

PATRÓN ESPACIAL DE LA MORTALIDAD POR EPOC EN LOS MUNICIPIOS DE SEVILLA (2013-2017)

L. Cayuela¹, F.J. Pilo Uceda², A. Asuero Llanes³, S. Rodríguez-Dominguez², J. Boceta⁴, A. Cayuela⁵.

¹*Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, Madrid, España.*

²*Centro de Salud Pino Montano A, Distrito Sevilla, Sevilla, España.*

³*Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Nuestra Señora de Valme. Sevilla, España.*

⁴*U. H. D. Servicio de Medicina Interna. Área Hospitalaria Virgen Macarena. Sevilla, España.*

⁵*Unidad de Gestión Clínica de Salud Pública, Prevención y Promoción de la Salud, Área de Gestión Sanitaria Sur de Sevilla, Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme, Sevilla, España.*

Estudio financiado por Beca Fundación Neumosur 13/2013.

Resumen:

Objetivo: analizar el patrón espacial de la mortalidad por EPOC en los municipios de la provincia de Sevilla durante el período 2013-2017.

Sujetos y método: los datos de mortalidad por EPOC y las poblaciones necesarias para el cálculo de los indicadores fueron facilitados por el Instituto de Estadística de Andalucía. Para analizar el patrón espacial de la mortalidad por EPOC a nivel de los municipios de Sevilla se usaron tres estimadores de riesgo: la Razón de Mortalidad Estandarizada (RME), el Riesgo Relativo Suavizado (RRs) y la Probabilidad Posteriores (PP) de que el RRs sea mayor que 1.

Resultados: los valores de RRs en los hombres oscilan entre 0,95 en Mairena del Alcor y 1,9 en Badolatosa y El Real de la Jara y en las mujeres los valores oscilan entre 0,78 en La Puebla de Cazalla y 3,4 en Lora del Río. Se observan 76 municipios en los hombres y 23 en las mujeres con una PP mayor o igual a 0,80.

Conclusión: nuestros hallazgos ayudan a identificar áreas de alto riesgo para futuros estudios más completos destinados a identificar los factores de riesgo específicos asociados con las áreas críticas observadas y para guiar los esfuerzos de control de la EPOC.

Palabras clave: EPOC, mortalidad, análisis espacial, epidemiología.

SPATIAL PATTERN OF COPD MORTALITY IN THE MUNICIPALITIES OF SEVILLE (2013-2017)

Abstract:

Objective: to analyze the spatial pattern of COPD mortality in the municipalities of the province of Seville during the 2013-2017 period.

Subjects and method: the COPD mortality data and the populations needed to calculate the indicators were provided by the Andalusian Institute of Statistics. To analyze the spatial pattern of COPD mortality at the level of the municipalities of Seville, three risk estimators were used: Standardized Mortality Ratio (SMR), Relative Risk Smoothing (RRs) and Posterior Probability (PP) that the RRs is greater than 1.

Results: RRs values in men range between 0.95 in Mairena del Alcor and 1.9 in Badolatosa and Real de la Jara and in women the values range between 0.78 in La Puebla de Cazalla and 3.4 in Lora del Río. There are 76 municipalities in men and 23 in women with a PP greater than or equal to 0.80.

Conclusion: our findings help identify high-risk areas for more complete future studies to identify specific risk factors associated with the critical areas observed and to guide COPD control efforts.

Keywords: COPD, mortality, spatial analysis, epidemiology.

Recibido: 12.11.2019. Aceptado 23.12.2019

Dr. Aurelio Cayuela

aurelio.cayuela@gmail.com.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una afección compleja y progresiva que se caracteriza por un gran impacto epidemiológico y socioeconómico a nivel mundial pese a ser prevenible y tratable¹.

