

ORIGINAL

Prevalencia y características de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en no fumadores



Josep Montserrat-Capdevila^{a,b,c,d,*}, Pere Godoy^{b,c,d,l}, Josep Ramon Marsal^{e,f},
Marta Ortega^{e,g}, Ferran Barbé^{h,i,j}, Maria Teresa Castañ^{b,k},
María Asunción Seminarioⁱ, Jesús Pujol^{b,k} y Miquel Alsedà^{b,c,d}

^a Consultorio Local de Bellvís, ABS Pla d'Urgell, Atención Primaria, Institut Català de la Salut, Bellvís, Lleida, España

^b Institut de Recerca Biomèdica (IRB) de Lleida, Lleida, España

^c Agència de Salut Pública de Catalunya, Departament de Salut, Lleida, España

^d Facultat de Medicina, Universitat de Lleida, Lleida, España

^e Unitat de Suport a la Recerca Lleida, Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària (IDIAP) Jordi Gol, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^f Unitat d'Epidemiologia del Servei de Cardiologia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

^g Atención Primaria, Institut Català de la Salut, Lleida, España

^h Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida, España

ⁱ Grupo de Patología Respiratoria, Institut de Recerca Biomèdica (IRB) de Lleida, Lleida, España

^j Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Madrid, España

^k ABS Balaguer, Atención Primaria, Institut Català de la Salut, Balaguer, Lleida, España

^l CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid, España

Recibido el 10 de junio de 2017; aceptado el 30 de octubre de 2017

Disponible en Internet el 16 de noviembre de 2018

PALABRAS CLAVE

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica;
Factores de riesgo;
Fumadores;
No fumadores

Resumen

Objetivo: Conocer el perfil y las características de los enfermos diagnosticados de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y que nunca han sido fumadores.

Diseño: Estudio descriptivo transversal.

Emplazamiento: Área Básica de Salud del Pla d'Urgell (Atención Primaria de Lleida, España).

Participantes: Se incluyeron los 512 pacientes mayores de 40 años diagnosticados de EPOC del Área Básica de Salud con una espirometría compatible al inicio del estudio [cociente $< 0,7$ entre el volumen de espiración forzada en el primer segundo (FEV₁) y la capacidad vital forzada (FVC)].

Mediciones principales: La variable dependiente fue la EPOC en no fumadores y las independientes fueron variables recogidas a partir de la información sobre la historia clínica respiratoria, los factores de riesgo del enfermo y sobre calidad vida. Se diseñó un modelo predictor de padecer EPOC en no fumadores en comparación con los fumadores.

Resultados: El 33,2% de los pacientes EPOC nunca habían sido fumadores y de estos, el 59,4% eran mujeres. La media del FEV₁ de los no fumadores fue de 70,5 (DE = 17,1), superior a los 62,6 (DE = 18,5) en los fumadores/exfumadores ($p < 0,001$).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jmontser@alumni.unav.es (J. Montserrat-Capdevila).

<https://doi.org/10.1016/j.aprim.2017.10.012>

0212-6567/© 2018 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

La cobertura de la vacunación antineumocócica 23V era mejor en los no fumadores (75,3%), $p < 0,001$. Los EPOC en no fumadores (respecto a los fumadores/exfumadores) eran: mayormente mujeres (OR = 16,46), de mayor edad (OR = 1,1), con mejor FEV₁ (OR = 1,1), mejor percepción de calidad de vida, EuroQoL-5D (OR = 0,8), con menor prevalencia de diabetes (OR = 0,5), menor nivel de estudios (OR = 0,2), y con menos hospitalizaciones previas (OR = 0,3). **Conclusiones:** El estudio evidencia una alta proporción de no fumadores en enfermos EPOC. Nuestro trabajo objetiva que las mujeres de mayor edad y con menor gravedad se asociarían a un mayor riesgo de EPOC en no fumadores. Parece indicar que la EPOC en no fumadores aparecería en edades más tardías y sería más leve que la EPOC relacionada con el tabaquismo. © 2018 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Chronic obstructive pulmonary disease;
Risk factors;
Smokers;
Non-smokers

Prevalence and characteristics of chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers

Abstract

Objective: The objective of the study was to know the profile of patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and who have never been smokers.

Design: A transversal study.

Location: Primary Care Centre of Pla d'Urgell (Primary care setting in Lleida, Spain).

Participants: 512 patients older than 40 years with COPD from Primary Care Centre of Pla d'Urgell with a compatible spirometry [forced expiratory volume in one second (FEV₁)/forced vital capacity (FVC) ratio < 0.7) to the beginning of the study.

Main measurements: The dependent variable was de COPD in non-smokers and the independents were variables collected from the information on the respiratory clinical history, the risk factors of the patients and on quality of life. We designed a predictor model of COPD in non-smokers compared to smokers.

