



Universidad
Francisco de
Vitoria

UFV Madrid

TESIS DOCTORAL

**VARIACIÓN EN LA CLASIFICACIÓN
GOLD DE LOS PACIENTES CON
EPOC EN DEPENDENCIA DE LA
ESCALA DE SÍNTOMAS QUE SE
UTILICE**

•

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

DOCTORANDO:

Virginia Moya Álvarez

DIRECTORES:

Javier de Miguel Díez
Juan Luis Quevedo Marín

Madrid, 2021



UNIVERSIDAD FRANCISCO DE VITORIA

Doctorado en biotecnología, medicina y ciencias sanitarias.

TESIS DOCTORAL

**Variación en la clasificación GOLD de los pacientes con
EPOC en dependencia de la escala de síntomas que se
utilice.**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

DOCTORANDO

Virginia Moya Álvarez

Agradecimientos

Realizar la tesis doctoral ha sido una de mis metas desde hace mucho tiempo. Por fin ese día ha llegado y no hubiera sido posible por el apoyo de muchísimas personas que han contribuido a ello, tanto de forma directa como indirecta.

Quiero nombrar a algunos de los que me han apoyado y, pido disculpas a los que no nombro, es sólo por olvido.

Quiero expresar mi agradecimiento a quienes me han acompañado en este esfuerzo académico tan importante desde que empezó en el año 2007 en la Universidad de Zaragoza. A mis compañeros del Erasmus que me acompañaron en multitud de experiencias que me enriquecieron como persona. A mis compañeras de residencia que me enseñaron lo divertido y maravilloso que puede ser nuestro trabajo.

A los doctores Javier de Miguel Díez y al Juan Luis Quevedo Marín, directores de la presente tesis. Agradecerles su apoyo, su paciencia, sus orientaciones, su confianza en mi trabajo y su insistencia en los plazos, especialmente en el trayecto final del estudio. Gracias por creer en mí.

Una mención especial al Servicio de Neumología del Hospital del Escorial. El presente trabajo no podría haberse llevado a cabo sin su colaboración. Gracias a Susi, Mauri y María. Gracias a mi compañera Cristina Navarro por su apoyo incondicional, ánimo y escucha.

A los pacientes, por su gran colaboración al participar en este estudio y por su deseo de ayudar con dicha acción.

A mis hermanos, Edgar y Ana. Por estar siempre presentes y no faltar nunca.

Gracias a Darío por su apoyo continuo, su comprensión y paciencia en los momentos más difíciles. A la pequeña que me acompaña en estos momentos dentro de mí y que pronto verá su primer amanecer.

Pero sobre todo, una especial gratitud a mis padres, siempre dispuestos a ayudar, trabajadores incansables, generosos, con su vida dedicada fundamentalmente a sus hijos. Hoy soy lo que soy gracias a vosotros.

A mis padres, mis hermanos y Darío por su apoyo incondicional y ser los motores de mi vida.

A mi pequeña que pronto estará con nosotros.

Contenido

Capítulo 1. ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	5
Capítulo 2. RESUMEN.....	9
2.1. ABSTRACT	9
2.2. RESUMEN.....	11
Capítulo 3. INTRODUCCIÓN.....	13
3.1. INTRODUCCIÓN A LA ENFERMEDAD PULMONAR CRÓNICA. ¿QUÉ ES LA EPOC?.....	13
3.1.1 DEFINICIÓN Y CARACTERÍSTICAS GENERALES.....	13
3.1.2 PREVALENCIA	15
3.1.3 ETIOPATOGENIA.....	17
3.1.4 DIAGNÓSTICO.....	19
3.2. EVALUACIÓN DE LA ENFERMEDAD. INTRODUCCIÓN	20
3.2.1 GUÍA ESPAÑOLA DE LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (GESEPOC)	22
3.2.2 INICIATIVA GLOBAL PARA LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA. GUÍA GOLD.....	23
3.3. GUÍAS GOLD. ¿QUE ES LA THE GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE?	26
3.3.1 EVOLUCIÓN DE LA GUÍAS. GOLD PREVIO AL 2011. MANEJO BASADO EN LA FUNCIÓN PULMONAR.....	28
3.3.2 GOLD POSTERIOR AL 2011. UN CAMBIO EN EL PARADIGMA.....	29
3.4. SÍNTOMAS DE LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA.....	30
3.4.1 INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN.....	31
3.4.2 CONTROL DEL EPOC.....	38
Capítulo 4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	41

4.1. HIPÓTESIS	42
4.2. OBJETIVOS.....	42
4.2.1 OBJETIVOS PRIMARIOS.....	42
4.2.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	42
Capítulo 5. MATERIAL Y MÉTODOS	45
5.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	45
5.2. SUJETO DEL ESTUDIO.....	46
5.2.1 ÁMBITO DE ESTUDIO Y POBLACIÓN DIANA.....	46
5.2.2 TAMAÑO MUESTRAL.....	47
5.3. PERIODO DE INCLUSIÓN	47
5.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN.....	48
5.4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	48
5.4.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	48
5.5. ESTRATEGIA DE BUSQUEDA BIBLIOGRÁFICA	48
5.6. OBTENCIÓN DE LA INFORMACIÓN	50
5.7. VARIABLES.....	51
5.7.1 VARIABLES SOCIO-DEMOGRÁFICAS DATOS PERSONALES:	51
5.7.2 VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS.....	51
5.7.3 HÁBITO TABÁQUICO	52
5.7.4 VARIABLES CLÍNICAS.....	52
5.7.5 VARIABLES FUNCIONALES.....	53
5.7.6 TRATAMIENTO	54
5.7.7 ACTIVIDAD FÍSICA:	54
5.8. PLAN DE TRABAJO. CRONOGRAMA	55
5.9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	56
5.10. ASPECTOS ÉTICOS.....	57

Capítulo 6. RESULTADOS.	59
Capítulo 7. DISCUSIÓN	109
Capítulo 8. CONCLUSIONES.	117
Capítulo 9. BIBLIOGRAFÍA.	119
Capítulo 10. ANEXOS	127
10.1. ANEXO 1. ESCALA DE LA DISNEA DE LA MMRC.....	127
10.2. ANEXO 2. COPD ASSESSMENT TEST (CAT).....	128
10.3. ANEXO 3. ÍNDICE DE COMORBILIDAD DE CHARLSON AJUSTADO A LA EDAD.....	129
10.4. ANEXO 4. DAILY-PROACTIVE PHYSICAL ACTIVITY (D-PPAD) VERSIÓN EN CASTELLANO.....	130
10.5. ANEXO 5. RESOLUCIÓN COMITÉ ÉTICA HOSPITAL PUERTA DE HIERRO.	132
10.6. ANEXO 6. CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	133
10.7. ANEXO 7. ARTÍCULO VARIATION IN ASSIGNMENT OF THE COPD PATIENTS INTO A GOLD GROUP ACCORDING TO SYMPTOMS SEVERITY.....	135

Capítulo 1. ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ACOs: Síndrome de superposición asma–EPOC.

ADO: Edad, disnea, obstrucción.

ATS: American Thoracic Society.

BODE: Body mass index, Obstruction, Dyspnea, Exercise.

CAT: Copd Assessment Test.

CCQ: Clinical COPD Questionnaire.

CI: Corticoides inhalados.

Cms: Centímetros.

Cols.: Colaboradores.

COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease.

DMCI: Diferencia mínima clínicamente importante.

DLP: Dislipemia.

DS: Desviación Estándar.

DT: Desviación Típica.

D-PPAD: Daily-PROactive Physical Activity.

EEUU: Estados Unidos de América.

EPISCAN: Epidemiological COPD in Spain. Estudio epidemiológico de EPOC en España.

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

ERS: European Respiratory Society.

Et al.: et alii (y otros).

FEV₁: Forced expiratory volume in the first second.

FVC: Forced vital capacity.

GesEPOC: Guía Española de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva

GEMA: Guía Española para el Manejo del Asma.

GOLD: Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease.

HTA: Hipertensión Arterial.

IC95%: Intervalo de confianza al 95%.

IMC: Índice de masa corporal.

κ: Coeficiente de Kappa.

L: Litros.

LABAs: Agonistas β 2-adrenérgicos de larga duración.

LAMAs: Anticolinérgicos de acción prolongada.

mMRC: Modified Medical Research Council.

N: Muestra.

M: media.

p: Probabilidad de que un valor estadístico calculado sea posible dada una hipótesis nula cierta.

PaO₂: Presión arterial de oxígeno.

PROactive: Physical Activity as a Crucial Patient Reported Outcome in COPD.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

ROC: Receiver operating characteristic curve (Curva de características operativas para el receptor).

SABA: Agonistas β 2-adrenérgicos de acción corta.

Sat.O2: Saturación trascutánea de O2 de la hemoglobina.

SEPAR: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica.

SGRQ: Saint George's Respiratory Questionnaire.

TACAR: Tomografía computarizada de alta resolución.

TC: Tomografía computarizada.

UE: Unión Europea.

Capítulo 2. RESUMEN

2.1. ABSTRACT

Introduction: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterized by persistent airflow limitation. FEV₁ and FVC are not good predictors of exercise tolerance, dyspnea, and quality of life. Reports from the Global Lung Disease Organization (GOLD) proposed in 2017 a new classification for COPD that combines the symptoms and the risk of exacerbation. To assess symptoms, GOLD 2017 recommends using the Modified Medical Research Council Scale (mMRC) or the COPD Assessment Test (CAT). The main objective of our study is to determine if the assignment of a patient to a group could change depending on the symptom scale used. Other objectives to be analyzed are the concordance that exists between both methods (mMRC and CAT) and to evaluate if a score of 2 in the mMRC dyspnoea scale and a score of 10 in the CAT are equivalent.

Methods: Observational study of subjects with COPD. Patients were categorized into groups: A: low risk, fewer symptoms; B: low risk, more symptoms; C: high risk, fewer symptoms; D: high risk, more symptoms. Subjects were classified twice according to and the COPD Assessment Test (CAT) and the Modified Medical Research Council Scale (mMRC). Patients with a current diagnosis of asthma, active lung infection, and interstitial lung disease were excluded. A correlation and agreement analysis was performed. A ROC curve was generated to find the CAT score that best matched the mMRC scale.

Results: A total of 169 subjects were included with a mean age of 67.64 years and 68.8% were male. In our cohort, the subjects presented a mean CAT of 12.08 and a mean score on the mMRC scale of 1.09. Of the total of our sample, 126 subjects (74.6%) presented low risk according to GOLD criteria (number of exacerbations and hospitalizations).

Using the mMRC dyspnoea scale to classify patients into ABCD groups we obtained that 108 (63.9%) were assigned to group A, 18 (10.7%) to group B, 25 (14.8%) to group C and 18(10.7%) to group D. When we classified the patients according to the CAT questionnaire we obtained that 61 (36.1%) were assigned to group A, 65 (38.5%) to group B, 12 (7.1%) to group C and 31 (18.3%) to group D (Figure 4). When analyzing the concordance between both GOLD groups, we obtained a value from κ of 0.492, which corresponds to a moderate concordance.

In conclusion, the use of an assessment method used to measure symptoms, either the mMRC dyspnea scale or the CAT questionnaire, varies the percentage of patients assigned to one or another COPD severity category according to the GOLD guideline. These assessment methods cannot be understood as equivalent and that the cut-off point of 10 on the CAT questionnaire is not similar to a dyspnea score of 2.

These data would support the idea of redefining new cut-off points and making appropriate modifications in the next GOLD update.

2.2. RESUMEN

Introducción: La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se caracteriza por la limitación persistente al flujo aéreo. FEV₁ y FVC no son buenos predictores de la tolerancia al ejercicio, la disnea y la calidad de vida. Los reportes The Global Organization of Lung Disease (GOLD) propusieron en 2017 una nueva clasificación para la EPOC que combina los síntomas y el riesgo de exacerbación. Para evaluar los síntomas, la GOLD 2017 recomienda utilizar la escala de disnea modificada del Medical Research Council's (mMRC) o el cuestionario COPD Assessment Test (CAT). El objetivo principal de nuestro estudio es determinar si la asignación de un paciente a un grupo puede cambiar dependiendo de la escala de síntomas utilizada. Otros objetivos a analizar son la concordancia existente entre ambos métodos (mMRC y CAT) y evaluar si una puntuación de 2 en la escala de disnea del mMRC y una puntuación de 10 en el CAT son equivalentes.

Métodos: Estudio observacional de sujetos con EPOC. Los pacientes fueron categorizados en grupos: A: bajo riesgo, sintomatología leve; B: bajo riesgo, sintomáticos; C: alto riesgo, sintomatología leve; D: alto riesgo, sintomáticos. Los sujetos fueron clasificados siguiendo las recomendaciones de la GOLD 2017, usando tanto la mMRC como la CAT. Los pacientes con un diagnóstico de asma, infección pulmonar activa y/o enfermedad pulmonar intersticial fueron excluidos. Además analizamos la concordancia existente entre la clasificación GOLD usando mMRC y la clasificación GOLD usando CAT. Se aplicó un análisis de concordancia y se generó una curva ROC para identificar la puntuación CAT que mejor concordaba con la escala mMRC.

Resultados: Se incluyeron un total de 169 sujetos con una edad media de 67,64 años y el 68,8% eran varones. En nuestra cohorte, los sujetos presentaron una media CAT de 12,08 y una puntuación media en la escala de la disnea de la mMRC de 1,09. Del total de nuestra muestra, 126 sujetos (74,6%) presentaron un bajo riesgo según los criterios GOLD (número de exacerbaciones y hospitalizaciones). Utilizando la escala de disnea de mMRC para clasificar a los pacientes en los grupos ABCD, obtuvimos que 108 (63,9%) fueron asignados al grupo A, 18 (10,7%) al grupo B, 25 (14,8%) al grupo C y

18 (10,7%) al grupo D. Cuando clasificamos los pacientes según el cuestionario CAT, obtuvimos que 61 (36,1%) fueron asignados al grupo A, 65 (38,5%) al grupo B, 12 (7,1%) al grupo C y 31 (18,3%) al grupo D. Al analizar la concordancia entre ambos grupos GOLD, obtuvimos un valor de κ de 0,492, que corresponde a una concordancia moderada.

En conclusión, la clasificación de los pacientes con EPOC según las recomendaciones GOLD varía según el método de evaluación (CAT o mMRC) utilizado para medir la intensidad y la presencia de los síntomas. Estos métodos de evaluación no pueden entenderse como equivalentes y que el punto de corte de 10 en el cuestionario CAT no es similar a una puntuación de disnea de 2.

Estos datos apoyarían la idea de redefinir nuevos puntos de corte y hacer las modificaciones apropiadas en la próxima actualización de GOLD.

Capítulo 3. INTRODUCCIÓN

3.1. INTRODUCCIÓN A LA ENFERMEDAD PULMONAR CRÓNICA. ¿QUÉ ES LA EPOC?

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad pulmonar progresiva, infradiagnosticada y potencialmente mortal. Cursa con disnea, tos, expectoración y predispone a padecer exacerbaciones. La causa principal de la EPOC es la exposición al humo del tabaco, por ello es una enfermedad prevenible, pero incurable.

Globalmente, se calcula que produce 3 millones de muertos al año y que en el 2013 podría haber causado más de 4,5 millones de muertes. De acuerdo con el Estudio de la Carga Mundial de Morbilidad, la prevalencia de la EPOC en 2016 fue de 251 millones de casos¹.

Es la tercera causa principal de muerte en el mundo y sólo es superada por las enfermedades cardiovasculares. La incidencia de la EPOC aumentará en los próximos años debido a un mayor consumo de tabaco y al envejecimiento de la población².

3.1.1 DEFINICIÓN Y CARACTERÍSTICAS GENERALES

La EPOC, como su nombre indica, es una enfermedad caracterizada por la existencia de una obstrucción al flujo aéreo, siendo esta obstrucción fija en el tiempo. Si hacemos algunas puntualizaciones a este respecto, diremos que dicho término surge para

diferenciar este proceso de otras patologías que cursan con una limitación al flujo aéreo y cuya etiología, evolución y tratamiento son distintos.

En los últimos años, en virtud de los avances en el conocimiento etiológico, fisiopatológico y clínico, la definición de esta enfermedad se ha ido perfilado progresivamente.

El término de EPOC es relativamente nuevo. Expresiones como bronquitis, enfisema o bronquitis asmática, han sido utilizadas en el pasado para describir lo que hoy conocemos como EPOC.

Desde el simposio de Ciba en 1958 hasta la actualidad, el desarrollo de la definición se ha basado en establecer las bases en tres pilares fundamentales: el papel del tabaco como principal causa de la enfermedad, la necesidad de realizar una prueba de función pulmonar que objetive el atrapamiento aéreo y la consolidación del término Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

Diversas sociedades médicas han definido la enfermedad según sus características más relevantes. A continuación expondremos aquellas de uso más extendido.

Según la Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [GOLD]), la enfermedad pulmonar obstructiva crónica puede definirse como un proceso producido por una combinación variable de enfermedad de la pequeña vía aérea (bronquiolitis obstructiva) y destrucción del parénquima pulmonar (enfisema), caracterizado por una limitación al flujo aéreo (disminución del volumen espiratorio forzado en el primer segundo [FEV₁] y la relación con la capacidad vital forzada [FEV₁/FVC]) que no es totalmente reversible, puede acompañarse de hiperreactividad bronquial y habitualmente es progresivo³.

Las alteraciones estructurales, estrechamiento de las pequeñas vías aéreas y la destrucción del parénquima pulmonar son los principales cambios funcionales que presenta esta enfermedad. Un rasgo característico de la misma es la destrucción de las pequeñas vías aéreas que contribuye a la limitación del flujo aéreo y a la disfunción mucociliar.

Es una enfermedad frecuente, prevenible y tratable que cursa con síntomas respiratorios persistentes³.

La Guía española de la EPOC (GesEPOC) en el año 2012 a partir de una iniciativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, trabajando en conjunto a sociedades científicas implicadas en la atención a pacientes con EPOC y el Foro Español de Pacientes, define la EPOC como una enfermedad que se caracteriza por una limitación crónica y escasamente reversible al flujo aéreo, asociada al consumo de tabaco. Se trata de una enfermedad compleja y con una presentación clínica muy variada. Se pueden definir diversos fenotipos con repercusión clínica, pronóstica y terapéutica. La guía GesEPOC establece 4 fenotipos clínicos, cada uno de ellos con un tratamiento diferente: no agudizador, mixto (EPOC-asma), agudizador con enfisema y agudizador con bronquitis crónica. El tratamiento de base es la broncodilatación, a la que se añaden fármacos en función del fenotipo clínico y la gravedad⁴.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la EPOC es como una enfermedad pulmonar caracterizada por una reducción persistente del flujo de aire. La disnea, que es el síntoma más frecuente, se asocia al principio al esfuerzo y progresa posteriormente hasta hacerse de reposo.

La EPOC es una enfermedad infradiagnosticada y puede ser mortal. Aunque su principal causa es la exposición al humo del tabaco tanto en fumadores activos como en pasivos, existen otros factores de riesgo. Entre ellos cabe destacar la exposición al aire contaminado y el humo en el lugar de trabajo.

La EPOC es conjunto de trastornos pulmonares crónicos que cursan con una reducción al flujo aéreo. Los síntomas más frecuentes son la disnea, la tos y la expectoración. Las actividades diarias pueden verse muy dificultadas a medida que la enfermedad progresa. Aunque no existe un tratamiento que cure la enfermedad, sí disponemos de tratamientos que pueden aliviar los síntomas, mejorar la calidad de vida y reducir el riesgo de muerte⁵.

3.1.2 PREVALENCIA

La EPOC es la tercera causa de muerte en el mundo (descartando las enfermedades transmisibles maternas y neonatales), solo superada por la cardiopatía isquémica y los

accidentes cerebrovasculares⁶; En el año 2017, esta enfermedad provocó 3,2 millones de muertes y se espera que alcance 4,4 millones anuales para 2040⁷. Y para el 2060 podría producir más de 5,4 millones de muertes anuales⁸. Los motivos por los que está aumentando tanto la prevalencia de la enfermedad como la mortalidad, son el aumento de la prevalencia de fumadores en países en vías en desarrollo, el envejecimiento de la población en los países desarrollados y la escasez de tratamientos modificadores de enfermedad. La prevalencia mundial de la enfermedad es del 10,1% y los años de vida perdidos prematuramente aumentaron un 13,2% entre 2007 y 2017⁶

El infradiagnóstico de la enfermedad, así como la necesidad de realizar una espirometría para su diagnóstico, reduce la precisión de los datos de la mortalidad⁹. La prevalencia, la morbilidad y la mortalidad de la EPOC varían de un país a otro y, dentro de un mismo país, varían en relación al nivel socio-económico.

