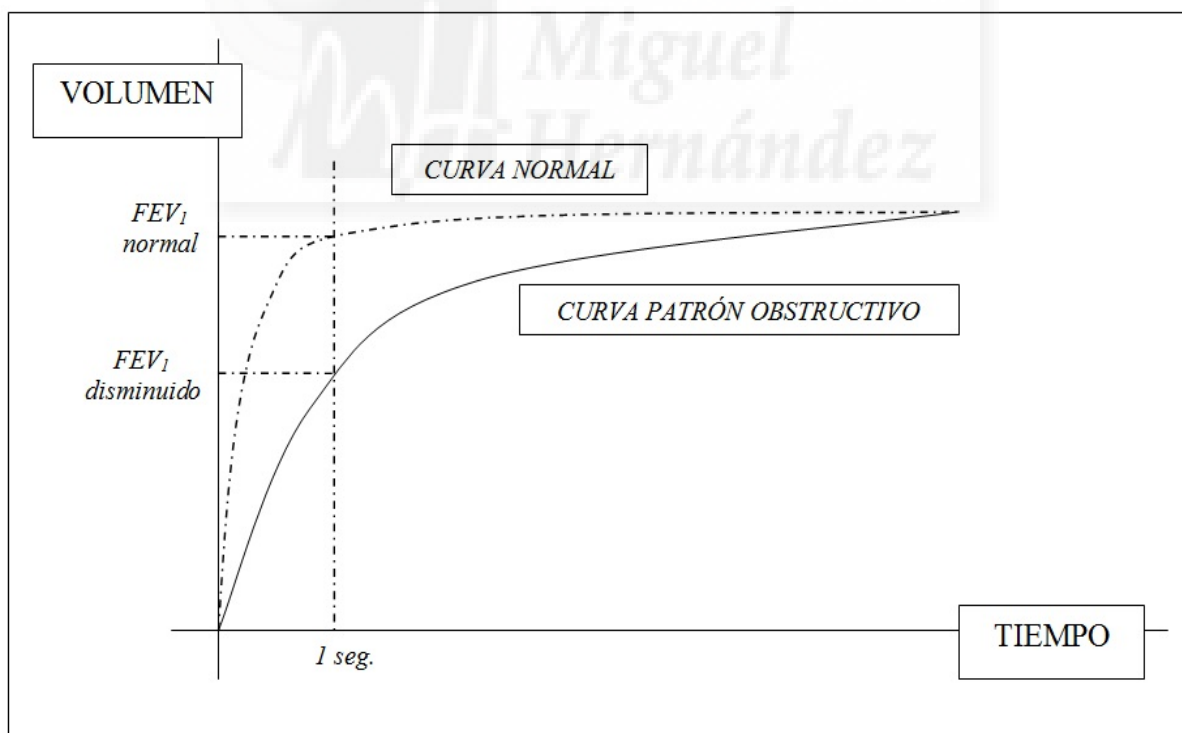
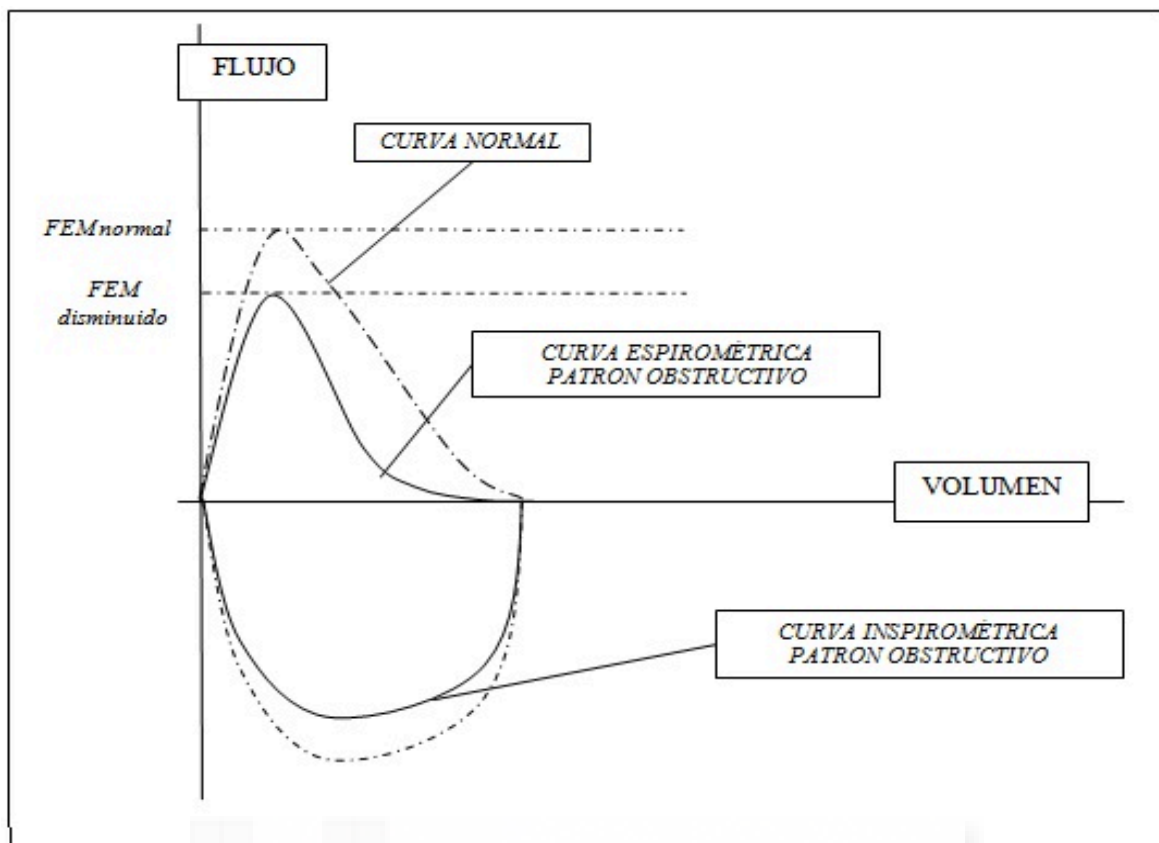


Figura 9. Curvas espirometría obstructiva flujo- volumen y volumen- tiempo.⁵⁶

Abreviaturas: FEM, flujo espiratorio máximo; FEV_1 , Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo; Seg, Segundo.

○ Patrón restrictivo: disminución de capacidad sin obstrucción a la salida, el aire se expulsa con normalidad pero no hay mucho. No evaluado bien sólo con espirometría, se debe comprobar los volúmenes pulmonares por pletismografía o prueba de dilución de gases.⁵⁵ En espirometría figuraría como:

- Disminución de la FVC (menor de 80%).
- FEV₁ normal o disminuida (menor del 80%).
- Cociente FEV₁/FVC normal o aumentado.



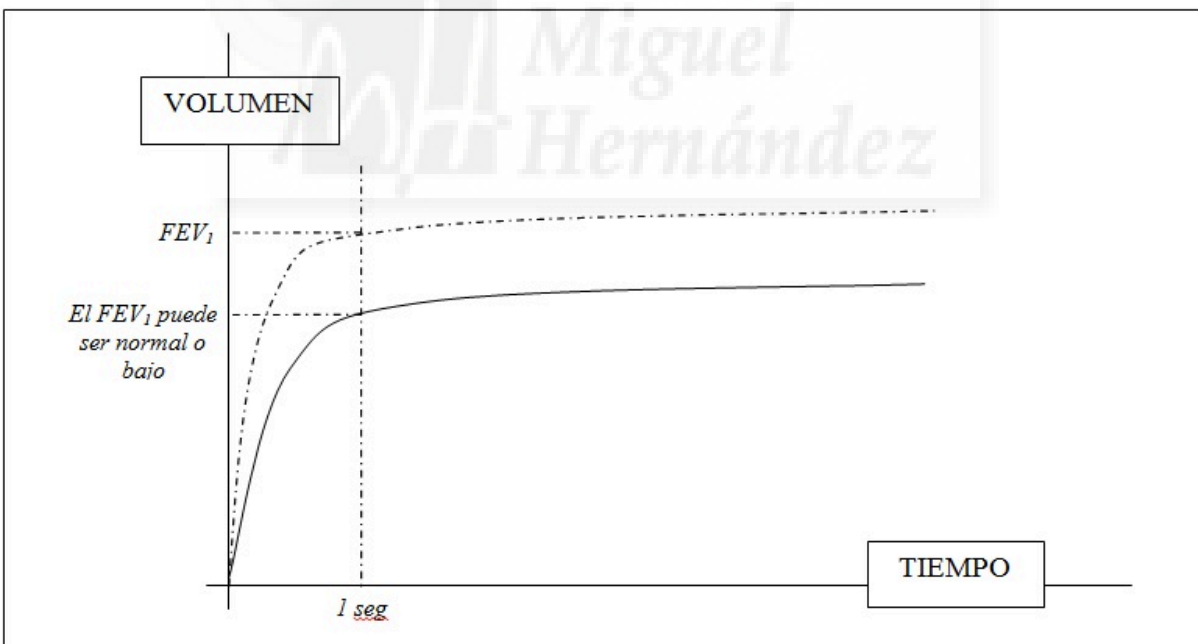
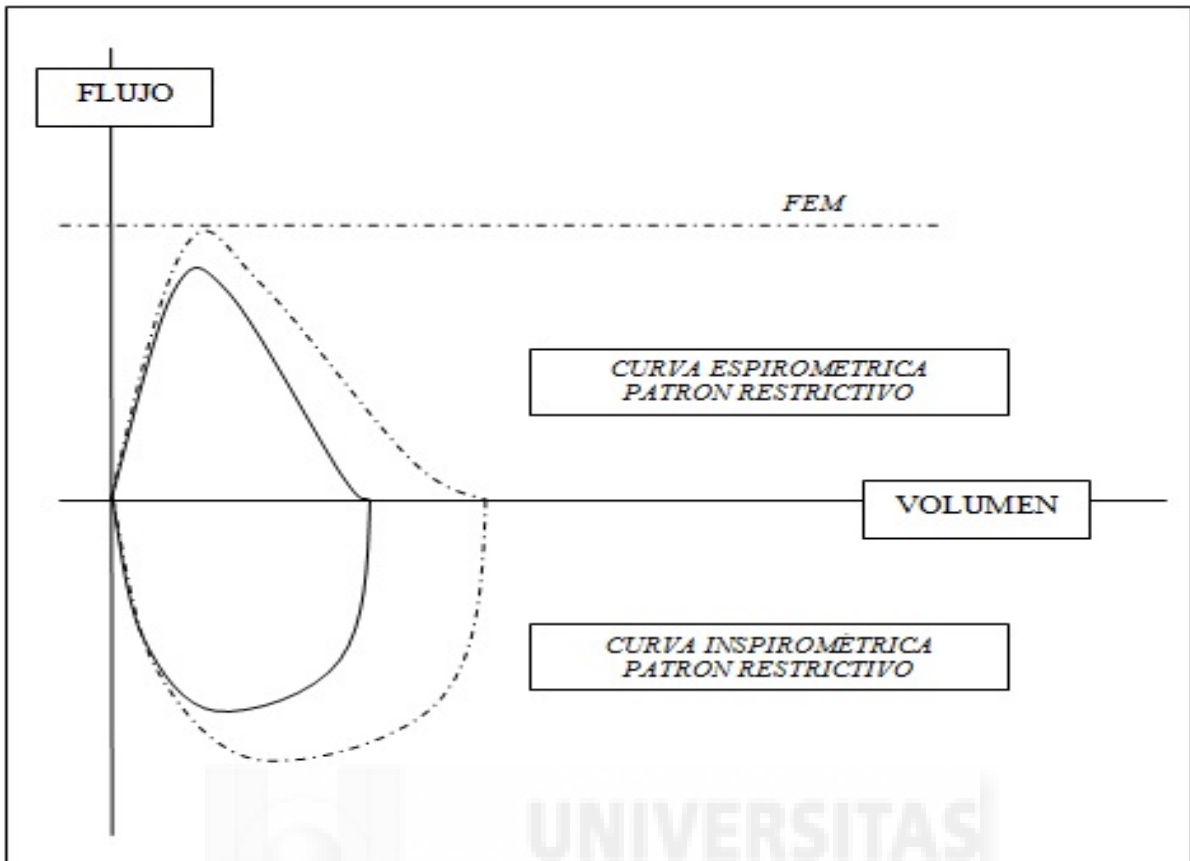


Figura 10. Curvas espirométricas restrictivas flujo- volumen y volumen- tiempo.⁵⁶

Abreviaturas: FEM, flujo espiratorio máximo; FEV₁, Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo; Seg, Segundo.

- Patrón mixto: combinación de los anteriores.
 - FEV₁ disminuido.
 - FVC disminuido.
 - Cociente FEV₁/ FVC normal, aumentado o disminuido según el componente predominante.



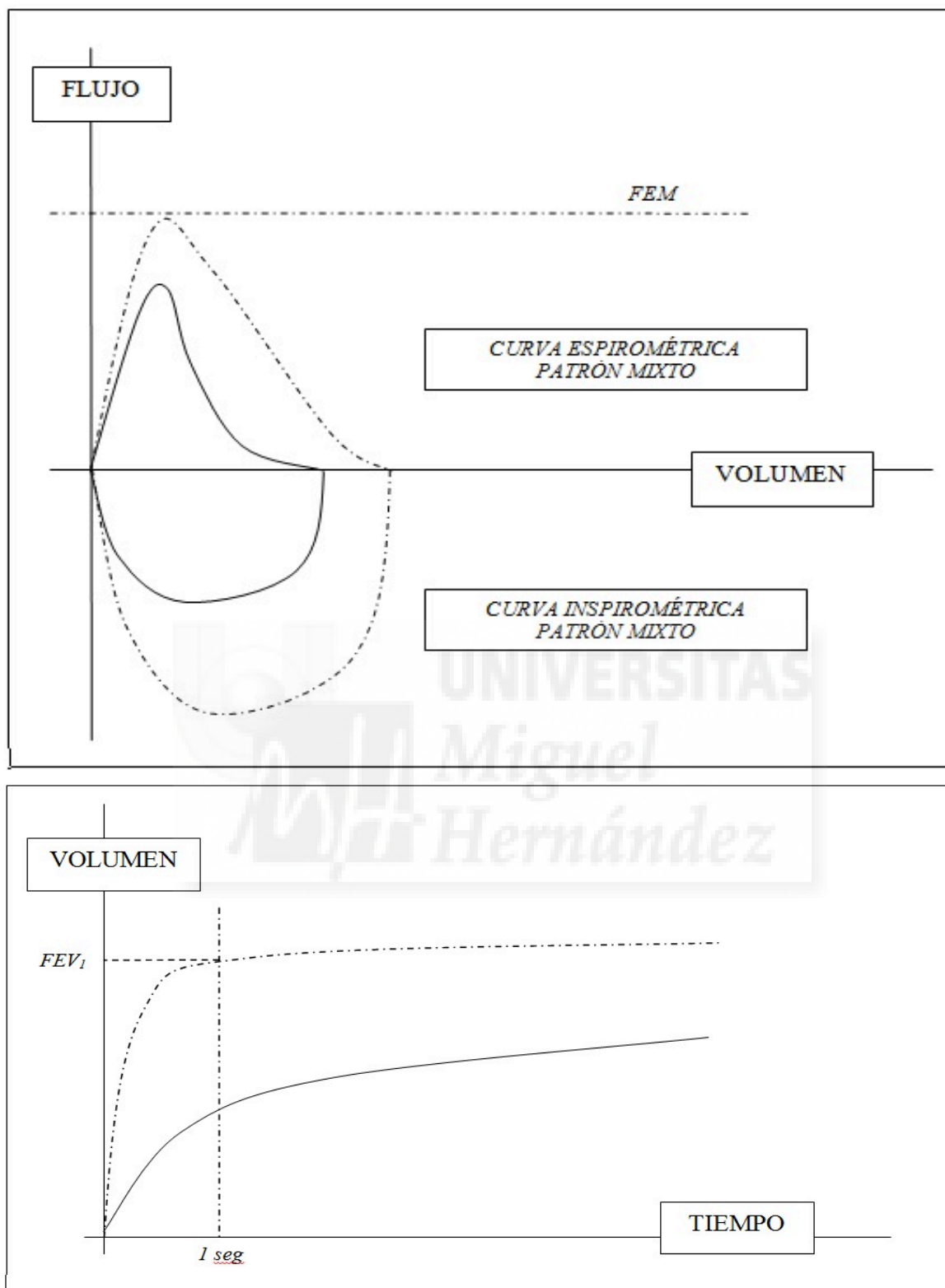


Figura 11. Curvas espirométricas mixtas flujo-volumen y volumen-tiempo.⁵⁶

Abreviaturas: FEM, flujo espiratorio máximo; FEV₁, Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo; Seg, Segundo.