Results: 33.2% of COPD patients had never been smokers, 59.4% of whom were women. The average FEV₁ for non-smokers was 70.5 (SD = 17.1), higher than 62.6 (SD = 18.5) for smokers/former smokers ($p < 0.001$). The coverage of pneumococcal vaccination 23V was better in non-smokers (75.3%), $p < 0.001$. COPD in non-smokers (compared to smokers/former smokers) were: mostly women (OR = 16.46), older (OR = 1.1), with better FEV₁ (OR = 1.1), better perception of quality, EuroQoL-5D (OR = 0.8), with lower prevalence of diabetes (OR = 0.5), lower level of studies (OR = 0.2), and with fewer previous hospitalizations (OR = 0.3).

Conclusions: The study evidences a high proportion of non-smokers in COPD patients. Our study aims that older women with less severity would be associated with an increased risk of COPD in non-smokers. It seems to indicate that COPD in non-smokers would appear at later ages and would be milder than smoking-related COPD.

© 2018 The Authors. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad con una elevada morbilidad a nivel mundial¹. Actualmente representa la cuarta causa de muerte y se estima que en el año 2020 ocupará el tercer lugar². Es considerada un problema de salud pública de primera magnitud³.

La EPOC se asocia al tabaquismo en la mayoría de los casos. Sin embargo, existen estudios que concluyen que una proporción considerable de EPOC no tiene relación con el tabaquismo, especialmente entre las mujeres⁴. En un estudio publicado en población EPOC de Suecia, se objetivó que los fumadores representaban solo el 45% de los casos⁵. Actualmente se considera que entre un 25 y un 33% de los

enfermos diagnosticados de EPOC nunca han sido fumadores y existirían otros factores de riesgo asociados a la enfermedad menos estudiados⁶⁻⁹. Una revisión ha objetivado que el peso de estos factores de riesgo tendría una carga muy importante en el desarrollo de la EPOC¹⁰. La mayoría de estudios sobre EPOC se han realizado en pacientes fumadores y muy pocos en pacientes nunca fumadores, y se desconoce el peso relativo de estos pacientes en el conjunto de los enfermos con EPOC. Por tanto, la caracterización de estos enfermos puede resultar de interés para determinar perfiles de pacientes con resultados clínicos diferentes¹¹.

El objetivo del estudio fue determinar la prevalencia de enfermos EPOC que nunca han sido fumadores e investigar qué factores de riesgo caracterizaban este grupo comparándolo con el grupo de EPOC fumadores/exfumadores.

Métodos

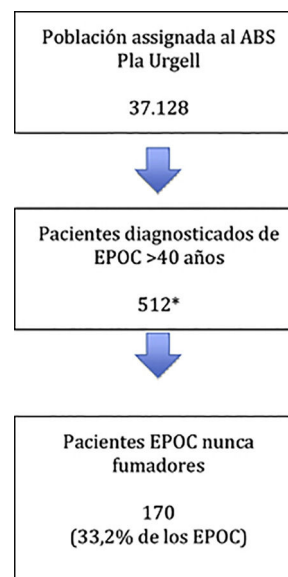
Se diseñó un estudio descriptivo transversal en 2013 en pacientes diagnosticados de EPOC de un Área Básica de Salud de la provincia de Lleida (España) que tiene una zona de influencia de 37.128 personas. Todos los pacientes al inicio del estudio firmaron el consentimiento informado. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación Clínica del Institut d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol de Barcelona (P14/022).

Los criterios de inclusión fueron: pacientes mayores de 40 años provenientes del Área Básica de Salud del Pla d'Urgell (Lleida, Cataluña, España) que constaba en 2013 en su historia clínica informatizada el diagnóstico de EPOC¹². Al inicio del estudio, una enfermera entrenada para la realización de espirometrías realizó la prueba a cada paciente con test de broncodilatación en fase estable de la enfermedad (utilizando un espirómetro Silbemed Datspir 120D) para confirmar el diagnóstico de EPOC. Todos los pacientes incluidos tenían una espirometría con prueba de broncodilatación compatible [cociente $< 0,7$ entre el volumen de espiración forzada en el primer segundo (FEV_1) y la capacidad vital forzada (FVC)]. Se excluyeron todos los pacientes asmáticos. Además, 8 pacientes fueron excluidos por no cumplir criterios espirométricos de EPOC. Otro paciente se excluyó por patología psiquiátrica asociada que impedía la realización correcta de la espirometría.