Los costes económicos directos de esta enfermedad, representan en la Unión Europea (UE) un coste de aproximadamente 38.600 millones de euros, lo que representa un 56% del gasto sanitario en enfermedades respiratorias¹⁰. En los Estado Unidos los costes directos son de 32 mil millones de dólares y los indirectos de 20,4 mil millones de dólares¹¹.

Existe además, una relación directa entre los costes y la gravedad de la EPOC. A medida que la enfermedad progresa los costes aumentan, como consecuencia de las hospitalizaciones, el pago a las empresas gasistas, el aumento del tratamiento, etc.

Aunque la EPOC se ha considerado clásicamente que afectaba fundamentalmente a los hombres, la prevalencia en las mujeres está aumentando de una manera progresiva. En España encontramos aún una mayor prevalencia de fumadores entre los hombres; sin embargo existe en una disminución del consumo de tabaco en ambos grupos, siendo esta más acusada en el sexo masculino.

Además, se sabe que la EPOC es la principal causa de morbilidad producida por el tabaco, por encima de las enfermedades cardiovasculares o el cáncer de pulmón. Habitualmente, la prevalencia de la EPOC está íntimamente relacionada con la del tabaquismo, aunque en muchos países la contaminación ambiental, ocupacional y la quema de madera u otros combustibles de biomasa en el interior del un espacio son factores de riesgo importantes¹².

Durante el anterior siglo, los estudios de prevalencia de la EPOC en España fueron escasos, no siendo un problema de primera magnitud para nuestro sistema sanitario. En el año 2007 se anunció el VII Programa Marco de la UE, en el que se incorporaba a las enfermedades respiratorias como una prioridad en las investigaciones biomédicas.

Se estima que cada año hay en España 28.766 muertes por EPOC, constituyendo la quinta causa de muerte en los hombres y la séptima en las mujeres¹³. Los datos del Estudio EPISCAN II indican que la prevalencia en la población española mayor de 40 años es del 11.8%, siendo más habitual en los hombres (14.6%) que en las mujeres (9,4%). Otro dato preocupante es el incremento del infradiagnóstico que alcanza el 74.7%, siendo mayor en las mujeres que en los hombres¹⁴.

3.1.3 ETIOPATOGENIA

La causa fundamental de la EPOC es la inhalación del humo que proviene de la combustión de los cigarrillos. No obstante, el tabaquismo es el factor de riesgo más estudiado, no es el único¹⁵.

Ya en los siglos XVII y XVIII, Bonet y Morgagni describieron series de casos de pulmones enfisematosos, pero no fue hasta la expansión y comercialización de los cigarrillos hechos a máquina cuando se produjo el verdadero auge de la enfermedad. Edwards, en los años 50 del siglo pasado describió una relación dosis-respuesta prácticamente lineal, con una mayor prevalencia de la enfermedad conforme aumentaba la intensidad de tabaquismo¹⁶.

De la combustión del tabaco se obtienen más de 4.700 compuestos químicos, entre los cuales se incluyen más de 100 carcinógenos y otros 900 productos que podrían serlo.

La EPOC resulta de una interacción compleja entre los genes y el medio ambiente. Se sabe que menos del 50% de los sujetos fumadores desarrollan EPOC durante su vida, incluso entre los grandes fumadores. Por ello, se acepta que deben existir otros factores que condicionen la diferente susceptibilidad de los fumadores al tabaco¹⁷.

Respecto a la edad, no está claro que sea un factor de riesgo para el progreso de la EPOC o si la edad refleja el acumulo de exposiciones a lo largo de la vida¹⁸.

En el pasado, la prevalencia y la mortalidad de la EPOC eran mayores entre los hombres en comparación con las mujeres, pero datos actuales procedentes de países desarrollados han sugerido que la prevalencia es prácticamente igual en hombres y mujeres, reflejando los patrones cambiantes del consumo de tabaco.

Aunque los datos son aún controvertidos, se han publicado estudios de gran tamaño, que sugieren que las mujeres son más susceptibles a los efectos del tabaco que los hombres. A pesar de existir datos epidemiológicos, se desconoce el mecanismo fisiopatológico por el cual podría existir una mayor sensibilidad al humo del tabaco en las mujeres¹⁹.

Una respuesta inflamatoria desproporcionada desempeña una labor fundamental en la en la patogenia de la EPOC. Esta respuesta inflamatoria viene desencadenada por la inhalación de partículas nocivas. Inicialmente se produce un daño oxidativo, y dependiendo del grado de lesión, se activa la inmunidad adquirida, en la cual los linfocitos T juegan un papel primordial. La finalidad de los linfocitos T, es establecer un obstáculo a la extensión del daño y la restaurar del epitelio deteriorado.

En la EPOC se produce un desequilibrio entre la inflamación y la reparación, en la que aparecen procesos de apoptosis que dan lugar a un daño pulmonar y a marcados cambios en la arquitectura del parénquima pulmonar, llevando a una limitación al flujo aéreo²⁰.

Las respuestas inmune innata y adquirida son esenciales en este proceso, así como la posible respuesta autoinmune que podría ser responsable del mantenimiento de la lesión²¹.

El humo del tabaco contiene más de 4.700 sustancias con una gran concentración de oxidantes y de radicales libres. En nuestro organismo existen sistemas antioxidantes que controlan los efectos deletéreos de los radicales libres y oxidantes. A pesar de estos mecanismos de protección, la inhalación de partículas nocivas da lugar a un desequilibrio, produciendo una lesión²².

Una línea de defensa del aparato respiratorio, es el tejido epitelial revestimiento. Este tejido que tiene función protectora, posee una primera capa constituida por un fluido cuyo papel es el de barrera entre las células epiteliales y el exterior. La respuesta inmunológica innata es la primera línea de defensa contra los patógenos invasores. Es

inespecífica, genérica y necesaria para iniciar respuestas inmunes adaptativas específicas. La exposición a agentes tóxicos directos, infecciosos, ambientales o a productos derivados de la lesión tisular, puede liberar autoantígenos²³⁻²⁴. El sistema inmune identifica como extraños a estos autoantígenos y origina una reacción inflamatoria²⁵.

La apoptosis es un tipo de muerte celular en donde se producen una serie de procesos moleculares que conducen a una célula a su muerte. Es un método que el cuerpo utiliza para deshacerse de las células innecesarias o anormales. La apoptosis está relacionada en la aparición y desarrollo de la EPOC. El aumento de neutrófilos y LT CD8+ en el pulmón secundario a la respuesta inflamatoria, contribuye activamente en los fenómenos de apoptosis²⁶.

A consecuencia de esta respuesta inflamatoria, se produce un cambio en la arquitectura de las vías respiratorias y de los alvéolos. El principal cambio es el engrosamiento peribronquial, lo que conlleva a una disminución su diámetro con la consiguiente limitación al flujo aéreo²⁷⁻²⁸.

Todos estos mecanismos dan lugar a un grado de inflamación, fibrosis y exudado luminal en las pequeñas vías aéreas que conllevan a una reducción del FEV₁ y del cociente FEV₁/FVC. Esta limitación de las vías aéreas periféricas atrapa el aire de forma progresiva durante la espiración, lo que provoca hiperinsuflación.

3.1.4 DIAGNÓSTICO

La normativa SEPAR-ALAT define la EPOC por la presencia de una obstrucción crónica y poco reversible al flujo aéreo, con disminución del FEV₁ y de la relación FEV₁/FVC, causada principalmente por una reacción inflamatoria frente al humo del tabaco.

Los síntomas más frecuentes en la EPOC son la tos, la expectoración y la disnea. Estos síntomas son inespecíficos y muy comunes entre las enfermedades respiratorias, por lo cual son de escasa utilidad para realizar un diagnóstico y establecer la gravedad de la enfermedad.

Se requiere una espirometría para hacer el diagnóstico. Esta prueba debe realizarse en un sujeto que tenga síntomas y antecedentes de exposición a factores de riesgo de la enfermedad. La espirometría mide el volumen de aire espirado forzado desde el punto de máxima inspiración (capacidad vital forzada, FVC) y el volumen de aire espirado forzado durante el primer segundo de la maniobra, debiéndose calcular la relación de estas dos mediciones (FEV_1 / FVC). La presencia en una espirometría de un cociente post-broncodilatador $FEV_1 / FVC < 0,70$ confirma la presencia de una limitación persistente al flujo de aire²⁹.

La espirometría es una prueba no invasiva, reproducible y fácilmente disponible, que nos permite objetivar la limitación del flujo aéreo. A pesar de su buena sensibilidad, tiene una baja especificidad, por lo que sin una clínica compatible no debería usarse en el diagnóstico de EPOC³⁰.

Hasta comienzos de la década pasada, el objetivo de la mayor parte de las guías de práctica clínica era el de mejorar el FEV_1 y no la de mejorar los síntomas y la calidad de vida del paciente. Actualmente se tienen en cuenta otros aspectos más centrados en el paciente como son los síntomas, las infecciones, la calidad de vida y el impacto que tiene la enfermedad en el sujeto.

Los objetivos, que en ocasiones no parecen asociados entre sí, sobre los que debemos de actuar son: aliviar la disnea, tos y expectoración, aumentar la tolerancia en las actividades físicas, evitar las exacerbaciones, ralentizar el curso de la enfermedad y reducir la mortalidad.

3.2. EVALUACIÓN DE LA ENFERMEDAD. INTRODUCCIÓN

Históricamente los pacientes con EPOC se habían clasificado en dos entidades, el enfermo «abotargado azul» y el conocido como «soplador rosado». En 1955, Dornhorst³¹ identifica dos patrones de esta enfermedad, el enfermo «abotargado azul» («*blue bloater*») de aspecto pícnico, pletórico, cianótico, con hematocrito superior al 60%, edemas e insuficiencia cardíaca derecha, y el «soplador rosado» («*pink puffer*»), asténico, incluso caquético, enfisematoso, con espiración muy alargada, labios

semicerrados y disnea progresiva. Estos fenotipos son difíciles de encontrar en nuestros días, ya que se representan los extremos de la EPOC.

En 1965 surge la "hipótesis británica" en la que los síntomas de tos y expectoración, representan los factores clave de la obstrucción crónica³². Fletcher y Peto, en 1977, describen una cohorte de trabajadores de correos y demostraron que no todos los fumadores son "susceptibles" de perder la función pulmonar y que el hecho de continuar fumando, aceleraba la pérdida de la función pulmonar en los fumadores "susceptibles"³³.

En 1985, Burrows et al³⁴ identificaron dos fenotipos en función de la evolución de la enfermedad. El fenotipo denominado "el enfisematoso" y constituido por fumadores con mala función pulmonar sin clínica alérgica ni asmática y el denominado "bronquitis asmática" con pacientes asmáticos no fumadores, que presentaban un mejor pronóstico de la enfermedad.

Se ha definido lo que llamaremos fenotipos clínicos en EPOC como: "una característica o conjunto de características de la enfermedad capaces de diferenciar individuos con EPOC y que tienen relación con consecuencias clínicas relevantes, como síntomas, exacerbaciones, respuesta al tratamiento, progresión de la enfermedad o muerte"³⁵.

La EPOC se clasificaba por el FEV₁, que no logra capturar la complejidad ni la heterogeneidad de la enfermedad. Hasta hace unos años, el tratamiento se basaba principalmente en la función pulmonar, independientemente de las características clínicas del paciente, pero en los últimos años ha tomado cada vez más importancia el concepto de fenotipos de la EPOC. Los fenotipos en la EPOC tienen como objetivo entender mejor la enfermedad, caracterizar mejor el comportamiento clínico y poder administrar un tratamiento dirigido. Por este motivo, en los últimos años se ha experimentado un aumento en el interés de clasificar a los sujetos en distintos fenotipos. La EPOC es una enfermedad compleja y podrían existir subgrupos de pacientes dentro del espectro de la enfermedad. Cada uno de los subgrupos estaría definido por pacientes con similares particularidades que podrían tener un pronóstico y tratamiento diferente.

3.2.1 GUÍA ESPAÑOLA DE LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (GESEPOC)

La Guía Española de la EPOC (GesEPOC) fue pionera en definir en el año 2012 cuatro fenotipos de pacientes EPOC con implicaciones clínicas: no agudizador, agudizador con enfisema, agudizador con bronquitis crónica y mixto EPOC-asma⁴.

El fenotipo no agudizador no debe presentar más de una agudización moderada el año previo. Se caracteriza por una mejor calidad de vida, una menor pérdida de función pulmonar y una mortalidad más reducida que el agudizador.

El fenotipo agudizador se caracteriza por presentar el año anterior dos o más agudizaciones moderadas, definidas como aquellas que precisan al menos tratamiento ambulatorio con corticosteroides sistémicos y/o antibióticos, o una grave que precise ingreso hospitalario.

El fenotipo agudizador con enfisema incluye a pacientes con hiperinsuflación, disnea e intolerancia a la actividad física, además de una predisposición a un índice de masa corporal bajo. Esta hiperinsuflación altera la dinámica de los músculos respiratorios durante el ejercicio y es una de las causas de la disnea que presentan estos pacientes. Suele estar asociado a la presencia de enfisema en la tomografía computarizada (TC) de tórax y al hallazgo en las pruebas funcionales de un importante atrapamiento aéreo además de un descenso en la capacidad de difusión.

El fenotipo agudizador con bronquitis crónica se caracteriza por presentar tos productiva al menos 3 meses al año durante al menos 2 años consecutivos. La hipersecreción desencadena una mayor inflamación del árbol bronquial dando lugar a infecciones bronquiales. En estos pacientes se debería confirmar la existencia de bronquiectasias y recoger muestras de esputo para su cultivo.

Según el reciente consenso GesEPOC-GEMA, se puede diagnosticar con el síndrome de superposición asma-EPOC (ACOS) a un paciente con EPOC que cumpla también los criterios diagnósticos de asma según las guías actuales, o que presente rasgos considerados asmáticos, como tener una prueba broncodilatadora muy positiva

(incremento en el FEV₁ > 400 ml y 15%) y/o una eosinofilia en sangre periférica superior a las 300 cél/mm³.

Algunos pacientes pueden presentar características comunes a varios fenotipos, lo que en ocasiones complica su clasificación y tratamiento. En este caso GesEPOC recomienda prestar atención al síntoma más relevante, por ejemplo la expectoración en el paciente bronquítico crónico.

En ocasiones los fenotipos pueden cambiar, bien por acción del tratamiento o bien espontáneamente, aunque por lo general son estables. En otros casos nos es difícil clasificar a los pacientes en uno u otro fenotipo. La conclusión que tenemos que extraer es la complejidad y heterogeneidad de los pacientes con EPOC.

3.2.2 INICIATIVA GLOBAL PARA LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA. GUÍA GOLD

Los documentos de consenso de GOLD se han ido adaptando para comprender la complejidad de los pacientes con EPOC. Durante los últimos años los informes sobre el diagnóstico y clasificación de la guía GOLD han sufrido cambios y se han modificado en función de las nuevas evidencias científicas. Estas actualizaciones nos aproximan a un mejor diagnóstico y manejo de la EPOC.

Los reportes de la guía GOLD se han convertido en los últimos años en referente para el manejo y el tratamiento de la EPOC a nivel internacional. El objetivo del documento GOLD es determinar la gravedad de la enfermedad, la repercusión en su estado de salud y el riesgo de padecer exacerbaciones y hospitalizaciones.

En las guías GOLD de 2017 se propuso un nuevo sistema de clasificación para la EPOC que combina síntomas, comorbilidades, riesgo de exacerbaciones y función pulmonar. La limitación del flujo aéreo se evalúa mediante la espirometría postbroncodilatación, de la siguiente forma:

- GOLD 1 (leve): FEV₁ ≥ 80%.
- GOLD 2 (moderado): FEV₁ ≥ 50 % pero < 80%.
- GOLD 3 (grave): FEV₁ ≥ 30% pero < al 50%.

- GOLD 4 (muy grave): $FEV_1 < 30\%$.

En relación a la evaluación de los síntomas, la actualización GOLD de 2019³ recomienda el uso del cuestionario Modified Medical Research Council (mMRC) o el cuestionario COPD Assessment Test (CAT).

El cuestionario CAT es una herramienta que permite valorar la calidad de vida de los pacientes con EPOC. Consta de 8 ítems: tos, expectoración, dolor torácico, disnea, incapacidad para llevar a cabo actividades rutinarias, salir de casa, descanso y la energía que presenta. Cada ítem se puntúa de 0 a 5, y al final se obtiene una puntuación entre 0 a 40, de forma que a mayor puntuación, peor estado de salud. La escala de disnea mMRC es un instrumento que establece la gravedad de la disnea en relación con diversas tareas físicas. Consta de 5 ítems y su valor se establece en un rango de 0 (no disnea o solo con grandes esfuerzos) a 4 (disnea de reposo). Una puntuación del cuestionario CAT menor a 10 o un grado de disnea de 0 o 1 corresponde a un impacto bajo de la enfermedad del paciente. Por el contrario, puntuaciones en el CAT por encima de 10 o un grado de disnea mayor a 1 indican un gran impacto en la calidad de vida del paciente.

Para evaluar el riesgo de exacerbaciones se clasifica a los pacientes como de bajo riesgo, que son aquellos que presentan ninguna o una exacerbación al año y ninguna hospitalización en el año anterior, y los de alto riesgo, aquellos que han presentado al menos 2 exacerbaciones o un ingreso durante el año previo.

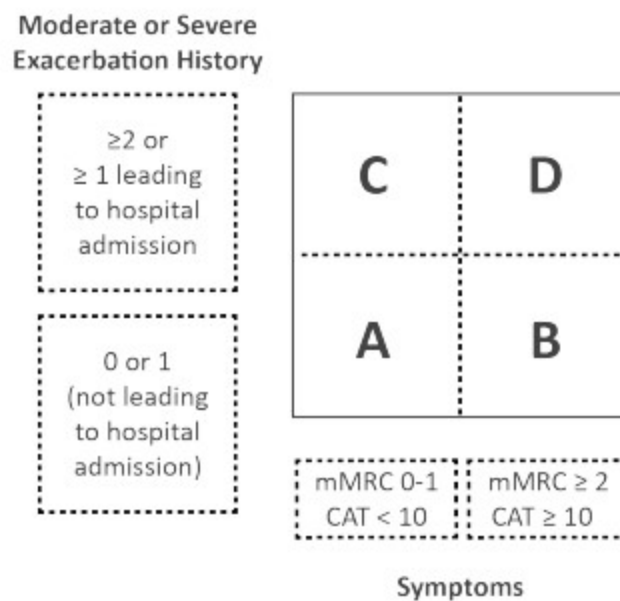
Tras realizar una evaluación combinada de síntomas, función pulmonar y riesgo de exacerbaciones, podemos clasificar a los pacientes en “ABCD” En la versión de 2019 se mantiene el esquema «ABCD» pero se ha separado la evaluación espirométrica del mismo. Ahora se propone que los grupos ABCD se deriven exclusivamente de los síntomas del paciente y su historial de exacerbaciones.

La espirometría sigue desempeñando un papel importante en el diagnóstico y para algunas consideraciones terapéuticas, por ejemplo para la indicación de tratamientos no farmacológicos como son los procedimientos intervencionistas.

Con estas medidas se propone una tabla de cuatro casillas, que da como resultado cuatro grupos de menor a mayor gravedad (figura 1):

- a) Paciente A: Pacientes con pocos síntomas (CAT<10, mMRC 0-1) y riesgo de exacerbación bajo.
- b) Paciente B: riesgo de exacerbación bajo pero sintomático (CAT≥10, mMRC≥ 2)
- c) Paciente C: Pacientes con pocos síntomas (CAT<10, mMRC 0-1) y riesgo de exacerbación alto.
- d) Paciente D: Pacientes sintomáticos (CAT≥10, mMRC≥ 2) y riesgo de exacerbación alto.

Figura 1. Categorías de EPOC según la Guía GOLD de 2020



El documento GOLD hace mención especial a la detección de otras comorbilidades en la EPOC, como las enfermedades cardiovasculares, la osteoporosis, la ansiedad y la depresión, el cáncer de pulmón, las infecciones, el síndrome metabólico y la diabetes. Además recalca la necesidad de simplificar el tratamiento de los pacientes con multimorbilidad y minimizar la polimedicación.