El diagnóstico no se establece solo con una espirometría, sino que se debe tener en cuenta también los antecedentes y clínica del paciente, ya que se trata de una prueba con una elevada sensibilidad, pero baja especificidad.⁵⁷ La valoración de la afectación en los patrones obstructivo y restrictivo cambia ligeramente según sean valorados aplicando las normas por las distintas sociedades, tanto la nacional SEPAR⁵⁵, la European Respiratory Society (ERS)⁵³ o la americana ATS⁵⁸ (Tabla 15). A su vez, no hemos de confundir estos niveles de gravedad con la clasificación de niveles de gravedad de la EPOC según distintas sociedades médicas especializadas en EPOC (Tabla 16).

Tabla 15. Patrones de espirometría según las distintas normativas.^{53,55,58}

NORMATIVA	NIVELES GRAVEDAD	PATRÓN OBSTRUCTIVO	PATRÓN RESTRICTIVO	PATRÓN MIXTO
SEPAR	Leve	≥ 65%	≥ 65%	Informar por separado del componente restrictivo /obstructivo
	Moderado	50- 64%	50- 64%	
	Grave	35- 49%	35- 49%	
	Muy grave	< 35%	< 35%	
ATS/ERS	Leve	≥ 70%	≥ 70%	
	Moderado	60- 69%	60- 69%	
	Mod- grave	50- 59%	50- 59%	
	Grave	35- 49%	35- 49%	
	Muy grave	< 35%	< 35%	

Tabla 16. Niveles de gravedad de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) según las distintas sociedades.^{53,55,58}

FEV₁/FVC Post-BDL	FEV₁	ATS/ERS 2005	NICE 2010	GESEPOC 2012	GOLD 2017
< 0.7	≥ 80%	Leve	I Leve	I Leve	I Leve
< 0.7	50- 79%	Moderado	II Moderado	II Moderado	II Moderado
< 0.7	30- 49%	Grave	III Grave	III Grave	III Grave
< 0.7	< 30%	Muy grave	IV Muy grave	IV Muy grave	IV Muy grave

Abreviaturas: FEV₁, Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo; FVC, Capacidad Vital Forzada; Post- BDL, postbroncodilatación.

Por tanto, la valoración de una espirometría es un proceso sencillo que requiere cierta metódica para conseguir una correcta interpretación, según se muestra en el siguiente esquema:

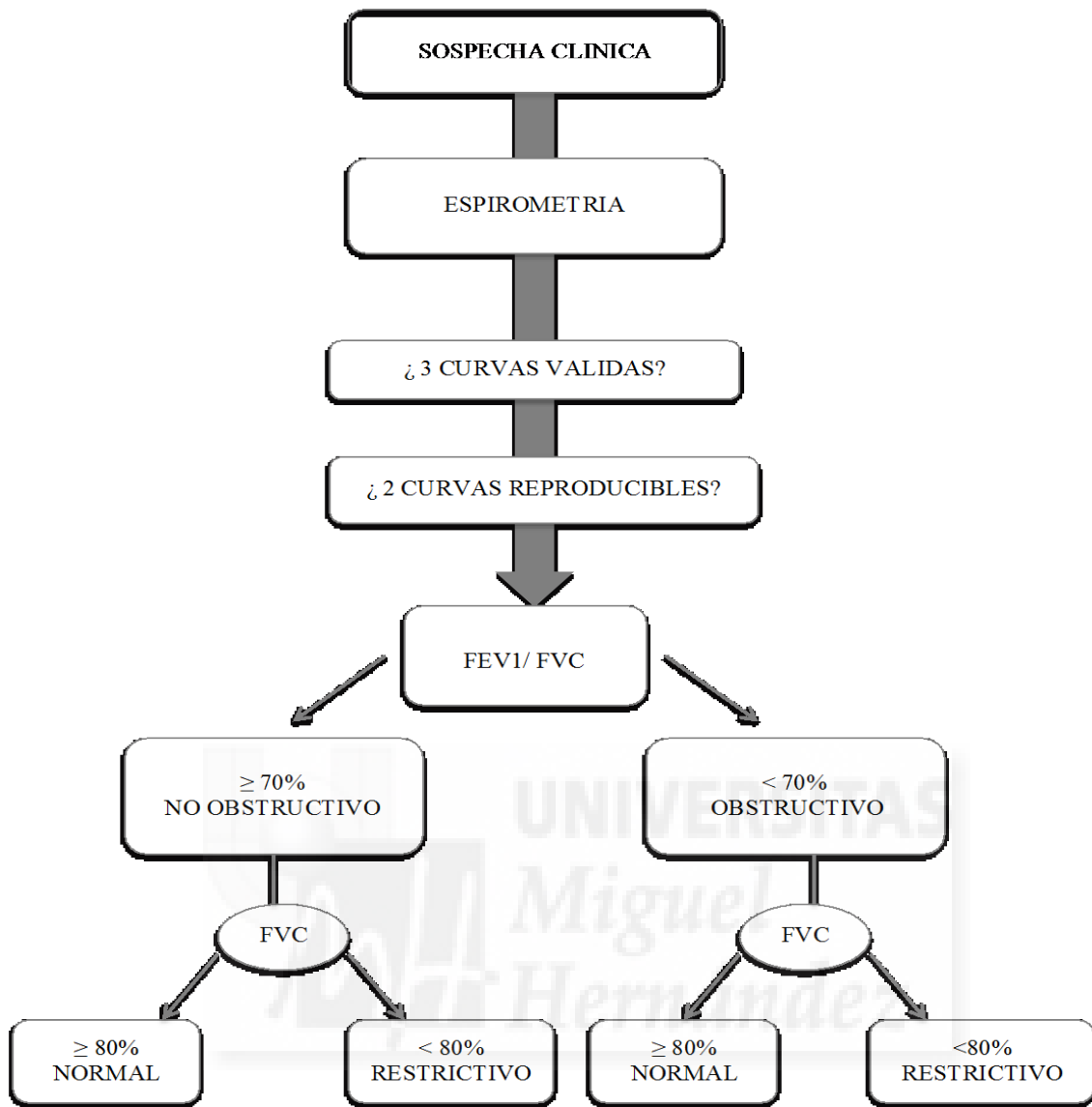


Figura 12. Algoritmo interpretación de una espirometría.⁵⁶

Abreviaturas: FEV₁, Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo; FVC, Capacidad Vital Forzada.

Además de la espirometría, existen otras pruebas complementarias que resultan de gran utilidad para completar la valoración de cualquier proceso respiratorio:⁶⁰

- Una radiografía de tórax, imprescindible para diferenciar otros posibles procesos, o la tomografía axial computerizada (TC), indicada para la valoración de bronquiectasias o procesos neoplásicos u otras indicaciones específicas.
- Un electrocardiograma para valorar la función cardíaca principalmente.
- La pulsioximetría para valorar la saturación de oxígeno en sangre periférica. Si resulta < 92%, es recomendable realizar una gasometría arterial basal. También en aquellos pacientes con enfermedad moderada-grave, disnea moderada-intensa, hematocrito > 55%, signos de hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca derecha y cianosis.
- Determinación de la α_1 -antitripsina en aquellos pacientes que desarrollan EPOC con menos de 45 años, especialmente en zonas con alta prevalencia, con historia familiar o cuando se acompaña de bronquiectasias.
- Valoración de volúmenes pulmonares estáticos y capacidad de difusión alveolo-capilar de CO aporta información sobre el atrapamiento aéreo, no imprescindible para el diagnóstico, sólo se solicita en determinados casos.
- Valoración de la capacidad física a través de una prueba de esfuerzo que evalúa el grado de incapacidad y resulta un marcador pronóstico de riesgo de mortalidad que proporciona información sobre el proceso de rehabilitación pulmonar.

1.5. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los principales procesos que deben ser diferenciados de la EPOC son:⁵⁰

1. Asma, en casos de historia familiar previa o edades más tempranas, presenta una gran variabilidad en cuanto a síntomas, empeorando durante la noche y la madrugada. Suele asociarse a otros procesos como rinitis, alergia y/o eczema. No es sencillo diferenciarlo y se acepta la asociación asma-EPOC bajo el término ACO (solapamiento asma-EPOC) en ciertos procesos crónicos que comparten características comunes.
2. Fallo cardíaco congestivo, con una marcada restricción de volumen más que una limitación de flujo aéreo. Suele presentar edema pulmonar y dilatación cardíaca apreciables en una radiografía de tórax.
3. Bronquiectasias, relacionadas con infecciones bacterianas y gran producción de esputo purulento, se aprecian por engrosamiento marcado de hilios o pared bronquial en una radiografía de tórax o TC.
4. Tuberculosis, caracterizada por infiltrados pulmonares, se sospecha en zonas con alta prevalencia y precisa confirmación mediante pruebas microbiológicas.
5. Cuadros específicos como bronquiolitis obliterante, de alta sospecha en pacientes jóvenes no fumadores, relacionada con procesos de artritis reumatoide, exposición intensa a humos o procesos de trasplante de médula o pulmón y valorable mediante TC, con áreas hipodensas. Otros cuadros similares como la parabrónquiolitis difusa, también en pacientes jóvenes no fumadores, predominantemente asiáticos o descendientes, caracterizado por la presencia de sinusitis crónica con imagen en TC de pequeñas opacidades nodulares centrolobulillares y signos de hiperinsuflación.

1.6. TRATAMIENTO DE LA EPOC

Para un adecuado tratamiento de la EPOC es de gran importancia identificar y reducir los factores de riesgo, entre los que destaca el consumo de tabaco como máximo exponente, cuya erradicación sustenta uno de los retos más difíciles de la prevención y control de esta enfermedad.

El tabaquismo es un trastorno adictivo crónico que abarca aspectos tanto físicos como psicológicos, ya que supone una conducta aprendida y dependencia social. En nuestro país su abordaje se sitúa dentro de la cartera de servicios que ofrece la AP siendo el Médico de Atención Primaria (MAP) una figura clave en este entramado del Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la salud (PAPPS) de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SEMFyC)⁶¹. El “consejo médico breve” desde AP es una intervención oportunista que debe realizarse en la práctica diaria del MAP, cuya finalidad es hacer reflexionar a la persona fumadora sobre su conducta y motivarla para el cambio, ofertándole ayuda en las sucesivas consultas de seguimiento en las que se proporcione asesoramiento, así como tratamiento farmacológico en caso de ser necesario. Para pacientes con criterios de EPOC, el tratamiento está constituido por la combinación de terapia cognitivo- conductual (TCC) y tratamiento farmacológico.^{62, 63}

Como en todo paciente crónico es de vital importancia el mantenimiento de un estado nutricional óptimo, ya que en caso contrario, se expone al individuo a situaciones de riesgo aumentado, empeorando la morbimortalidad del cuadro. La valoración completa de estos pacientes debería incluir un estudio antropométrico [peso, talla, índice de masa corporal (IMC) y pliegue cutáneo] y de su dieta, especialmente en aquellos con déficit nutricional.⁴⁰

Otro de los factores a tener en cuenta es la actividad física, cuya recomendación se generaliza para todo tipo de paciente con alguna enfermedad crónica puesto que su práctica cotidiana resulta beneficiosa, pero se debe individualizar su prescripción, teniendo en cuenta

el tipo de paciente, su enfermedad y comorbilidades, así como su adaptación y entorno familiar y social. No existe una normativa que determine el grado de ejercicio pero sí se acepta la recomendación estándar de mínimo 30 minutos al día de actividad física moderada, 5 días por semana (unas 1000 kcal/semana). En pacientes con EPOC moderada- severa se recomienda intervalos de tiempo más cortos (unos 10 minutos) con varias repeticiones al día. Gracias a la innovación tecnológica en este aspecto, incluso contamos con la existencia de aplicaciones móviles que regulan y adaptan el ejercicio al tipo de paciente.

A su vez, la correcta vacunación constituye una reducción del riesgo en este tipo de paciente, puesto que una infección puede conducir a complicaciones y así se limitan costes tanto sanitarios como asociados a la morbimortalidad. Para los pacientes EPOC se recomienda la vacunación anual contra la gripe y la vacuna antineumocócica sistemática.

La valoración de comorbilidades dentro de la valoración integral del paciente resulta de gran utilidad, ya que pueden comprometer el pronóstico y en ocasiones suele ser la causa de defunción. Entre las enfermedades más frecuentes asociadas a la EPOC destacamos la patología cardiovascular, la hipertensión, la diabetes mellitus, la insuficiencia renal, la osteoporosis, las enfermedades psiquiátricas (principalmente ansiedad y depresión), el deterioro cognitivo, la anemia y las neoplasias (sobretudo la de pulmón).

Se debería contemplar un proceso de rehabilitación respiratoria mediante programas impartidos tanto a nivel hospitalario como domiciliario en los que se da una respuesta individualizada de cambios de hábitos saludables, educación y entrenamiento para mejorar la sensación de disnea, capacidad de ejercicio y calidad de vida en estos pacientes.

En cuanto a tratamiento farmacológico, no existe hasta la fecha ninguna medicación que logre detener en el tiempo el progreso de la enfermedad, no obstante, el tratamiento existente controla los síntomas, frecuencia y severidad de las exacerbaciones y mejorar el estado de salud y tolerancia al ejercicio. Tanto la guía GOLD como la nacional GesEPOC

coinciden en sus últimas recomendaciones en la necesidad de un abordaje multidisciplinar, adaptando las opciones terapéuticas según la clasificación o condiciones del paciente, contando con una primera recomendación, una opción alternativa y otras posibles alternativas. En líneas generales, las clases de fármacos utilizados para el tratamiento de la EPOC son:^{31, 40} Broncodilatadores de corta y larga duración;^{64- 71} teofilinas;⁷² corticoides;⁷³⁻⁷⁵ mucolíticos (N- acetilcisteína);^{40, 76} antibióticos, sobretudo de uso puntual en casos de bronquiectasias o infección bronquial crónica^{31, 77, 78} y otros fármacos antiinflamatorios como roflumilast, fármaco reciente introducido como antiinflamatorio oral;^{73, 79} la simvastatina,^{80, 81} no siendo demostrado el beneficio de los leucotrienos ni otros fármacos inmunomoduladores.^{82, 83}

Por último, existen otros tratamientos específicos como la oxigenoterapia crónica domiciliaria, el tratamiento sustitutivo con α -1-antitripsina, el soporte ventilatorio no invasivo, las técnicas quirúrgicas de reducción de volumen pulmonar y el trasplante pulmonar, siendo la EPOC la indicación más frecuente.^{31, 40}







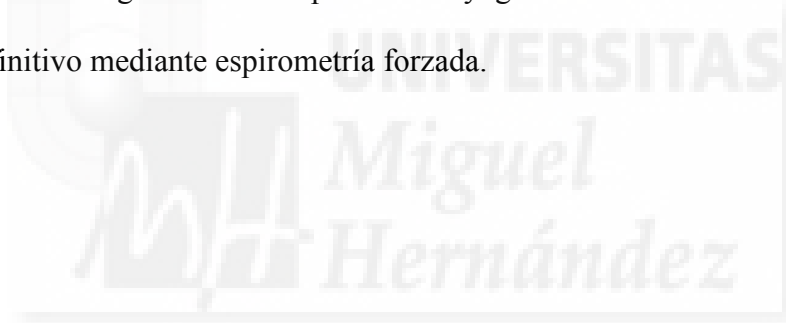
La EPOC supone un problema de salud pública de gran magnitud y a pesar de su morbi-mortalidad e importante gasto de recursos que genera, está infradiagnosticada mundialmente.⁸⁴⁻⁸⁷