Las variables que se recogieron para cada paciente fueron: edad; sexo; índice de masa corporal (IMC); nivel de estudios (sin estudios, primarios, secundarios, universitarios); historia de tabaquismo (fumador, exfumador, no fumador); gravedad (estadios GOLD 1-4)¹³; comorbilidad asociada medida a través del índice de Charlson (0-1 = ausencia de comorbilidad, 2 = baja comorbilidad, y ≥ 3 = alta comorbilidad); número de exacerbaciones graves antes del inicio del estudio; número de hospitalizaciones previas por todas las causas al inicio del estudio; hipertensión; dislipidemia; diabetes; antecedente de asma; gravedad de la disnea, medida utilizando la escala de disnea modificada de la *Medical Research Council* (mMRC), que estima el impacto de la disnea en las actividades de la vida diaria (rangos desde 0 = no disnea a 4 = disnea con actividades básicas, por ejemplo, disnea al vestirse)¹⁴; BODEx (IMC, obstrucción de vía aérea, disnea y exacerbaciones)¹⁵, una escala multidimensional que clasifica los pacientes en 4 categorías de severidad de leve a grave (0-2, 3-4, 5-6 y 7-9), teniendo en cuenta el IMC, FEV_1 (%) posbroncodilatador, exacerbaciones graves y escala mMRC; percepción de la calidad de vida medida con el cuestionario *European Quality of Life-5 Dimensions* (EuroQoL-5D)¹⁶, que evalúa 5 dimensiones (movilidad, autocuidado, actividades habituales, dolor y ansiedad/depresión), con un *score* entre 5 y 15 (cada categoría se divide en 3 niveles de funcionalidad: sin problemas, algunos problemas, problemas importantes); depresión, definida según la clasificación del 2010 del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV)¹⁷; vacunaciones antineumocócica 23V (sí/no), y la antigripal (2012) (sí/no).

Análisis estadístico

Se describieron las variables numéricas a partir de la media y la desviación típica, las variables cualitativas se describieron a partir de la frecuencia absoluta y la frecuencia relativa. Se compararon todas las variables según el hábito tabáquico: Se comparó los no fumadores con los pacientes que o bien eran fumadores actualmente, o bien habían abandonado el hábito. Se compararon las variables utilizando los contrastes no paramétricos de Mann-Whitney y el test de Chi-cuadrado. La asociación de los factores de riesgo con la EPOC en no fumadores se estudió mediante la *odds ratio* (OR) con el intervalo de confianza (IC) del 95%. Con el objetivo de estudiar qué factores caracterizan el grupo de no fumadores se ajustó un modelo de regresión logística a partir de la inclusión de todos los factores y eliminando paso a paso aquellas variables sin significación estadística. Se estimó la calibración (test de Hosmer & Lemeshow) y la discriminación (curva ROC) del modelo final. Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 15, y los valores de *p* inferiores a 0,05 se consideraron estadísticamente significativos.



Esquema general del estudio: estudio sobre los factores asociados a la EPOC en no fumadores en población mayor de 40 años en seguimiento por Atención Primaria del Área Básica de Salud del Pla d'Urgell (Lleida, España).

Resultados

Un total de 512 pacientes diagnosticados de EPOC fueron incluidos en el estudio. De estos, 170 (33,2%) nunca habían fumado. Las mujeres representaban el 59,4% de los no fumadores y el 10,5% de los fumadores o exfumadores. La edad media en los nunca fumadores era de 72,5 años (DE = 11,5) y en los fumadores/exfumadores era de 68,1 (DE = 12,2), $p < 0,001$. En los nunca fumadores, la media del FEV_1 fue de 70,5 (DE = 17,1), superior a los 62,6 (DE = 18,5) en los fumadores o exfumadores ($p < 0,001$).

El 23,1% de los fumadores o exfumadores (79/342) presentaban una gravedad leve (GOLD I); el 50,3% (172/342) moderada; el 24% (82/342) grave; y el 2,6% (9/342) muy grave. El porcentaje de EPOC GOLD leve entre los no fumadores fue superior (35,3%) al de los fumadores/exfumadores, mientras que el de GOLD grave (11,8%) y muy grave (1,2%) fue menor ($p < 0,001$).

Los pacientes no fumadores presentaban menos prevalencia de diabetes (19,4%) respecto a los fumadores/exfumadores (28,9%), $p = 0,024$. La cobertura de la vacunación antineumocócica 23V era mejor en los no fumadores (75,3%) respecto a los fumadores/exfumadores (59,1%), $p < 0,001$. El pronóstico de la enfermedad (BODEx) era mejor en los nunca fumadores, siendo la media del BODEx de 0,7 (DE=1,2) respecto a los fumadores/exfumadores, que era de 1,2 (DE=1,7), $p = 0,008$.

El 25,7% (88/342) de los fumadores/exfumadores tuvieron al menos una hospitalización previa al inicio del estudio, mientras que los no fumadores solo ingresaron previamente el 11,8% (20/170), $p < 0,001$. Las características de la muestra de estudio se recogen en la [tabla 1](#).