¿Cuál son las principales diferencias entre ambas guías?

La creación de varias guías, que además difieren entre sí, da lugar a una mayor complejidad a la hora de clasificar un paciente en un determinado grupo y al iniciar determinado tratamiento. Todo ello puede dar una pérdida de credibilidad de las mismas entre los profesionales.

La principal de ellas sería la exclusión por parte de las guías GOLD de la función pulmonar, que como hemos indicado anteriormente no es un buen predictor de mortalidad. En pacientes con EPOC, otros marcadores de mortalidad son más precisos que el FEV₁: la disnea, la capacidad de ejercicio, el IMC, la hiperinsuflación pulmonar y la hipoxemia.

Otra diferencia es que las guías GOLD consideran a todos los pacientes iguales, sin valorar la amplia heterogeneidad de los pacientes, teniendo en cuenta únicamente los síntomas y el número de exacerbaciones. El concepto de fenotipo introducido por GesEPOC es novedoso pero, como se ha comentado anteriormente en algunos casos es muy difícil clasificar a los pacientes en uno u otro fenotipo. Además, un sujeto puede presentar características comunes a varios fenotipos, lo que en ocasiones complica la clasificación.

Donde se aproximan ambas guías es en la valoración de las exacerbaciones, se sabe que las exacerbaciones tienen un efecto deletéreo en la salud del paciente y que provocan un empeoramiento en la calidad de vida y el pronóstico vital³⁶. Miratvilles et al establecen que en el paciente con EPOC grave, las exacerbaciones frecuentes tienen un impacto negativo en su calidad. También se ha documentado que los pacientes que tienen un mayor número de exacerbaciones tienden a presentar otras manifestaciones como la depresión o la ansiedad³⁷.

Otro aspecto en el que coinciden ambas guías es en la necesidad de la vacunación, la importancia de la actividad física diaria, la medición de los síntomas y el abandono del hábito tabáquico.

3.3. GUÍAS GOLD. ¿QUE ES LA THE GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE?

La iniciativa GOLD es una organización formada por profesionales sanitarios de diversas partes del mundo, cuyo objetivo es el de concienciar, aumentar el conocimiento, mejorar el tratamiento y la prevención de la EPOC. Esta función se desempeña mediante el desarrollo de documentos basados en la evidencia para el manejo de la enfermedad y la celebración anual del día mundial de la EPOC.

La iniciativa GOLD se fundó en el año 1997 y nació como una colaboración con el Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre, los Institutos Nacionales de la Salud de los Estados Unidos de América y la Organización Mundial de la Salud. El objetivo era atraer más atención hacia la gestión y la prevención de la EPOC.

En el año 2001, el programa GOLD publicó un informe, Estrategia Global para el Diagnóstico, Gestión y Prevención de la EPOC. Este documento inspiró y formó la base de numerosas pautas clínicas de la EPOC en todo el mundo. El documento de la estrategia GOLD se actualiza anualmente y, desde el principio, se planificó una revisión cada 5 años. Es importante darse cuenta de que GOLD no es una guía clínica y no debe leerse como tal. A pesar de que es imposible realizar las mismas pautas en países en vías de desarrollo que en los desarrollados, la idea del documento GOLD era proporcionar una estrategia global para el diagnóstico y la gestión de la EPOC.

La iniciativa GOLD es una organización no gubernamental registrada en la oficina de impuestos de los EE.UU. como una organización sin fines de lucro. Tiene una estructura formal establecida a través de sus estatutos con una Junta Directiva, un Comité Científico y un Comité de Difusión. El órgano rector principal de GOLD es la junta directiva y está compuesta por los principales expertos en EPOC a nivel mundial. Aparte de de estos tres comités existen representantes nacionales de GOLD, cuyo papel es promover los objetivos de la GOLD en su país de origen.

Los objetivos principales de THE GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE (GOLD)³ son:

- Recomendar estrategias eficaces de gestión y prevención de la EPOC para su uso en todos los países.
- Concienciar a la comunidad médica, a las autoridades sanitarias y al público en general de que la EPOC es un problema de salud pública.
- Disminuir la morbilidad y la mortalidad por EPOC a través de la implementación y evaluación de programas efectivos de diagnóstico y manejo.
- Promover el estudio de las diferentes causas del aumento de la prevalencia de EPOC, incluida la relación con el medio ambiente.
- Implementar programas efectivos para prevenir la EPOC.

3.3.1 EVOLUCIÓN DE LA GUÍAS. GOLD PREVIO AL 2011. MANEJO BASADO EN LA FUNCIÓN PULMONAR.

Los reportes de la GOLD se han convertido en los últimos años en el referente para el manejo y tratamiento de la EPOC a nivel internacional.

Durante los últimos años los informes sobre el diagnóstico y clasificación de la GOLD han sufrido cambios y se han adaptado en función de las nuevas evidencias científicas.

El primer Reporte GOLD se publicó en el año 2001 y proponía una nueva clasificación de la severidad de la EPOC basada en la espirometría y las alteraciones en los gases de sangre arterial³⁸. Se clasificó la enfermedad en 4 estadios según la función pulmonar. Uno de los estadios era el Estadio GOLD 0 (o “en riesgo”), definido por la espirometría normal en presencia de tos crónica y producción de esputo, como una oportunidad para la identificación e intervención temprana en individuos en riesgo.

Debido al gran éxito del primer reporte de la GOLD, se decidió realizar una actualización en el año 2006. En este nuevo reporte se introdujeron algunos cambios como la clasificación de la severidad de la EPOC según la espirometría. Esta nueva clasificación incluía cuatro estadios con la exclusión del “Estadio GOLD 0”.

Aunque la espirometría seguía siendo el principal método para el diagnóstico y seguimiento del paciente con EPOC, en este reporte se menciona que el uso de $FEV_1/FVC < 70$ era en algunos casos problemático. En pacientes ancianos debido a cambios fisiológicos pulmonares, la ratio FEV_1/FVC puede ser inferior a la propuesta fija sin que haya una presencia de enfermedad clínicamente significativa³⁹. Lo contrario ocurría en pacientes menores de 45 años en caso de enfermedad leve, en los cuales una ratio fija < 70 provocaría un infradiagnóstico de la enfermedad.

Esta clasificación adolecía de limitaciones importantes, una de ellas era la escasa correlación que existía entre el FEV_1 , los síntomas y el deterioro de salud. Se observó que el FEV_1 y la FVC no son buenos predictores para la disnea, la calidad de vida y la

tolerancia al ejercicio. Por otra parte, la exclusión de comorbilidades, como por ejemplo las enfermedades cardíacas, la osteoporosis o los trastornos musculoesqueléticos impactan de manera negativa en el pronóstico de la enfermedad.

3.3.2 GOLD POSTERIOR AL 2011. UN CAMBIO EN EL PARADIGMA

La clasificación GOLD del año 2011 representó un cambio significativo con respecto a las anteriores clasificaciones, que se basaban únicamente en la función pulmonar. En esta edición se propuso un nuevo sistema de clasificación para la EPOC que combina síntomas, riesgo de exacerbaciones y función pulmonar.

La propuesta del ABCD fue recibida relativamente bien, pero fue criticada, ya que esta nueva clasificación presentaba algunos aspectos que eran controvertidos.

La nueva clasificación 2011 no era superior en predecir algunos aspectos como función pulmonar o mortalidad. Goossens et al diseñaron un estudio cuyo objetivo fue comparar la capacidad de ambas clasificaciones, 2007 y 2011, para predecir el número de exacerbaciones (totales y graves), la mortalidad y la disminución de la función pulmonar. Los resultados de este estudio sugerían que probablemente habría una mejora para la predicción de las exacerbaciones, pero estos resultados no se reproducían a la hora de predecir la mortalidad ni la disminución de la función pulmonar⁴⁰.

Otro punto que planteó problemas es el grupo de los pacientes de alto riesgo. El número relativo de pacientes con síntomas reducidos, alto riesgo de exacerbaciones y función pulmonar deteriorada (categoría C) era bajo. Además, se observó que existían diferencias en las tasas de exacerbaciones para los pacientes en la categoría de mayor riesgo, dependiendo de si el riesgo se basó en la función pulmonar, en el historial de exacerbaciones o en ambos⁴¹.

Quizás, la mayor debilidad de esta nueva clasificación era la inclusión del grado de obstrucción junto a la evaluación del riesgo de exacerbaciones, ya que la función pulmonar en sí misma no es un buen predictor de exacerbaciones.

Con todo esto, en la actualización del 2017, unos de los principales cambios fue la introducción de un nuevo algoritmo diagnóstico, separando la función pulmonar de los cuatro cuadrantes de la clasificación ABCD.

La separación del grado del grado de severidad en la espirometría de la sintomatología y del número de exacerbaciones, supone un gran paso hacia un tratamiento más personalizado y dirigido de los pacientes con EPOC

A pesar que todos estos cambios, han surgido críticas a este modelo. Una de ellas se basa en la elección del instrumento que se utilice para medir los síntomas (cuestionario CAT, escala de la disnea de la mMRC o *Saint George's Respiratory Questionnaire*). La clasificación de los pacientes EPOC en un grupo (A-B, C-D) podría cambiar dependiendo de la escala de síntomas que se utiliza y como consecuencia se produciría un cambio en el tratamiento⁴².

3.4. SÍNTOMAS DE LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

La normativa SEPAR-ALAT define la EPOC por la presencia de una obstrucción crónica y poco reversible al flujo aéreo con disminución del (FEV₁) y de la relación FEV₁/ FVC causada, principalmente, por una reacción inflamatoria frente al humo del tabaco²⁹.

Durante mucho tiempo el objetivo del tratamiento no se ha centrado en el paciente, sino en mejorar la función respiratoria, valorada de forma casi exclusiva con el FEV₁. Recientemente se ha producido un cambio importante, perdiendo importancia la función pulmonar y otorgando más valor a nuevos enfoques terapéuticos. Estos cambios tienen en cuenta otros aspectos entre los que se incluyen variables clínicas, como la disnea y las exacerbaciones, el grado de tolerancia al esfuerzo, el impacto de la enfermedad y el tratamiento focalizado en mejorar la calidad de vida. Estos nuevos enfoques han cambiado nuestra manera de actuar, siendo diferentes los objetivos a tratar y aparentemente no relacionados entre sí. Entre estos objetivos enumerados por la GOLD se encuentran aliviar de la disnea, mejorar la calidad de vida del paciente, la tolerancia al ejercicio, evitar exacerbaciones e impedir la progresión de la enfermedad³.

En la actualización de la guía GOLD de 2017 se modifica la definición de la enfermedad y se hace hincapié en la sintomatología, siendo estos síntomas persistentes en el tiempo. Así mismo, se eliminan de la definición los términos de enfisema y bronquitis crónica. El enfisema describe solo una alteración estructural presente en los pacientes y la bronquitis crónica, definida como la presencia de tos y expectoración durante tres meses al año en dos años consecutivos, se manifiesta solo en una minoría de los enfermos. La disnea, la tos y la expectoración crónica pueden estar presentes en ausencia de alteración espirométrica. Estos síntomas podrían preceder al desarrollo de la limitación del flujo aéreo y podrían ser indicativos de una alteración estructural del pulmón. No obstante, la expectoración y la disnea son síntomas inespecíficos y comunes a otras enfermedades respiratorias, por lo que tienen escasa sensibilidad para realizar el diagnóstico y establecer la gravedad³.

3.4.1 INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN

En nuestra práctica clínica es imprescindible disponer de herramientas de evaluación que permitan detectar el impacto de la enfermedad, así como cuantificar el efecto de las intervenciones.

La sensación de disnea es subjetiva, por lo que es importante su medición mediante escalas o cuestionarios específicos unidimensionales (MRC, analógicas visuales, etc). La disnea se debe cuantificar siempre en la valoración clínica de cualquier paciente con EPOC. La escala más extendida para la cuantificación de la disnea es la escala de disnea del Medical Research Council.

Además de las escalas de la disnea existen tests de calidad de vida, que se utilizan para definir "el valor asignado a los individuos, grupos de individuos o sociedad, en general, donde la vida puede ser modificada (en uno u otro sentido) por las deficiencias, estados funcionales, percepciones, oportunidades sociales, etc., influidas por la situación de enfermedad, lesión, tratamiento o política sanitaria"⁴⁴.

La calidad de vida es el resultado de la interacción de múltiples factores fisiológicos y psicológicos y su alteración es consecuencia, en gran parte, de los síntomas, de los

trastornos de la esfera emocional, así como de las limitaciones físicas y de rol social ocasionadas por la enfermedad.

Los cuestionarios de calidad de vida se dividen en dos grandes grupos: genéricos y específicos en la EPOC. Los test de calidad de vida específicos permiten evaluar el impacto y la evolución de una enfermedad, así como sus modificaciones con el tratamiento en un individuo en concreto⁴⁵. En los tests específicos, la disnea es indudablemente el síntoma capital y sobre el que repercuten las principales puntuaciones⁴⁶.

Para facilitar la interpretación clínica de los tests de calidad de vida se gestó el concepto de “diferencia mínima clínicamente importante” (DMCI), puesto que diferencias estadísticamente significativas pueden no tener relevancia clínica en cuanto al impacto de la enfermedad en el paciente. La DMCI se ha definido como la diferencia más pequeña en la puntuación que los sujetos aprecian como beneficiosa y que justificaría, en ausencia de efectos secundarios, un cambio en el manejo del paciente⁴⁷.

Los cuestionarios específicos la EPOC son muy numerosos, aunque desde un punto de vista práctico debemos destacar los siguientes: St George’s Respiratory Questionnaire, COPD Assessment Test y Clinical COPD Questionnaire (CCQ).

3.4.1.1 ESCALA DE LA DISNEA DE LA MMRC

La disnea suele ser progresiva, persistente y empeora con el ejercicio. De hecho, el motivo de consulta más habitual en las consultas de neumología es la disnea. Conforme la EPOC progresa la disnea aumenta, con lo que se produce una reducción de la movilidad y la consecuente pérdida de la masa muscular⁴³. La falta de aire conduce a una reducción de las actividades que requieren algún tipo de trabajo y, cuando son de intensidad elevada, se produce una disminución de la capacidad para realizarlas. Esta reducción de la capacidad para realizar actividades se asocia con una disminución en la calidad de vida⁴⁸.

La disnea que se produce con el ejercicio depende principalmente de tres factores: la limitación del flujo aéreo que reduce la capacidad de aumentar la ventilación pulmonar, la alteración de la relación ventilación-perfusión propia del enfisema y la

hiperinsuflación dinámica que limita la capacidad de reclutar unidades pulmonares y sobrecarga los músculos respiratorios. Al avanzar la enfermedad se produce una sobrecarga de las cavidades derechas que limita aún más el ejercicio²⁸. En fases avanzadas de la enfermedad, el objetivo del tratamiento es aliviar la disnea, ya que siempre está presente y suele ser invalidante.

La disnea se asocia con la calidad de vida, la tolerancia a la actividad física y la evolución de diferentes patologías respiratorias, por lo que es un objetivo terapéutico importante.

La *American Thoracic Society (ATS)* remarca el carácter multidimensional de la disnea, que comprende 3 dimensiones básicas: 1) la dimensión senso-perceptiva; 2) el sufrimiento afectivo (o emocional); y 3) el impacto de los síntomas⁴⁹.

La escala de disnea del Medical Research Council (Anexo 1) nació inicialmente para estudiar a los pacientes con disnea y neumoconiosis; posteriormente fue modificada y se utiliza para medir la sensación de disnea en el global de las enfermedades respiratorias, Además forma parte instrumentos multidimensionales de evaluación de la EPOC, como el BODE (índice de masa corporal, obstrucción, disnea y ejercicio) o el ADO (edad, disnea, obstrucción)⁵⁰. Mide la intensidad de la actividad que le produce al sujeto la falta de aire. Los grados son:

- GRADO 0: Sin problemas de falta de aire excepto con el ejercicio vigoroso.
- GRADO 1: Falta de aire al andar rápido o al caminar con una ligera pendiente.
- GRADO 2: Camina más despacio que la mayoría de personas de su edad o se detiene después de 15 minutos caminando a su propio ritmo.
- GRADO 3: Se para antes de los 100 metros o después de unos minutos en terreno plano.
- GRADO 4: Sensación de ahogo al realizar esfuerzos del día a día como salir de casa o desvestirse.

Es de fácil administración, lo que ha permitido que sea la escala más difundida. Además, la disnea se correlaciona mejor con el St George's Respiratory Questionnaire

(SGRQ), el rendimiento en el ejercicio y la puntuación de la depresión de los pacientes con EPOC que con el FEV₁⁵¹ y tiene una buena correlación con la supervivencia a 5 años en los pacientes con EPOC⁴⁸.

No obstante, al ser una escala unidimensional que solo mide la intensidad de la actividad que le produce al individuo la falta de aire, es poco sensible para medir escasas variaciones de la disnea. En otras palabras, los sujetos podrían hallar una ligera mejoría sin cambiar de puntuación en la escala, de manera que resulta complicado registrar un cambio tras añadir un tratamiento⁵².

3.4.1.2 COPD ASSESSMENT TEST (CAT)

El cuestionario CAT (Anexo 2) es un instrumento que sirve para medir la calidad de vida. Es un cuestionario autoaplicable y específico para la EPOC. Consta de 8 ítems, de los que se obtiene una puntuación de 0 a 40; a mayor puntuación, peor estado de salud. Es de acceso libre, bien estandarizado y se encuentra disponible en varios idiomas. Es fácilmente disponible, fácil de completar e interpretar y adecuado para el uso clínico rutinario.

El CAT fue diseñado por Jones *et al.* en el año 2009, quienes elaboraron el cuestionario partiendo de encuestas a médicos y sujetos con EPOC⁵³. El objetivo de dichas encuestas era determinar qué parámetros relacionados con la calidad de vida eran importantes para ellos. Tras realizar varias evaluaciones, se escogieron, un total de 8 apartados que evalúan factores de la esfera física y mental que se asocian con el impacto de la EPOC.

Es un test diseñado específicamente para valorar la calidad de vida de los pacientes con EPOC. No solo cuantifica la disnea, sino también otros síntomas como la tos o la expectoración. Además de analizar la presencia de disnea, tos y expectoración, existen apartados sobre la actividad física, la calidad del sueño y las tareas domésticas⁵⁴.

El CAT ha demostrado que es un cuestionario riguroso (intra e interobservador) y reproducible, además de mostrar una buena correlación con otros test de referencia en la medición de la calidad de vida de los pacientes con EPOC, como el SGRQ.

El test consta de 8 apartados, cada uno de los cuales se puntúa de 0 a 5 puntos (de menor a mayor sintomatología). La puntuación total varía de 0 a 40 puntos. Las puntuaciones más bajas indican una peor percepción de la calidad de vida.

Se ha elaborado una serie de escenarios de impacto de la EPOC en los sujetos con esta enfermedad en relación a la puntuación en el cuestionario CAT⁵⁵:

- Bajo impacto (1-10 puntos): la EPOC es la causa de alguna de sus limitaciones.
- Impacto medio (11-20 puntos): la EPOC es uno de los principales problemas del paciente.
- Impacto alto (21-30 puntos): la EPOC es el problema más importante.
- Impacto muy alto (31-40 puntos): la limitación que produce la enfermedad es máxima.

Una disminución anual en el CAT de 1 punto es lo que se espera en la EPOC, ya que se trata de una enfermedad que empeora progresivamente.

El cuestionario CAT es un instrumento que nos permite monitorizar el control y la evolución de la enfermedad. La guía GOLD aconseja su utilización cada 3 meses con el objetivo de valorar un cambio en la puntuación. Además, como se ha indicado antes, un cambio en la puntuación anual es algo esperable ya que se trata de una enfermedad progresiva⁵⁶.

Presenta muy buena correlación con el Cuestionario SGRQ específico para la EPOC. La correlación del CAT con el SGRQ ha permitido establecer que un valor de 10 puntos (equivalente a 25 puntos en el cuestionario del SGRQ) debe utilizarse como punto de corte por debajo del cual la enfermedad tiene un impacto bajo en la salud del sujeto. La puntuación mínima de cambio clínicamente importante para el CAT sería de 1.6, por semejanza al SGRQ, que es de 4 puntos⁵⁶.