En Estados Unidos las tasas de mortalidad por EPOC ajustadas por edad aumentaron durante el periodo 1970-2000 y luego se estabilizaron², aunque un reciente trabajo ha mostrado su descenso en algunos grupos demográficos³. En Europa (1994-2010), las tasas disminuyeron tanto en los hombres (-2,6%) como en las mujeres (-0,7%). En España (1994-2010) dicho descenso fue más marcado en ambos sexos (-3,7% y -4,5%, hombres y mujeres respectivamente)⁴ y en Andalucía (1999-2010) se observó algo similar (-4% en hombres y -5,8% en mujeres)⁵.

En España, aunque las variaciones geográficas sobre prevalencia⁶, fenotipos⁷, factores de riesgo⁸ y tasas de hospitalización por descompensación⁹ de EPOC se vienen estudiando desde hace tiempo la información sobre la distribución geográfica de su mortalidad es escasa.

Hasta hace poco, los estudios geográficos sobre la mortalidad en España se han basado en la preparación de mapas temáticos en los que se utilizaron grandes áreas (generalmente provincias o comunidades autónomas) como unidad básica de estudio¹⁰. Sin embargo, aunque estas representaciones han sido útiles para describir patrones espaciales en términos generales, son inadecuadas si el objetivo es llevar a cabo un estudio en profundidad sobre el origen de una enfermedad específica. Para este propósito, es necesario recurrir a una escala geográfica más pequeña, generalmente un distrito de salud o área municipal, lo que, a su vez, implica abordar el problema inherente que se ha denominado “análisis de área pequeña”¹¹.

Las nuevas técnicas de mapeo de enfermedades, ampliamente utilizadas en estudios de áreas pequeñas, permiten identificar los patrones de distribución de las enfermedades y se han convertido en una herramienta de uso frecuente en el campo de la epidemiología¹².

Teniendo en cuenta todo lo anterior nos planteamos analizar el patrón espacial de la mortalidad por EPOC en los municipios de la provincia de Sevilla en el periodo 2013-2017.

MATERIAL Y MÉTODO

Las defunciones por EPOC (códigos J40-J44 de la Clasificación Internacional de Enfermedades, Décima Revisión), procedentes de los certificados

de defunción, a nivel de los municipios de la provincia de Sevilla (n = 105) en el periodo 2013-2017 y los datos de población por grupos de edad (<5, 5-9, ...80-84 y 85+), sexo y municipio de residencia en dicho periodo fueron solicitados al Instituto de Estadística y Cartografía de Andalucía, que los facilitó en soporte informático. Los datos a nivel nacional se obtuvieron del Instituto Nacional de Estadísticas a partir de su página WEB (<https://www.ine.es/dyngs/INEbase/listaoperaciones.htm>).

Para cada sexo se calcularon las tasas de mortalidad brutas (TB), ajustadas por edad (población estándar europea) (TEe) y específicas por grupos de edad tanto a nivel de la provincia de Sevilla como a nivel nacional en el periodo 2013-2017. Todas las tasas se expresan por 100.000 personas-año.

Para analizar el patrón espacial de la mortalidad por EPOC a nivel de los municipios de Sevilla, se usaron tres estimadores de riesgo: la Razón de Mortalidad Estandarizada (RME), el Riesgo Relativo Suavizado (RRs) y la Probabilidad Posteriores (PP) de que el RRs sea mayor que 1.

Para el cálculo de las defunciones esperadas en cada municipio se multiplicaron las tasas de mortalidad por grupos de edad a nivel de España (2013-2017) por las personas-año de cada grupo de edad, según los padrones municipales disponibles en el Instituto de Estadísticas de Andalucía. Una vez obtenidos los casos esperados, se computó la RME (mide el riesgo relativo de un municipio respecto a la región de referencia, en este caso España) para cada municipio, teniendo como numerador el número de casos observados y como denominador el número de casos esperados para cada municipio.