En la [tabla 2](#) se muestran las variables asociadas a los EPOC no fumadores. El sexo femenino fue un factor que se asoció de forma muy significativa al hecho de ser EPOC no fumador (OR = 12,4; $p < 0,001$). Los EPOC en no fumadores tenían mayor edad (OR = 1,0 y ORa = 1,1; $p < 0,001$); un grado más leve de obstrucción en las pruebas de función respiratoria respecto a los fumadores/exfumadores (FEV₁/FVC), con una OR = 1,1 ($p < 0,001$). Los no fumadores presentaban una menor puntuación en el cuestionario EuroQoL-5D en comparación con los fumadores/exfumadores (OR = 0,97; $p = 0,609$); también presentaban un menor riesgo de desarrollar diabetes (OR = 0,5; $p = 0,021$). A la vez, los EPOC no fumadores tenían menos estudios académicos que los fumadores/exfumadores (OR = 0,4, $p = 0,234$); finalmente, los EPOC fumadores/exfumadores presentaban un mayor número de hospitalizaciones previas, de forma estadísticamente significativa, respecto a los no fumadores (OR = 0,4, $p < 0,001$). Todos estos factores resultaron implicados en el modelo de regresión logística no condicional. La [figura 1](#) muestra el área bajo la curva (AUC) del modelo diseñado, que fue del 0,84.

Discusión

La prevalencia de enfermos EPOC no fumadores de nuestro estudio es alta y podría explicarse porque se trata de una zona rural con un número considerable de granjas¹⁸. Así pues, un tercio de los pacientes con EPOC nunca habían sido fumadores, hallazgo similar a lo descrito en otros estudios de diferentes regiones del mundo, como en China (38,6%)¹⁹, EE. UU. (24,9%)²⁰ y Reino Unido (22,9%)²¹. El porcentaje de no fumadores objetivado en el estudio español IBERPOC²² fue del 23,4%. Estos datos indican que existirían otros factores de riesgo, a parte del hábito tabáquico, menos estudiados y que tendrían un peso importante en el desarrollo de la EPOC en los no fumadores (combustión de biomasa, contaminación *indoor*, exposición ocupacional)^{5,23,24}.

La importancia de cada uno de estos factores variaría según la zona de estudio.

En nuestro estudio, el 59,4% de los no fumadores eran mujeres, hallazgo también reportado en otros estudios como el *Chinese Epidemiological Survey of COPD* (CESCOPD), en que en una muestra de 1.668 pacientes EPOC el 69,4% eran mujeres nunca fumadoras¹⁹, o el *Canadian National Population Health Survey*, realizado en una muestra canadiense de 7.219 pacientes entre 1994 y 1995 y que halló que el 53,5% de las mujeres EPOC de la cohorte nunca habían sido fumadoras²⁵. El estudio BOLD, donde participaron 4.291 pacientes EPOC procedentes de 14 países, objetivó que más de dos tercios de los EPOC nunca fumadores GOLD II-IV eran mujeres²⁴, similar al estudio IBERPOC realizado en población española²⁶. En alguno de estos estudios se indica que la combustión de biomasa usada para cocinar es una de las principales causas de EPOC en mujeres no fumadoras²⁷⁻³⁰.

Se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en la edad de los pacientes de nuestro estudio en función de si eran fumadores y exfumadores (68,1 años) o no fumadores (72,5 años). Este hallazgo podría explicarse porque la EPOC aparece antes en los pacientes fumadores por la gran relación existente entre el hábito tabáquico y la enfermedad. En los pacientes no fumadores, la enfermedad se desarrollaría más lentamente al existir causas desencadenantes menos agresivas que el tabaco como la contaminación *indoor* y, por tanto, la clínica aparecería en edades más tardías. Este hallazgo también es reportado en el estudio BOLD²⁴, que objetivó una edad media en los EPOC GOLD II-III no fumadores superior a la de los fumadores/exfumadores (66,1 años vs. 62,7 años; $p < 0,001$). En este sentido, creemos que la evolución natural de la enfermedad es diferente en ambos grupos. Se estimó que la historia de años de EPOC media fue de 3,8 años, y los no fumadores tienen una edad superior a los fumadores/exfumadores, por lo tanto, parece indicar que el inicio entre los no fumadores es más tardío.

También se ha determinado que las características epidemiológicas y de gravedad fueron distintas. Los pacientes no fumadores de nuestro estudio presentaban un grado de obstrucción (GOLD) más leve que los fumadores/exfumadores ($p < 0,001$). Este mismo hallazgo también ha sido objetivado en el estudio BOLD²⁴. El estudio IBERPOC²⁶ también objetivó estos mismos hallazgos; así pues, el 65,5% de los pacientes EPOC no fumadores presentaban un GOLD leve respecto al 27,8% de los exfumadores y al 22% de los fumadores. En contraposición, el 10,7% de los no fumadores presentaban EPOC moderado-grave respecto al 29,4% en los exfumadores y al 47,7% en los fumadores ($p < 0,001$).