Además CAT es un instrumento muy sensible a los cambios del estado de salud. Se analizó la sensibilidad para el cambio de puntuación tras una exacerbación, y se observó una diferencia estadísticamente significativa de 5 unidades entre sujetos estables y pacientes con un proceso agudo⁵³.

En un estudio multicéntrico, se ha observado que, tras la recuperación de una exacerbación, aquellos sujetos con un CAT $\geq 13,5$ puntos tienen un riesgo aumentado de un nuevo proceso de exacerbación, hospitalización o muerte en un periodo de un año⁵⁷.

3.4.1.3 SAINT GEORGE'S QUESTIONNAIRE

Es un instrumento de medición de calidad de vida específico para pacientes con enfermedades obstructivas de las vías respiratorias.

Es un cuestionario autorellenable, que consta de 50 apartados multirrespuesta o de respuesta dicotómica, con una primera parte enfocada en los síntomas y una segunda centrada en las actividades que están limitadas por la falta de aire y en el impacto de la enfermedad respiratoria en el funcionamiento social y los trastornos psicológicos resultantes.

Tanto la puntuación total como las puntuaciones de cada una de los dominios, varían de 0 a 100. Las puntuaciones más bajas indican una menor calidad de vida y una mayor limitación.

El SGRQ fue diseñado por Jones *et al* para enfermedades pulmonares obstructivas, pudiendo ser utilizado tanto en EPOC como en asma⁵⁸. Posteriormente se desarrolló una versión resumida que consta de 40 apartados, dirigida a pacientes con EPOC⁵⁹.

Este cuestionario es considerado como el gold estándar para cuantificar la calidad de vida en la EPOC y por ello, los cuestionarios de calidad de vida se comparan con él. El sujeto rellena el cuestionario en 15 a 20 minutos. Para la obtención de la puntuación total, hay que aplicar diferentes pesos a cada apartado, por lo que el cálculo final es complicado y se requiere de un programa informático⁶⁰.

Debido a la dificultad en la interpretación, la cantidad de tiempo que conlleva su aplicación y a que puede resultar difícil de entender por pacientes ancianos o con bajo nivel educativo, su uso en la práctica clínica habitual es reducido. Es el cuestionario más difundido en la investigación quedándose limitado en esta área.

La calificación final se asocia estrechamente con la presencia de síntomas tales como la tos, falta de aire y autoescucha de ruidos torácicos, así como con otras variables de la enfermedad como son los parámetros de función pulmonar (FEV₁ y FVC), el test de la marcha, la escala de la disnea de la mMRC, etc.

3.4.1.4 CUESTIONARIO CLÍNICO DE EPOC

El Cuestionario Clínico de EPOC (CCQ) se creó originalmente para medir el estado de salud clínico de los sujetos con EPOC, enfocado en los síntomas de las vías respiratorias, la limitación al ejercicio y el estado emocional⁶¹. GOLD incorpora este cuestionario para la evaluación de los síntomas en la clasificación ABCD.

Su mayor ventaja es que solo consta de 10 apartados que indagan principalmente en tres esferas (síntomas, estado funcional y emocional). Es autoadministrado y hay estudios que demuestran que se puede completar en 2 minutos⁶².

Su brevedad y simplicidad lo hace particularmente adecuado para el uso rutinario en la práctica clínica.

El cuestionario interroga como ha percibido sus síntomas en la semana anterior a completar el cuestionario, aunque encontramos una variante del cuestionario que hace referencia al día previo. Cada apartado se califica de 0 a 6 (no limitado a totalmente limitado). Los principales resultados son la puntuación total del CCQ (suma de todos los ítems dividida por 10) y las puntuaciones medias de los tres dominios separados, que van de 0 a 6 puntos. Las puntuaciones más altas indican una menor calidad de vida.

La puntuación total de la CCQ puede utilizarse como instrumento de pronóstico de la mortalidad en la EPOC, y puede identificar un riesgo de mortalidad mayor que en la población general⁶³.

Existen muchos otros cuestionarios específicos para la EPOC, pero su uso está poco extendido por lo cual solo se nombran.

- *Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRQ).*
- *Severe Respiratory Insufficiency Questionnaire (SRI).*
- *Living with COPD Questionnaire (LCOPD).*
- *Airways Questionnaire 20 (AQ20).*
- *Global Chest Symptoms Questionnaire in COPD (GCSQ).*

3.4.2 CONTROL DEL EPOC

En los pacientes con EPOC es necesario determinar en qué fase se encuentra la enfermedad y como responde a las medidas terapéuticas aplicadas. Para ello tenemos que contar con herramientas fiables que puedan medir estos parámetros. Además, debemos incluir estas herramientas en nuestra práctica diaria para reflejar la situación actual y pasada en la que se encuentra la enfermedad, así como una planificación de las posibles variaciones en el tratamiento.

La situación actual del sujeto con EPOC se refiere a un momento concreto y estático denominado impacto (evaluación transversal) e indica el modo en el que el sujeto concibe su enfermedad.

El impacto es un concepto transversal que puede medirse mediante cuestionarios específicos para la EPOC (CCQ o CAT) como primera opción y como alternativa a estos se podría evaluar por el grado de disnea, el uso de medicamentos de rescate o la actividad física que realiza.

Así como existe un concepto estático, existe otro dinámico, denominado estabilidad (evaluación longitudinal) y hace referencia al desarrollo en el tiempo de la EPOC. Para afirmar que existe una estabilidad se requiere la ausencia de exacerbaciones y que no exista un empeoramiento en los cuestionarios específicos para la EPOC o un deterioro en las variables antes mencionadas.

De la suma o integración de ambos conceptos aparece uno nuevo al que denominamos control.

Un sujeto con EPOC tiene un buen control de la enfermedad cuando ésta tiene un bajo impacto en la salud del sujeto y tiene una estabilidad definida como la no aparición de nuevos síntomas o progresión de los mismos en los tres meses anteriores⁶⁴.

El impacto clínico puede ser diferente para una misma función pulmonar. Como ya se ha indicado, se ha observado que el FEV₁ y la FVC no son buenos predictores de la disnea, la calidad de vida o la tolerancia al esfuerzo. Todo ello indica que existen otros factores que contribuyen a la situación clínica del individuo⁶⁵.

Un aumento de la sintomatología se observa aproximadamente en un 50% de los casos en los días previos a una exacerbación. Este deterioro en el control de la enfermedad nos ayuda a adoptar medidas para evitar exacerbaciones⁶⁶.

Capítulo 4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Las guías GOLD son recomendaciones internacionales sobre el diagnóstico, el manejo y la prevención de la EPOC. Según las directrices GOLD, es necesaria una espirometría para establecer el diagnóstico: la presencia de FEV₁/FVC postbroncodilatador <0,7 confirma la presencia de una limitación persistente al flujo aéreo, que es el sustrato funcional necesario para el diagnóstico.

En la actualización de GOLD de 2017, la gravedad de la enfermedad se estableció por:

1. El grado de obstrucción en la espirometría.
2. La magnitud de los síntomas medidos por el cuestionario CAT o la escala de la disnea mMRC, escogiendo uno de ellos pero no indicando la realización de los dos.
3. Presencia de comorbilidades
4. Antecedentes y riesgo futuro de exacerbaciones.

Esto supuso un gran paso hacia adelante en la personalización del tratamiento, pero pronto han surgieron inconvenientes, observando en la práctica clínica que un mismo paciente clasificado por síntomas, usando la escala mMRC o el cuestionario CAT, podía clasificarse en letras distintas (C o D, A o B), y por lo tanto el tratamiento se modificaría, según la escala de síntomas que se utilice.

El presente trabajo intenta dar una solución a estas incongruencias, ya que no existe una respuesta en la literatura

4.1. HIPÓTESIS

1. La clasificación de los pacientes EPOC en un grupo (A, B, C o D) podría cambiar dependiendo de la escala de síntomas que se utiliza y como consecuencia se produciría un cambio en el tratamiento.
2. Determinar si existe una correlación significativa entre el punto de corte establecido en ≥ 10 que según COPD Assessment Test, separa los pacientes poco sintomáticos de los muy sintomáticos, y el punto de corte establecido por la escala mMRC en ≥ 2 .
3. Estudiar la correlación que existe entre el grado de percepción de la disnea con la actividad física que realiza el paciente.

4.2. OBJETIVOS

4.2.1 OBJETIVOS PRIMARIOS

1. Describir nuestra cohorte de pacientes con EPOC (síntomas, exacerbaciones, calidad de vida y actividad física). Los sujetos se clasificarán dos veces según los síntomas y serán medidos por el test COPD Assessment Test (CAT) y por el cuestionario Modified Medical Research Council (mMRC).

La finalidad de nuestro estudio es evaluar si la asignación de un paciente en un grupo (A, B, C o D) podría cambiar dependiendo de la escala de síntomas que se utiliza.

4.2.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Demostrar que no existe una buena correlación entre ambos puntos de corte de la escala mMRC y el cuestionario CAT, que separan pacientes sintomáticos de no sintomáticos y sugerir nuevos umbrales.

2. Valorar en qué grado la sintomatología del paciente se relaciona con la actividad física y en qué grado se relaciona con la función pulmonar: si los pacientes más

sintomáticos son aquellos que menor actividad realizan o son los que peor función pulmonar presentan.

Capítulo 5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, en el que se evalúan características antropomórficas, clínicas (síntomas, exacerbaciones, calidad de vida y actividad física) funcionales y de tratamiento en pacientes con EPOC.

Las valoraciones y las pruebas funcionales fueron presenciales y realizadas por un médico y una enfermera del servicio de Neumología. La inclusión de los pacientes fue consecutiva a partir del primer paciente evaluable para así evitar sesgos de selección de muestra atribuibles al investigador. Se incluyeron todos los pacientes que acudieron a nuestra consulta con el diagnóstico de EPOC (pacientes de reciente diagnóstico y pacientes en seguimiento en nuestra consulta). El diagnóstico de EPOC se realizó por especialistas en Neumología con realización de espirometrias en una unidad de función de respiratoria, siguiendo los criterios de la *American Thoracic Society* (ATS). Se definió la EPOC como un valor FEV₁/FVC postbroncodilatador menor a 0,7. Además se exigió una exposición prolongada a inhalantes de riesgo (consumo acumulado de tabaco >10 paquetes/año).

Clasificamos a los sujetos según las recomendaciones GOLD de 2017 en ABCD. Esta clasificación se realizó en 2 ocasiones utilizando las dos herramientas recomendadas para medir los síntomas, el cuestionario CAT y la escala de disnea de la mMRC. Ambos se aplicaron el mismo día y por el mismo entrevistador.

Las recomendaciones establecen que los pacientes poco sintomáticos (A y C) son aquellos que presentan una puntuación en el CAT <10 y cuando el mMRC es 0-1. Los

pacientes sintomáticos (B y D) presentan una puntuación en el CAT de ≥ 10 o una puntuación en la escala de la disnea mMRC ≥ 2 . Posteriormente se estableció el riesgo del paciente en base a las exacerbaciones e ingresos sufridos por el mismo en el año anterior. Los pacientes que habían sufrido 0-1 exacerbaciones o ningún ingreso el año anterior quedaron estratificados en los grupos A o B (bajo riesgo) y los pacientes con ≥ 2 exacerbaciones o un ingreso el año previo, en los grupos C y D (alto riesgo).

5.2. SUJETO DEL ESTUDIO

5.2.1 ÁMBITO DE ESTUDIO Y POBLACIÓN DIANA

El estudio fue llevado a cabo en consultas externas de Neumología del Hospital de EL Escorial. Éste es un centro público hospitalario situado en San Lorenzo de El Escorial, (Madrid), integrado en el Servicio Madrileño de Salud de la Comunidad de Madrid, presta atención sanitaria especializada a la población del distrito 2 del área 6 de dicha Comunidad (figura 2).



Figura 1. Área 6 de la comunidad de Madrid

La población potencial a la que atiende corresponde a los municipios de Galapagar, San Lorenzo de El Escorial, El Escorial, Valdemorillo, Robledo de Chavela, Navalagamella, Fresnedillas de la Oliva, Santa María de la Alameda, Guadarrama y Valdemaqueda.

5.2.2 TAMAÑO MUESTRAL

Se realizó un muestreo secuencial y se incluyó a todos los pacientes que acudieron a nuestras consultas por EPOC en fase estable, excluyendo a los pacientes que había tenido una exacerbación recientemente (evitando así que la exacerbación influyera en el resultado del CAT).

Se estableció la recogida de datos durante 1 año, con un tamaño muestral mínimo de 100 sujetos, y se incluyó a todos los pacientes que acudieron a la consulta y que cumplían los criterios de inclusión. No existen estudios representativos en la literatura acerca del tema de investigación, por lo que consideramos que una muestra de 100 es suficiente para encontrar diferencias significativas.

Antes de ser incluido en el estudio el paciente aprobó con su firma el consentimiento informado. La asignación de un paciente a una estrategia terapéutica concreta no estuvo decidida de antemano por un protocolo de ensayo, sino que estuvo determinada por la práctica habitual en la medicina. La decisión de prescribir un medicamento determinado estaba claramente dissociada de la decisión de incluir al paciente en el estudio.

No se aplicó a los pacientes ninguna intervención, ya sea diagnóstica o de seguimiento, que no fuera habitual en la práctica clínica. Se utilizaron métodos epidemiológicos para el análisis de los datos recogidos.

5.3. PERIODO DE INCLUSIÓN

El periodo de inclusión de los pacientes estuvo comprendido entre Diciembre de 2017 y Diciembre de 2018.

5.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN

5.4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes mayores de 40 años.
- Diagnosticados de EPOC mediante espirometría con $FEV_1/FVC < 70\%$.
- Historia de tabaquismo > 10 paquetes/año.
- Capacidad para completar los cuestionarios y estudios complementarios.
- Estabilidad clínica en el mes previo a la recogida de datos.

5.4.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Infección pulmonar activa o exacerbación en el último mes.
- Pacientes que cursan con insuficiencia ventilatoria obstructiva o restrictiva por otra enfermedad diferente (paquipleuritis, sarcoidosis, histiocitosis X, etc.). No se descarta a pacientes con anterior diagnóstico de asma y clasificados actualmente con el fenotipo EPOC-asma.
- Imposibilidad de seguimiento del paciente por parte del centro de referencia.
- No firmar el consentimiento informado

5.5. ESTRATEGIA DE BUSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

La búsqueda bibliográfica se realizó a través de una importante fuente con la que se cuenta, se acudió entre otros a PubMed que permite el acceso a bases de datos bibliográficas compiladas por la National Library of Medicine. Se realizó una búsqueda por términos y se utilizaron palabras clave buscadas en MeSH Database como (tabla 1):

Tabla 1. Sintáxis de búsqueda.

Sintáxis	Resultados
"Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Mesh]:	73390
“Chronic obstructive pulmonary disease”:	79627
"Pulmonary Disease, Chronic Obstructive/diagnosis"[MeSH Terms]	12165
COPD assessment test	5918
“Chronic obstructive pulmonary disease” and COPD assessment test”	5588
“Dyspnea”	55636
“Modified Medical Research Council Dyspnea Scale	456
(copd assessment test) AND (Surveys and Questionnaires)	918
"Dyspnea""[Mesh]:	34
"Dyspnea/diagnosis”	1401
“Dyspnea scale”	3931
“mrc dyspnea scale”	262
“mMRC Dyspnea Scale”	273
(chronic obstructive pulmonary disease) AND mMRC Dyspnea Scale	224
((chronic obstructive pulmonary disease) AND copd assessment test) AND Modified Medical Research Council Dyspnea Scale	188
(copd assessment test) AND Modified Medical Research Council Dyspnea Scale	192
Activities of Daily Living"[Mesh]:	20

"Exercise Test/methods"[MAJR]	5695
("Exercise Test/methods"[MAJR]) AND chronic obstructive pulmonary disease	237
“PROactive”	16382
(PROactive) AND pulmonary disease chronic obstructive	133

5.6. OBTENCIÓN DE LA INFORMACIÓN

La recogida de información se realizó por un investigador, siendo siempre el mismo investigador el que codificaba y clasificaba los datos. La recolección de los datos clínicos se realizó mediante la historia clínica, los cuestionarios y la entrevista.

- a) Historia Clínica. Para la obtención de datos demográficos, clínicos, funcionales, microbiológicos, tratamientos en fase estable, visitas a urgencias (hospitalarias y ambulatorias) e ingresos hospitalarios.
- b) Entrevistas. Mediante la conversación, interrogaremos a nuestros pacientes para recabar datos clínicos y demográficos, permitiéndonos obtener información veraz. En esta entrevista se informaba al paciente de la naturaleza del estudio y se solicitaba el consentimiento informado para su inclusión en el mismo.
- c) Cuestionarios y escalas visuales. Mediante el empleo de escala visual de la disnea (mMRC), los cuestionarios de calidad de vida (CAT) y la actividad física (proactive) obtenemos datos acerca del tema que estamos estudiando, lo que permite conocer la calidad de vida de estos pacientes y cuantificar la actividad física realizada y la disnea.

El grado de disnea se evaluó mediante la escala modificada de la Medical Research Council (mMRC). En dicha escala se evalúa el grado de disnea asignándole un valor numérico en función de la intensidad de la actividad que la desencadena. La puntuación varía según una escala de entre 0 y 4, donde 4 representa el máximo grado de disnea.

El CAT mide adecuadamente la calidad de vida relacionada con la salud de pacientes con EPOC. Es una herramienta sencilla, fiable y rápida de aplicar. Las puntuaciones de

cada apartado se gradúan entre 0 (nunca toso) y 5 puntos (siempre estoy tosiendo). La suma obtiene una puntuación total que puede ir desde 0 (mejor percepción de la calidad de vida) hasta 40 puntos (peor percepción de la calidad de vida). Se han sugerido una serie de escenarios de impacto de la EPOC sobre la calidad de vida de los enfermos atendiendo a la puntuación total obtenida en el CAT.

Proactive es una herramienta que tienen como finalidad recoger datos de la actividad física de los pacientes con EPOC en entornos de ensayos clínicos. Una de esas herramientas es el D-PPAC, que se supone que debe permitir la recopilación diaria de datos (período de recuperación de 1 día). Mide principalmente 2 componentes: la «cantidad de actividad física» y la «dificultad en realizar actividad física».

5.7. VARIABLES

Para la realización de este estudio se analizaron detalladamente las características de cada participante mediante la información que nos proporcionaba, la realización de diversos cuestionarios, datos de la historia electrónica y la medición de parámetros de funcionales y analíticos.

5.7.1 VARIABLES SOCIO-DEMOGRÁFICAS DATOS PERSONALES:

- Edad.
- Sexo.

5.7.2 VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS

- Talla (cms).
- Peso (kilos).

IMC. El índice de masa corporal se obtuvo dividiendo el peso en kilogramos entre la talla en metros al cuadrado
IMC: $\text{peso (kg)} / \text{talla (m}^2\text{)}$. Se tomaron los valores absolutos y estratificados en tres grupos:

- < 25 (Bajo peso o peso normal).
- 25-29,9 (Sobrepeso).
- >30 (Obesidad).

5.7.3 HÁBITO TABÁQUICO

- Tabaquismo: Se consideró fumador si fumaba o había fumado en los últimos doce meses y se consideró ex-fumador si había dejado de fumar más de doce meses antes de entrar en el estudio.
 - Fumador.
 - Ex-fumador.
- Índice paquetes/año. Se calculó según el número de años fumando multiplicado por la media de cigarrillos fumados por día, dividido entre 20.

Cálculo de paquetes/año: Número de cigarrillos fuma diariamente x Número de *años* que fuma / 20.

5.7.4 VARIABLES CLÍNICAS

- Síntomas Respiratorios Relacionados con la EPOC:
 - Tos.
 - Expectoración.
 - Autoescucha de ruidos torácicos.
- Comorbilidades: Se interrogó al paciente sobre su conocimiento acerca de si padece o no enfermedades concomitantes y se revisó la historia clínica del paciente :
 - Hipertensión arterial.
 - Dislipemia.
 - Diabetes.
 - Eventos Cardiovasculares.
 - Índice de comorbilidad de Charlson (Anexo 3).

- Magnitud de los síntomas:
 - El cuestionario COPD assessment test y la escala de la disnea de la mMRC en la primera consulta.
- Exacerbaciones:
 - Número de exacerbaciones ambulatorias, visitas a urgencias por exacerbación de EPOC en los 12 meses previos.
 - Número de exacerbaciones que requieren ingreso en los 12 meses previos.