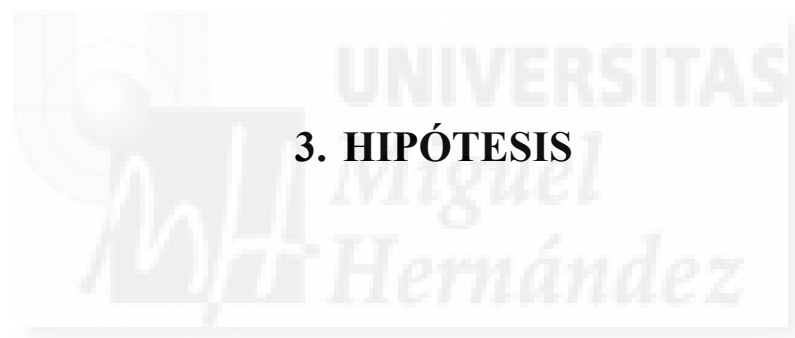
El diagnóstico habitual más aceptado para confirmarla se realiza mediante la técnica de espirometría forzada, considerada positiva con cuando la relación entre los valores que determinan las principales variables, FVC y FEV₁, expresadas como FEV₁/FVC, resultan menor de 0.7. Es una técnica sencilla, reproducible y de bajo coste,^{55,88} indicada en pacientes fumadores con sintomatología respiratoria pero en la práctica clínica habitual se encuentra infrutilizada⁸⁹ justificándose con ello parte del infradiagnóstico. Presenta débil especificidad y no está valorada la relación coste-efectividad para su extensión a toda la población,⁹⁰ por lo que no parece ser una buena técnica de cribado extensible a todos los fumadores con independencia de sus síntomas, ya que en la mayoría de casos, éstos se manifiestan cuando la enfermedad ya está establecida o cuando ya afectan a la calidad de vida, relacionándose con una mayor severidad de la enfermedad.⁹¹

No existe un programa de cribado precoz establecido, por ello se han propuesto alternativas de detección temprana de EPOC que pueden resultar útiles previos a la confirmación por espirometría, para combatir la alta prevalencia de infradiagnóstico. Así, se propone la búsqueda sistemática activa de casos frente a la oportunista, sin aportar una metodología exacta para su cribado.^{90, 92} En ese sentido, se ha propuesto centrar esta búsqueda en un tipo de perfil de paciente con factores de riesgo específicos asociados al infradiagnóstico,⁸⁷ pero la mayor parte de estos estudios no excluyen a los sujetos que ya presentan diagnóstico activo de EPOC, por lo que se desconoce realmente su infradiagnóstico y no es valorable su utilidad como técnica de cribado previo a los síntomas en este tipo de pacientes; otros proponen cuestionarios en relación a la sintomatología previos a la espirometría,^{89, 93, 94} pero sin generar un cuestionario validado conciso y rápido que pueda

conducir a la sospecha de EPOC en la práctica clínica habitual y por tanto, a su confirmación diagnóstica mediante espirometría.

Ante la necesidad de implantar un método de cribado que pueda diferenciar entre los fumadores con mayor riesgo de EPOC, previo a los síntomas ya establecidos, se propone como objetivo de este trabajo, la elaboración y validación interna (bootstrapping) de un modelo de predicción de EPOC con parámetros sencillos que pueda ser implementado en la práctica clínica habitual de forma sistemática, sin que ello conlleve un aumento del tiempo asistencial. Además, para facilitar la implementación de dicho modelo, éste será integrado en una aplicación para teléfono móvil en el sistema operativo Android. Con todo esto dispondremos de una herramienta de cribado que en caso de validarse externamente en otras poblaciones podría integrarse en los protocolos y guías clínicas de la EPOC, previo al diagnóstico definitivo mediante espirometría forzada.





3. HIPÓTESIS



Es posible construir una escala predictiva de cribado alterado a partir de los factores de riesgo principalmente implicados que permita identificar mejor a los pacientes con sospecha de diagnóstico de EPOC oculto para facilitar la solicitud inequívoca de una espirometría desde AP.









4.1.OBJETIVOS PRINCIPALES

- a) Elaborar un modelo predictivo de detección precoz de la limitación del flujo aéreo establecida antes de la aparición de síntomas en fumadores, usando la metodología estadística recomendada, con parámetros sencillos que puedan ser cumplimentados de forma sistemática sin incrementar el tiempo necesario en la práctica clínica habitual.
- b) Validar internamente dicho modelo predictivo a través de técnicas estadísticas adecuadas (bootstrapping) que nos aseguren una buena calibración y discriminación.
- c) Integrar esta herramienta en una aplicación móvil del sistema operativo Android (*COPD predictor* en Google Play) para que pueda ser utilizada incluso por pacientes

4.2.OBJETIVOS SECUNDARIOS

- a) Determinar la prevalencia de infradiagnóstico de EPOC en nuestra población.
- b) Realizar un análisis descriptivo de los factores de riesgo asociados.
- c) Estableber una línea de investigación posterior entorno a la validación externa del sistema para poder ser integrada en los protocolos y guías de práctica clínica de EPOC, adelantándonos a la presencia de síntomas respiratorios o al diagnóstico definitivo por espirometría.





5. RESUMEN DE LA PUBLICACIÓN PRESENTADA



5.1. MATERIAL Y MÉTODOS

a) Población de estudio

Personas fumadoras entre 40 y 75 años sin diagnóstico previo de EPOC cuya asistencia sanitaria de AP es realizada en el Centro de Salud Raval de Elche (Alicante). Éste da cobertura a una poblacional de 20284 adultos. Es un centro de la Sanidad Pública Española de cobertura universal y gratuita.

b) Diseño y participantes

Este estudio observacional descriptivo transversal fue realizado durante los años 2014-2016 con el objetivo de determinar el infradiagnóstico de EPOC mediante espirometría forzada y con ello construir un modelo predictivo. Se realizó una consulta a la base de datos ambulatoria de este centro, excluyendo a aquellos pacientes que no cumplían los siguientes criterios: fumadores, entre 40 y 75 años y sin diagnóstico activo de EPOC en su historia clínica. Sobre la lista obtenida en esta consulta, se seleccionó un grupo de pacientes por muestreo aleatorio (tabla de números aleatorios) y se contactó telefónicamente con los mismos, solicitándoles en dicha llamada su consentimiento informado para participar en el estudio. En caso de estar conformes en su participación, fueron citados para la realización de una espirometría forzada y rellenar cuestionarios sobre factores de riesgo de la EPOC, y firmar el consentimiento informado por escrito.

Únicamente alrededor de un 10% de los seleccionados se negaron a participar (en general, por razones de horario de trabajo incompatible), desestimándose y pasando la selección al siguiente de la tabla aleatoria.

c) Variables y medidas

Como variable principal se utilizó el diagnóstico de EPOC mediante espirometría realizada con el espirómetro validado Datospir 110A, según normativas de las principales sociedades médicas española y con los criterios establecidos en la guía GOLD ($FEV_1/FVC < 0.7$ tras broncodilatación).^{63, 90}

En cuanto a las variables secundarias, se recogieron siguiendo los factores de riesgo asociados al diagnóstico de EPOC: edad avanzada, sexo masculino, cantidad de tabaco y tiempo durante el que se ha fumado, bajo IMC, bajo nivel educativo, presencia de síntomas respiratorios y exacerbaciones durante el último año.^{14, 22, 87, 94- 97} Así, en la entrevista se les paso la encuesta sobre: sexo; edad; nivel educativo (0= colegio; 1= instituto-grado medio; 2= estudios superiores- Universidad); consumo de tabaco (PA) calculado como el producto entre el número de cigarrillos consumidos al día y los años que se ha estado fumando dividido entre 20; test de Fagerström, considerando tres niveles de dependencia: leve (0-3 puntos), moderada (4-6 puntos) y grave (7-10 puntos);²⁷ presencia de síntomas o problemas respiratorios (afonía, tos, catarro, bronquitis, etc) por el que el paciente haya consultado a su médico durante el último año y nivel de exacerbación, descrita como un deterioro mantenido en la situación clínica basal del paciente, más allá de la variabilidad diaria habitual, que aparece de forma aguda, y cursa con un aumento de la disnea y de la expectoración y un cambio en el aspecto del

esputo, o cualquier combinación de estos tres síntomas, que precisa un cambio terapéutico y clasificado como nula (no presencia de episodios de bronquitis durante el último año), moderada (presencia de episodios tratados por su MAP) y severa (atendido en Urgencias y/o ingreso hospitalario).³⁴

d) Tamaño muestral

Dado que el objetivo de este estudio fue construir un modelo de predicción de un suceso binario a través de un modelo de regresión logística binaria, el tamaño muestral debe verificar que la razón del número de eventos entre el número de predictores del modelo es mayor o igual a 10.⁹⁸ Teniendo en cuenta que en nuestro estudio tuvimos 57 pacientes con EPOC, esto nos permite construir un modelo de predicción con 5 variables explicativas.

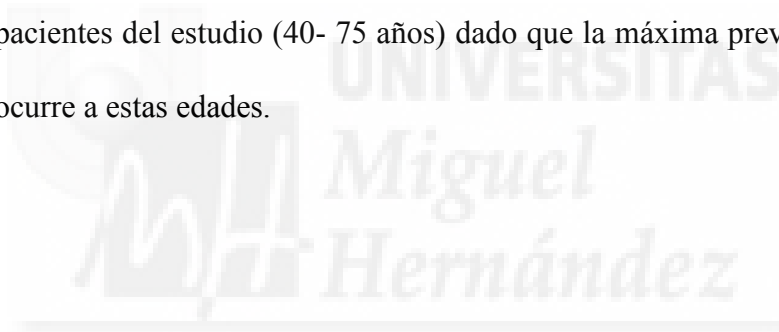
e) Métodos estadísticos

Las variables fueron descritas mediante frecuencias absolutas y relativas cuando eran cualitativas, mientras que en caso de ser cuantitativas se expresaron a través de medias y desviaciones estándar. Nuestras variables no contaron con pérdida de datos. Se valoraron asociaciones entre la variable principal y las variables secundarias mediante la prueba de la Chi cuadrado y de la t de student. Se construyó un modelo de regresión logística binaria con un número máximo de 5 predictores (57 pacientes con limitación del flujo aéreo). Teniendo en cuenta que teníamos un total de 8 [considerando el nivel educativo y el test de Fagerström como predictores lineales, al no mostrar tendencia cuadrática (Wald Test)], comprobamos todas las posibles

combinaciones de 1 a 5 predictores, seleccionando aquella con mayor capacidad discriminante, es decir, la que arrojará un área bajo la receiver operating characteristic (ROC) curve (AUC) máxima. En otras palabras, se calculó el AUC en un total de 218 combinaciones. La combinación óptima fue adaptada a sistema de puntos a través de la metodología del estudio Framingham,⁹⁹ la cual mediante una ponderación de los coeficientes del modelo y una categorización de los predictores asocia a cada variable una puntuación y la suma de todas estas puntuaciones otorga una probabilidad de evento. Una vez desarrollado el sistema de puntos, éste fue validado internamente a través de bootstrapping (1000 muestras), por ser la técnica más recomendada.¹⁰⁰ En cada una de las 1000 muestras se determinó la discriminación (el sistema de puntos puede diferenciar entre pacientes con EPOC y sin EPOC) y la calibración (comprobación de que el pronóstico del modelo se corresponde con la realidad). La primera cuestión es abordada por el cálculo del AUC, mientras que la segunda mediante la construcción de curvas suaves (splines lineales) con el Hosmer-Lemeshow test, por ser la técnica más precisa para ello.¹⁰¹ Todos los análisis fueron realizados con un error tipo I del 5% y de cada parámetro relevante se calculó su intervalo de confianza asociado (CI). Los paquetes estadísticos empleados fueron el IBM SPSS Statistics 24 y el R 2.13.2.

f) Cuestiones éticas

Este proyecto cuenta con la aprobación del Comité de Ético de Ensayos Clínicos del Departamento 20 de Salud de la Generalitat Valenciana (Hospital General Universitario de Elche, Alicante) en su reunión del 20 de marzo 2014, en concordancia con las Directrices Internacionales para la Revisión Ética de Estudios Epidemiológicos y las recomendaciones de la Sociedad Española de Epidemiología sobre la revisión de los aspectos éticos de los estudios epidemiológicos investigación, respetándose las normas recogidas en la Ley 15/1999 de Protección de Datos de carácter personal en los estudios de investigación. El comité aprobó la media de edad de los pacientes del estudio (40- 75 años) dado que la máxima prevalencia de EPOC ocurre a estas edades.



5.2. RESULTADOS

Se realizó espirometría a un total de 222 pacientes, de los cuales 119 (53.6 %) fueron hombres, presentando EPOC un total de 57 pacientes (25.7 %), que hasta el momento habían permanecido sin diagnóstico activo. En la Tabla 17 están especificados los valores de las variables analizadas. Además, se expresan los resultados del análisis bivariante, mostrándose como factores de riesgo significativos ($p < 0.05$): sexo masculino, mayor edad, bajo nivel educativo, mayor nivel de dependencia a la nicotina (Fagerström), mayor consumo de tabaco, presencia de síntomas respiratorios y alto nivel de exacerbaciones.

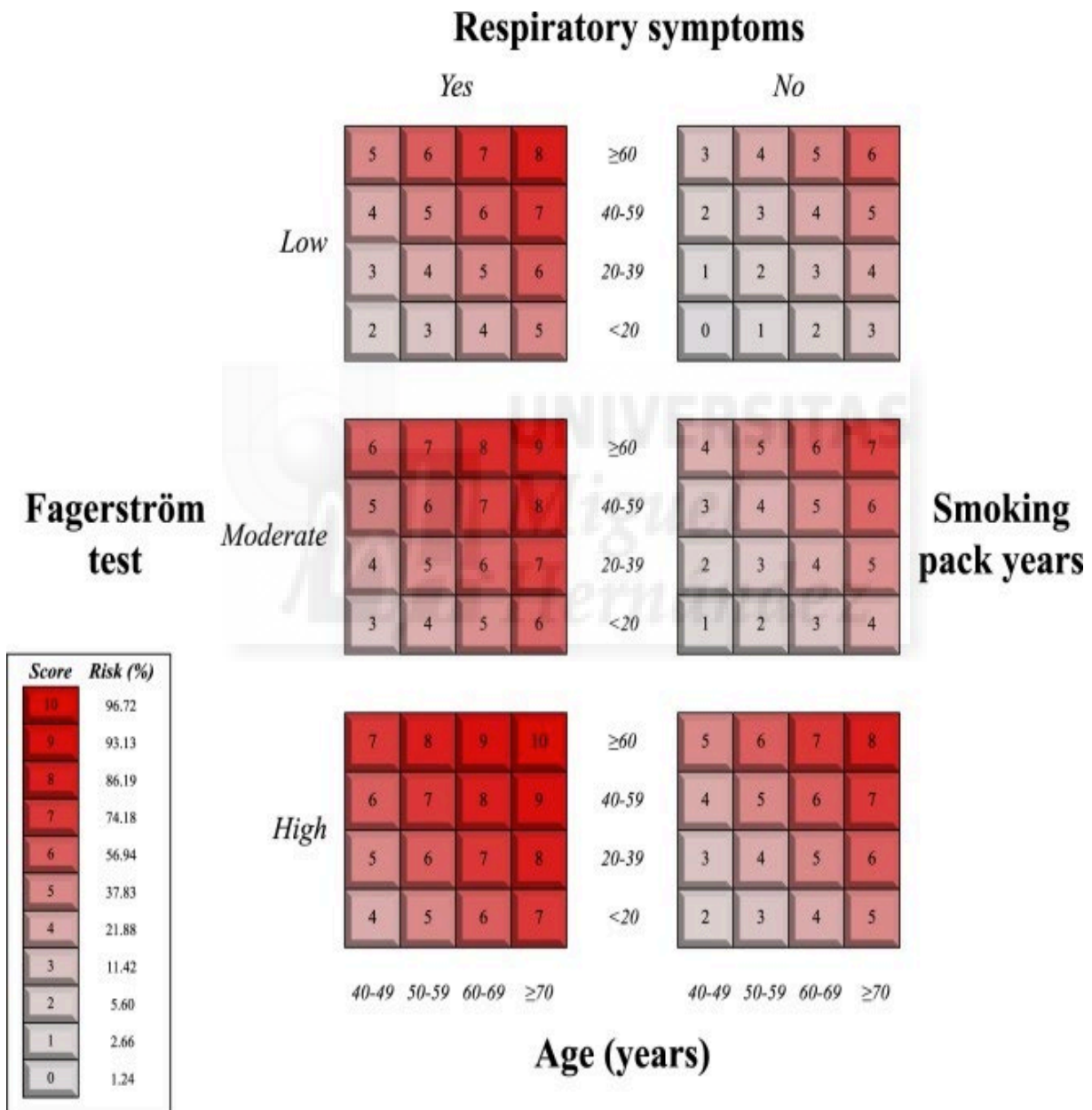


Tabla 17. Variables analizadas del modelo predictivo para la limitación del flujo aéreo en fumadores sin diagnóstico de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC).