Para cada municipio se efectuó una estimación de los riesgos relativos municipales suavizados (RRs) mediante el ajuste del modelo de Besag-York y Mollié¹³. Este modelo se viene empleando como la forma estándar para la elaboración de mapas de enfermedades, ya que resuelve de forma eficiente el problema de las “áreas pequeñas”. Se basa en el ajuste de modelos espaciales de Poisson con los casos observados como variable dependiente, los esperados como offset y dos términos de efectos aleatorios: 1) uno que es independiente para cada municipio y que representa la heterogeneidad municipal y 2) un término espacial que permite que cada municipio comparta su información, promediándola con la de sus municipios vecinos, utilizando el criterio vecindad como adyacencia de contornos municipales. Estos RRs y sus

probabilidades posteriores (PP) de que los RR fueran mayores de 1 se estimaron mediante métodos bayesianos empleando “*integrated nested Laplace approximation*” utilizando (R-INLA) con el programa R (disponible en: <http://www.R-project.org/>).

Para decidir qué áreas tienen un exceso de mortalidad, aplicamos una regla de decisión basada en calcular la probabilidad de que el RR específico sea mayor que 1 con los siguientes puntos de corte¹⁴: 0,05, 0,20, 0,80 y 0,95. Las áreas con valores superiores a 0,80 son áreas en riesgo. El exceso de mortalidad se consideró significativo cuando la probabilidad fue mayor a 0,95. Las probabilidades entre 0,2 y 0,8 muestran poca evidencia de que la relación de tasas es superior a 1, por lo que la tasa de mortalidad específica de estas áreas es similar a la tasa de mortalidad de referencia. Las áreas con valores inferiores a 0,20 son áreas de bajo riesgo y las áreas con probabilidad inferior a 0,05 se consideran áreas con una tasa de mortalidad específica significativamente menor que la tasa nacional española.

Los mapas se realizaron con el programa de análisis exploratorio de datos espaciales GeoDa (versión 1.12.1)

RESULTADOS

En el período 2013 – 2017 se produjeron 2.286 (1.902 hombres y 384 mujeres) defunciones por EPOC en la provincia de Sevilla, lo que representa una tasa bruta de 23 defunciones por 100.000 personas/año (40 en hombres y 8 en mujeres)

En la tabla 1 se muestran las tasas de mortalidad brutas (TB), ajustadas por edad (población estándar europea) (TEe) y específicas por grupos de edad, tanto a nivel de la provincia de Sevilla como a nivel nacional en el periodo 2013 - 2017. Las tasas aumentan con la edad en ambos sexos tanto a nivel nacional como en la provincia de Sevilla. Las de los hombres son superiores a las de las mujeres en todos los grupos de edad por encima de 45 años, de forma más marcada en la provincia de Sevilla (la razón de tasas hombre/mujer oscila entre 2,7 en el grupo de 45 - 49 años y 10,6 en el grupo de 80 - 84 años) que a nivel nacional (las cifras oscilan entre 2,7 en el grupo de 45 - 49 años y 8,0 en el grupo de 75 - 79 años)

La figura 1 muestra la RME a nivel municipal en hombres y en mujeres. A nivel provincial la RME es de 1,14 en hombres y 0,78 en mujeres. A nivel municipal, las RME oscilan entre 0 (cuatro municipios) y 3,97 (San Nicolás del Puerto) en

los hombres y entre 0 (39 municipios) y 10,31 (Castilleja de Guzmán) en las mujeres.

Las figuras 2 y 3 muestran los RRs y las PP a nivel municipal en hombres (los valores de RRs oscilan entre 0,95 en Mairena del Alcor y 1,9 en Badolatosa y El Real de la Jara) y en mujeres respectivamente (los valores de RRs oscilan entre 0,78 en La Puebla de Cazalla y 3,4 en Lora del Río). Se observan 76 municipios en los hombres y 23 en las mujeres con una PP mayor o igual a 0,80 de que los RRs fueran mayores de 1.

Tabla 1: Tasas de mortalidad por EPOC. España y Sevilla (2013-2017)

Edad	España		Sevilla	
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
<40	0,04	0,03	0,03	0,08
40-44	0,34	0,18	0,49	0,73
45-49	1,55	0,57	2,07	0,77
50-54	4,22	1,49	6,14	1,42
55-59	10,85	3,21	13,53	4,38
60-64	24,58	7,20	29,75	5,69
65-69	56,26	10,94	60,51	8,92
70-74	116,59	17,12	139,54	15,04
75-79	242,22	30,38	303,98	29,30
80-84	470,43	60,70	582,04	55,15
85+	1022,80	199,61	1008,34	128,57
TB	48,61	12,95	40,02	7,75
TEe	58,57	9,99	65,51	7,88

Figura 1: Mortalidad por EPOC. Razón de Mortalidad Estandarizada (RME). Hombres y mujeres. Sevilla 2013 – 2017.