5.7.5 VARIABLES FUNCIONALES

- FVC: L y %.
- FEV₁: L y %.
- FEV₁/FVC.
- Prueba broncodilatadora: positiva/negativa.

Se realizó una espirometría en el momento de la consulta. Los valores a analizar fueron la capacidad vital forzada (FVC), el volumen espiratorio forzado el primer segundo (FEV₁) y el cociente FEV₁/FVC.

El equipo que se utilizó para este estudio fue un espirómetro Jaeger-Carefusion modelo MasterScreen. La verificación de la calibración se realizaba a diario. Los valores de temperatura, humedad relativa y presión atmosférica requeridos para la calibración eran registrados previamente al inicio de la prueba. Como valores de referencia se emplearon las ecuaciones predictivas recomendadas por la SEPAR. Se intentaban obtener tres maniobras técnicamente aceptables, dos de ellas reproducibles.

La espirometría post broncodilatación se realizó tras la administración de un broncodilatador por una enfermera. Todos los sujetos incluidos en el estudio tenían espirometría forzada basal y con test de broncodilatación a los 15 minutos. Se consideró un test broncodilatador positivo si el v aumentaba un 12% y 200 ml en la segunda espirometría.

5.7.6 TRATAMIENTO

- Fármacos inhalados:
 - Beta-2 agonistas de acción corta: Si/No.
 - Beta-2 agonistas de acción larga: Si/No.
 - Anticolinérgicos de acción larga: Si/No.
 - Esteroides inhalados: Si/No.
 - Anticolinérgicos de acción larga + Beta agonistas de acción larga: Si/No.
 - Esteroides inhalados+ Beta-2 agonistas de acción larga: Si/No.
 - Anticolinérgicos de acción larga + Beta-2 agonistas de acción larga+ Esteroides inhalados: Si/No.

- Uso de oxigenoterapia crónica domiciliaria: Si/No.

5.7.7 ACTIVIDAD FÍSICA:

Se medirá la actividad física mediante el Daily test Proactive COPD (D-PPAC), es una herramienta destinada a evaluar el nivel de disnea durante las actividades de la vida diaria en pacientes con EPOC (Anexo 4).

El proyecto europeo PROactive (*Physical Activity as a Crucial Patient Reported Outcome in COPD*) desarrolló dos nuevas herramientas que tienen como finalidad recoger datos de la actividad física en pacientes con EPOC en entornos de ensayos clínicos.

Una de esas herramientas es el D-PPAC, que se supone que debe permitir la recopilación diaria de datos (período de recuperación de 1 día). La otra herramienta desarrollada es el C-PPAC, con recopilación de datos de actividad física en los 7 días previos, durante las visitas clínicas. Cada uno de estos instrumentos está constituida por dos componentes: la «cantidad de actividad física» y la «dificultad en realizar actividad física».

Para abarcar todo el concepto, las herramientas *PROactive Physical Activity (PPAC) in COPD* en sus 2 versiones diaria (D-PPAC) y visita clínica (C-PPAC) son instrumentos híbridos que combinan un cuestionario corto y 2 variables derivadas de acelerómetros. Estas herramientas, que ofrecen 3 puntuaciones (actividad física total, cantidad y dificultad), han sido validadas respecto a validez y repetibilidad, están en proceso de aprobación en la Agencia Europea del Medicamento. Es previsible que la investigación futura sobre la caracterización de la actividad física en los pacientes con EPOC, sus determinantes, sus efectos, y las intervenciones que la pueden modificar, requiera el uso de las herramientas PPAC.

El cuestionario D-PPAC es un cuestionario sencillo, fácil y específico para pacientes con EPOC. Consta de 7 ítems, 2 de ellas miden la cantidad y 5 la dificultad. El tiempo de realización es de aproximadamente 5 minutos.

Estos cuestionarios tienen en su contra que sobrestiman la actividad física, ya que la asociación de las medidas de actividad física tomadas por acelerómetros y los cuestionarios de actividad física es pobre.

5.8. PLAN DE TRABAJO. CRONOGRAMA

- **Septiembre del 2017- Diciembre del 2018:** El proyecto fue enviado al comité de ética y se realizó el diseño de la base de datos.
- **Enero del 2018-Diciembre del 2018:** Tras la aprobación por el comité de ética y se comenzó la fase de recogida de datos. Se realizó un tipo de muestreo secuencial y se recogieron todos los pacientes que acudieron a consulta y que cumplían los criterios de inclusión. Antes de ser incluido en el estudio el paciente aprobó con su firma el consentimiento informado.
- **Diciembre del 2018 - Diciembre 2019:** Fase de análisis de los datos: Los datos son analizados por el investigador principal. Durante el año posterior a la recogida de datos se realizó el análisis de los datos

obtenidos y la obtención de resultados.

- **Enero del 2020 -Diciembre 2020:** Presentación de resultados.

5.9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versión 21.0 (IBM Corporation, Armonk, Nueva York, EE.UU.). Para describir las variables cualitativas se emplearon las frecuencias absolutas y relativas. Las variables cuantitativas se describieron mediante la media y la desviación estándar. Se tomaron como significativos los valores de $p < 0,05$.

Las variables cuantitativas de distribución normal se describieron por su media y desviación estándar. Las variables cuantitativas que no seguían una distribución normal se describieron por su mediana y su rango intercuartílico. Las variables cualitativas por sus porcentajes, frecuencias e intervalos de confianza.

Se utilizó el test de ANOVA para comparar las medias de las variables clínicas y funcionales de las 4 categorías GOLD.

El grado de concordancia al aplicar ambos instrumentos de evaluación a nuestra cohorte se calculó con el coeficiente de *Kappa* (κ). La interpretación de la concordancia en este estudio se basa en el valor *kappa*, como se ha descrito anteriormente en la literatura en la que $\kappa = 0$ es "pobre", $0,01 < \kappa < 0,20$ es "leve", $0,21 < \kappa < 0,40$ es "regular", $0,41 < \kappa < 0,60$ es "moderado", $0,61 < \kappa < 0,80$ es "sustancial", $0,81 < \kappa < 1,00$ es "casi perfecto", y $\kappa = 1$ es "perfecto" grado de concordancia⁶⁷.

Para la comparación de las variables cualitativas se utilizó el test Chi-cuadrado y para la comparación de las variables cuantitativas se utilizará la prueba t de Student o el test no paramétrico de Wilcoxon cuando la variable no seguía una distribución normal.

Además, se determinó la correlación de Spearman (ρ) para valorar la consistencia entre los 2 métodos de evaluación recogidos en escala cualitativa ordinal.

El test de Kolmogorov-Smirnov se utilizó para contrastar si un conjunto de datos se ajustan a una distribución normal.

Por otra parte, se generó una curva de características operativas del receptor (ROC) para identificar la puntuación del cuestionario CAT que mejor se correlacionaba con la puntuación mMRC. El índice de Youden se utilizó para encontrar el punto de corte para la mejor combinación de sensibilidad y especificidad.

Mediante rho de Spearman medimos la correlación que existe entre la puntuación del D-PPAC y los parámetros de salud, disnea, CAT y función pulmonar. A continuación mediante un análisis de regresión logística multivariante hallamos las variables predictoras de forma independiente del resultado del Proactive.

BASE DE DATOS

Para el almacenamiento de los datos obtenidos, se usó la aplicación Microsoft Word y Microsoft Excel, ya que gracias a esta nos permitió realizar el desarrollo y procesamiento de la información adquirida. Posteriormente fueron analizados mediante el programa estadístico SPSS 21.0 para Windows.

5.10. ASPECTOS ÉTICOS

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda de Madrid (Acta nº 02.18).

Se elaboró un consentimiento informado para que los pacientes autoricen la utilización de sus datos clínicos. Los pacientes dieron su consentimiento informado firmado antes de participar en el estudio.

Sólo se procesaron datos relevantes de su condición médica y no se procesaron ni almacenaron datos personales (nombres, domicilio). De acuerdo con la Ley Orgánica 15/1999, se ha realizado una disociación de los datos, de forma que no se han guardado

aquellos que puedan identificar a los enfermos. Para ello, se codificó a cada paciente por medio de un código cuya clave únicamente la conoce el investigador responsable.

A pesar de que no se realizó una intervención directa sobre el paciente, se considero que, respetando la Ley de Protección de datos 15/1999, que era necesario un consentimiento informado firmado por el paciente y que el investigador se comprometiera a guardar la confidencialidad y el anonimato de los pacientes.

Este estudio no supuso gasto alguno para el paciente y se podía retirar del mismo cuando lo deseara, sin por ello tener que dar explicaciones ni verse afectada su asistencia posterior en nuestra consulta, a la que acudiría de forma habitual.

Se trata de un estudio de investigación orientado a generar conocimiento por lo que no se obtuvo ningún beneficio ni para los investigadores ni para los sujetos que participaron en el estudio. La finalidad del estudio es contribuir al avance científico y al beneficio social.

No se aplicó a los pacientes ninguna intervención diagnóstica o terapéutica adicional a la realizada en la práctica clínica habitual.

Como hemos indicado no se recogieron datos personales, únicamente datos de salud. En el tratamiento de los datos de salud que no pudieron ser anonimizados, considerados datos sensibles, se codificaron, de forma que no se incluían datos identificativos del participante en la base de datos del estudio y que nadie salvo el investigador pudiera acceder a la identidad del participante.

No se utilizaron datos sin consentimiento expreso de los participantes.

A partir de los resultados del trabajo de investigación, se podrán elaborar comunicaciones científicas para ser presentadas en congresos o revistas científicas, pero se harán siempre con datos agrupados y nunca se divulgará nada que le pueda identificar.

Capítulo 6. RESULTADOS.

1. En el primer apartado se realiza una descripción de las características antropomórficas, clínicas y funcionales de los pacientes con EPOC de nuestra cohorte (tabla 2). Se incluyeron 169 sujetos con EPOC (varones 68,6%), con una edad media de 67,64 años (tabla 3).

El IMC medio fue de $27,49 \text{ kg/m}^2$. El 27,8% de los pacientes tenía un IMC por encima de 30 y el 10,7% por encima de 35 (tabla 4).

El 40,2% de los pacientes eran fumadores activos y el 59,8% eran ex-fumadores. El IPA medio fue de $50,06 \pm 24,5$ paquetes/año.

El FEV₁ medio fue de $67,07 \pm 21,96\%$ ($1,76 \pm 0,67$ L) y el FVC medio fue de $96,08 \pm 22,41\%$ ($4,08 \pm 1,59$ L), con un FEV₁/FVC de $55,33 \pm 12,09$ (tabla 5).

El 32% de los pacientes se clasificaron dentro del estadio I de la GOLD, el 46,7% dentro del estadio II de la GOLD, el 14,8 % en un estadio III de la GOLD y el 5,9% en un estadio IV.

Un 33,3% de los pacientes presentaba una prueba broncodilatadora positiva en algún momento durante su seguimiento en las consultas de neumología.

Respecto a las comorbilidades, el 21,9% había presentado un evento cardiovascular. El 45,6% tenía hipertensión arterial, un 16% diabetes y un 29,6% dislipemia. La saturación media de oxígeno era de 94,86%. Un 34,4% presentaron un índice de Charlson mayor de 4. El 40,2% de los pacientes presentaba clínica de tos y de expectoración. El 19% refería autoescucha de ruidos torácicos.

Tabla 2. Características basales de los pacientes del estudio.

Características	Valor
Total, n	169
Edad (años), m ± SD	67,64± 9,77
Sexo, n (%)	
Hombres	116 (68,6%)
Mujeres	53 (31,4%)
Tabaquismo activo, n (%)	68 (40,2%)
Índice paquetes-año, m ± SD	50 ± 24,58
IMC (kg/m ²), m ± SD	27,49± 5,76
Comorbilidad	
Hipertensión arterial, n (%)	77 (45,56%)
Dislipemia, n (%)	50 (29,58%)
Diabetes, n (%)	27(16%)
Eventos cardiovasculares, n (%)	37(22%)
Índice de Charlson	4± 1,5
Cuestionario CAT, m ± SD	15,7± 7,32
Escala de disnea (mMRC), m ± SD	1,09± 0,927
Disnea (mMRC)	
0, n (%)	40 (23,7%)
1, n (%)	93 (55,1%)
2, n (%)	21 (12,4%)
3, n (%)	10 (5,9%)
4, n (%)	5 (3%)
FEV ₁ (%), m ± SD	68,34±20,96
FEV ₁ (l), m ± SD	1,76 ± 0,677
Prueba broncodilatadora positiva, n (%)	30 (17,75%)
GOLD	
Estadio I, n (%)	55 (32,5%)
Estadio II, n (%)	79(46,9%)
Estadio III, n (%)	25(14,8%)
Estadio IV, n (%)	10 (5,9%)

FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo.
FVC: capacidad vital forzada

Tabla 3. Edad desglosada por grupos.

Edad	Valor	Porcentaje
<60	42	24,9%
60-70	58	34,3%
70-80	47	27,8%
≥80	22	13,0%

	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo
Edad	67,64	9,7719	49,8	93

Tabla 4. Índice de masa corporal, total y porcentaje de pacientes que presentaban un IMC mayor de 30 y de 35 kg/m².

IMC	Valor	Porcentaje
<30	122	72,2%
≥30	47	27,8%
<35	151	89,3%
≥35	18	10,7%

	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo
IMC	27,491	5,7674	15.4	50

Tabla 5.: Valores medios de los principales parámetros de función pulmonar.

	Media	Desviación Típica	Mínimo	Máximo
FEV ₁ (%)	68,34	20,96	17	125,9
FEV ₁ (L)	1,76	0,67	0,49	3,75
FVC (%)	96,08	22,4	39	158,7
FVC (L)	4,10	1,58	1,09	5,72
FEV ₁ /FVC	55,33	12,09	24,5	69,08

El 65% de los pacientes no presentaron ninguna exacerbación de EPOC el año previo, el 17% tuvo una y el 16,5% presentaron más de una. El 88% no presentaron un ingreso secundario a una exacerbación de EPOC, un 7,7 % presentaron un ingreso y un 3,5% presentaron más de un ingreso.

Según GesEPOC, un 58% eran pacientes de bajo riesgo y un 42% de alto riesgo. Cuando se clasifica a los pacientes de alto riesgo según fenotipos, el 10,1% son agudizadores, un 10,7 tenían EPOC-asma, el 14,2% eran agudizadores con bronquitis crónica y el 6,5 eran agudizadores con enfisema (tabla 6).

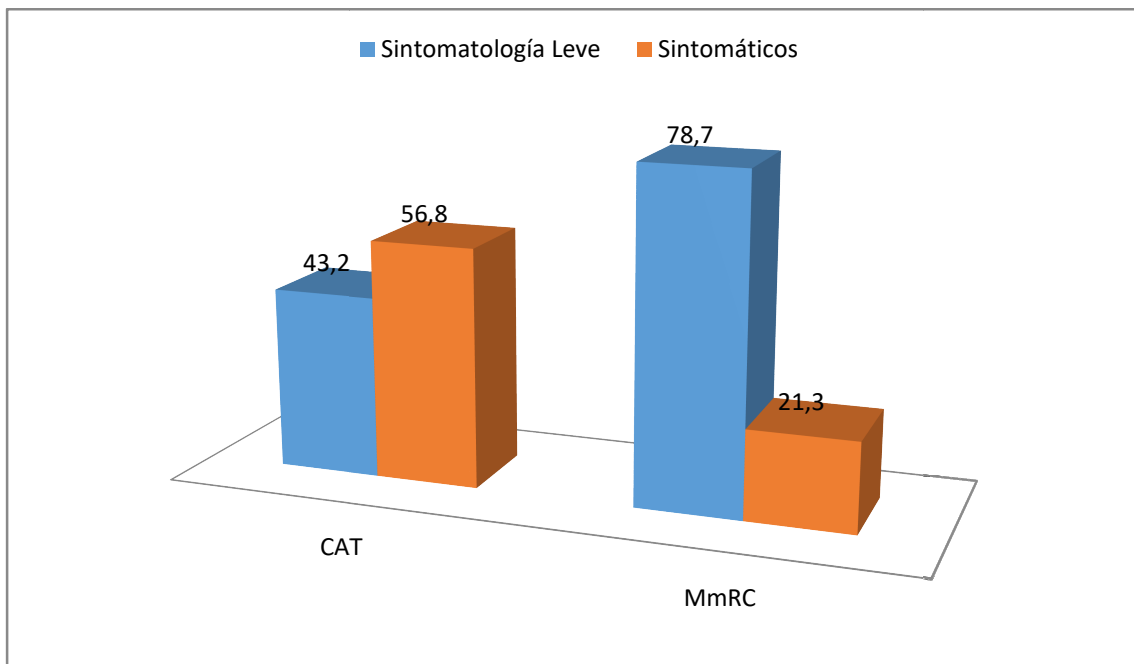
Tabla 6. Clasificación de los pacientes de la muestra en bajo riesgo y alto riesgo, según GesEPOC

	Total	Porcentaje
Bajo riesgo	98	58%
No agudizador (alto riesgo)	17	10,1%
EPOC-ASMA (alto riesgo)	18	10,7%
Agudizador con Bronquitis crónica (alto riesgo)	24	14,2%
Agudizador con enfisema (alto riesgo)	11	6,5%

2. En nuestra cohorte, los sujetos presentaron un CAT medio de 12,08 y un grado de disnea de la escala mMRC de 1,09. Cuando analizamos a los pacientes según la escala de la mMRC se observó que un 23,7% presentaba una disnea grado 0, un 55% una disnea grado I, un 12,4% una disnea grado II, un 5,9% una disnea grado III y un 3% una disnea grado IV.

Cuando clasificamos la cohorte en función de los síntomas, detectamos que el 78,7% de los pacientes eran poco sintomáticos y el 21,3% sintomáticos al utilizar como método de evaluación la escala de disnea mMRC. Cuando realizamos la clasificación mediante el cuestionario CAT, obtuvimos que el 43,2% eran asintomáticos y el 56,8% sintomáticos (figura 3).

Figura 3. Clasificación de los sujetos en función de los síntomas.

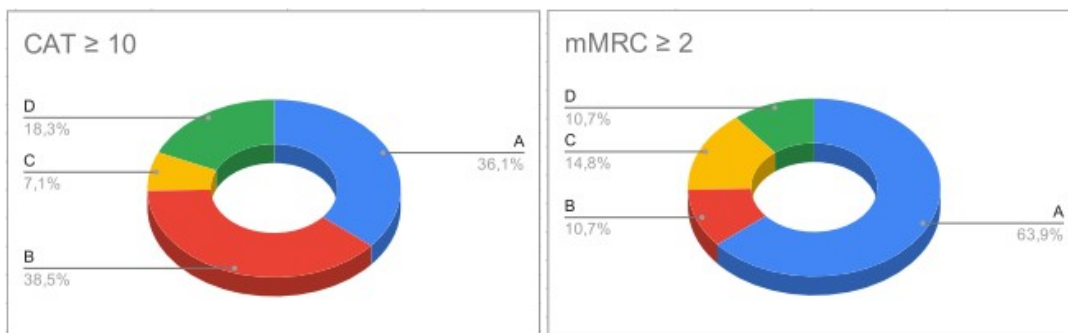


3. Clasificamos a los pacientes en función del CAT y de escala de disnea del mMRC. Analizamos el número de pacientes que coincidía en cada grupo y porcentajes de coincidencia.

Del total de nuestra muestra, 126 sujetos (74,6%) presentaron bajo riesgo según los criterios de GOLD (número de exacerbaciones y hospitalizaciones, pacientes C y pacientes D).

Utilizando la escala de disnea mMRC para clasificar a los pacientes en grupos ABCD obtuvimos que 108 (63,9%) fueron asignados al grupo A, 18 (10,7%) al grupo B, 25 (14,8 %) al grupo C y 18 (10,7%) al grupo D. Cuando clasificamos a los pacientes según el cuestionario CAT obtuvimos que 61 (36,1%) se asignaron al grupo A, 65 (38,5%) al grupo B, 12 (7,1%) al grupo C y 31 (18,3%) al grupo D (figura 4). Al analizar el grado de concordancia entre ambos grupos GOLD obtuvimos un valor de κ de 0,492, que corresponde a una concordancia moderada.

Figura 4. Clasificación de la cohorte según GOLD según CAT y GOLD según mMRC.