VARIABLE	Total n=222 n(%) / x±s	EPOC n=57(25.7%) n(%) / x±s	p- Valor	OR Ad. (95% CI)	p-Valor
Género masculino	119(53.6)	37(31.1)	0.047	N/M	N/M
Edad (años)	56.8±10.4	63.8±9.2	<0.001	1.08 (1.03-1.14)	0.001
Nivel Educativo*:					
Primaria	78(35.1)	29(37.2)	0.011	1.03 (0.61-1.75)	0.902
Secundaria	87(39.2)	19(21.8)			
Universidad	57(25.7)	9(15.8)			
Fagerström (Test dependencia)*:					
Baja	90(40.5)	12(13.3)	<0.001	2.06 (1.07-3.99)	0.032
Moderada	113(50.9)	33(29.2)			
Alta	19(8.6)	12(63.2)			
Cantidad fumada (Paquetes/año)	28.8±13.4	38.6±11.8	<0.001	1.04 (1.01-1.07)	0.021
Síntomas Respiratorios	88(39.6)	41(46.6)	<0.001	4.36 (2.01-9.46)	<0.001
Exacerbaciones*:					
Leve	147(66.2)	22(15.0)	<0.001	N/M	N/M
Moderada	67(30.2)	28(41.8)			
Severa	8(3.6)	7(87.5)			
IMC (kg/m ²)	26.6±4.8	27.1±5.8	0.387	N/M	N/M

Abreviaturas: CI, intervalo de confianza; EPOC, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; IMC., índice de masa corporal; n (%), frecuencia absoluta (frecuencia relativa); N/M, no en el modelo; OR ad., odds ratio ajustada; x ± s, media ± desviación estándar. *Analizado en el modelo multivariante como una variable cuantitativa. Bondades ajustadas del modelo multivariante (likelihood ratio test): $\chi^2 = 11.5$, $p < 0.001$.

En la misma tabla se presentan los coeficientes del modelo multivariante con la combinación óptima para predecir EPOC. Dicha combinación incluyó edad, nivel de estudios, test de Fagerström, PA fumados y presencia de síntomas respiratorios. La adaptación del modelo a sistema de puntos queda reflejada en la Figura 13.



Fagerström test

Score	Risk (%)
10	96.72
9	93.13
8	86.19
7	74.18
6	56.94
5	37.83
4	21.88
3	11.42
2	5.60
1	2.66
0	1.24

Smoking pack years

Figura 13. Sistema de puntuación para predecir la limitación al flujo aéreo en fumadores

Por otro lado, la Figura 14 muestra la tendencia logística de las probabilidades de EPOC conforme aumenta la puntuación total de nuestro score.

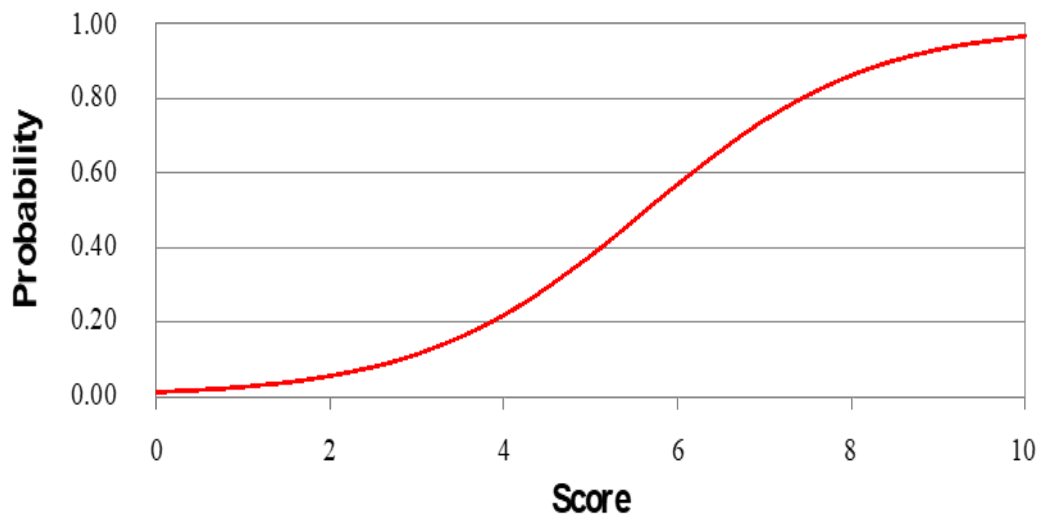


Figura 14. Predicción de probabilidad de limitación de flujo aéreo usando nuestro sistema de puntos.

La validación interna del sistema de puntos mediante la técnica de bootstrap, fue muy satisfactoria. En primer lugar, si observamos la Figura 15 podemos ver que la discriminación es adecuada, al ser el valor central de la distribución del AUC de 0.80.

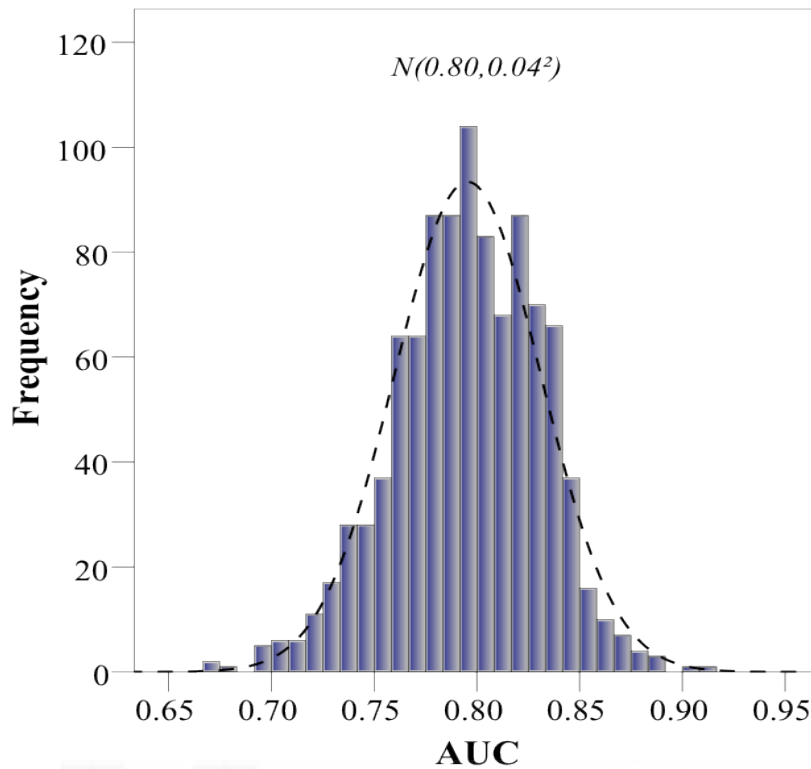


Figura 15. Distribución de área bajo la curva para la validación de nuestro sistema de puntos usando el método de bootstrapping.

Abreviaturas: AUC, área bajo la curva ROC (Receiver Operating Characteristic) ; CI, intervalo de confianza.

En segundo y último lugar podemos ver en la Figura 16 que las probabilidades observadas son similares a las esperadas, mediante la técnica de las curvas suaves. Se ha de prestar atención en que la mayoría de las puntuaciones tienen pequeños errores, excepto cuando el paciente tiene 6 puntos (15.36%), pero estos pacientes tienen una proporción de 10.8% en la muestra y, por encima de todo, apropiada (Hosmer-Lemeshow test: $p = 0.492$).

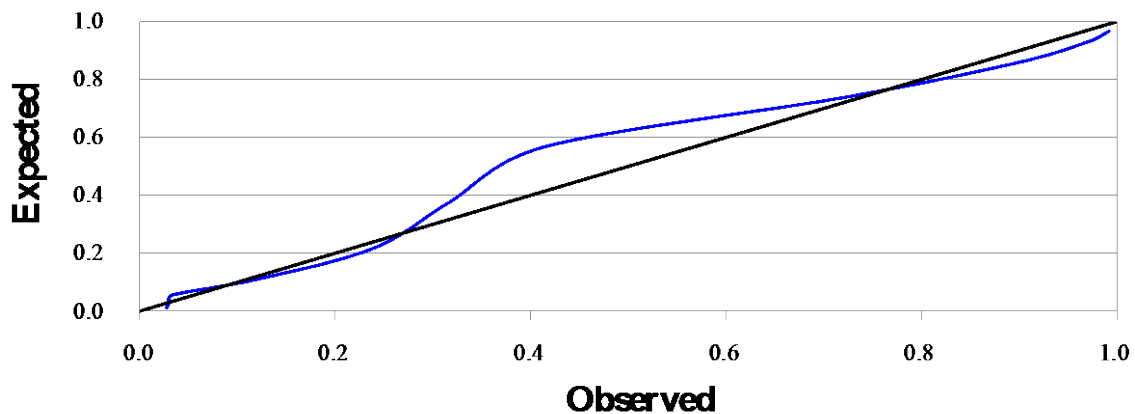


Figura 16. Técnica de las curvas suaves para la validación de nuestro sistema de puntos usando el método de bootstrapping. La línea negra representa la calibración perfecta y la azul los resultados. El error (observado- esperado en %) en cada punto fue (ordenado de 0 a 10 puntos; en paréntesis indicamos la proporción de pacientes para cada punto: 1.53 (7.7%), 0.34 (5.9%), -2.30 (18.9%), 1.08 (17.6%), 2.11 (14.0%), -6.05 (12.6%), -15.36 (10.8%), -1.53 (5.0%), 4.04 (5.4%), 3.95 (1.8%) and 2.48% (0.5%)).

En definitiva, el sistema de puntos ha sido validado internamente al verificarse una buena calibración y discriminación.

5.3. DISCUSIÓN

a) Sumario

Este trabajo ha desarrollado una herramienta de predicción sencilla para valorar el diagnóstico de EPOC en pacientes fumadores sin diagnóstico previo. Su uso es simple ya que las variables son fáciles de medir, el riesgo se valora mediante un sistema de puntos y su implementación en una aplicación móvil agiliza aún más los cálculos. El modelo ha sido validado internamente en nuestro medio a través de los métodos estadísticos más recomendados para ello. Por otra parte, el infradiagnóstico de EPOC en nuestra población se ha cifrado en un 25.7%, siendo sus factores de riesgo asociados: sexo masculino, mayor edad, menor nivel educativo, mayor nivel de dependencia a la nicotina (Fagerström), mayor consumo de tabaco, presencia de síntomas respiratorios y alto nivel de exacerbaciones.

b) Fortalezas y limitaciones

La principal fortaleza de nuestro estudio es la idea desarrollada, ya que hasta el momento, aunque sugerida por otros autores con varias limitaciones en su desarrollo como adelante se explica, no se ha establecido un medio validado de cribado de la EPOC previa a su confirmación diagnóstica mediante espirometría.

En segundo lugar destacamos la metodología estadística utilizada, ya que se ha escogido la combinación de variables explicativas del modelo multivariante con mayor capacidad discriminativa. Además, se ha empleado las técnicas más recomendadas para la validación del modelo predictivo de un suceso binario.¹⁰⁰⁻¹⁰³

Respecto al sesgo de selección, se ha minimizado al escoger la muestra de forma aleatoria entre todos los fumadores del área de salud correspondiente, con muy baja exclusión por no querer participar (alrededor de un 10%). Para reducir el sesgo de información, los test fueron realizados por el investigador principal y se utilizaron cuestionarios e instrumentos validados. Para evitar posibles sesgos de confusión, se aplicaron modelos multivariantes con gran capacidad discriminadora y calibración.

Nuestras principales limitaciones fueron el tamaño de la muestra (restringiendo el número de factores predictores) y la carencia de una validación externa (futura línea de investigación).

Se podría haber utilizado el límite inferior de la normalidad en lugar del valor estándar de corte para FEV₁/FVC de 0.7. Sin embargo, se ha visto que en poblaciones similares a la nuestra, utilizando el límite inferior de la normalidad podríamos excluir un gran número de pacientes con alto impacto clínico posterior y de consumo de recursos sanitarios.¹⁰¹ Hemos utilizado un total de 8 variables explicatorias para predecir la limitación al flujo aéreo, con un número mayor de factores contribuyendo a dicho problema. No obstante, el modelo matemático tuvo muy buena discriminación y calibración.

Otro punto a tener en cuenta es que no tuvimos tamaño muestral suficiente para validar externamente la escala de puntuación obtenida. Por ello, se debería disponer de una muestra completamente diferente de al menos 100 pacientes con limitación para el flujo aéreo establecida.⁹⁴ Nuestro equipo está recogiendo una nueva muestra para dicho objetivo y este tipo de estudio debería llevarse a cabo en otra zona geográfica distinta para determinar si el modelo predictivo es satisfactorio para detectar la limitación al flujo aéreo establecida.

Hemos de destacar que nuestro sistema de puntos es solo aplicable a pacientes no EPOC fumadores con edades entre 40 y 75 años. Pacientes con EPOC sin consumo de tabaco

previo fueron excluidos de este estudio, dado que presentaban ya la enfermedad y la detección temprana carece de sentido. La exclusión de exfumadores y personas mayores de 75 años podría conducirnos hacia un aumento de la prevalencia de pacientes con limitación del flujo aéreo establecida y debería verificarse en otro estudio si el modelo es aplicable a este tipo de pacientes, dado que las variables edad, test de Fagerström y paquetes-año pueden ser evaluadas en estos pacientes excluidos. Si se obtuviera resultados similares, el objetivo de población de nuestro modelo predictivo podría expandirse.

c) Comparación con la literatura existente

La técnica de confirmación de la presencia de EPOC sigue siendo la espirometría.⁹⁰ Pero su utilización es limitada y se desconoce la efectividad de su extensión a toda la población,⁸⁹ por lo que se ha planteado la posibilidad del uso de cuestionarios para evaluar el riesgo de EPOC previo a la espirometría, encaminados a la búsqueda y clasificación de pacientes con alto riesgo de presentar EPOC, incluso con el uso intermedio del espirómetro de bolsillo y confirmación con espirometría convencional en los casos con cifras FEV₁/FEV₆ bajas.^{89, 93}

En nuestra búsqueda bibliográfica hemos encontrado 3 modelos de predicción de EPOC en pacientes con alto riesgo de desarrollarla y sin antecedentes de la misma (Tabla 18). Éstos son fáciles de utilizar en la práctica clínica, ya que utilizan variables fáciles de obtener y el riesgo de EPOC se calcula a través de un sistema de puntuación. Sin embargo, existen importantes limitaciones estadísticas, tanto en su desarrollo (estimación) como en su validación interna. En lo referente al primer punto, dos de ellos presentan sobreajuste (events-per-variable <10), los tres ni han analizado la forma funcional de los predictores continuos ni

se conoce el tratamiento de los datos perdidos y sólo uno de ellos ha seleccionado los predictores basándose en la bondad de ajuste global del modelo. En segundo lugar la validación no ha sido implementada en ningún modelo por bootstrapping y la calibración no ha sido llevada a cabo mediante curvas suaves para estimar la probabilidad observada de EPOC.¹⁰⁰⁻¹⁰³ En definitiva, no disponemos de un modelo de predicción de EPOC para ser utilizado como herramienta de cribado realizado con la metodología estadística óptima para este propósito.