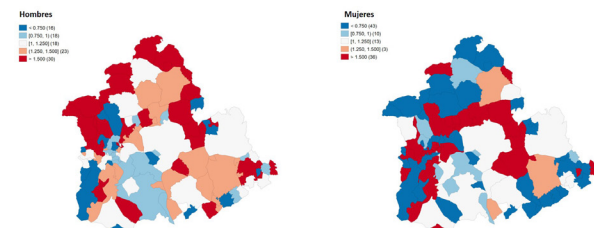


Figura 2: Mortalidad por EPOC. Razón de Mortalidad Estandarizada (RME) y Probabilidad Posterior (PP) de que el RRs >1. Hombres. Sevilla 2013 – 2017.

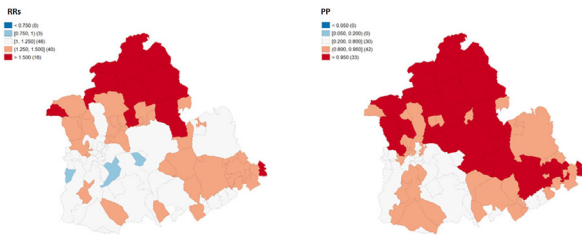


Figura3: Mortalidad por EPOC. Riesgo Relativo suavizado (RRs) y Probabilidad Posterior (PP) de que el RRs >1. Mujeres. Sevilla 2013 – 2017.

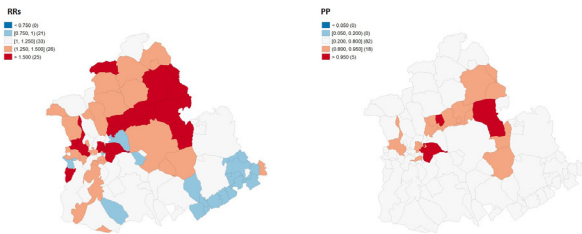
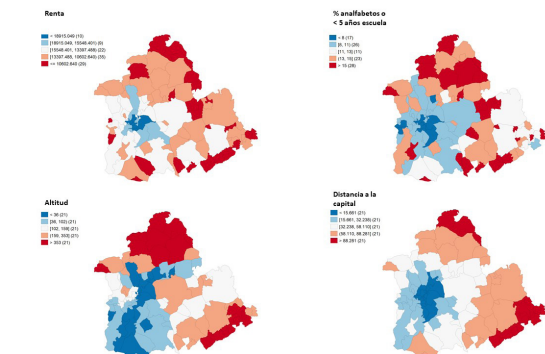


Figura 4: Renta media, % de analfabetos o con menos de 5 años de escuela, altitud del municipio y distancia a la capital del municipio.



DISCUSIÓN

Nuestros resultados muestran diferencias geográficas significativas en la mortalidad por EPOC en la provincia de Sevilla (2013 - 2017) en ambos sexos y refuerzan la importancia de este tipo de análisis en el abordaje de problemas de salud pública (al permitir identificar áreas donde dirigir programas o estrategias para disminuir o eliminar el impacto de las enfermedades analizadas). Así, por ejemplo, en las mujeres (a pesar de que la provincia en su totalidad muestra una mortalidad inferior a la media nacional) hemos identificado 23 municipios

que se sitúan por encima de la media nacional de forma significativa (figura 3)

Una mejor comprensión de los patrones geográficos de la mortalidad por EPOC puede conducir a hipótesis importantes sobre los factores de riesgo, la prevención y el acceso y la prestación de servicios clínicos que pueden luego ser probadas en estudios de intervención.