Al contrastar los resultados obtenidos mediante las dos herramientas (CAT y mMRC), obtuvimos que en la categoría A coincidían 61 pacientes (100% de los clasificados con CAT y 56,5% clasificados con mMRC), en categoría B coincidían 18 (27,7% de los clasificados con CAT y 100% de los clasificados con mMRC), en la categoría C coincidían 12 (100% de los clasificados con CAT y 48% de los clasificados con mMRC) y en la categoría D coincidían 18 (58 % de los clasificados con CAT y 100% de los clasificados con mMRC) (tabla 7).

Tabla 7. Clasificación de la cohorte según la estrategia GOLD para la escala de disnea del mMRC y para el cuestionario CAT.

GOLD CAT	GOLD mMRC				Total
	A	B	C	D	
A	61	0	0	0	61
B	47	18	0	0	65
C	0	0	12	0	12
D	0	0	13	18	31
Total	108	18	25	18	169

Al analizar el grado de concordancia entre ambos grupos GOLD obtuvimos un valor de *Kappa* de 0,492, que corresponde a una concordancia moderada. Al evaluar el grado de concordancia entre los pacientes de bajo riesgo (A-B) y alto riesgo (C-D) obtuvimos un valor de κ de 0,271 y 0,436 respectivamente, indicando que en los pacientes de bajo riesgo la concordancia es más débil que en los de alto riesgo (tabla 8).

Tabla 8. Concordancia entre ambos grupos Gold según MMRC y CAT.

	Valor <i>Kappa</i>	Std. Error	Approx. Sig.
Bajo Riesgo	0,271	0,058	0,000
Alto Riesgo	0,436	0,108	0,001
Muestra Total	0,492	0,047	0,000

4. Al tomar una puntuación en el cuestionario CAT de ≥ 10 (recomendado) y variando el punto de corte de la escala del mMRC, el grado de concordancia (*kappa*) se modifica según el punto de corte de la disnea del mMRC que escojamos (tabla 9).

Al variar el punto de corte de la escala de la mMRC (≥ 1 , ≥ 2 , ≥ 3 , ≥ 4) se obtienen nuevos grupos (A, B, C y D) y nuevos grados de concordancia.

Al analizar el punto de corte de 2 en la disnea según la escala mMRC propuesto por las guías, obtuvimos una distribución por grupos de ABCD de 108, 18, 25 y 18 respectivamente, siendo el índice κ de 0,492.

Cuando comparamos el punto de corte de disnea mMRC ≥ 1 con un valor de CAT ≥ 10 obtuvimos un índice κ de 0,623, siendo este grupo el de mayor grado de concordancia. Por otra parte, el valor de mMRC ≥ 4 fue el de menor grado de concordancia, con un índice de *kappa* de 0,242.

Tabla 9. Distribución de sujetos clasificados en los grupos A, B, C y D en función del punto de corte usado.

	A	B	C	D	<i>Índice Kappa</i>
Cuestionario CAT≥ 10	61	65	12	31	Referencia
Disnea mMRC≥ 1	34	92	6	37	0,623
Disnea mMRC≥ 2	108	18	25	18	0,492
Disnea mMRC≥ 3	120	6	34	9	0,321
Disnea mMRC≥ 4	24	2	40	3	0,242

5. La correlación entre la puntuación de disnea mMRC y la puntuación del cuestionario CAT fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$), siendo el coeficiente de correlación de Spearman de 0,661 (correlación moderada-alta) (figura 5). A pesar de ello, observamos que existía una amplia variación en la puntuación del CAT entre los pacientes que tienen una misma puntuación de la escala mMRC (figura 6).

Figura 5. Correlación entre el cuestionario CAT y la escala de disnea del mMRC.

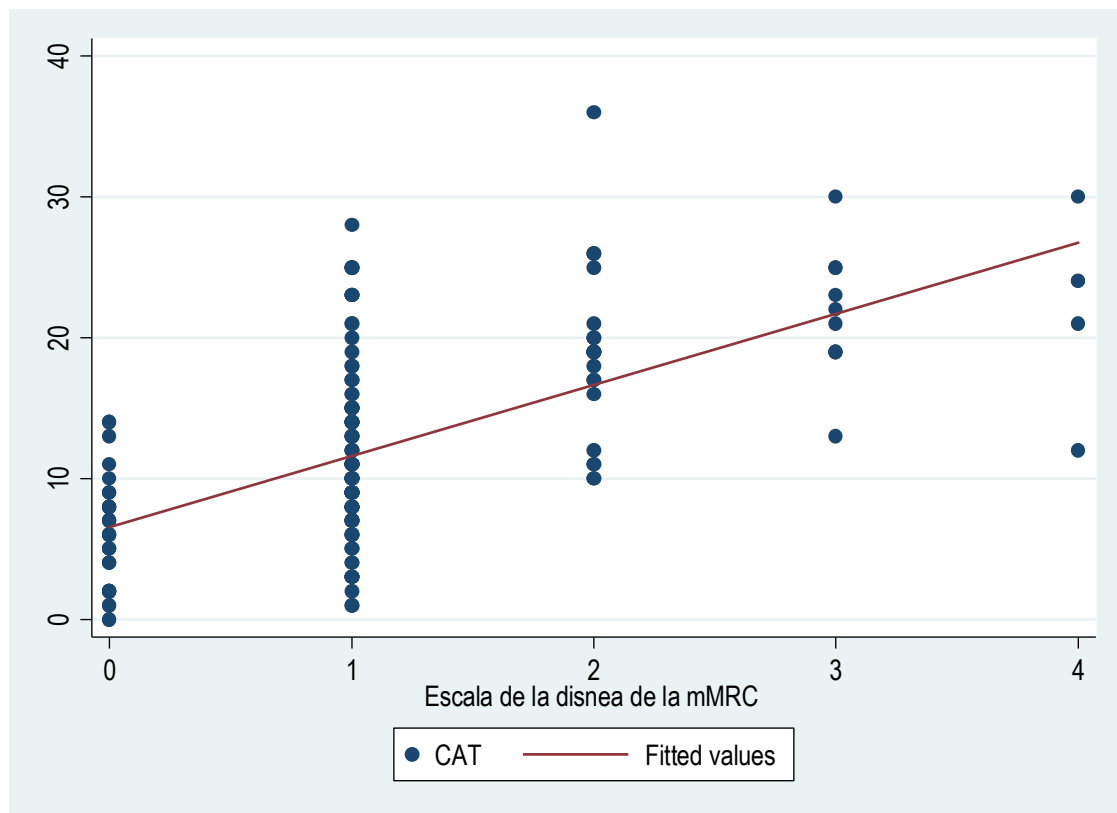
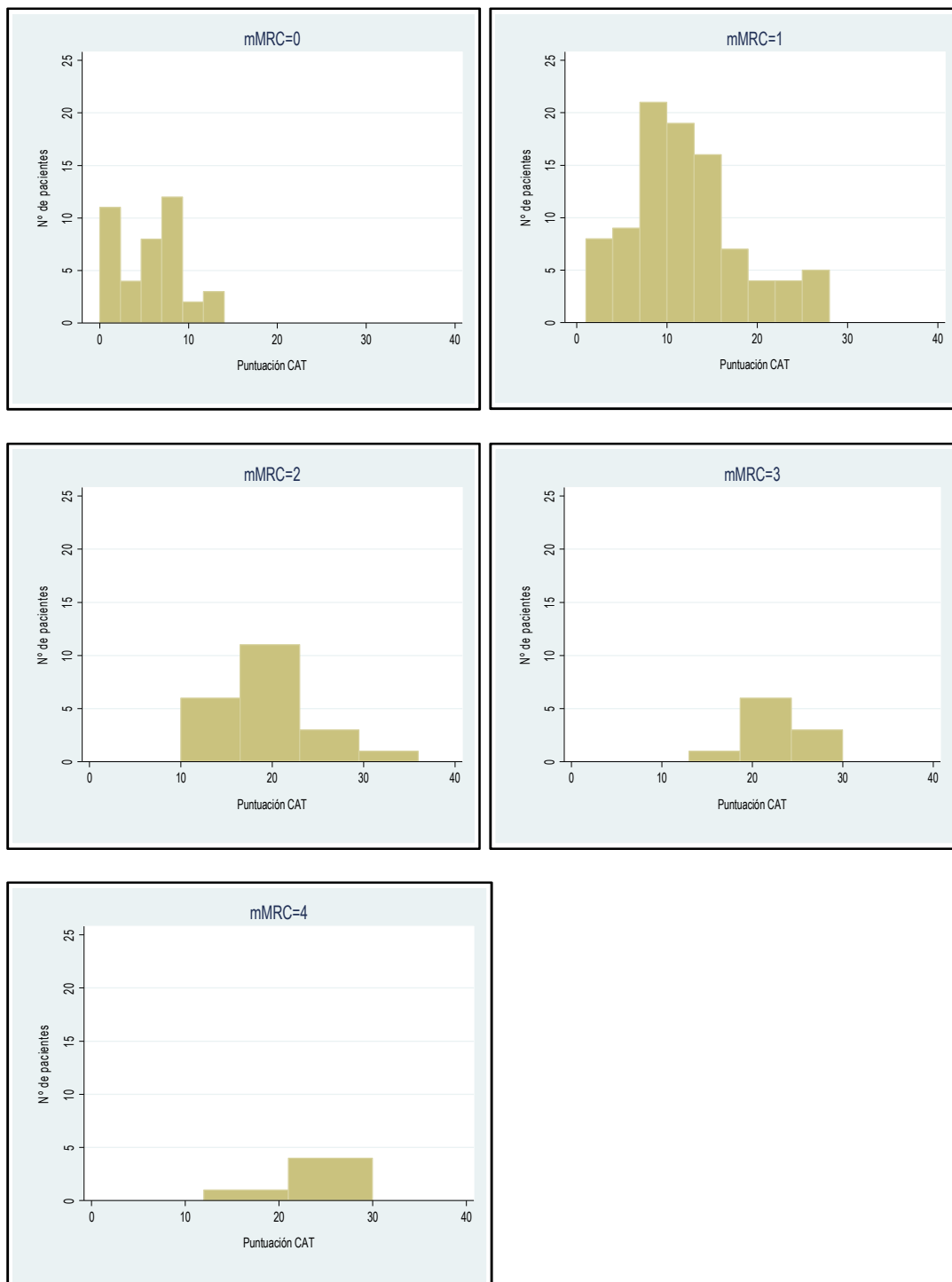


Figura 6. Puntuación del cuestionario CAT en función de la escala de disnea del mMRC.



6. Desglosamos la muestra buscando analizar las características de los pacientes respecto a la edad, el IMC y el FEV₁ y lo realizamos tanto para escala de la disnea mMRC y el cuestionario CAT. Buscamos si existen diferencias entre las medias de los grupos A, B, C y D para comprobar la homogeneidad de nuestra muestra.

Mediante ANOVA comparamos las medias y buscamos si existen diferencias entre los grupos A, B, C y D respecto a la edad, el IMC y el FEV₁. Cuando comparamos no hallamos diferencias significativas respecto a la edad y el IMC, pero si encontramos diferencias respecto al FEV₁ (tabla 10).

Las diferencias halladas en el FEV₁ son independientes del modo por el cual clasifiquemos la muestra, es decir que se mantienen tanto si utilizamos CAT o mMRC (p<0.05).

Tabla 10. Características clínicas y funcionales según el cuestionario CAT

		CAT(N)	Media	p(Sig)	mMRC(N)	Media	p(Sig)	
Edad	A	61	67,48	0,241	A	108	66,62	
	B	65	66,59		B	18	69,46	0,06
	C	12	66,068		C	25	66,46	
	D	31	70,751		D	18	73,56	
IMC	A	61	27,44	0,956	A	108	27,47	
	B	65	27,75		B	18	28,38	0,904
	C	12	27,41		C	25	27,14	
	D	31	27,05		D	18	27,16	
FEV₁	A	61	74,14	0,000	A	108	72,74	
	B	65	67,89		B	18	60	0,000
	C	12	60,08		C	25	59,9	
	D	31	54,12		D	18	50,83	

En el análisis de la varianza, las diferencias se encuentran únicamente en el FEV₁, esto implica que al menos dos de las medias comparadas son significativamente distintas entre sí, pero no se indica cuáles. Para identificarlas hay que comparar dos a dos las medias de todos los grupos introducidos, por lo que el siguiente paso a realizar es un análisis *post-hoc*.

Cuando realizamos el análisis del FEV₁ en la muestras clasificada con el cuestionario CAT fue significativamente diferente entre el grupo D y los grupos A y B (tabla 11).

Cuando realizamos el análisis del FEV₁ utilizando la escala de la disnea de la mMRC fue significativamente diferente entre la categoría A y las categorías C y D (tabla 12).

Tabla 11. Test “Post Hoc” siendo la variable dependiente el FEV₁ (método evaluador CAT).

GOLD según CAT		Diferencias de medias	Std. Error	Sig.
A	B	6,2444	3,7289	0,575
	C	14,0573	6,6058	0,209
	D	20,0133*	4,6139	0,000
B	A	-6,2444	3,7289	0,575
	C	7,8128	6,5723	1,000
	D	13,7688*	4,5658	0,018
C	A	-14,0573	6,6058	0,209
	B	-7,8128	6,5723	1,000
	D	5,9560	7,1119	1,000
D	A	-20,0133*	4,6139	0,000
	B	-13,7688*	4,5658	0,018
	C	-5,9560	7,1119	1,000

*La diferencia de medias es significativa en el nivel 0,05

Tabla 12. Test “Post Hoc” siendo la variable dependiente el FEV₁ (método evaluador mMRC).

GOLD según mMRC		Diferencias de medias	Std. Error	Sig.
A	B	12,7411	5,2520	0,098
	C	12,8403*	4,5786	0,034
	D	22,6578*	5,2520	0,000
B	A	-12,7411	5,2520	0,098
	C	0,0992	6,3769	1,000
	D	9,916666667	6,8764	0,907
C	A	-12,8403*	4,5786	0,034
	B	-0,0992	6,3769	1,000
	D	9,8175	6,3769	0,754
D	A	-22,6578*	5,2520	0,000
	B	-9,916666667	6,8764	0,907
	C	-9,8175	6,3769	0,754

*La diferencia de medias es significativa en el nivel 0,05

7. Según las guías GOLD se debe estratificar a los pacientes en alto y bajo riesgo en función del número de exacerbaciones e ingresos a consecuencia de su EPOC que haya sufrido en el año anterior (≥ 2 exacerbaciones en el año anterior o un ingreso hospitalario).

Dividimos la muestra en función del riesgo en bajo (A y B) y alto riesgo (C y D). En estos pacientes con alto y bajo riesgo, analizamos cómo se distribuyen los pacientes en función de la escala de síntomas mMRC (poco sintomáticos 0-1 y sintomáticos ≥ 2) y CAT (poco sintomáticos CAT < 10 y sintomáticos CAT ≥ 10).

Cuando analizamos a los pacientes según el riesgo y la escala de la disnea de la mMRC se obtiene que el 81% de nuestros pacientes con disnea 0-1 tienen un riesgo bajo; cuando analizamos a los pacientes que tienen un grado de disnea mayor de 2, el 50% de ellos tienen un bajo riesgo y el otro 50% un alto riesgo (figura 7).

Cuando analizamos a los pacientes según el riesgo y el CAT se obtiene que el 83,6% de nuestros pacientes con un CAT < 10 tienen un riesgo bajo; cuando analizamos a los pacientes que tienen un CAT ≥ 10 , el 67,7 % de los pacientes tienen un bajo riesgo y el otro 32,3% un alto riesgo (figura 8).

Figura 7. Clasificación de los pacientes según el riesgo (bajo-alto) y la escala mMRC (0-1 / ≥ 2).

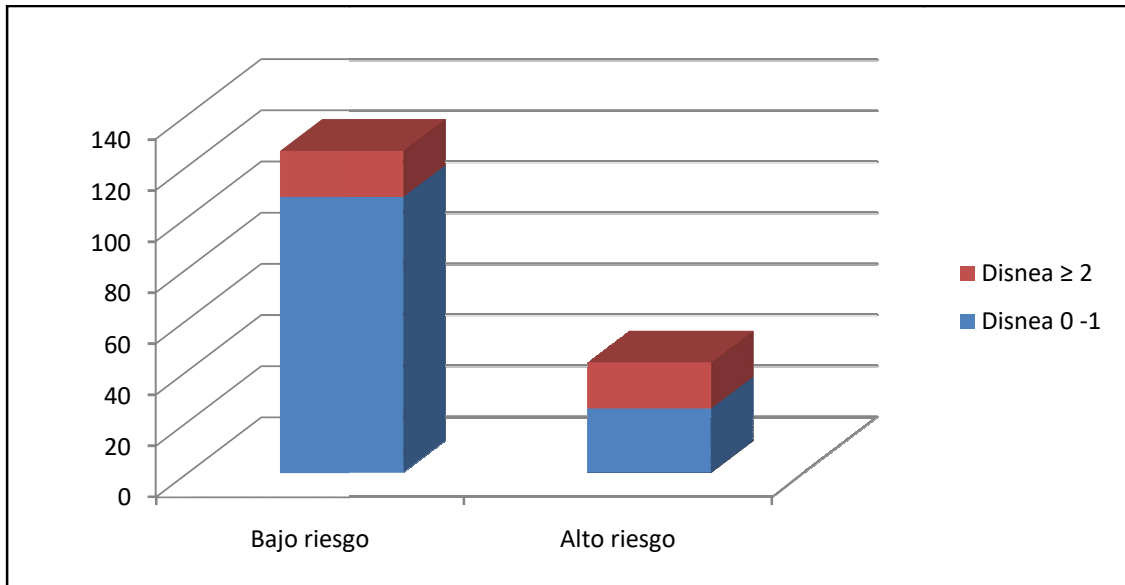
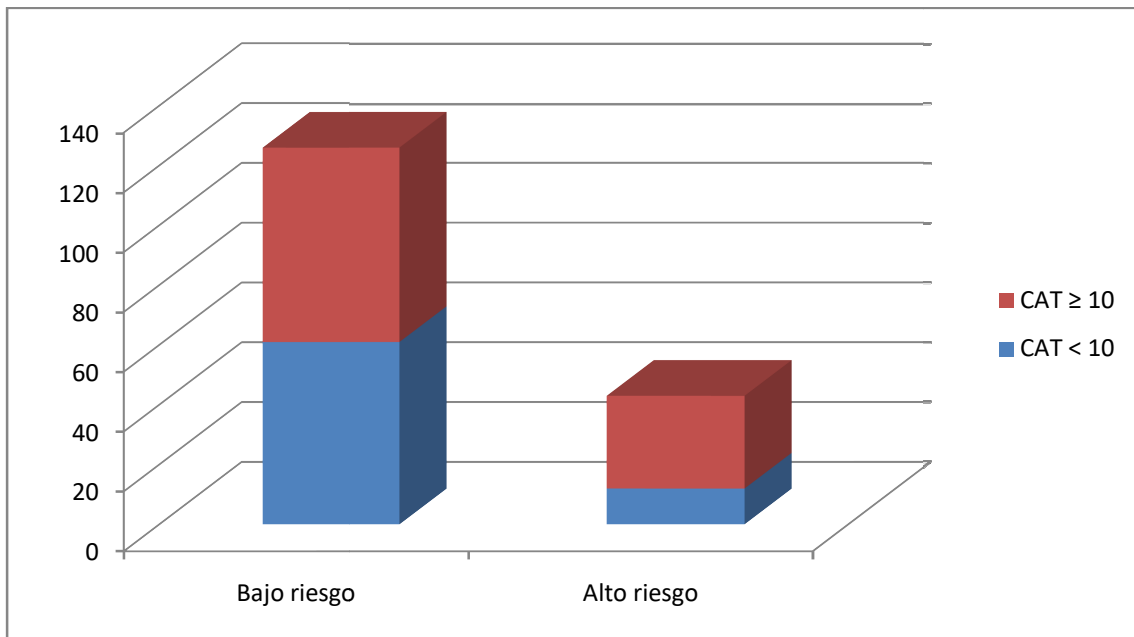


Figura 8. Clasificación de los pacientes según el riesgo (bajo-alto) y la puntuación obtenida en el cuestionario CAT (<10 / ≥ 10).



8. Dividimos la muestra en 4 grupos según la puntuación del CAT en <10 , ≥ 10 - <20 , ≥ 20 - <30 , ≥ 30 - 40 y analizamos cómo se comporta para cada grupo la puntuación de la escala de disnea mMRC (0, 1, 2, 3, 4) (tabla 13).