Los enfermos fumadores/exfumadores incluidos en el estudio padecían mayor comorbilidad asociada en comparación con los no fumadores, hallazgo también publicado en otros estudios como en el de Miravittles et al., realizado en una muestra de 363 EPOC provenientes de 7 centros sanitarios españoles²⁶, hecho que se podría explicar en parte porque los enfermos fumadores/exfumadores de nuestro estudio han tenido mayor número de hospitalizaciones previas respecto a los no fumadores, además de

Tabla 1 Análisis descriptivo de las variables sociodemográficas, espirométricas y de comorbilidad

Hábito tabáquico	No fumadores (n = 170; 33,2%)		Fumadores/exfumadores (n = 342; 66,8%)		Total (N = 512)		p
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	
Variabes sociodemográficas							
Edad (años)	170	72,5 (11,5)	342	68,1 (12,2)	512	69,5 (12,2)	< 0,001
Sexo (femenino)	170	101 (59,4%)	342	36 (10,5%)	512	137 (26,8%)	< 0,001
Índice masa corporal (kg/m ²)	170	30,1 (8,5)	342	29,2 (8,5)	512	29,5 (8,5)	0,080
Nivel de estudios	170		342		512		0,024
Sin estudios		27 (15,9%)		34 (9,9%)		61 (11,9%)	
Primarios		125 (73,5%)		257 (75,1%)		382 (74,6%)	
Secundarios		16 (9,4%)		41 (12%)		57 (11,1%)	
Universitarios		2 (1,2%)		10 (2,9%)		12 (2,3%)	
Espirometría							
FVC	170	71,1 (14,6)	342	67,8 (15,9)	512	68,9 (15,6)	0,020
FEV ₁	170	70,5 (17,1)	342	62,6 (18,5)	512	65,2 (18,4)	< 0,001
FEV ₁ /FVC	170	66,9 (5,3)	342	64,3 (8,5)	512	65,2 (7,7)	0,021
Comorbilidad							
Dislipidemia (sí)	170	69 (40,6%)	342	113 (33%)	512	182 (35,5%)	0,097
Hipertensión (sí)	170	116 (68,2%)	342	203 (59,4%)	512	319 (62,3%)	0,053
Diabetes (sí)	170	33 (19,4%)	342	99 (28,9%)	512	132 (25,8%)	0,024
Índice de Charlson	170	4,8 (1,7)	342	4,6 (2)	512	4,7 (1,9)	0,148
Gravedad GOLD	170		342		512		< 0,001
Leve		60 (35,3%)		79 (23,1%)		139 (27,1%)	
Moderada		88 (51,8%)		172 (50,3%)		260 (50,8%)	
Grave		20 (11,8%)		82 (24%)		102 (19,9%)	
Muy grave		2 (1,2%)		9 (2,6%)		11 (2,1%)	
Hospitalizaciones previas	170	20 (11,8%)	342	88 (25,7%)	512	108 (21,1%)	< 0,001
Hospitalizaciones previas por exacerbación de la EPOC	170	5 (2,9%)	342	24 (7%)	512	29 (5,7%)	0,068
Disnea (mMRC)	170		342		512		0,902
G0		68 (40%)		151 (44,2%)		219 (42,8%)	
G1		67 (39,4%)		113 (33%)		180 (35,2%)	
G2		22 (12,9%)		49 (14,3%)		71 (13,9%)	
G3		12 (7,1%)		27 (7,9%)		39 (7,6%)	
G4		1 (0,6%)		2 (0,6%)		3 (0,6%)	
BODEx	170	0,7 (1,2)	342	1,2 (1,7)	512	1 (1,6)	0,008
EuroQoL-5D	170	6,4 (1,3)	342	6,5 (1,4)	512	6,5 (1,4)	0,779
Vacunación antineumocócica 23V	170	128 (75,3%)	342	202 (59,1%)	512	330 (64,5%)	< 0,001
Vacunación antigripal en el año previo	170	105 (61,8%)	342	191 (55,8%)	512	296 (57,8%)	0,217

BODEx: índice de masa corporal, obstrucción de vía aérea, disnea y exacerbaciones; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; EuroQoL-5D: cuestionario *European Quality of Life-5 Dimensions*; FEV₁: volumen de espiración forzada en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada; gravedad GOLD: gravedad según las directrices de la *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*; disnea (mMRC): escala modificada de disnea según el *Medical Research Council*; G0-G4: gravedad de la EPOC según la *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*.