Dado que el consumo de cigarrillos es la principal causa de la enfermedad (aunque sólo el 10 - 20% de los fumadores la desarrollan y aproximadamente el 25 - 45% de los casos se atribuye a otros factores de riesgo)¹⁵, podemos pensar que el patrón geográfico reflejaría, al menos en parte, la prevalencia de dicho consumo.

Asimismo, no podemos olvidar el papel que determinados factores pronósticos (diferencias en el acceso al diagnóstico y tratamiento adecuado) pueden jugar sobre la letalidad de la enfermedad y que podrían influir sobre la distribución geográfica de la mortalidad por EPOC.

Entre los múltiples factores asociados con las desigualdades en el acceso a la asistencia sanitaria, están los factores socioeconómicos o demográficos, que determinan desigualdades en el diagnóstico, el tratamiento y el control de los factores de riesgo de la EPOC. En nuestros resultados se observa que aquellos municipios con mayor riesgo de mortalidad por EPOC (figuras 1 - 3) muestran también una menor renta y un menor nivel educativo (figura 4), además de situarse más alejados de la capital y a una mayor altitud. Las personas con recursos limitados y posición socioeconómica más baja muestran una mayor prevalencia de factores de riesgo de EPOC (mala nutrición, hacinamiento en el hogar, tabaquismo y exposición ocupacional)¹⁶, un menor uso de servicios preventivos (programas de deshabituación tabáquica¹⁷, rehabilitación pulmonar¹⁸, etc...), una menor adherencia a los tratamientos¹⁹ y un peor manejo de los inhaladores²⁰ (la educación del paciente, la simplicidad del uso del dispositivo, el uso de un solo dispositivo para múltiples medicamentos y la mejor adaptación del paciente al inhalador son fundamentales para disminuir los errores)²¹, un peor nivel de salud y un peor pronóstico de su EPOC²². Todo ello no sólo obedece a conductas individuales, sino también a factores contextuales del área de residencia²³.

Los factores que dificultan el acceso a la red de atención médica pueden llevar al infradiagnóstico y a que muchos pacientes lleguen a estadios avanzados de la enfermedad sin diagnóstico previo ni tratamientos adecuados. Además, los pacientes con EPOC que viven en zonas rurales tienen acceso

limitado a los servicios de salud²⁴ y tienen peores resultados de salud (parecen estar en mayor riesgo de mortalidad relacionada con la exacerbación de la EPOC que los que viven en zonas urbanas)²⁵.

La mortalidad en pacientes con EPOC depende de la gravedad de la enfermedad, el número de comorbilidades y el número de exacerbaciones en el último año de vida²⁶. A medida que avanza la EPOC, las personas experimentan disminuciones significativas en capacidad funcional, calidad de vida, habilidades de comunicación y bienestar psicosocial, discapacidades que en sus últimos días de vida son similares al cáncer de pulmón²⁷.

Nosotros no hemos investigado los determinantes de las disparidades geográficas identificadas en la mortalidad por EPOC. Por ello, se necesitan más estudios para comprender mejor la variación regional en los factores que conducen a dichas defunciones en nuestra provincia.

Nuestros resultados muestran una mayor mortalidad (RME) en hombres que residen en municipios de la Sierra Norte y Sierra Sur de Sevilla, que muestran también una menor renta, un porcentaje mayor de personas analfabetas o con menos de 5 años de escuela y que se encuentran alejados de la capital (figura 4). Aunque se han observado asociaciones positivas entre la altitud, un mayor riesgo de EPOC no diagnosticada y mayores tasas de mortalidad por EPOC²⁸, es necesario realizar más estudios sobre el mecanismo subyacente de estas asociaciones.

Nuestro trabajo muestra limitaciones inherentes a todos los estudios ecológicos. Este tipo de enfoque es útil para generar hipótesis, pero la falta de información sobre la distribución de los posibles factores de riesgo y/o pronóstico dificulta su verificación. La posible variabilidad en la certificación de la causa de muerte entre áreas se vería atenuada por el papel de control de calidad efectuado por el Registro de Mortalidad de Andalucía.