	López-Varela et al., 2017¹⁰⁴	Llordés et al., 2017⁹¹	Price et al., 2006^{105,106}
Población	Riesgo EPOC	Fumadores	Riesgo EPOC
VARIABLES	Género, edad, PA, Disnea, esputo crónico y tos, espirometría previa	Género, edad, IMC, PA, profesión de riesgo, expectoración, disnea, complicaciones del resfriado, tratamiento disnea, y enfermedad CV	Edad, IMC, PA, resfriado por clima, esputo, disnea y alergias
Uso clínico	Sistema de puntos	Sistema de puntos	Sistema de puntos
EPV ≥ 10	Sí	No	No
VARIABLES CONTINUAS	Categorización	Categorización	Categorización
Datos perdidos	NM	NM	NM
Estrategia de modelo	Uso todas covariables	Selección por análisis bivariante	Selección por pasos basada en análisis bivariante, análisis de factores y AIC
Discriminación	AUC, Sensibilidad, Especificidad y no bootstrapping	AUC, Sensibilidad, Especificidad y no bootstrapping	AUC, Sensibilidad, Especificidad y no bootstrapping

Tabla 18: Análisis de las publicaciones donde se desarrolla un modelo predictivo para diagnosticar EPOC en población de riesgo (screening).

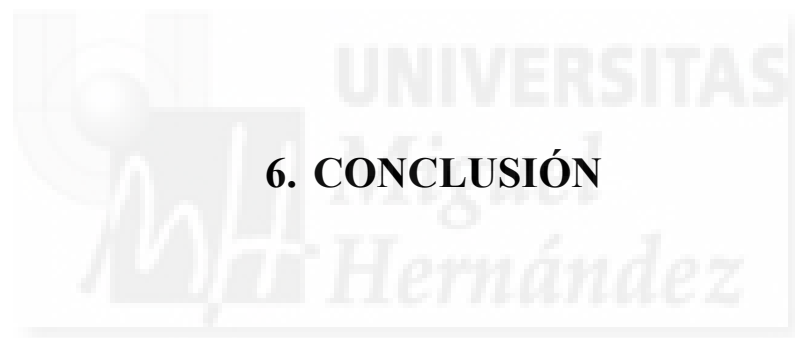
Abreviaturas: AIC, Criterio de información Akaike; AUC, área bajo la curva ROC (Receiver Operating Characteristic); CV, Cardiovascular; EPOC, Enfermedad Obstructiva Crónica; EPV, events-per-variable; IMC, índice de masa corporal; NM, No Mencionado; PA, Paquetes/año; Riesgo de EPOC es definido como ser fumador actual o haber sido fumador importante.

Hemos utilizado las guías recomendadas para desarrollar un modelo predictivo^{92- 94} para poder elaborar un algoritmo sencillo basado en los datos obtenidos en nuestro estudio indicando la población en riesgo de padecer EPOC que podría pasar desapercibida. Este modelo resulta de rápido manejo para la práctica clínica diaria en la consulta del MAP y más aún, el posterior desarrollo de una aplicación de móvil (App) que facilite el autodiagnóstico por el propio paciente, que conduzca de manera directa a la necesidad de realizar una espirometría para confirmar la presencia o ausencia de EPOC y así evitar el alto infradiagnóstico. En consecuencia, esta herramienta puede ser de gran utilidad, dado que la prevalencia mundial estimada de EPOC se cifra en el 1% en población general y del 8-10% en mayores de 40 años¹⁰⁷ siendo en Europa entre el 2.1% al 26.1% según países, métodos y población.¹⁰⁸

En cuanto a los factores de riesgo, a nivel global son ya reconocidos como factores principales de infradiagnóstico la edad y el tabaquismo.^{86, 90, 94, 97, 109- 112} Otros estudios hacen mención a un mayor riesgo de padecer EPOC infradiagnosticado en los casos de bajo nivel educacional,⁸⁶ bajo estatus socioeconómico,⁹⁷ síntomas respiratorios previos o IMC alto (≥ 30 kg/m²);⁸⁵ mientras que otros lo asocian al IMC bajo.⁸⁹ También se ha asociado a éste una mayor comorbilidad, especialmente cardiovascular.^{14, 96, 110, 113, 114} Por tanto y de acuerdo con estos factores de riesgo asociados al infradiagnóstico, podemos confirmar correspondencia con los datos encontrados en nuestro estudio.

d) Implicaciones para la práctica clínica y la investigación

Nuestro trabajo aporta un sistema de puntuación muy sencillo de manejar en la práctica clínica diaria y que puede facilitar la solicitud de espirometrías a partir de un riesgo calculado, pasando a constituir un buen modelo de cribado de EPOC. Para su utilización, una vez captado el candidato de forma oportunista en el centro de salud, el médico debe valorar la necesidad de confirmación mediante espirometría, según características del paciente y buscando el equilibrio coste/efectividad. Además, el conocimiento de riesgo de EPOC puede servir como medida de concienciación hacia los fumadores que están planteando el abandono del hábito tabáquico,¹¹² ya que se prevee que su uso sea fácilmente gestionable al poderse extender a toda la población mediante aplicación de móvil, dada la facilidad de comprensión por el paciente de su riesgo y por tanto, medida coercitiva para abandono del tabaco. En otras palabras, no pueden modificarse los puntos obtenidos por la edad, pero sí que es visible en la escala que puede mejorarse la puntuación con el abandono del tabaco, tanto en la dependencia a la nicotina, como en los síntomas respiratorios. A su vez, se trata una herramienta que puede ahorrar tiempo en las consultas de AP y respecto al uso de los espirómetros al aplicarse la técnica únicamente en los casos con probabilidad elevada de EPOC. Finalmente, este modelo y aquellos de la Tabla 18, deberían ser validados externamente en otras poblaciones para poder ser extensibles su utilización en AP en otros centros y entornos clínicos y aporta cuestiones que abren líneas de investigación en la actuación frente al hábito tabáquico y población diana.



6. CONCLUSIÓN



Se presenta un modelo de puntos de riesgo de EPOC en pacientes fumadores, mayores de 40 años y sin diagnóstico previo de esta patología, fácil de utilizar por el MAP y que puede ser válido como cribado previo al diagnóstico definitivo mediante espirometría en los pacientes con puntuación de riesgo elevada.

Con esta escala se abre una línea de investigación que requiere su validación externa y un estudio de coste- efectividad que puede conducir a una cifra de riesgo de EPOC en la escala por debajo de la cual se pueda ahorrar la realización de una espirometría.

Por último, se abre otra línea de investigación en la cual ante un paciente fumador, se podría indicar cual va a ser su evolución de riesgo de padecer EPOC si continúa con el hábito tabáquico, mediante la realización de curvas de progresión.







7. BIBLIOGRAFÍA



1. Organización Mundial de la Salud (OMS). Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Enfermedades respiratorias crónicas. Disponible en <http://www.who.int/respiratory/copd/en/> [Actualizado 2018; Acceso 10 Enero 2017].
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Guía de bolsillo para el diagnóstico, manejo y prevención de la EPOC. Actualización 2014. Disponible en https://goldcopd.org/wp-content/uploads/dlm_uploads/2016/04/GOLD_Pocket_Spanish.pdf [Actualizado 2014; Acceso 10 Enero 2017].
3. Organización Mundial de la Salud (OMS). Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). 2017. Disponible en [http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)) [Actualizado Diciembre 2017; Acceso 24 Septiembre 2018].
4. Soriano JB, Miravittles M. Datos epidemiológicos de EPOC en España. Arch Bronconeumol. 2007; 43 (Supl 1): 2-9.
5. Organización Mundial de la Salud (OMS). Las 10 principales causas de defunción. Disponible en <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> [Actualizado Mayo 2018; Acceso 26 Octubre 2018].
6. Health Survey for England 2016. Providing the facts about our health, fitness and lifestyle since 1991. Disponible en <http://healthsurvey.hscic.gov.uk/support-guidance/public-health/health-survey-for-england-2016.aspx> [Actualizado 2016; Acceso 25 Octubre 2018].
7. Buist AS. The US lung health study. Respiriology. 1997; 2: 303-7.
8. Framingham Heart Study. The Framingham Heart Study is a project of Boston University & the National Heart, Lung, & Blood Institute. Disponible en

- <https://www.framinghamheartstudy.org/> [Actualización 2018; Acceso 25 Octubre 2018].
9. PLATINO. Proyecto Latinoamericano de Investigación en Obstrucción Pulmonar. Disponible en <http://www.platino-alat.org/>. [Actualizado 2006; Acceso 25 Octubre 2018].
 10. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Disponible en <http://www.goldcopd.org> [Actualizado 2018; Acceso 25 Octubre 2018].
 11. Sobradillo V, Miravittles M, Jiménez CA, Gabriel R, Viejo JL, Masa JF, et al. Estudio Epidemiológico de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica en España (IBERPOC): Prevalencia de síntomas respiratorios crónicos y limitación del flujo aéreo. Arch Bronconeumol. 1999; 35: 159-66.
 12. Ancochea J, Badiola C, Duran-Tauleria E, García-Río 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 Brononeumol. 2009; 45:41-7.
 13. Sociedad Española de Neumología y cirugía Torácica (SEPAR). El infradiagnóstico de la EPOC asciende hasta el 81,7%, según datos preliminares del estudio EPI-SCAN II puesto en marcha por GSK en colaboración con SEPAR. Disponible en <https://separ.es/?q=node/1139> [Actualizado Junio 2018; Acceso 25 Octubre 2018].
 14. Soriano JB, Miravittles M, Borderías L, Duran-Tauleria E, García Río F, Martínez J, et al. Diferencias geográficas en la prevalencia de EPOC en España: relación con hábito tabáquico, tasas de mortalidad y otros determinantes. Arch Bronconeumol. 2010; 46:522-30.

15. De Miguel Díez J, Carrasco Garrido P, García Carballo M, Gil de Miguel A, Rejas Gutiérrez J, Bellón Cano J. 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.
16. Gómez Sáenza JT, Quintano Jiménez JA, Hidalgo Requena A, González Béjar M, Gérez Callejas MJ, Zangróniz Uruñuela MR, et al. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: morbimortalidad de impacto sanitario. *Semergen*. 2014; 40: 198-204.
17. Organización Mundial de la Salud (OMS). The European Tobacco Control Report 2007. Disponible en http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/68117/E89842.pdf [Actualizado Enero 2007; Acceso 12 enero 2017].
18. Sunyer J. Urban air pollution and chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2001; 17: 1024-33.
19. Sørheim I, Johannesse A, Gulsvik A, Bakke PS, Silverman EK, DeMeo DL. Gender differences in COPD: are women more susceptible to smoking effects than men? *Thorax*. 2010; 65: 480-5.
20. Instituto Nacional de estadística (INE). Encuesta Nacional de salud 2017. Disponible en http://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176783&menu=resultados&idp=1254735573175 [Actualizado 2017; Acceso 20 Septiembre 2018].
21. Villalbí JR. Valoración de la Ley 28/2005 de medidas sanitarias frente al tabaquismo. *Rev Esp Salud Pública*. 2009; 83: 805-20.

22. Soriano JB, Ancochea J, Miravittles M, García- Río F, Duran- Tauleria E, Muñoz L, et al. Recent trends in COPD prevalence in Spain: a repeated cross- sectional survey 1997- 2007. *Eur Respir J*. 2010; 36: 758-65.
23. Instituto Nacional de Estadística (INE). Encuesta Europea de Salud en España. 2014. La salud y el sistema sanitario en 100 tablas. Datos y cifras de España, 2016. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/EncuestaEuropea/pdf/EESE14_inf.pdf [Actualizado 2014; Acceso 16 enero 2017].
24. Organización Mundial de la Salud (OMS). Tobacco Free Initiative (TFI). Disponible en <http://www.who.int/tobacco/en> [Actualizado Junio 2018; Acceso 20 Septiembre 2018].
25. Ageing Lungs in European Cohorts (ALEC Study). Disponible en <https://www.alecstudy.org/> [Actualizado 2015; Acceso 20 Septiembre 2018].
26. Jiménez- Ruiz C, Riesco JA, Altet N, Lorza JJ, Signes- Costa J, et al. Tratamiento del tabaquismo en fumadores con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol*. 2013; 49: 354-63.
27. Fagerström K, Schneider N. Measuring nicotine dependence a review of the Fagerström tolerance questionnaire. *J Behav Med*. 1989; 12: 159-82.
28. Pomerleau FO, Fagerstrom KO, Marks J, Tate JC, Pomerleau CS. Development and validation of a self-rating scale for positive-and negative-reinforcement smoking: The Michigan Nicotine Reinforcement Questionnaire. *Nicotine Tob Res*. 2003; 5: 711-8.
29. Miravittles M, Soriano JB, García-Río F, Duran-Tauleria E, Sanchez G, Sobradillo V. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax*. 2009; 64: 863-8.

30. 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). Arch Bronconeumol. 2012; 48: 2-58.
31. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Report: GOLD Executive Summary 2018. Disponible en https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf [Actualizado 2018; Acceso 25 Septiembre 2018].
32. Bestall JC, Paull EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 1999; 54: 581-6.
33. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline N. Development and first variation of the COPD assessment test. Eur Respir J. 2009; 34: 645-8.
34. Calle M, Morales B, Rodríguez JL. Exacerbación de la EPOC. Arch Bronconeumol. 2010; 46: 21-5.
35. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore H, Mullerova R, Tal-Singer R. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2010; 363: 1128-38.
36. Sillen MJH, Franssen FME, Delbressine JML, Uszko-Lencer NH, Vanfleteren LE, Rutten EP, et al. Heterogeneity in clinical characteristics and co-morbidities in dyspneic individuals with COPD GOLD D: findings of the DICES trial. Respiratory Medicine. 2013; 107: 1186-94.
37. Candela JF, López-Giraldo A, Agustí A. Interrogantes y aspectos controversiales de GOLD. RAMR. 2014; 4: 358-61.

38. Montes de Oca M, Pérez-Padilla R. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)- 2017: la visión desde ALAT. Arch Bronconeumol. 2017; 53: 87-8.
39. Miravittles M, Soler- Cataluña JJ. GOLD in 2017: A View From the Spanish COPD Guidelines (GesCOPD). Arch Bronconeumol. 2017; 53: 89-90.
40. 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). Arch Bronconeumol. 2017; 53: 2 -62.
41. 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
42. Soler- Cataluña JJ, Martínez- García MA, 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: 692-9.
43. Cote CG, Pinto-Plata VM, Marin JM, Nekach H, Dordelly LJ, Celli BR. The modified BODE index: validation with mortality in COPD. Eur Respir J. 2009; 32: 1269 -74.
44. Herdman M, Badia X, Berra S. EuroQol-5D: a simple alternative for measuring health-related quality. Aten Primaria. 2015; 47: 191- 2.
45. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chron Dis. 1987; 40: 373-83.

46. Clotet J, Gómez-Arbonés X, Ciria C, Albalad JM. Spirometry is a good method for detecting and monitoring chronic obstructive pulmonary disease in high-risk smokers in primary health care. *Arch Bronconeumol*. 2004; 40: 155-9.
47. Burgos F. La espirometría forzada de calidad en Atención Primaria, impacto en el tratamiento de la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2011; 47: 224-5.
48. Miravittles M, Fernández I, Guerrero T, Murio C. Desarrollo y resultados de un programa de cribado de EPOC en Atención Primaria. El proyecto PADO. *Arch Bronconeumol*. 2000; 36: 500-5.
49. Peces-Barba G, Barberá JA, Agustí A, Casanova C, Casas A, Izquierdo JL, et al. Guía clínica SEPAR-ALAT de diagnóstico y tratamiento de la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2008; 44: 271-81.
50. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Workshop summary 2017. Disponible en <http://www.goldcopd.org> [Actualizado 2017; Acceso 17 noviembre 2017].
51. Hutchinson J. On the capacity of the lungs and on the respiratory functions, with a view of establishing a precise and easy method of detecting disease by the spirometer. *Med Chir Trans*. 1846; 29: 137-252.
52. Owens GR, for the principal investigators of the Lung Health Study. Public screening for lung disease: Experience with the NIH Lung Health Study. *Am J Med*. 1991; 91(Suppl 4A): S37-40.
53. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005; 26: 319-38.