Tabla 2 Variables asociadas a la EPOC en no fumadores. Regresión logística

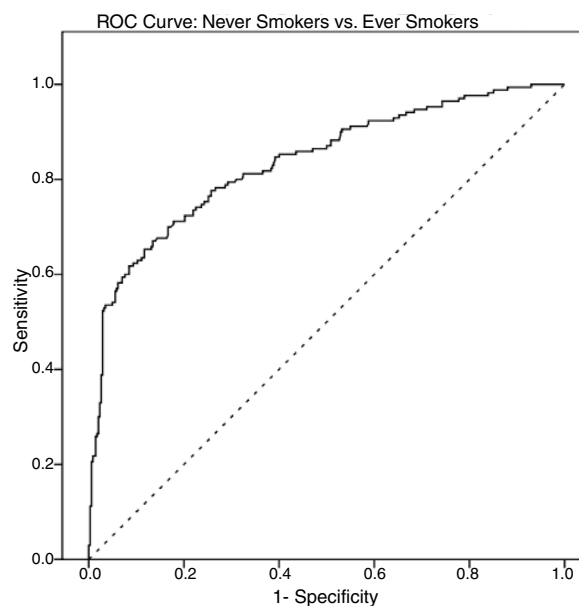
	Efecto crudo			Efecto ajustado		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Edad (años)	1,03	1,02-1,05	< 0,001	1,06	1,04-1,09	< 0,001
Sexo (femenino)	12,44	7,84-19,74	< 0,001	16,46	9,57-28,31	< 0,001
FEV ₁ /FVC	1,06	1,02-1,09	< 0,001	1,05	1,01-1,09	0,009
EuroQoL-5D	0,97	0,84-1,11	0,609	0,76	0,62-0,93	0,008
Diabetes	0,59	0,38-0,92	0,021	0,50	0,29-0,88	0,016
Nivel de estudios (universitarios)	0,39	0,09-1,85	0,234	0,18	0,03-1,07	0,060
Hospitalizaciones previas	0,39	0,23-0,65	< 0,001	0,34	0,18-0,66	0,001
Contrastes						
Hosmer & Lemeshow	n.d.	n.d.	n.d.	9,01		0,342
ROC	n.d.	n.d.	n.d.	0,84	0,8-0,87	< 0,001

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; EuroQoL-5D: cuestionario *European Quality of Life-5 Dimensions*; FEV₁/FVC: cociente entre el volumen de espiración forzada en el primer segundo y la capacidad vital forzada; IC: intervalo de confianza; n.d.: no disponible; OR: *odds ratio*; ORa: *odds ratio* ajustada; ROC: curva *receiver operating characteristic*.

porque los fumadores/exfumadores presentan una EPOC más grave.

Los enfermos no fumadores de nuestro estudio presentaban una menor prevalencia de diabetes respecto a los fumadores/exfumadores. Estos últimos presentan mayor gravedad (GOLD)²⁴, que podría explicarse por la inflamación sistémica crónica que acompaña a la EPOC^{31,32} y porque su intensidad se correlacionaría con la gravedad (GOLD) de la EPOC^{31,33}. Así pues, parece que la resistencia insulínica y la actividad endocrina del tejido adiposo llevarían a la activación de diferentes citoquinas proinflamatorias (IL1, IL6, TNF α) que conducirían a la hiperglucemia mantenida, desarrollando con el tiempo la diabetes³¹. Asimismo, el tabaquismo *per se* no es solo el factor de riesgo más importante de EPOC, sino un factor de riesgo de diabetes y de otras enfermedades cardiovasculares³⁴. Además, los pacientes con EPOC fumadores/exfumadores presentan una mayor gravedad (GOLD) y padecen mayores exacerbaciones graves que requieren de altas dosis de tratamiento glucocorticoideo sistémico³⁵ induciendo un mayor riesgo de desarrollar diabetes, hasta 5,48 veces más³⁶. Los pacientes no fumadores del estudio presentaban una mejor cobertura vacunal de la antineumocócica 23V que los fumadores, hallazgo ya descrito previamente³⁷.

En nuestro estudio, la variable más importante asociada a padecer EPOC en los pacientes no fumadores es el sexo femenino, que multiplica por 16,5 veces el riesgo. Además de la edad (ORa=1,1), el grado de obstrucción (FEV₁/FVC) (ORa=1,1), la percepción de calidad de vida (EuroQoL-5D) (ORa=0,8), la diabetes (ORa=0,5) y la exacerbación grave previa (hospitalización) (ORa=0,3), el modelo predictivo de EPOC no fumadores incluye el menor nivel de estudios (ORa=0,2). Al igual que en otros estudios²⁶, los pacientes EPOC no fumadores de nuestro estudio presentaban una mejor percepción de su calidad de vida que los fumadores/exfumadores. El nivel de estudios también era un predictor de EPOC en no

**Figura 1** Curva ROC.

fumadores. Así pues, los pacientes con menor formación académica presentaban mayor prevalencia de EPOC en los no fumadores, hallazgo descrito previamente en otros estudios^{19,24}.

El perfil de paciente EPOC no fumador sería el de una mujer de mayor edad con una escasa formación académica y con un grado leve de obstrucción pulmonar que se traduce en una percepción buena de su calidad de vida, con escasa prevalencia de diabetes y sin exacerbaciones previas graves.