El estudio se basó en la información obtenida de los certificados de defunción, y la validez de éstos en casos de EPOC es objeto de debate continuo⁵. Diversos estudios han mostrado una subestimación de las muertes por esta causa en los certificados de defunción²⁹, especialmente cuando la causa final de la muerte no está clara. Los datos del ensayo TORCH³⁰ confirman que: los certificados de defunción no mencionan a ésta en el 42% de las muertes en pacientes con EPOC, en aproximadamente el 20% de las muertes por esta causa no se menciona ésta en ninguna parte del certificado de defunción y finalmente, en 1 de

cada 3 muertes causadas por exacerbación de ésta, la EPOC no figuraba como la causa principal de muerte. Estos hallazgos indicarían que nuestros resultados pueden haber subestimado la mortalidad debido a esta causa de muerte.

Nuestros modelos permiten controlar la variabilidad de las tasas que muestran inestabilidad al ser calculada para áreas muy pequeñas. Los mapas de los RRs mediante el método propuesto tienden a eliminar parte de esta variabilidad aleatoria. Pese a ello, este método tiene la limitación de que en zonas donde se concentra el riesgo, podría considerarse que el exceso es debido a valores elevados en los municipios colindantes y viceversa. Esto podría dar lugar a falsos positivos (aumentando el riesgo de algunas zonas) o falsos negativos (atenuando el riesgo de otras).

CONCLUSIONES

Nuestros hallazgos ayudan a identificar áreas de alto riesgo para futuros estudios más completos destinados a identificar los factores de riesgo específicos asociados con las áreas críticas observadas y para guiar los esfuerzos de control de la EPOC.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rehman AU, Hassali MAA, Muhammad SA et al. The economic burden of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Europe: results from a systematic review of the literature. *Eur J Health Econ*. 2019. doi:10.1007/s10198-019-01119-1.
2. Ford ES, Croft JB, Mannino DM et al. COPD surveillance—United States, 1999–2011. *Chest*. 2013; 144(1): 284–305.
3. Ford ES. Trends in mortality from COPD among adults in the United States. *Chest*. 2015; 148(4): 962–970.
4. Lopez-Campos JL, Ruiz-Ramos M, Soriano JB. Mortality trends in chronic obstructive pulmonary disease in Europe, 1994–2010: a joinpoint regression analysis. *Lancet Respir Med*. 2014; 2(1): 54–62.
5. López-Campos JL, Ruiz-Ramos M, Soriano JB. COPD mortality rates in Andalusia, Spain, 1975–2010: a joinpoint regression analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013; 17(1): 131–6.