Cuando analizamos a los pacientes según CAT, observamos que un 43,2% de los pacientes tienen un CAT menor a 10 (73 pacientes), y el 20,7% una disnea grado 0 y un 22,5% tiene una disnea grado 1.

Un 39,6% tiene un CAT ≥ 10 y <19 (67 pacientes) de los cuales, el 3% tiene una disnea grado 0, un 25,4% tiene una disnea grado 1, el 8,3 % una disnea grado 2, el 2,4% una disnea grado 3 y el 0,6% una disnea grado 4.

Un 15,4% tiene un CAT ≥ 20 y <29 (26 pacientes) de los cuales, un 7,1% tiene una disnea grado 1, el 3,6 % una disnea grado 2, el 3% una disnea grado 3 y un 1,8% una disnea grado 4.

Un 1,8% de los pacientes tiene un CAT ≥ 30 (3 pacientes) de los cuales, el 0,6 % tiene una disnea grado 2, el 0,6% tiene una disnea grado 3 y un 0,6% una disnea grado 4.

Tabla 13. Distribución de los valores de la escala de la disnea mMRC según la puntuación del cuestionario CAT en <10 , ≥ 10 - <20 , ≥ 20 - <30 , ≥ 30 - 40 .

		Escala de la disnea mMRC					
		0	1	2	3	4	Total
CAT	<10	35	38	0	0	0	73
		20,7%	22,5%	0,0%	0,0%	0,0%	43,2%
	10-19	5	43	14	4	1	67
		3,0%	25,4%	8,3%	2,4%	0,6%	39,6%
	20-29	0	12	6	5	3	26
		0,0%	7,1%	3,6%	3,0%	1,8%	15,4%
	30-40	0	0	1	1	1	3
		0,0%	0,0%	,6%	0,6%	0,6%	1,8%
Total		40	93	21	10	5	169
		23,7%	55,0%	12,4%	5,9%	3,0%	100,0%

9. Realizamos las correlaciones entre las puntuaciones de mMRC y cada uno de los 8 ítems que contiene el CAT (tos, expectoración, opresión torácica, disnea, actividades de vida diaria, seguridad al salir de casa, sueño y energía).

Utilizando el coeficiente de Spearman obtenemos coeficientes positivos, lo cual indica una asociación directa (si una variable tiende a incrementarse, la otra también aumenta), además todos los ítems son estadísticamente significativos.

Aunque la interpretación de los coeficientes de correlación es algo subjetiva, podemos considerar asociaciones "moderadas" a partir de 0,4 y correlación alta a partir de 0,6 .El CAT 4, 5 y 6 (disnea, limitación de las actividades domésticas, seguridad al salir de casa) son las que han mostrado una asociación mayor con la escala mMRC (tabla 14).

Tabla 14. Correlaciones entre las puntuaciones de mMRC y cada ítem del cuestionario CAT.

		Disnea (mMRC)
CAT 1. Tos	Coef.Correla	0,361**
	Sig.	0,000
CAT 2. Mucosidad	Coef.Correla	0,408**
	Sig.	0,000
CAT 3. Opresión torácica	Coef.Correla	0,311**
	Sig.	0,000
CAT 4. Disnea pendiente o escaleras	Coef.Correla	0,655**
	Sig.	0,000
CAT 5. Limitación actividades domésticas	Coef.Correla	0,594**
	Sig.	0,000
CAT 6. Seguridad al salir de casa	Coef.Correla	0,542**
	Sig.	0,000
CAT 7. Problema dormir.	Coef.Correla	0,220**
	Sig.	0,004
CAT 8. Energía.	Coef.Correla	0,318**
	Sig.	0,000

10. En el siguiente apartado vamos a descomponer la muestra en concordantes y discordantes. Denominamos paciente concordante a aquel que cuando le clasificamos mediante CAT y mediante mMRC coinciden en su clasificación dentro de los grupos A, B, C y D de GOLD y paciente discordante al que su clasificación en A, B, C y D varía en función de la escala de síntomas que se utilice.

Un paciente concordante sería aquel que es A tanto cuando lo clasificamos por la escala de la disnea de la mMRC y el test CAT. Un paciente discordante sería un paciente englobado dentro del grupo C según la mMRC y D según el CAT en los pacientes de alto riesgo. De nuestra muestra de 169 pacientes obtenemos 60 discordantes y 109 pacientes concordantes (tabla 15).

Tabla 15. Tabla de contingencia GOLD según CAT y GOLD según mMRC

		GOLD según mMRC				Total
		A	B	C	D	
GOLD según CAT	A	61	0	0	0	61
	B	47	18	0	0	65
	C	0	0	12	0	12
	D	0	0	13	18	31
Total		108	18	25	18	169

Queremos evaluar cómo se comportan estos concordantes y discordantes respecto a las medias de distintos parámetros como la edad, el IMC, el FEV₁, el IPA e índice de Charlson. También queremos observar si las diferencias se podrían explicar por estos parámetros y no por el instrumento que utilizamos para evaluar los síntomas.

Antes de realizar estas comparaciones lo primero es estudiar si los parámetros siguen una distribución normal, para lo que utilizamos la prueba Kolmogorov-Smirnov. Al realizar esta prueba comprobamos que la edad, IMC y FEV₁ siguen una distribución

normal. El número de paquetes año y el índice de Charlson tienen una distribución no normal $p < 0,05$ (tabla 16).

Tabla 16. Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra.

	Edad (años)	IMC	Paquetes año	FEV₁ %	Charlson index
Media	67,642	27,491	50,06	67,071	4,00
Desviación típica	9,7719	5,7674	24,584	21,9673	1,496
Sig. asintót.	0,704	0,250	0,020	0,582	0,000

De nuestra muestra de 169 pacientes obtenemos 60 discordantes y 109 pacientes concordantes, analizamos su edad, IMC y FEV₁ (tabla 17).

Tabla 17. Datos descriptivos respecto a la edad, el IMC y el FEV₁ en pacientes concordantes y discordantes.

		N	Media	Desviación típ.
Edad (años)	Discordante	60	65,787	8,5933
	Concordante	109	68,663	10,2584
IMC	Discordante	60	27,385	6,7426
	Concordante	109	27,550	5,1861
FEV₁ %	Discordante	60	68,498	21,1283
	Concordante	109	66,286	22,4729

Mediante la T de Student comparamos sus medias y vemos que no existen diferencias en edad, el IMC y el FEV₁ entre los grupos discordantes y concordantes (tabla 18).

Tabla 18. Prueba de muestras independientes mediante la T de Student (para la igualdad de medias)

	t	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia
Edad (años)	-1,844	0,067	-2,8764	1,5597
IMC	-0,178	0,859	-0,1653	0,9298
FEV₁ %	0,625	0,533	2,2114	3,5377

Cuando analizamos las medias de paquetes/año y el índice de Charlson y lo comparamos mediante la Prueba de Mann-Whitney, encontramos que no existen diferencias significativas ($p < 0.05$) en el índice de Charlson, ni en el índice de paquetes/año (tabla 19).

Tabla 19. Comparación de medias mediante la Prueba de Mann-Whitney para el índice de paquetes/año y el índice de Charlson.

		Paquetes año	Charlson index
Discordante	Media	54,03	3,77
	Desv. típ.	24,737	1,307
Concordante	Media	47,83	4,13
	Desv. típ.	24,329	1,582

Estadísticos de contraste

	Paquetes/año	Charlson index
U de Mann-Whitney	2716,000	2883,000
Z	-1,649	-1,303
Sig. asintót. (bilateral)	0,099	0,193

Realizamos un segundo análisis de ambos grupos (discordantes y no discordantes), pero en esta ocasión hacemos por porcentajes. Los parámetros a analizar son: edad, sexo, tabaquismo (fumador- ex-fumador), puntuación del mMRC (0-1, 2-4), clasificación de la GOLD (I,II,III,IV), CAT (<10- \geq 10), prueba broncodilatadora positiva o negativa, alto y bajo riesgo según GesEPOC, comorbilidades (eventos cardiovasculares, HTA, DM, DLP), SAHS, exacerbaciones de EPOC en el año previo (<de 2 exacerbaciones, \geq 2 exacerbaciones el año previo) e ingresos por exacerbación de EPOC el año previo (ninguno, al menos un ingreso).

Analizamos mediante la prueba de Chi cuadrado, si existen discrepancias entre los porcentajes de las diferentes características de ambas muestras (discordante y concordante) (tabla 20).

Una vez realizados los análisis observamos que no existen diferencias en sexo, hábito tabáquico, clasificación de la GOLD (I, II, III, IV), CAT (<10- \geq 10), prueba broncodilatadora, alto y bajo riesgo según GESEPOC, comorbilidades (eventos cardiovasculares, HTA, DM, DLP), SAHS, exacerbaciones de EPOC en el año previo, ingresos por exacerbación de EPOC el año previo.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el CAT y en la mMRC. También se hallaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la edad. Por ello, se realizó un análisis por subgrupos en la edad y se objetivó que si existían diferencias estadísticamente significativas en el grupo mayor de 80 años. De esta forma, había una mayor proporción de sujetos mayores de 80 años en el grupo concordante.

Tabla 20. Distribución en los grupos concordantes y no concordantes respecto a los parámetros analizados y Prueba de la Chi cuadrado para contrastes de hipótesis.

		Discordante (N)	%	Concordante(N)	%	Total (N)	χ^2	Sig
Edad	<60	15	35,7%	27	64,3%	42	8,160	0,043
	60-70	23	39,7%	35	60,3%	58		
	70-80	20	42,6%	27	57,4%	47		
	≥80	2	9,1%	20	90,9%	22		
	Total	60	35,5%	109	64,5%	169		
Sexo	Hombre	41	35,3%	75	64,7%	116	0,004	0,949
	Mujer	19	35,8%	34	64,2%	53		
	Total	60	35,5%	109	64,5%	169		
Fumador	Fumador	24	35,3%	44	64,7%	68	0,002	0,963
	Exfumador	36	35,6%	65	64,4%	101		
	Total	60	35,5%	109	64,5%	169		
mMRC	<2	60	45,1%	73	54,9%	133	25,180	0,000
	≥2	0	0,0%	36	100,0%	36		
	Total	60	35,5%	109	64,5%	169		

GOLD	Leve	21	38,2%	34	61,8%	55	0,368	0,947
	Moderado	27	34,2%	52	65,8%	79		
	Grave	9	36,0%	16	64,0%	25		
	Muy grave	3	30,0%	7	70,0%	10		
	Total	60	35,5%	109	64,5%	169		
CAT	<10	0	0,0%	73	100,0%	73	0,947	0,000
	≥10	60	62,5%	36	37,5%	96		
	Total	60	35,5%	109	64,5%	169		
PBD	Negativa	20	33,3%	40	66,7%	60	0,098	0,754
	Positiva	11	36,7%	19	63,3%	30		
	Total	31	34,4%	59	65,6%	90		
Bajo riesgo GESEPOC	No	22	31,0%	49	69,0%	71	1,091	0,296
	Sí	38	38,8%	60	61,2%	98		
	Total	60	35,5%	109	64,5%	169		
Eventos cardiovasculares	No	49	37,1%	83	62,9%	132	0,690	0,406
	Sí	11	29,7%	26	70,3%	37		
	Total	60	35,5%	109	64,5%	169		

HTA	No	33	35,9%	59	64,1%	92	0,012	0,913
	Sí	27	35,1%	50	64,9%	77		
	Total	60	35,5%	109	64,5%	169		
DM	No	53	37,3%	89	62,7%	142	1,287	0,257
	Sí	7	25,9%	20	74,1%	27		
	Total	60	35,5%	109	64,5%	169		
DLP	No	42	35,3%	77	64,7%	119	0,008	0,930
	Sí	18	36,0%	32	64,0%	50		
	Total	60	35,5%	109	64,5%	169		
SAHS	No	51	35,9%	91	64,1%	142	0,066	0,797
	Sí	9	33,3%	18	66,7%	27		
	Total	60	35,5%	109	64,5%	169		
EX EPOC	<2	51	36,2%	90	63,8%	141	0,165	0,684
	>=2	9	32,1%	19	67,9%	28		
	Total	60	35,5%	109	64,5%	169		
Ingresos	0-1	60	36,8%	103	63,2%	163	3,424	0,064
	>1	0	0,0%	6	100,0%	6		
	Total	60	35,5%	109	64,5%	169		

11. Realizamos un análisis de las comorbilidades con la intención de investigar si estas podrían ser las causantes de una mayor puntuación en alguno de los grupos, explicando las diferencias encontradas.

Comparamos la puntuación media de nuestra cohorte en el cuestionario CAT y la puntuación media de la escala mMRC, en función de si padecen o no una determinada comorbilidad. Las comorbilidades investigadas son: diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipemia, eventos cardiovasculares (enfermedad coronaria, el accidente cerebrovascular o el infarto de miocardio) y síndrome de apnea e hipopnea del sueño.

Para realizar esta comparación utilizamos la prueba "t" de Student para determinar si hay una diferencia significativa entre las medias de dos grupos (tabla 21).

Tras la comparación de medias, sólo encontramos diferencias estadísticamente significativas en los pacientes con diabetes mellitus cuando se clasifican los pacientes mediante la escala de la mMRC. Así, los pacientes con diabetes mellitus presentaban una media de la disnea medida por mMRC más alta. En el resto de comorbilidades no se encontraron diferencias significativas en las medias de las puntuaciones del cuestionario CAT y de la mMRC.

Tabla 21. Comparación de las puntuaciones medias respecto al CAT y la escala mMRC en función de si padecen o no una determinada comorbilidad.

	Con comorbilidad (\bar{X})	Sin comorbilidad (\bar{X})	p
Cualquier comorbilidad			
CAT	12,15±7,52	11,90±6,917	0,83
mMRC	1,13±0,938	1 ±0,904	0,34
Eventos cardiovasculares			
CAT	11,62±7,11	12,20± 7,04	0,67
mMRC	1,08±0,83	1,10±0,96	0,85
HTA			
CAT	11,99±7,64	12,15±7,10	0,88
mMRC	1,04±0,92	1,14±0,93	0,44
DM			
CAT	12,70±6,7	11,96±7,45	0,63
mMRC	1,44±1,09	1,03±0,88	0,04
DLP			
CAT	12,46±8,06	11,92±7,02	0,66
mMRC	1,12±0,92	1,08±0,94	0,75
SAHS			
CAT	11,81±6,99	12,13±7,41	0,84
mMRC	1,07±0,99	1,10±0,92	0,73

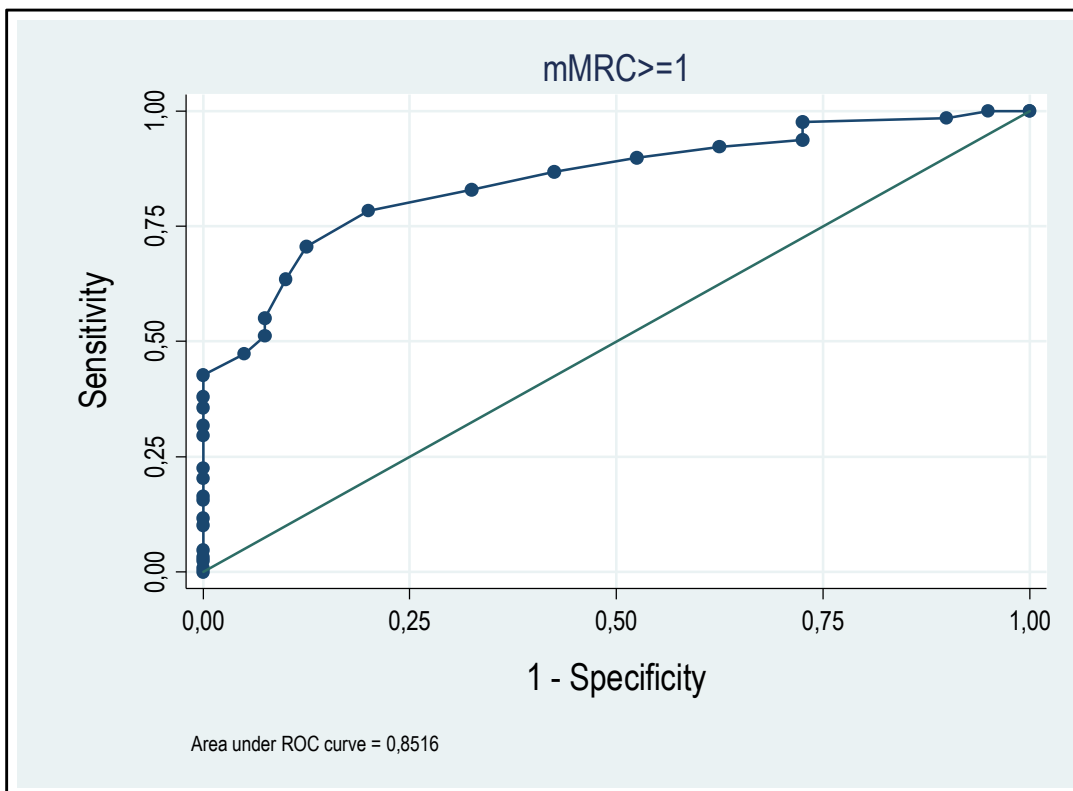
HTA: Hipertensión arterial, DM: diabetes Mellitus, DLP: dislipemia, SAHS: síndrome de apnea-hipopnea.

12. Se generó una curva de características operativas del receptor (ROC) para identificar la puntuación del cuestionario CAT que mejor se correlacionaba con la puntuación mMRC.

Realizamos la curva ROC para identificar la puntuación CAT que se correlacione mejor con la puntuación mMRC. El óptimo de Youden es aquel punto que maximiza la suma de sensibilidad y especificidad.

Primero lo realizamos con una puntuación del mMRC de 1 y obtenemos que el punto que más maximiza es $CAT \geq 9$, con una sensibilidad y una especificidad de 0,78 y 0,8 respectivamente (AUC =0,851; 95% CI: 0,788 - 0,901), (figura 9).