54. Wilt TJ, Niewoehner D, Kim C, Kane RL, Linabery A, Tacklind J, et al. Use of spirometry for case finding, diagnosis, and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): summary. 2005. AHRQ Publication No. 05-E017-2.
55. García- Río F, Calle M, Burgos F, Casan P, Del Campo F, Galdiz JB, et al. Espirometría. Normativa SEPAR. Arch Bronconeumol. 2013; 49: 388-401.
56. Romero de Ávila G, González J, Rodríguez C, Timiraos R, Molina MA, Galego MI, et al. Las 4 reglas de la espirometría. Grupo de trabajo de enfermedades respiratorias de AGAMFEC (Asociación Gallega de Medicina Familiar y Comunitaria). Cad Aten Primaria. 2013; 20: 7-50.
57. Jackson H, Hubbard R. Detecting chronic obstructive pulmonary disease using peak flow rates: cross sectional survey. BMJ. 2003; 327: 653-4.
58. American Thoracic Society (ATS). Standardization of Spirometry, 1994 Update. Am J Respir Crit Care Med. 1995; 152: 1107-36.
59. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Chronic obstructive pulmonary disease: management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care (partial update) London: National Clinical Guideline Centre. 2010. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/NG115> [Actualizado 2017; Acceso 12 enero 2017].
60. Álvarez- Sala JL, Cimas E, Masa JF, Miratvilles M, Molina J, Naberan K, et al. Recomendaciones para la atención al paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Arch Bronconeumol. 2001; 37: 269-78.
61. Marqués F, Cabezas C, Camarelles F, Córdoba R, Gómez J, Muñoz E, et al. Recomendaciones sobre el estilo de vida. Aten Primaria. 2012; 44 (Supl 1): 16-22.

62. Tashkin DP, Kanner R, Bailey W, Buist S, Anderson P, Nides M, et al. Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet*. 2001; 357: 1571-5.
63. Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SEMFyC), Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Atención Integral al paciente con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC): Desde la Atención Primaria a la Especializada. Barcelona, Spain: SEMFYC ediciones; 2010.
64. Aalbers R, Ayres J, Backer V, Decramer M, Lier PA, Magyar J. Formoterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, controlled, 3-month trial. *Eur Respir J*. 2002; 9: 936-43.
65. Brusasco V, Hodder R, Miravittles M, Korducki M, Towse L, Kesten S. Health outcomes following six months treatment with once daily tiotropium compared to twice daily salmeterol in patients with COPD. *Thorax*. 2003; 8: 399-404.
66. Van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, Smeets JJ, Verhaert J, Disse B, et al. Comparison of tiotropium once daily, formoterol twice daily and both combined once daily in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2005; 26: 214- 22.
67. Stockley RA, Whitehead PJ, Williams MK. Improved outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with salmeterol compared with placebo/usual therapy: results of a meta-analysis. *Respir Res*. 2006; 7: 147.
68. Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, Maltais F, Bourbeau J, Goldstein R, et al. Canadian Thoracic Society/Canadian Respiratory Clinical Research Consortium. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007; 146: 545-55.

69. Tashkin DP, Celli B, Decramer M, Liu D, Burkhart D, Cassino C, et al. Bronchodilator responsiveness in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2008; 31: 742-50.
70. Van Noord JA, Buhl R, LaForce C, Martin C, Jones F, Dolker M, et al. QVA149 demonstrates superior bronchodilation compared with indacaterol or placebo in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2010; 65: 1086-91.
71. Beier J, Beeh KM. Long-acting-B-adrenoceptor agonists in the management of COPD: focus on indacaterol. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2011; 6: 237-43.
72. Ram FSF, Jardim JR, Atallah A, Castro AA, Mazzini R, Goldstein R, et al. Efficacy of theophylline in people with stable chronic pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Respir Med*. 2005; 99: 135-44.
73. Calverley PMA, Sanchez-Toril F, McIvor A, Teichmann P, Bredenbröker D, Fabbri LM. Effect of 1-year treatment with roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 176: 154-61.
74. Nannini LJ, Cates CJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus long-acting beta-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; 4: CD006829.
75. Kardos P, Wencker M, Glaab T, Vogelmeier C. Impact of salmeterol/fluticasone propionate versus salmeterol on exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care*. 2007; 175: 144-9.
76. Poole P, Chong J, Cates CJ. Mucolytic agents versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 7: CD001287.

77. Patel IS, Vlahos I, Wilkinson TMA, Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Wilks M. Bronchiectasis, exacerbation indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 70: 400-7.
78. Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ, Donat Y, Catalán S, Agramunt M, Ballestín J. Factors associated with bronchiectasis in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Chest.* 2011; 140: 1130-7.
79. Rennard SI, Calverley PMA, Goehring UM, Bredenbröker D, Martinez FJ. Reduction of exacerbations by the PDE4 inhibitor roflumilast- the importance of defining different subsets of patients with COPD. *Respir Res.* 2011; 12: 18.
80. Criner GJ, Connet JE, Aaron SD, Albert RK, Bailey WC, Casaburi R, et al. Simvastatin for the prevention of exacerbations in moderate-to-severe COPD. *N Engl J Med.* 2014; 370: 2201-10.
81. Ingebritsen TS, Marott JL, Nordestgaard BG, Large P, Hallas J, Vestbo J. Statin use and exacerbations in individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2015; 70: 33-40.
82. Rennard SI, Fogarty C, Kelsen S. Rennard SI, Fogarty C, Kelsen S, et al. The safety and efficacy of infliximab in moderate to severe COPD. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 175: 926-34.
83. Li JH, Kim HJ, Kim YH. The effectiveness of anti-leukotriene agents in patients with COPD: a Systematic Review and Meta-analysis. *Lung.* 2015; 193: 477-86.
84. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012; 380: 2095-128.

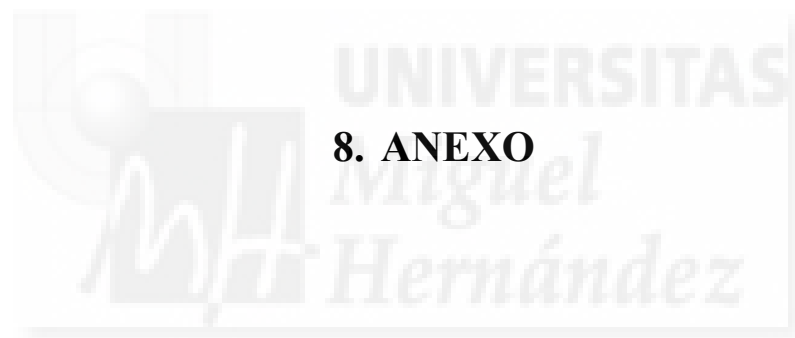
85. Casas Herrera A, Montes de Oca M, López Varela MV, Aguirre C, Schiavi E, Jardim JR; PUMA Team. COPD Underdiagnosis and Misdiagnosis in a High-Risk Primary Care Population in Four Latin American Countries. A Key to Enhance Disease Diagnosis: The PUMA Study. *PLoS One*. 2016; 11: e0152266.
86. Lamprecht B, Soriano JB, Studnicka M, Kaiser B, Vanfleteren LE, Gnatiuc L, et al; BOLD Collaborative Research Group, the EPI-SCAN Team, the PLATINO Team, and the PREPOCOL Study Group. Determinants of underdiagnosis of COPD in national and international surveys. *Chest*. 2015; 148: 971-85.
87. Quach A, Giovannelli J, Chérot-Kornobis N, Ciuchete A, Clément G, Matran R, et al. Prevalence and underdiagnosis of airway obstruction among middle-aged adults in northern France: The ELISABET study 2011-2013. *Respir Med*. 2015; 109: 1553-61.
88. Clotet J, Real J, Lorente I, Fuentes A, Paredes E, Ciria C. Espirometría como método de cribado y de intervención antitabaco en fumadores de alto riesgo en atención primaria. *Aten Prim*. 2012; 44: 328-34.
89. Van Schayck CP, Halbert RJ, Nordyke RJ, Isonaka S, Maroni J, Nonikov D. Comparison of existing symptom-based questionnaires for identifying COPD in the general practice setting. *Respirology*. 2005; 10: 323-33.
90. 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. *Respirology*. 2017; 22: 575-601.
91. Llordés M, Jaén A, Almagro P, Heredia JL, Morera J, Soriano JB, et al. Prevalence, Risk Factors and Diagnostic Accuracy of COPD Among Smokers in Primary Care. *COPD*. 2015; 12: 404-12.

92. Jordan RE, Lam KB, Cheng KK, Miller MR, Marsh JL, Ayres JG, et al. Case finding for chronic obstructive pulmonary disease: a model for optimising a targeted approach. *Thorax*. 2010; 65: 492-8.
93. Pleasants RA, Heidari K, Wheaton AG, Jill AO, Strange C, Croft JB, et al. Targeting Persons With or At High Risk for Chronic Obstructive Pulmonary Disease by State-based Surveillance. *COPD*. 2015; 12: 680-9.
94. Markun S, Rosemann T, Dalla-Lana K, Steurer-Stey C. The Impact of Case Finding on the Recruitment Yield for COPD Research in Primary Care: An Observational Study. *Respiration*. 2016; 92: 308-15.
95. Hill K, Goldstein RS, Guyatt GH, Blouin M, Tan WC, Davis LL, et al. Prevalence and underdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease among patients at risk in primary care. *CMAJ*. 2010; 182: 673-8.
96. Almagro P, Lapuente A, Pareja J, Yun S, Garcia ME, Padilla F, et al. Underdiagnosis and prognosis of chronic obstructive pulmonary disease after percutaneous coronary intervention: a prospective study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015; 10: 1353-61.
97. Kainu A, Rouhos A, Sovijärvi A, Lindqvist A, Sarna S, Lundbäck B. COPD in Helsinki, Finland: socioeconomic status based on occupation has an important impact on prevalence. *Scand J Public Health*. 2013; 41: 570-8.
98. Pavlou M, Ambler G, Seaman SR. How to develop a more accurate risk prediction model when there are few events. *BMJ*. 2015; 351: h3868.
99. Sullivan LM, Massaro JM, D'Agostino RB. Presentation of multivariate data for clinical use: The Framingham Study risk score functions. *Stat Med*. 2004; 23: 1631-60.

100. Steyerberg EW, Harrell FE Jr, Borsboom GJ, Eijkemans MJ, Vergouwe Y, Habbema JD. Internal validation of predictive models: efficiency of some procedures for logistic regression analysis. *J. Clin. Epidemiol.* 2001; 54: 774-81.
101. Van Calster B, Nieboer D, Vergouwe Y, De Cock B, Pencina MJ, Steyerberg EW. A calibration hierarchy for risk models was defined: from utopia to empirical data. *J. Clin. Epidemiol* 2016. 74: 167-76.
102. Collins GS, Mallett S, Omar O, Yu LM. Developing risk prediction models for type 2 diabetes: a systematic review of methodology and reporting. *BMC Med.* 2011; 9: 103.
103. Palazón-Bru A, Folgado-de la Rosa DM, Cortés-Castell E, López-Cascales MT, Gil-Guillén VF. Sample size calculation to externally validate scoring systems based on logistic regression models. *PLoS One.* 2017; 12: e0176726.
104. López-Varela MV, Montes de Oca M, Rey A, Casas A, Stirbulov R, Di Boscio V. Development of a simple screening tool for opportunistic COPD case finding in primary care in Latin America: The PUMA study. *Respirology.* 2016; 21: 1227-34.
105. Price DB, Tinkelman DG, Halbert RJ, Nordyke RJ, Isonaka S, Nonikov D, et al. Symptom-based questionnaire for identifying COPD in smokers. *Respiration.* 2006; 73: 285-95.
106. Price DB, Tinkelman DG, Nordyke RJ, Isonaka S, Halbert RJ. COPD Questionnaire Study Group. Scoring system and clinical application of COPD diagnostic questionnaires. *Chest.* 2006; 129: 1531-9.
107. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2006; 28: 523-32.

108. Atsou K, Chouaid C, Hejblum G. Variability of the chronic obstructive pulmonary disease key epidemiological data in Europe: systematic review. *BMC Med.* 2011; 9: 7.
109. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muiño A, Lopez MV, Valdivia G, et al. PLATINO Team. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet.* 2005; 366: 1875-81.
110. Utsugi H, Nakamura H, Suzuki T, Maeno T, Nagata M, Kanazawa M. Associations of lifelong cigarette consumption and hypertension with airflow limitation in primary care clinic outpatients in Japan. *Respir Investig.* 2016; 54: 35-43.
111. Lindberg A, Bjerg A, Rönmark E, Larsson LG, Lündback B. Prevalence and underdiagnosis of COPD by disease severity and the attributable fraction of smoking Report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. *Respir Med.* 2006; 100: 264-72.
112. Tinkelman DG, Price D, Nordyke RJ, Halbert RJ. COPD screening efforts in primary care: what is the yield? *Prim Care Respir J.* 2007; 16: 41-8.
113. Yamasaki A, Hashimoto K, Hasegawa Y, Okazaki R, Yamamura R, Harada T, et al. COPD is frequent in conditions of comorbidity in patients treated with various diseases in a university hospital. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2010; 5: 351-5.
114. Názara-Otero CA, Balóira-Villar A. The continuum of COPD and cardiovascular risk: A global scenario of disease. *Clin Investig Arterioscler.* 2015; 27: 144-7.






8. ANEXO



SCIENTIFIC REPORTS



OPEN

A scoring system to detect fixed airflow limitation in smokers from simple easy-to-use parameters

Esther Román-Conejos¹, Antonio Palazón-Bru², David Manuel Folgado-de la Rosa², Manuel Sánchez-Molla³, María Mercedes Rizo-Baeza⁴, Vicente Francisco Gil-Guillén² & Ernesto Cortés-Castell⁵

No validated screening method currently exists for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in smokers. Therefore, we constructed a predictive model with simple parameters that can be applied for COPD screening to detect fixed airflow limitation. This observational cross-sectional study included a random sample of 222 smokers with no previous diagnosis of COPD undertaken in a Spanish region in 2014–2016. The main variable was fixed airflow limitation by spirometry. The secondary variables (COPD factors) were: age, gender, smoking (pack-years and Fagerström test), body mass index, educational level, respiratory symptoms and exacerbations. A points system was developed to predict fixed airflow limitation based on secondary variables. The model was validated internally through bootstrapping, determining discrimination and calibration. The system was then integrated into a mobile application for Android. Fifty-seven patients (25.7%) presented fixed airflow limitation. The points system included as predictors: age, pack-years, Fagerström test and presence of respiratory symptoms. Internal validation of the system was very satisfactory, both in discrimination and calibration. In conclusion, a points system has been constructed to predict fixed airflow limitation in smokers with no previous COPD. This system can be integrated as a screening tool, though it should be externally validated in other geographical regions.

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a major public health problem, making it the fourth leading cause of death worldwide¹. Despite its associated morbidity and mortality and the considerable expenditure of resources generated by COPD, it is underdiagnosed worldwide^{2–4}.

The main risk factor for COPD is smoking⁵. Other factors include age, male gender and respiratory symptoms⁶. COPD has also been associated with certain chronic comorbidities such as hypertension, cardiovascular problems, and diabetes^{7,8}.

The most commonly accepted method to confirm COPD is forced spirometry, which is considered positive with a post-bronchodilator forced expiratory volume in the first second (FEV₁)/forced vital capacity (FVC) ratio < 0.7. This is a simple, reproducible technique with low individual cost^{9,10}. Although it is indicated in patients with respiratory symptoms, in normal clinical practice it is underutilized¹¹, thereby explaining part of the underdiagnosis. Thus, forced spirometry does not appear to be a good screening technique that can be applied in all smokers regardless of their symptoms because, in most cases, these symptoms become evident when the disease is already established or when they already affect quality of life, which is associated with a greater severity of the disease^{12,13}.