6. Alfageme I, de Lucas P, Ancochea J et al. 10 Years After EPISCAN: A New Study on the Prevalence of COPD in Spain -A Summary of the EPISCAN II Protocol. *ArchBronconeumol*. 2019; 55(1): 38-47.
7. Alcázar-Navarrete B, Trigueros JA, Riesco JA et al. Geographic variations of the prevalence and distribution of COPD phenotypes in Spain: “the ESPIRAL-ES study”. *Int J ChronObstructPulmonDis*. 2018; 13: 1.115-1.124.
8. Barbolla Benito P, Peces-Barba Romero G. Self-reported walking and associated factors in the Spanish population with chronic obstructive pulmonary disease. *BMC PulmMed*. 2018; 18(1): 166.
9. Ridao LÓpez M, Angulo Pueyo E, Martínez Lizaga N et al, por el grupo Atlas VPM. Atlas de variaciones en la práctica médica en Hospitalizaciones Potencialmente Evitables por descompensación en enfermedad pulmonar obstructiva crónica en el Sistema Nacional de Salud, Mayo 2015; Disponible en: <http://www.atlasvpm.org/atlas-variaciones-practica-medica/>
10. Soriano JB, Miravittles M, Borderías L et al. Geographical variations in the prevalence of COPD in Spain: relationship to smoking, death rates and other determining factors. *ArchBronconeumol*. 2010; 46(10): 522-30.
11. Ibáñez B, Librero J, Bernal-Delgado E et al. Is there much variation in variation? Revisiting statistics of small areavariation in health services research. *BMC HealthServ Res*. 2009; 9:60.
12. Kirby RS, Delmelle E, Eberth JM. Advances in spatial epidemiology and geographic information systems. *Ann Epidemiol*. 2017; 27(1): 1-9.
13. Besag J, York J, Mollié A. Bayesian image restoration with two applications in spatial statistics. *Ann InstStatMath*. 1991, 43: 1-59.
14. Richardson S, Thomson A, Best N et al. Interpreting posterior relative risk estimates in disease mapping studies. *EnvironHealthPersp*. 2004; 112: 1016–1025.
15. Perez-Rubio G, Cordoba-Lanus E, Cupertino P et al. Role of genetic susceptibility in nicotine addiction and chronic obstructive pulmonary disease. *RevInvest Clin*. 2019;71(1): 36–54.
16. Centers for Disease Control and Prevention. Employment and activity limitations among adults with chronic obstructive pulmonary disease—United States, 2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015; 64(11): 290–295.
17. Pinilla J, Abásolo I. The effect of policies regulating tobacco consumption on smoking initiation and cessation in Spain: is it equal across socioeconomic groups? *TobInducDis*. 2017;15:8.
18. Oates GR, Niranjan SJ, Ott C et al. Adherence to Pulmonary Rehabilitation in COPD: A qualitative exploration of patient perspectives on barriers and facilitators. *J CardiopulmRehabil Prev*.2019; 39(5): 344-349.
19. Jardim JR, Nascimento OA. The Importance of Inhaler Adherenceto Prevent COPD Exacerbations. *MedSci (Basel)*. 2019; 7(4): E54.
20. Melzer AC, Ghassemieh BJ, Gillespie SE et al. Patient characteristics associated with porinhaler technique among a cohort of patients with COPD. *Respir Med*. 2017; 123: 124-130.
21. Cho-Reyes S, Celli BR, Dembek C et al. Inhalation Technique Errors with Metered-Dose InhalersAmong Patients with Obstructive Lung Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis of U.S. Studies. *ChronicObstrPulmDis*. 2019; 6(3): 267-280.
22. Sahni S, Talwar A, Khanijo S, Talwar A. Socioeconomic status and its relationship to chronic respiratory disease. *Adv Respir Med*. 2017; 85(2): 97-108.
23. Cho KH, Nam CM, Lee EJ et al. Effects of individual and neighborhood socioeconomic

- status on the risk of all-cause mortality in chronic obstructive pulmonary disease: A nation wide population-based cohort study, 2002-2013. *RespirMed*. 2016; 114: 9-17.
24. Abrams TE, Vaughan-Sarrazin M, Fan VS, et al. Geographic isolation and the risk for chronic obstructive pulmonary disease-related mortality: a cohort study. *AnnInternMed*. 2011; 155(2): 80-6.
 25. Croft JB, Wheaton AG, Liu Y et al. Urban-Rural County and State Differences in Chronic Obstructive Pulmonary Disease – United States, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018; 67(7): 205-211.
 26. Smith MC, Wrobel JP. Epidemiology and clinical impact of major comorbidities in patients with COPD. *Int J Chronic Obstr Pulm Dis* 2014; 9: 871-888.
 27. Cohen J, Beernaert K, Van den Block L et al. Differences in place of death between lung cancer and COPD patients: a 14-country study using death certificate data. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2017; 27(1): 14.
 28. Hwang J, Jang M, Kim N et al. Positive association between moderate altitude and chronic lower respiratory disease mortality in United States counties. *PLoSOne*. 2018; 13(7): e0200557.
 29. Jensen HH, Godtfredsen NS, Lange P et al. Potential misclassification of causes of death from COPD. *EurRespir J*. 2006; 28(4): 781-5.
 30. Drummond MB, Wise RA, John M et al. Accuracy of death certificates in COPD: analysis from the TORCH trial. *COPD*. 2010; 7(3): 179-85.