La EPOC es una enfermedad infradiagnosticada, pero aún es mayor este infradiagnóstico en los EPOC no fumadores; este hecho podría explicarse en parte porque los EPOC no fumadores presentan una menor gravedad de la enfermedad

y por tanto no suelen consultar a su médico de cabecera por este motivo. Además, los pacientes que consultan a su médico por clínica respiratoria en ocasiones, al no ser fumadores, el médico no piensa en la EPOC como entidad clínica. Poder sospechar a través de este modelo aquellos pacientes de la consulta con este perfil permitiría instaurar de forma precoz medidas preventivas acordes a cada caso, para evitar el desarrollo de la inflamación crónica sistémica que conlleva el desarrollo de la enfermedad y que se manifestaría en edades más avanzadas. Sería importante su búsqueda activa en la consulta, aunque son necesarios más estudios que aporten evidencia científica sobre este tema.

A la vez, los resultados del estudio permitirían hacer una reflexión: aun teniendo una edad más avanzada, seguramente por el hecho de tener un inicio tardío de la enfermedad respecto a los fumadores/exfumadores, los pacientes no fumadores presentarían un riesgo de exacerbación inferior a los pacientes fumadores por el hecho de tener mejor capacidad pulmonar. Esta afirmación también debería ser comprobada en estudios posteriores.

Limitaciones

Una posible limitación del estudio puede ser la variabilidad de la información registrada, aunque todas las variables del estudio fueron recogidas directamente de cada paciente al inicio del estudio (cuestionarios, características de los pacientes) y por parte de un mismo médico investigador con el fin de conseguir minimizar las diferencias a la hora de clasificar correctamente los pacientes con EPOC. Otra limitación podría ser la variabilidad en los resultados espirométricos, aunque todas la espirometrías fueron realizadas por la misma enfermera entrenada y con experiencia en la realización de la prueba, calibrando el espirómetro diariamente. Además, no se registraron otras variables como la contaminación en interiores o la exposición laboral. Al ser un estudio descriptivo transversal, no se puede imputar causalidad a los factores asociados a la EPOC en no fumadores. También podrían existir un sesgo de supervivencia y estar mejor representados los enfermos con mejor pronóstico.

Conclusión

Existe una alta proporción de no fumadores entre los pacientes con EPOC. Nuestro estudio indica que, además de una edad mayor, las mujeres con menor formación académica y con una gravedad menor de la enfermedad serían las que tendrían más riesgo de desarrollar la enfermedad sin haber fumado nunca. Identificarlas en la consulta de forma precoz podría facilitar la implementación de medidas encaminadas a evitar su progresión clínica y espirométrica. El menor nivel de estudios y el sexo femenino podrían ser considerados unos marcadores de mayor exposición a factores como la contaminación *indoor* o el humo en las cocinas privadas, los cuales merecerían estudios más detallados.

Lo conocido sobre el tema

El factor de riesgo ampliamente estudiado y asociado a la EPOC ha sido el tabaquismo. Sin embargo, una proporción sustancial de enfermos diagnosticados de EPOC nunca han fumado, con lo cual existirían otros factores de riesgo menos estudiados hasta el momento que influirían en el desarrollo de la enfermedad. Por tanto, conocer las características de los enfermos con EPOC nunca fumadores tendría interés en la práctica clínica diaria.

Qué aporta este estudio

Nuevas evidencias de las características de los enfermos diagnosticados de EPOC y que nunca han sido fumadores, procedentes de consultas de atención primaria de una zona geográfica de estudio concreta.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés relacionado directa o indirectamente con los contenidos del manuscrito.

Bibliografía

- Müllerová H, Shukla A, Hawkins A, Quint J. Risk factors for acute exacerbations of COPD in a primary care population: a retrospective observational cohort study. *BMJ Open*. 2014;4:e006171.
- Montserrat-Capdevila J, Godoy P, Marsal JR, Barbé-Illa F. Risk factors for mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Aten Primaria*. 2015;47:498-504.
- Montserrat-Capdevila J, Godoy P, Marsal JR, Barbé F, Galván L. Risk of exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease: a primary care retrospective cohort study. *BMC Fam Pract*. 2015;16:173.
- Denguezli M, Daldoul H, Harrabi I, Gnatiuc L, Coton S, Burney P, et al. COPD in nonsmokers: reports from the Tunisian population-based burden of obstructive lung disease study. *PLoS One*. 2016;11:e0151981.
- Lundbäck B, Lindberg A, Lindström M, Rönmark E, Jonsson AC, Jönsson E, et al. Not 15 but 50% of smokers develop COPD? - Report from the obstructive lung disease in Northern Sweden studies. *Respir Med*. 2003;97:115-22.
- Celli BR, Halbert RJ, Nordyke RJ, Schau B. Airway obstruction in never smokers: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Med*. 2005;118:1364-72.
- Toledo-Pons N, Cosío BG, Velasco MDV, Casanova C. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Arch Bronconeumol*. 2017;53:45-6.
- Hagstad S, Bjerg A, Ekerljung L, Backman H, Lindberg A, Rönmark E, et al. Passive smoking exposure is associated with increased risk of COPD in never smokers. *Chest*. 2014;145:1298-304.
- Hagstad S, Backman H, Bjerg A, Ekerljung L, Ye X, Hedman L, et al. Prevalence and risk factors of COPD among never-smokers in two areas of Sweden - Occupational exposure to