As there is no established early screening program, alternatives for the early detection of COPD have been proposed. These may prove useful prior to confirmation by spirometry to reduce the high prevalence of underdiagnosis. There are only three models to predict COPD in patients with a high risk of developing the disorder but with no prior history of lung disease (Table 1). Although these models are easy to use in general clinical

¹Raval Health Centre, Generalitat Valenciana, Elche, Alicante, Spain. ²Department of Clinical Medicine, Miguel Hernández University, San Juan de Alicante, Alicante, Spain. ³Department of Medical Management, University General Hospital of Elche, Elche, Alicante, Spain. ⁴Department of Nursing, University of Alicante, San Vicente del Raspeig, Alicante, Spain. ⁵Department of Pharmacology, Pediatrics and Organic Chemistry, Miguel Hernández University, San Juan de Alicante, Alicante, Spain. Esther Román-Conejos and Antonio Palazón-Bru contributed equally. María Mercedes Rizo-Baeza, Vicente Francisco Gil-Guillén and Ernesto Cortés-Castell jointly supervised this work. Correspondence and requests for materials should be addressed to A.P.-B. (email: antonio.pb23@gmail.com)

Reference	Population	Variables	Clinical use	EPV \geq 10	Continuous variables	Missing data	Model building strategy	Discrimination
López-Varela <i>et al.</i> ³⁸	COPD risk	Gender, age, pack-years, dyspnoea, chronic phlegm and cough, and previous spirometry	Scoring system	Yes	Categorization	Not mentioned	Used all their co-variables	AUC, sensitivity and specificity, no bootstrapping
Llordés <i>et al.</i> ³⁹	Smokers	Age, gender, BMI, pack-years, profession of risk, expectoration, dyspnoea, cold complications, dyspnoea treatment and cardiovascular disease	Scoring system	No	Categorization	Not mentioned	Selection based on bivariate analysis	AUC, sensitivity and specificity, no bootstrapping
Price <i>et al.</i> ^{40,41}	COPD risk	Age, BMI, pack-years, cough due to the weather, phlegm, breathlessness and allergies	Scoring system	No	Categorization	Not mentioned	Stepwise selection based on bivariate analyses, factor analysis and AIC	AUC, sensitivity and specificity, no bootstrapping

Table 1. Analysis of the published studies that developed a predictive model to diagnose chronic obstructive pulmonary disease in risk populations (screening). Abbreviations: A.I.C., Akaike's Information Criterion; A.U.C., area under the receiver operating characteristic curve; B.M.I., body mass index; C.O.P.D., chronic obstructive pulmonary disease; E.P.V., events-per-variable; C.O.P.D. risk is defined as being current or former smoker. Note that it is entirely possible that the mentioned limitations could be overcome by a subsequent successful external validation.

practice as they employ variables that are easy to obtain and the risk of COPD is calculated with a scoring system, they nevertheless suffer from important limitations concerning their development (estimation) and their internal validation. Concerning the former, two of the models present overfitting (events-per-variable $<$ 10), none of the three analysed the functional form of the continuous predictors and the treatment of missing data is not given; in addition to which only one model selected the predictors based on the overall goodness of fit of the model. Concerning the validation, this was not done by bootstrapping in any of the models and the calibration was not done with smooth curves to estimate the observed probability of COPD^{14–16}. Accordingly, no real model to predict COPD is available for use as a screening tool developed with the best and recommended statistical technique.

As a response to the need to implement a screening method that can differentiate smokers with a higher risk of fixed airflow limitation prior to onset of established symptoms, the objective of this study was the elaboration and internal validation (bootstrapping) of a prediction model for fixed airflow limitation, using the recommended statistical methodology^{14–16}, with simple parameters that can be implemented in routine clinical practice in a systematic way, without incurring an increase in care time. In addition, to facilitate the implementation of this model, it will be integrated into a mobile phone application in the Android operating system (*COPD predictor* in Google Play), which could be used even by patients. With all this, we will have a screening tool that, provided it is externally validated in other populations, could be integrated into the protocols and clinical guidelines for COPD, prior to the definitive diagnosis by forced spirometry and respiratory symptoms. Whilst COPD screening is not currently recommended in smokers, this is because the techniques to do so are time consuming and expensive. Therefore, in this study we present an alternative that overcomes these limitations and leaves spirometry for confirmation in high-risk cases.

Method

Study Population. Smokers aged 40–75 years with no previous diagnosis of COPD whose primary health care is delivered at the Raval Health Centre in Elche (Alicante). This centre covers a population of 20,284 adults and is a primary care centre of the Spanish Public Health System which provides universal and free coverage.

Study design and participants. This cross-sectional observational study was carried out during 2014–2016 with the objective of determining the underdiagnosis of COPD resulting from the underuse of forced spirometry and with this to construct a predictive model. We consulted the outpatient database of this centre and excluded those patients who did not meet the following inclusion criteria: smokers, age 40–75 years, and with no active diagnosis of COPD in their medical record. From the list obtained in this consultation, a group of patients was selected by random sampling (random number table) and contacted by telephone, asking them over the phone for their informed consent to participate in the study. The patients who agreed to participate were asked to perform forced spirometry, fill out questionnaires on COPD risk factors, and sign the written informed consent. Just under 10% of those selected refused to participate (generally due to incompatible work schedules, $n = 24$, 9.8%). These patients were passed over and the next person in the random table was selected.

Variables and measurements. The primary variable was fixed airflow limitation performed with a validated Dataspir 110 A spirometer, according to the regulations of the main Spanish medical societies and the criteria established in the GOLD guide (post-bronchodilator FEV₁/FVC ratio $<$ 0.7)^{12,17}.

Secondary variables were collected according to the risk factors associated with the diagnosis of COPD: older age, male gender, number of cigarettes smoked and for how long, low body mass index (BMI), low educational level, presence of respiratory symptoms and exacerbations during the last year^{4,8,18–20}. In the interview details were obtained about: gender; age; educational level (0 = primary, 1 = secondary-intermediate degree, 2 = higher studies-University); smoking history in pack-years, calculated as the number of cigarettes smoked per day

multiplied by the number of years smoking divided by 20; Fagerström test, considering three levels of dependence: mild (0–3 points), moderate (4–6 points) and severe (7–10 points)²¹; presence of symptoms or respiratory problems (aphonia, cough, catarrh, bronchitis, etc.) requiring medical consultation during the last year and level of exacerbation, described as a sustained deterioration in the patient's baseline clinical condition, beyond the usual daily variability, which appears acutely, and is accompanied by increased dyspnoea and expectoration and a change in the appearance of sputum, or any combination of these three symptoms, requiring a therapeutic change and classified as mild (no episodes of bronchitis in the last year), moderate (episodes treated by primary care physician) and severe (treated in the emergency area and/or hospitalisation)²².

Sample size calculation. Since the objective of this study was to construct a predictive model of a binary event through a binary logistic regression model, the sample size had to verify that the ratio between the number of events and the number of predictors of the model was greater than or equal to 10²³.

Statistical analysis. Qualitative variables were described using absolute and relative frequencies, whilst quantitative variables were expressed through means and standard deviations. Our variables had no missing data. Associations between the primary variable and the secondary variables were assessed using the χ^2 test and the *t*-test. A logistic regression model was constructed with a maximum number of five predictors (57 patients with fixed airflow limitation). Taking into account that we had a total of 8 predictors [considering educational level and the Fagerström test as linear predictors, as they did not show a quadratic trend (Wald test)], we checked all possible combinations of 1 to 5 predictors, selecting the one with the highest discriminating capacity, that is, the one that gave a maximum area under the receiver operating characteristic curve (AUC). Thus, the AUC was calculated in a total of 218 combinations. The optimum combination was adapted to a points system using the Framingham study methodology²⁴ which, through a weighting of the model coefficients and a categorization of the predictors, associates a score to each variable and the sum of these scores gives an event probability. Once the points system was developed, it was internally validated through bootstrapping (1000 random samples), since this is the most recommended technique²⁵. Discrimination was determined in each of the 1000 samples (the points system can differentiate fixed airflow limitation) and calibration (verifying that the prediction of the model corresponds to reality). Discrimination is addressed by calculating the AUC, whilst calibration is evaluated through the construction of smooth curves (linear splines) with the Hosmer-Lemeshow test, which is appropriate for the recommended level of calibration (moderate)¹⁵. All analyses were performed with a type I error of 5%, and for each relevant parameter its associated confidence interval (CI) was calculated. Statistical packages used were SPSS Statistics 24 and R 2.13.2.

Ethical approval. This project was approved by the Clinical Trials Ethics Committee of the Department of Health of the Generalitat Valenciana (General University Hospital of Elche, Alicante) at its meeting on 20 March 2014, in accordance with the International Guidelines for Ethical Review of Epidemiological Studies and the recommendations of the Spanish Society of Epidemiology on the review of the ethical aspects of epidemiological research studies, respecting the rules set forth in Law 15/1999 on Personal Data Protection in research studies. The committee approved the age range of the patients in the study (40–75 years), as the highest prevalence of COPD occurs at these ages.

How This Fits In. The diagnosis of COPD is customarily made using forced spirometry and respiratory symptoms, but this does not appear to be a good screening technique that can be extended to all smokers. We elaborated and internally validated a prediction model for fixed airflow limitation with simple parameters that can be implemented in routine clinical practice in a systematic way. Care time would not be increased, since the model will be implemented in a mobile app for Android. With all this, we will have a screening tool that could be integrated, after external validation, in the protocols and clinical guidelines for COPD.

Results

Spirometry was performed in a total of 222 patients, of which 119 (53.6%) were men; 57 (25.7%) patients had fixed airflow limitation. Table 2 shows the values of the variables analysed; also shown are the results of the bivariate analysis which revealed male gender, age, educational level, nicotine dependence (Fagerström), cigarette consumption, presence of respiratory symptoms and exacerbations to be significant risk factors ($p < 0.05$). The same table shows the coefficients of the multivariate model with the optimum combination to predict fixed airflow limitation. We highlight that this combination included: age, educational level, Fagerström test, pack-years smoked and presence of respiratory symptoms. Figure 1 illustrates the adaptation of the model to a points system (educational level was not present when we adapted the model to a scoring system). Figure 2 depicts the logistic tendency for the probability of fixed airflow limitation as the overall score increases.

The internal validation of the points system using the bootstrap technique was very satisfactory. First, in Fig. 3 we can see that the discrimination is adequate, as the central value of the AUC distribution is 0.80. Subsequently, Fig. 4 shows that the observed versus expected probabilities. Note that most of the scores had small errors, except when the patient had 6 points (15.36%), but these patients had a proportion of 10.8% in the sample and overall this was appropriate (Hosmer-Lemeshow test: $p = 0.492$). Consequently, the points system has been internally validated with satisfactory calibration and discrimination.

Discussion

Summary. This study developed a simple prediction tool to assess fixed airflow limitation in smokers with no previous diagnosis of COPD. The model is simple to use because the variables are easy to measure, risk is assessed by a points system and its implementation in a mobile application makes calculations even easier. The model has been internally validated in our setting through the most recommended statistical methods. Underdiagnosis of

Variable	Total n = 222 n(%) / x ± s	Fixed airflow limitation n = 57 (25.7%) n(%) / x ± s	p-value	Adj. OR (95% CI)	p-value
Male gender	119(53.6)	37(31.1)	0.047	N/M	N/M
Age (years)	56.8 ± 10.4	63.8 ± 9.2	<0.001	1.08(1.03–1.14)	0.001
Educational level*:					
Primary	78(35.1)	29(37.2)	0.011	1.03(0.61–1.75)	0.902
Secondary	87(39.2)	19(21.8)			
University	57(25.7)	9(15.8)			
Fagerström test (dependence)*:					
Low	90(40.5)	12(13.3)	<0.001	2.06(1.07–3.99)	0.032
Moderate	113(50.9)	33(29.2)			
High	19(8.6)	12(63.2)			
Smoking pack-years	28.8 ± 13.4	38.6 ± 11.8	<0.001	1.04(1.01–1.07)	0.021
Respiratory symptoms	88(39.6)	41(46.6)	<0.001	4.36(2.01–9.46)	<0.001
Exacerbation*:					
Mild	147(66.2)	22(15.0)	<0.001	N/M	N/M
Moderate	67(30.2)	28(41.8)			
Severe	8(3.6)	7(87.5)			
BMI (kg/m ²)	26.6 ± 4.8	27.1 ± 5.8	0.387	N/M	N/M

Table 2. Predictive model for fixed airflow limitation in smokers with no previous diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in primary health care. Abbreviations: Adj. O.R., adjusted odds ratio; B.M.I., body mass index; C.I., confidence interval; n(%), absolute frequency (relative frequency) N/M, not in the model; x ± s, mean ± standard deviation. *Analysed in the multivariate model as a quantitative variable. Goodness-of-fit of the multivariate model (likelihood ratio test): $\chi^2 = 11.5$, $p < 0.001$.

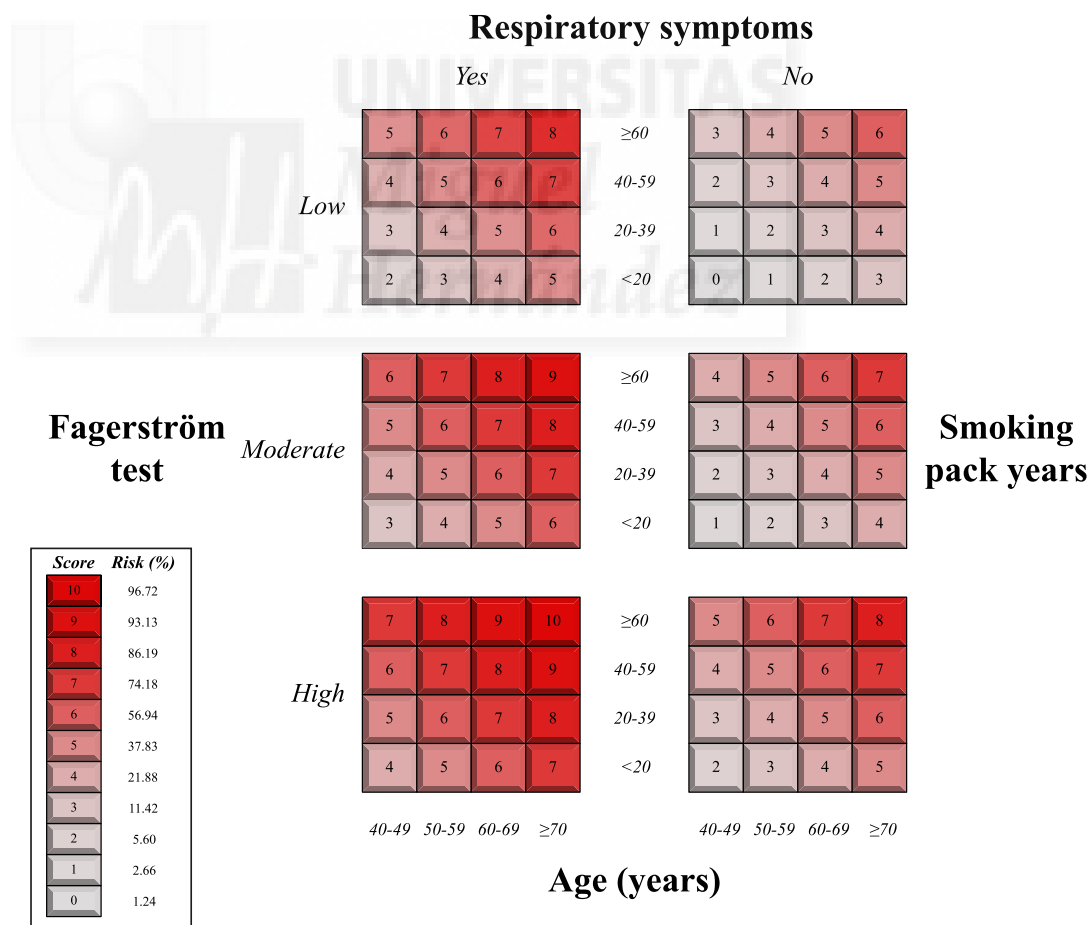


Figure 1. Scoring system to predict the diagnosis of fixed airflow limitation in smokers. The box on the left shows the overall scores with their associated risk of fixed airflow limitation.

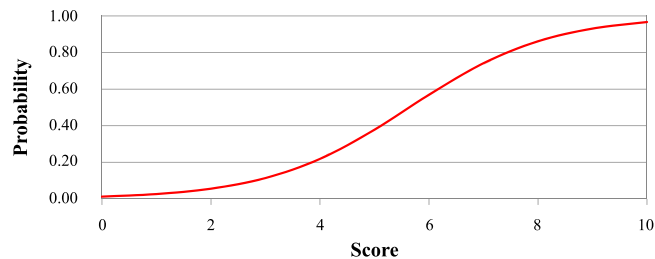


Figure 2. Predicted probability of fixed airflow limitation using our scoring system.

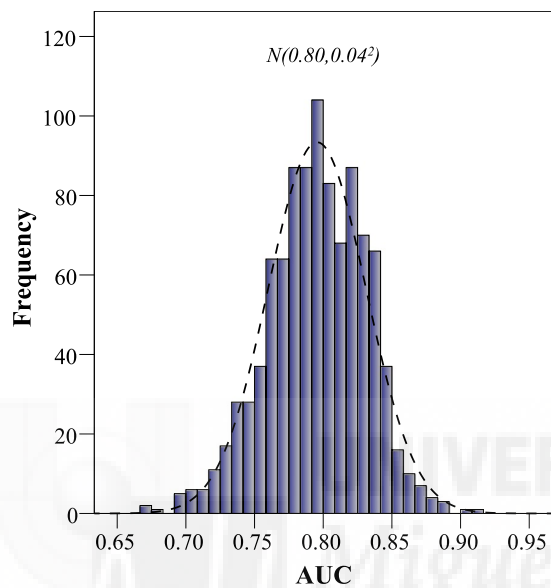


Figure 3. Area under the Receiver Operating Characteristic curve distribution for the validation of our scoring system using the bootstrap method. Abbreviations: AUC, area under the Receiver Operating Characteristic curve; CI, confidence interval.

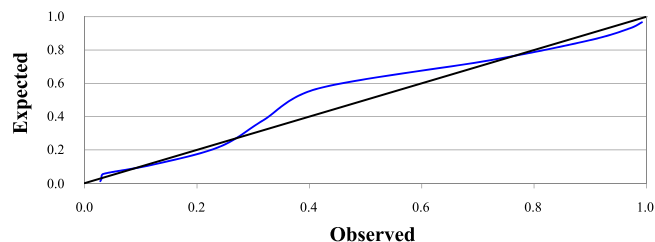


Figure 4. Smooth calibration plots for the validation of our scoring system using the bootstrap method. The black line represents perfect calibration and the grey line indicates the results of our calibration. The error (observed-expected in %) in each score was (ordered from 0 to 10 points; in parentheses we indicate the proportion of patients with each score): 1.53 (7.7%), 0.34 (5.9%), -2.30 (18.9%), 1.08 (17.6%), 2.11 (14.0%), -6.05 (12.6%), -15.36 (10.8%), -1.53 (5.0%), 4.04 (5.4%), 3.95 (1.8%) and 2.48% (0.5%).

COPD in our population was 25.7% (fixed airflow limitation), with the following associated risk factors: male gender, older age, lower educational level, higher level of nicotine dependence (Fagerström), higher cigarette consumption, presence of respiratory symptoms and high level of exacerbations.

Strengths and limitations. The main strength of our study is the development and internal validation of a prediction model for COPD screening in patients prior to diagnostic confirmation by spirometry and respiratory symptoms. Although others have developed a prediction model, their models have several limitations for use in clinical practice (Table 1). We also highlight the statistical methodology used since we chose the combination of explanatory variables of the multivariate model with the highest discriminating capacity. Additionally, we used the most recommended techniques for the validation of a predictive model of a binary event^{14–16,25}.

Selection bias was minimized by randomly choosing the sample from among all smokers in the corresponding health area, with very low exclusion for not wanting to participate (about 10%). To minimize information bias, the tests were conducted by the principal investigator using validated questionnaires and instruments. To avoid possible confounding bias, we applied well-calibrated multivariate models with high discriminating capacity. Our main limitations were sample size (limiting the number of predictors) and lack of external validation (future line of research).

We could have used the lower limit criterion instead of setting the FEV₁/FVC ratio threshold at 0.7. However, it has been seen in populations similar to ours that establishing the diagnosis of COPD with the lower limit could exclude a high number of patients with significant clinical impact and high consumption of healthcare resources²⁶. We have also used a total of 8 explanatory variables to predict fixed airflow limitation, with a greater number of factors contributing to this problem. Nevertheless, the mathematical model had very good discrimination and good calibration.

Another point to take into account is that we did not have a sufficient sample size to externally validate the points system constructed. For this, a completely different sample should be available with at least 100 patients with fixed airflow limitation¹⁶. Our team is collecting a new sample for this purpose, and this type of study should also be carried out in other geographical areas to determine whether the predictive model is satisfactory for detecting fixed airflow limitation.

We would like to note that our points system is only applicable to patients without COPD who are current smokers and between the ages of 40 and 75 years. Patients with COPD who have no history of smoking have also been excluded, as they already have the disease and there is no point in screening. The exclusion of ex-smokers and elderly people could lead to an increase in the prevalence of fixed airflow limitation, and it should be verified in another study whether the model is applicable to these people, since the variables age, Fagerström test, and pack-years can be evaluated in these excluded patients. If similar results are obtained, the target population of our predictive model could be expanded.

Comparison with existing literature. The technique used to confirm the presence of COPD is still spirometry and respiratory symptoms¹², but its use is limited and the effectiveness of extending it to the entire population is unknown¹¹. Consequently, several authors have proposed the possibility of first using questionnaires aimed at detecting and classifying patients at high risk of COPD, in conjunction with the intermediate use of a pocket spirometer, and followed by confirmation with conventional spirometry in cases with low FEV₁/FEV₆ figures^{11,27}.

The older predictive models had major statistical limitations (Table 1). We used the recommended guidelines for developing a predictive model^{14–16} in order to develop a simple algorithm based on the data obtained in our study indicating the population at risk of COPD and that could go undetected. The tool can be used quickly in daily clinical practice by the primary care physician, or even with the development of a mobile application (app) that facilitates self-diagnosis by the patient (fixed airflow limitation), leading directly to the need for spirometry and assessment of respiratory symptoms to confirm the presence or absence of COPD and thus preventing the high levels of underdiagnosis. Consequently, this tool can be very useful, since the estimated worldwide prevalence of COPD is 1% in the general population and 8–10% in those aged over 40 years²⁸, and between 2.1% to 26.1% in Europe depending on country, method and population²⁹.

Regarding risk factors associated with underdiagnosis, age and smoking are already recognized as the main risk factors for underdiagnosis^{3,12,20,30–34}. Other studies refer to a higher risk of underdiagnosed COPD in cases of low educational level³, low socioeconomic status²⁰, previous respiratory symptoms or high BMI ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$)², whilst others associate it with low BMI¹¹. Underdiagnosis has also been associated with increased comorbidity, especially cardiovascular^{5,19,32,35,36}. Therefore, we can confirm correspondence with the data found in our study.

Implications for research and/or practice. Our study provides a scoring system that is very easy to use in daily clinical practice that can facilitate the request for spirometry based on a calculated risk, making it a good model for COPD screening. For its use, once the result has been obtained in smokers who have attended the health care centre (opportunistic screening), the physician must evaluate the need for confirmation by spirometry, according to patient characteristics and cost-effectiveness. In addition, understanding their COPD risk may well encourage smokers who are already considering quitting to take the definitive step³⁷. Because of its ease of use, this scoring system can be extended to the entire population through mobile applications (apps), enabling patients to easily understand their risk and thus serving as a coercive measure for quitting. In other words, the points obtained for age cannot be modified, but it is visible on the scale that quitting smoking can improve scores, both in nicotine dependence and in respiratory symptoms. It is also a tool that can save time in primary care consultations and in the use of spirometry by applying the technique only in cases with a high probability of fixed airflow limitation. Finally, this model (and those in Table 1) should be externally validated in other populations and its cost-effectiveness verified in order to be able to extend its use in primary care in other centres and clinical settings. It also raises issues that open lines of investigation in the action against smoking and target population.

Data Availability

The data that support the findings of this study are available from Esther Román-Conejos but restrictions apply to the availability of these data, which were used under license for the current study, and so are not publicly available. Data are however available from the authors upon reasonable request and with permission of the Clinical Trials Ethics Committee of the Department of Health of the Generalitat Valenciana (General University Hospital of Elche, Alicante).

References

- Lozano, R. *et al.* Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* **380**, 2095–2128 (2012).
- Casas Herrera, A. *et al.* PUMA Team. COPD Underdiagnosis and Misdiagnosis in a High-Risk Primary Care Population in Four Latin American Countries. A Key to Enhance Disease Diagnosis: The PUMA Study. *PLoS One* **11**, e0152266 (2016).
- Bernd, L. *et al.* BOLD Collaborative Research Group, the EPI-SCAN Team, the PLATINO Team, and the PREPOCOL Study Group. Determinants of underdiagnosis of COPD in national and international surveys. *Chest* **148**, 971–985 (2015).
- Quach, A. *et al.* Prevalence and underdiagnosis of airway obstruction among middle-aged adults in northern France: The ELISABET study 2011–2013. *Respir. Med.* **109**, 1553–1561 (2015).
- Soriano, J. B. *et al.* Recent trends in COPD prevalence in Spain: a repeated cross-sectional survey 1997–2007. *Eur. Respir. J.* **36**, 758–765 (2010).
- Sørheim, I. C. *et al.* Gender differences in COPD: are women more susceptible to smoking effects than men? *Thorax* **65**, 480–485 (2010).
- Clotet, J., Gómez-Arbonés, X., Ciria, C. & Albalad, J. M. Spirometry is a good method for detecting and monitoring chronic obstructive pulmonary disease in high-risk smokers in primary health care. *Arch. Bronconeumol.* **40**, 155–159 (2004).
- Soriano, J. B. *et al.* High prevalence of undiagnosed airflow limitation in patients with cardiovascular disease. *Chest* **137**, 333–340 (2010).
- García-Río, F. E. Normativa SEPAR. *Arch. Bronconeumol.* **49**, 388–401 (2013).
- Clotet, J. *et al.* Espirometría como método de cribado y de intervención antitabaco en fumadores de alto riesgo en atención primaria. *Aten. Prim.* **44**, 328–334 (2012).
- van Schayck, C. P. *et al.* Comparison of existing symptom-based questionnaires for identifying COPD in the general practice setting. *Respirology* **10**, 323–333 (2005).
- Vogelmeier, C. F. *et al.* Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. *Respirology* **22**, 575–601 (2017).
- Llordés, M. *et al.* Prevalence, Risk Factors and Diagnostic Accuracy of COPD Among Smokers in Primary Care. *COPD* **12**, 404–412 (2015).
- Collins, G. S., Mallett, S., Omar, O. & Yu, L. M. Developing risk prediction models for type 2 diabetes: a systematic review of methodology and reporting. *BMC Med.* **9**, 103 (2011).
- Van Calster, B. *et al.* A calibration hierarchy for risk models was defined: from utopia to empirical data. *J. Clin. Epidemiol.* **74**, 167–176 (2016).
- Palazón-Bru, A., Folgado-de la Rosa, D. M., Cortés-Castell, E., López-Cascales, M. T. & Gil-Guillén, V. F. Sample size calculation to externally validate scoring systems based on logistic regression models. *PLoS One* **12**, e0176726 (2017).
- Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria & Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. *Atención Integral al paciente con Enfermedad Pulmonar Obstrucciona Crónica (EPOC): Desde la Atención Primaria a la Especializada*. Barcelona, (SEMFYC ediciones, 2010).
- Hill, K. *et al.* Prevalence and underdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease among patients at risk in primary care. *CMAJ*. **182**, 673–678 (2010).
- Almagro, P. *et al.* Underdiagnosis and prognosis of chronic obstructive pulmonary disease after percutaneous coronary intervention: a prospective study. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* **10**, 1353–1361 (2015).
- Kainu, A. *et al.* COPD in Helsinki, Finland: socioeconomic status based on occupation has an important impact on prevalence. *Scand. J. Public Health* **41**, 570–578 (2013).
- Fagerström, K. & Schneider, N. Measuring nicotine dependence a review of the Fagerström tolerance questionnaire. *J. Behav. Med.* **12**, 159–182 (1989).
- Calle, M., Morales, B. & Rodríguez, J. L. Exacerbación de la EPOC. *Arch. Bronconeumol.* **46**, 21–25 (2010).
- Pavlou, M. *et al.* How to develop a more accurate risk prediction model when there are few events. *BMJ* **351**, h3868 (2015).
- Sullivan, L. M., Massaro, J. M. & D'Agostino, R. B. Sr. Presentation of multivariate data for clinical use: The Framingham Study risk score functions. *Stat. Med.* **23**, 1631–1660 (2004).
- Steyerberg, E. W. *et al.* Internal validation of predictive models: efficiency of some procedures for logistic regression analysis. *J. Clin. Epidemiol.* **54**, 774–781 (2001).
- Izquierdo Alonso, J. L., De Lucas Ramos, P. & Rodríguez Glez-Moro, J. M. grupo de estudio CONSISTE. The use of the lower limit of normal as a criterion for COPD excludes patients with increased morbidity and high consumption of health-care resources. *Arch. Bronconeumol.* **48**, 223–228 (2012).
- Pleasant, R. A. *et al.* Targeting Persons With or At High Risk for Chronic Obstructive Pulmonary Disease by State-based Surveillance. *COPD* **12**, 680–689 (2015).
- Halbert, R. J. *et al.* Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. J.* **28**, 523–532 (2006).
- Atsou, K., Chouaid, C. & Hejblum, G. Variability of the chronic obstructive pulmonary disease key epidemiological data in Europe: systematic review. *BMC Med.* **9**, 7 (2011).
- Markun, S., Rosemann, T., Dalla-Lana, K. & Steurer-Stey, C. The Impact of Case Finding on the Recruitment Yield for COPD Research in Primary Care: An Observational Study. *Respiration* **92**, 308–315 (2016).
- Menezes, A. M. *et al.* Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* **366**, 1875–1881 (2005).
- Utsugi, H. *et al.* Associations of lifelong cigarette consumption and hypertension with airflow limitation in primary care clinic outpatients in Japan. *Respir. Investig.* **54**, 35–43 (2016).
- Lindberg, A., Bjerg, A., Rönmark, E., Larsson, L. G. & Lündback, B. Prevalence and underdiagnosis of COPD by disease severity and the attributable fraction of smoking Report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. *Respir. Med.* **100**, 264–272 (2006).
- Tinkelman, D. G., Price, D., Nordyke, R. J. & Halbert, R. J. COPD screening efforts in primary care: what is the yield? *Prim. Care Respir. J.* **16**, 41–48 (2007).
- Yamasaki, A. *et al.* COPD is frequent in conditions of comorbidity in patients treated with various diseases in a university hospital. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* **5**, 351–355 (2010).
- Názara-Otero, C. A. & Balloira-Villar, A. The continuum of COPD and cardiovascular risk: A global scenario of disease. *Clin. Investig. Arterioscler.* **27**, 144–147 (2015).
- Parkes, G., Greenhalgh, T., Griffin, M. & Dent, R. Effect on smoking quit rate of telling patients their lung age: the Step2quit randomised controlled trial. *BMJ* **336**, 598–600 (2008).
- López Varela, M. V. *et al.* PUMA Team. Development of a simple screening tool for opportunistic COPD case finding in primary care in Latin America: The PUMA study. *Respirology* **21**, 1227–1234 (2016).
- Llordés, M. *et al.* Which is the Best Screening Strategy for COPD among Smokers in Primary Care? *COPD* **14**, 43–51 (2017).
- Price, D. B. *et al.* Symptom-based questionnaire for identifying COPD in smokers. *Respiration* **73**, 285–295 (2006).
- Price, D. B., Tinkelman, D. G., Nordyke, R. J., Isonaka, S. & Halbert, R. J., COPD Questionnaire Study Group. Scoring system and clinical application of COPD diagnostic questionnaires. *Chest* **129**, 1531–1539 (2006).

Acknowledgements

The authors thank Maria Repice and Ian Johnstone for help with the English language version of the text.

Author Contributions

E.R. designed the study, collected the data and drafted the manuscript. A.P. participated in the study design, performed the statistical analysis and helped draft the manuscript. D.M.F. participated in the study design, developed the mobile application and reviewed critically the manuscript. M.S, M.M.R. V.F.G. and E.C. participated in the study design and reviewed critically the manuscript. All the authors approved the final version of the manuscript to be considered for publication.

Additional Information

Competing Interests: The authors declare no competing interests.

Publisher's note: Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons license, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons license and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2018