- gas, dust or fumes is an important risk factor. *Respir Med.* 2015;109:1439–45.
10. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet.* 2009;374:733–43.
 11. Shahab L, Jarvis MJ, Britton J, West R. Prevalence, diagnosis and relation to tobacco dependence of chronic obstructive pulmonary disease in a nationally representative population sample. *Thorax.* 2006;61:1043–7.
 12. Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD). *Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD.* 2014.
 13. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:532–55.
 14. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 1999;54:581–6.
 15. 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.
 16. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Klyne Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Respir J.* 2009;34:648–54.
 17. Simon GE, von Korff M. Medical co-morbidity and validity of DSM-IV depression criteria. *Psychol Med.* 2006;36:27–36.
 18. Borlée F, Yzermans CJ, Aalders B, Rooijackers J, Krop E, Maassen CBM, et al. Air pollution from livestock farms is associated with airway obstruction in neighboring residents. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196:1152–61, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201701-00210C>.
 19. Zhou Y, Wang C, Yao W, Chen P, Kang J, Huang S, et al. COPD in Chinese nonsmokers. *Eur Respir J.* 2009;33:509–18.
 20. Whittemore AS, Perlin SA, DiCiccio Y. Chronic obstructive pulmonary disease in lifelong nonsmokers: results from NHANES. *Am J Public Health.* 1995;85:702–6.
 21. Biring SS, Brightling CE, Bradding P, Entwisle JJ, Vara DD, Grigg J, et al. Clinical, radiologic, and induced sputum features of chronic obstructive pulmonary disease in nonsmokers: a descriptive study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:1078–83.
 22. Peña VS, Miravittles M, Gabriel R, Jiménez-Ruiz CA, Villasante C, Masa JF, et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest.* 2000;118:981–9.
 23. Bridevaux P-O, Probst-Hensch NM, Schindler C, Curjuric I, Felber Dietrich D, Braendli O, et al. Prevalence of airflow obstruction in smokers and never-smokers in Switzerland. *Eur Respir J.* 2010;36:1259–69.
 24. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, Gudmundsson G, Welte T, Nizankowska-Mogilnicka E, et al. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest.* 2011;139:752–63.
 25. Chen Y, Breithaupt K, Muhajarine N. Occurrence of chronic obstructive pulmonary disease among Canadians and sex-related risk factors. *J Clin Epidemiol.* 2000;53:755–61.
 26. Miravittles M, Ferrer M, Pont A, Luis Viejo J, Fernando Masa J, Gabriel R, et al. Characteristics of a population of COPD patients identified from a population-based study. Focus on previous diagnosis and never smokers. *Respir Med.* 2005;99:985–95.
 27. Ezzati M, Kammen D. Indoor air pollution from biomass combustion and acute respiratory infections in Kenya: an exposure-response study. *Lancet.* 2001;358:619–24.
 28. Orozco-Levi M, Garcia-Aymerich J, Villar J, Ramirez-Sarmiento A, Antó JM, Gea J. Wood smoke exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2006;27:542–6.
 29. Ekici A, Ekici M, Kurtipek E, Akin A, Arslan M, Kara T, et al. Obstructive airway diseases in women exposed to biomass smoke. *Environ Res.* 2005;99:93–8.
 30. Smith KR. National burden of disease in India from indoor air pollution. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97:13286–93.
 31. Sevenoaks MJ, Stockley RA. Chronic Obstructive Pulmonary Disease, inflammation and co-morbidity - a common inflammatory phenotype? *Respir Res.* 2006;7:70.
 32. Creutzberg EC, Casaburi R. Endocrinological disturbances in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J Suppl.* 2003;46:76s–80s.
 33. Engström G, Janzon L. Risk of developing diabetes is inversely related to lung function: a population-based cohort study. *Diabet Med.* 2002;19:167–70.
 34. Will JC, Galuska DA, Ford ES, Mokdad A, Calle EE. Cigarette smoking and diabetes mellitus: evidence of a positive association from a large prospective cohort study. *Int J Epidemiol.* 2001;30:540–6.
 35. Montserrat-Capdevila J, Godoy P, Marsal JR, Barbé F, Galván L. Risk factors for exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease: a prospective study. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2016;3:389–95.
 36. Chillón Martín MJ, de Miguel Díez J, Ferreira Moreno A, Sánchez Muñoz G. COPD and endocrine and metabolic alterations. *Arch Bronconeumol.* 2009;45 Suppl. 4:42–6.
 37. Jackson LA, Neuzil KM, Yu O, Benson P, Barlow WE, Adams AL, et al. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. *N Engl J Med.* 2003;348:1747–55.