Figura 9. Curva ROC para identificar la puntuación CAT que se correlacione mejor con la puntuación $mMRC \geq 1$

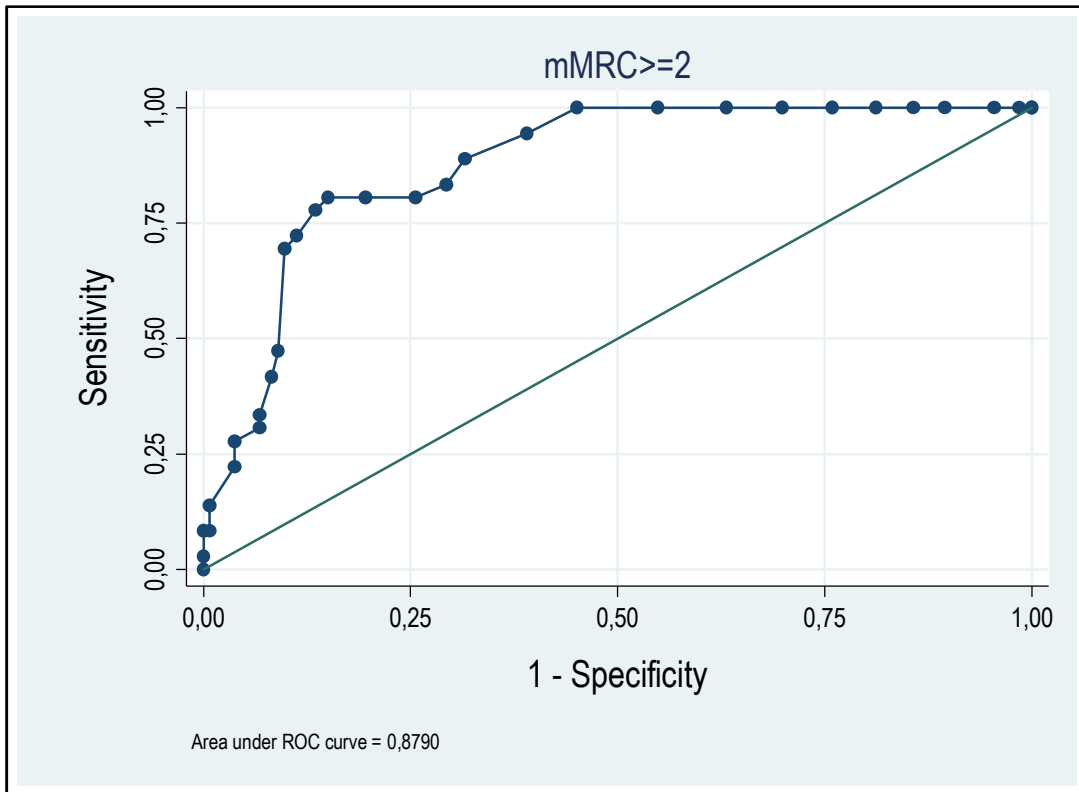


CUT-OFF	Se(%)	Sp(%)	Eff.(%)	Youden J(%)	Likelihood Ratios		Predictive Values for SAMPLE Prevalence	
					LR+	1/LR-	PV+(%)	PV-(%)
>= 0	100,0	0,0	76,3	0,0	1,00	.	76,33	.
>= 1	100,0	5,0	77,5	5,0	1,05	.	77,25	100,00
>= 2	98,4	10,0	77,5	8,4	1,09	6,45	77,91	66,67
>= 3	97,7	27,5	81,1	25,2	1,35	11,82	81,29	78,57
>= 4	93,8	27,5	78,1	21,3	1,29	4,43	80,67	57,89
>= 5	92,2	37,5	79,3	29,7	1,48	4,84	82,64	60,00
>= 6	89,9	47,5	79,9	37,4	1,71	4,71	84,67	59,37
>= 7	86,8	57,5	79,9	44,3	2,04	4,36	86,82	57,50
>= 8	82,9	67,5	79,3	50,4	2,55	3,96	89,17	55,10
>= 9	78,3	80,0	78,7	58,3	3,91	3,69	92,66	53,33
>= 10	70,5	87,5	74,6	58,0	5,64	2,97	94,79	47,95
>= 11	63,6	90,0	69,8	53,6	6,36	2,47	95,35	43,37
>= 12	55,0	92,5	63,9	47,5	7,34	2,06	95,95	38,95
>= 13	51,2	92,5	60,9	43,7	6,82	1,89	95,65	37,00
>= 14	47,3	95,0	58,6	42,3	9,46	1,80	96,83	35,85
>= 15	42,6	100,0	56,2	42,6	.	1,74	100,00	35,09
>= 16	38,0	100,0	52,7	38,0	.	1,61	100,00	33,33
>= 17	35,7	100,0	50,9	35,7	.	1,55	100,00	32,52
>= 18	31,8	100,0	47,9	31,8	.	1,47	100,00	31,25
>= 19	29,5	100,0	46,2	29,5	.	1,42	100,00	30,53
>= 20	22,5	100,0	40,8	22,5	.	1,29	100,00	28,57
>= 21	20,2	100,0	39,1	20,2	.	1,25	100,00	27,97
>= 22	16,3	100,0	36,1	16,3	.	1,19	100,00	27,03
>= 23	15,5	100,0	35,5	15,5	.	1,18	100,00	26,85
>= 24	11,6	100,0	32,5	11,6	.	1,13	100,00	25,97
>= 25	10,1	100,0	31,4	10,1	.	1,11	100,00	25,64
>= 26	4,7	100,0	27,2	4,7	.	1,05	100,00	24,54
>= 28	3,1	100,0	26,0	3,1	.	1,03	100,00	24,24
>= 30	2,3	100,0	25,4	2,3	.	1,02	100,00	24,10
>= 36	0,8	100,0	24,3	0,8	.	1,01	100,00	23,81
> 36	0,0	100,0	23,7	0,0	.	1,00	.	23,67

SAMPLE prevalence = 76.331%

Cuando realizamos la curva ROC para identificar la puntuación CAT que mejor se correlaciona con una puntuación de la mMRC de 2, el máximo valor para el óptimo de Youden es $CAT \geq 16$, con una sensibilidad y una especificidad de 0,80 y 0,85 respectivamente (AUC = 0,878; 95% CI: 0,820 - 0,924) (figura 10).

Figura 10 Curva ROC para identificar la puntuación CAT que se correlacione mejor con la puntuación mMRC ≥ 2



CUT-OFF	Se(%)	Sp(%)	Eff.(%)	Youden J(%)	Likelihood Ratios		Predictive Values for SAMPLE Prevalence	
					LR+	1/LR-	PV+(%)	PV-(%)
>= 0	100,0	0,0	21,3	0,0	1,00	.	21,30	.
>= 1	100,0	1,5	22,5	1,5	1,02	.	21,56	100,00
>= 2	100,0	4,5	24,9	4,5	1,05	.	22,09	100,00
>= 3	100,0	10,5	29,6	10,5	1,12	.	23,23	100,00
>= 4	100,0	14,3	32,5	14,3	1,17	.	24,00	100,00
>= 5	100,0	18,8	36,1	18,8	1,23	.	25,00	100,00
>= 6	100,0	24,1	40,2	24,1	1,32	.	26,28	100,00
>= 7	100,0	30,1	45,0	30,1	1,43	.	27,91	100,00
>= 8	100,0	36,8	50,3	36,8	1,58	.	30,00	100,00
>= 9	100,0	45,1	56,8	45,1	1,82	.	33,03	100,00
>= 10	100,0	54,9	64,5	54,9	2,22	.	37,50	100,00
>= 11	94,4	60,9	68,0	55,3	2,42	10,96	39,53	97,59
>= 12	88,9	68,4	72,8	57,3	2,81	6,16	43,24	95,79
>= 13	83,3	70,7	73,4	54,0	2,84	4,24	43,48	94,00
>= 14	80,6	74,4	75,7	55,0	3,15	3,83	46,03	93,40
>= 15	80,6	80,5	80,5	61,0	4,12	4,14	52,73	93,86
>= 16	80,6	85,0	84,0	65,5	5,36	4,37	59,18	94,17
>= 17	77,8	86,5	84,6	64,2	5,75	3,89	60,87	93,50
>= 18	72,2	88,7	85,2	60,9	6,40	3,19	63,41	92,19
>= 19	69,4	90,2	85,8	59,7	7,10	2,95	65,79	91,60
>= 20	47,2	91,0	81,7	38,2	5,23	1,72	58,62	86,43
>= 21	41,7	91,7	81,1	33,4	5,04	1,57	57,69	85,31
>= 22	33,3	93,2	80,5	26,6	4,93	1,40	57,14	83,78
>= 23	30,6	93,2	79,9	23,8	4,52	1,34	55,00	83,22
>= 24	27,8	96,2	81,7	24,0	7,39	1,33	66,67	83,12
>= 25	22,2	96,2	80,5	18,5	5,91	1,24	61,54	82,05
>= 26	13,9	99,2	81,1	13,1	18,47	1,15	83,33	80,98
>= 28	8,3	99,2	79,9	7,6	11,08	1,08	75,00	80,00
>= 30	8,3	100,0	80,5	8,3	.	1,09	100,00	80,12
>= 36	2,8	100,0	79,3	2,8	.	1,03	100,00	79,17
> 36	0,0	100,0	78,7	0,0	.	1,00	.	78,70

SAMPLE prevalence = 21.302%

13. Realizamos un primer análisis de concordancia en nuestra muestra clasificándolos por los nuevos puntos de corte obtenidos en el apartado anterior. No lo realizamos por grupos GOLD A-D, sino únicamente por la escala de síntomas sin tener en cuenta el riesgo (exacerbaciones o ingresos).

Aplicamos un análisis de concordancia mediante una medida de *kappa* de Cohen para cuantificar la asociación entre las frecuencias de los pacientes categorizados utilizando los siguientes puntos de corte de síntomas:

- a. Puntuación CAT de ≥ 9 (punto de corte obtenido anteriormente con el índice de Youden para mayor sensibilidad y especificidad para un mMRC de 1) versus puntuación mMRC de ≥ 1 (tabla 22).
- b. Puntuación CAT de ≥ 10 frente a mMRC (puntos de corte que actualmente nos indica GOLD para pasar de escasa sintomatología a sintomático) (tabla 23).
- c. Puntuación CAT de ≥ 16 (punto de corte obtenido anteriormente con el índice de Youden para mayor sensibilidad y especificidad para un mMRC de 2) frente a puntuación mMRC de ≥ 2 (tabla 24).
- d. Puntuación CAT de ≥ 15 frente a puntuación mMRC de ≥ 2 (tabla 25).

El valor del índice de mayor valor se encuentra entre el punto de corte para CAT de 16 y mMRC de 2, con un índice κ de 0,579, seguido un índice κ de 0,512 para el punto de corte de 15 y mMRC ≥ 2 .

Cabe destacar que el índice de *Kappa* con menor valor para concordancia se encuentra entre CAT ≥ 10 y mMRC de ≥ 2 .

Tabla 22. Tabla de concordancia entre una puntuación CAT ≥ 9 y una puntuación en mMRC ≥ 1 .

	mMRC		<i>Kappa</i>
	<1	≥ 1	
CAT <9	32	28	0,497
≥ 9	8	101	
Total	40	129	

Tabla 23. Tabla de concordancia entre una puntuación CAT ≥ 10 y una puntuación en mMRC ≥ 2 .

	mMRC		<i>Kappa</i>
	<2	≥ 2	
CAT <10	73	0	0,341
≥ 10	60	36	
Total	133	36	

Tabla 24. Tabla de concordancia entre una puntuación CAT ≥ 16 y una puntuación en mMRC ≥ 2 .

	mMRC		<i>Kappa</i>
	<2	≥ 2	
CAT <16	113	7	0,579
≥ 16	20	29	
Total	133	36	

Tabla 25. Tabla de concordancia entre una puntuación CAT ≥ 15 y una puntuación en mMRC ≥ 2 .

	mMRC		<i>Kappa</i>
	<2	≥ 2	
CAT <15	107	7	0,512
≥ 15	26	29	
Total	133	36	

14. A continuación se realiza una reclasificación de los pacientes con los nuevos puntos de corte obtenidos teniendo en cuenta en esta ocasión el riesgo y realizando una reclasificación en grupos A, B, C y D. Realizaremos esta reclasificación para los puntos de corte CAT ≥ 16 - mMRC ≥ 2 y CAT ≥ 9 - mMRC ≥ 1 y estudiamos cómo se comporta la concordancia en ambos grupos (figura 11).

Figura 11. Clasificación de los pacientes con EPOC en función de los puntos de cortes de corte obtenidos.



$*(p < 0.001)$

Al realizar una reclasificación de los pacientes con los nuevos puntos de corte obtenidos, el mayor valor del índice κ se obtuvo entre el punto de corte para CAT de 16

y para mMRC de 2 (índice κ de 0,71), seguido de un índice κ de 0,676 para el punto de corte del cuestionario CAT de 9 y de mMRC de 1.

15. A continuación, estudiamos cómo se comportan los fármacos broncodilatadores para la EPOC en nuestra cohorte. Analizamos la puntuación media en el CAT y en la escala de mMRC para cada uno de los grupos de broncodilatadores (tabla 26 y figura 12). Además observamos cómo se distribuyen en cada uno de los grupos según la escala que se tome para medir síntomas (figura 13), es decir cómo se distribuyen en los grupos ABCD y si existe variación en su distribución en función de si se realiza mediante el cuestionario del CAT o la escala mMRC

Tabla 26. Puntuación media del CAT y de la escala mMRC para cada grupo de los tratamientos broncodilatadores.

	CAT	mMRC	N
SABA	6,86 ±3,73	0,40±0,55	14
LABA	8±6,042	0,81±0,75	5
LAMA	9,29±6,14	0,87±0,62	21
LAMA+LABA	11,70±6,52	0,79±0,54	46
LABA+CI	10,03±7,25	1,91±1,15	34
LAMA+LABA+CI	17,24±6,83	2,21±1,98	45

Figura 12. Gráfico de la puntuación media del CAT y de la escala mMRC para cada grupo de los tratamientos broncodilatadores.

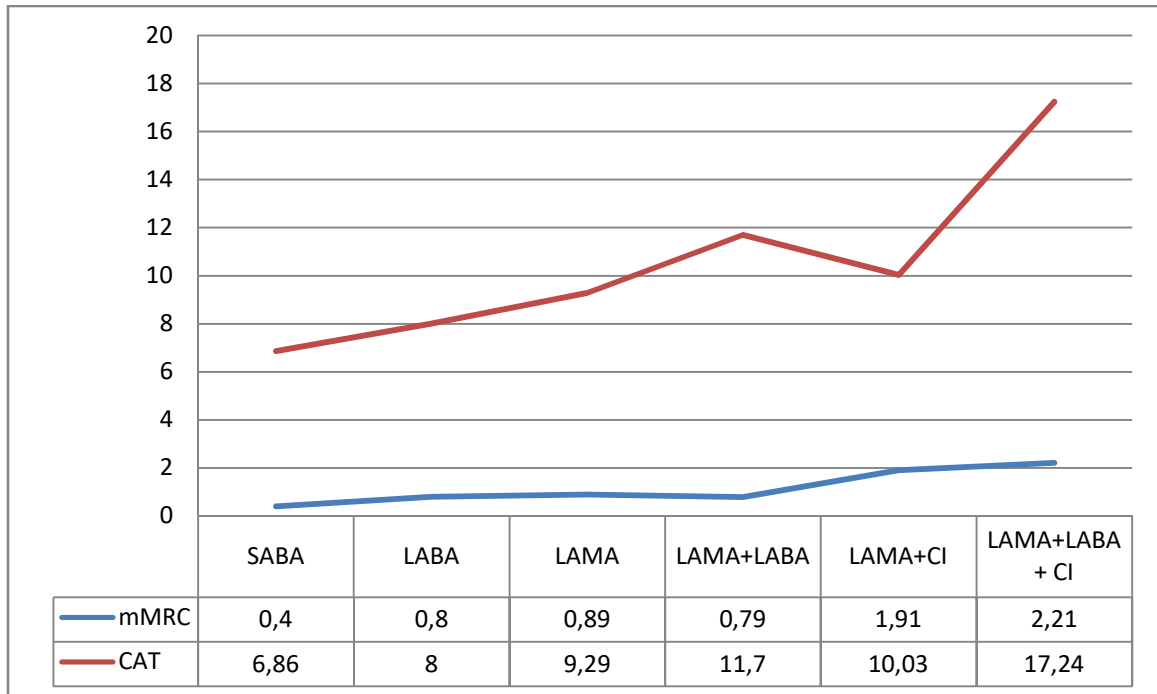
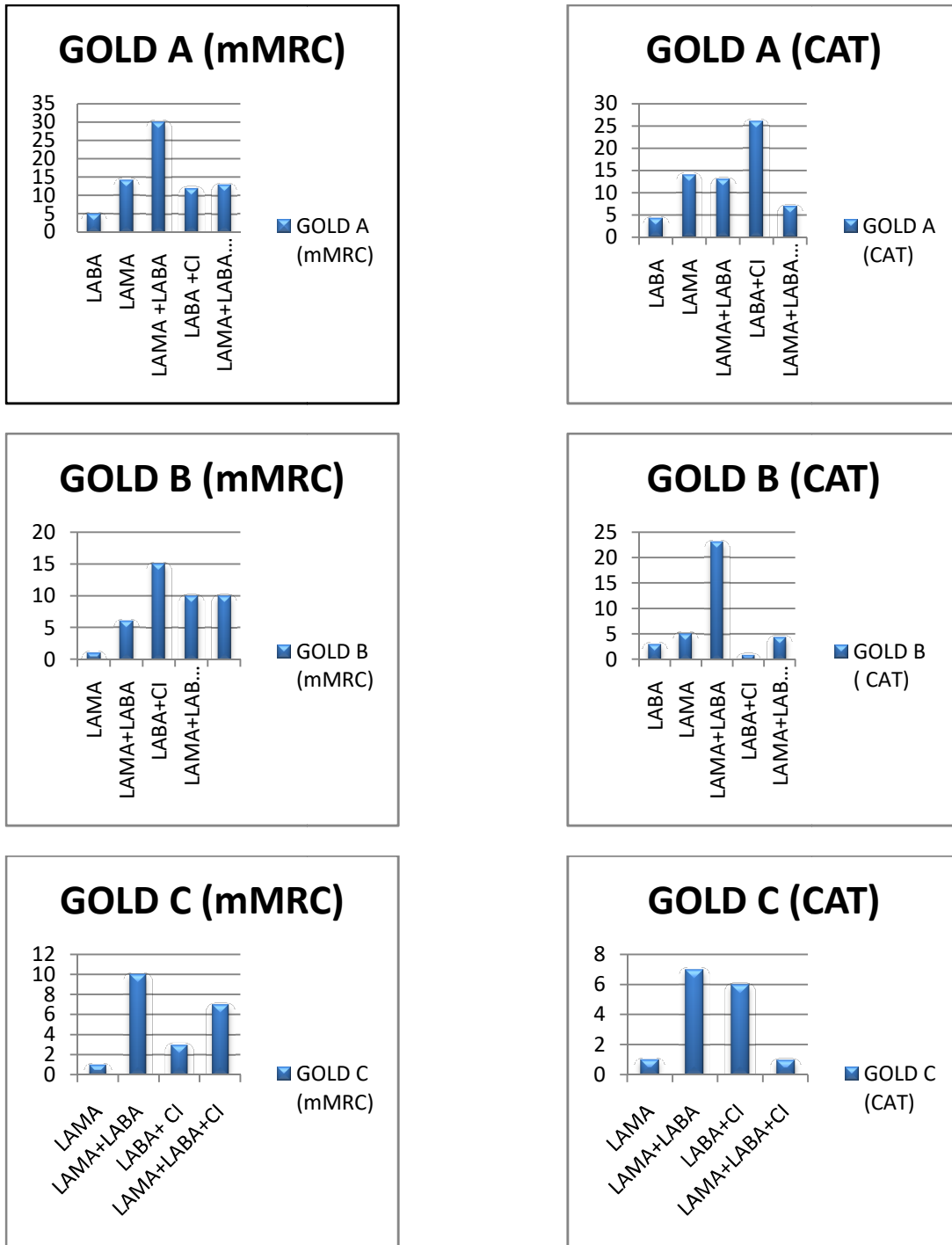
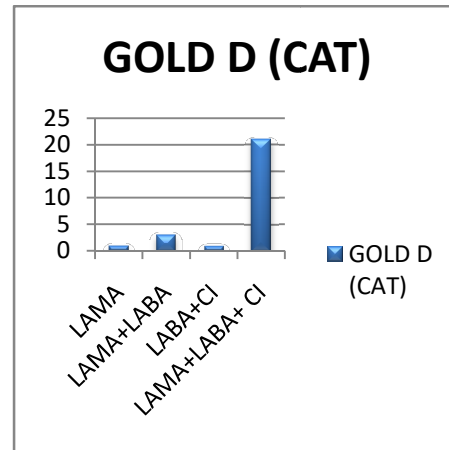
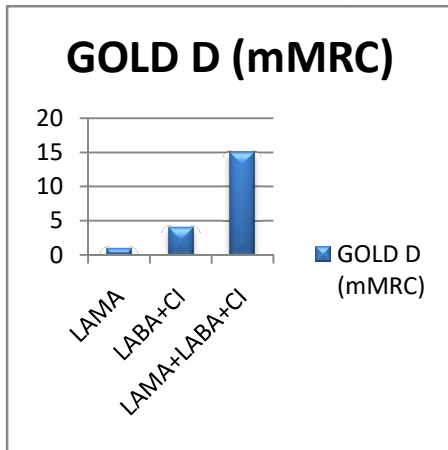


Figura 13. Distribución de los fármacos en los grupos ABCD en dependencia de la escala que se tome para medir síntomas.





Analizamos como se distribuye cada uno de los grupos de fármacos broncodilatadores usados en la EPOC. Estos grupos son: beta-2 agonistas de acción larga en monoterapia, anticolinérgicos de acción larga en monoterapia, doble broncodilatación, corticoides inhalados y beta-2 agonistas de larga duración y triple terapia.

Analizamos cada uno de los grupos de tratamiento en función de si se realiza mediante el cuestionaría CAT o la escala mMRC. Realizamos comparaciones con la finalidad de buscar si existen variaciones en su distribución y buscamos la concordancia mediante *kappa* entre ambos métodos.

a) Beta-2 agonistas de acción larga en monoterapia (LABA):

Cuando analizamos los pacientes que toman beta-2 agonistas de acción larga en monoterapia obtenemos que 5 pacientes utilizan este tratamiento de forma diaria.

Cuando se utiliza la escala de la disnea de mMRC los 5 pacientes se clasifican en el grupo A, pero cuando se clasifican según CAT obtenemos que 2 pacientes se clasifican en el grupo A y 3 en el grupo B (figura 14).

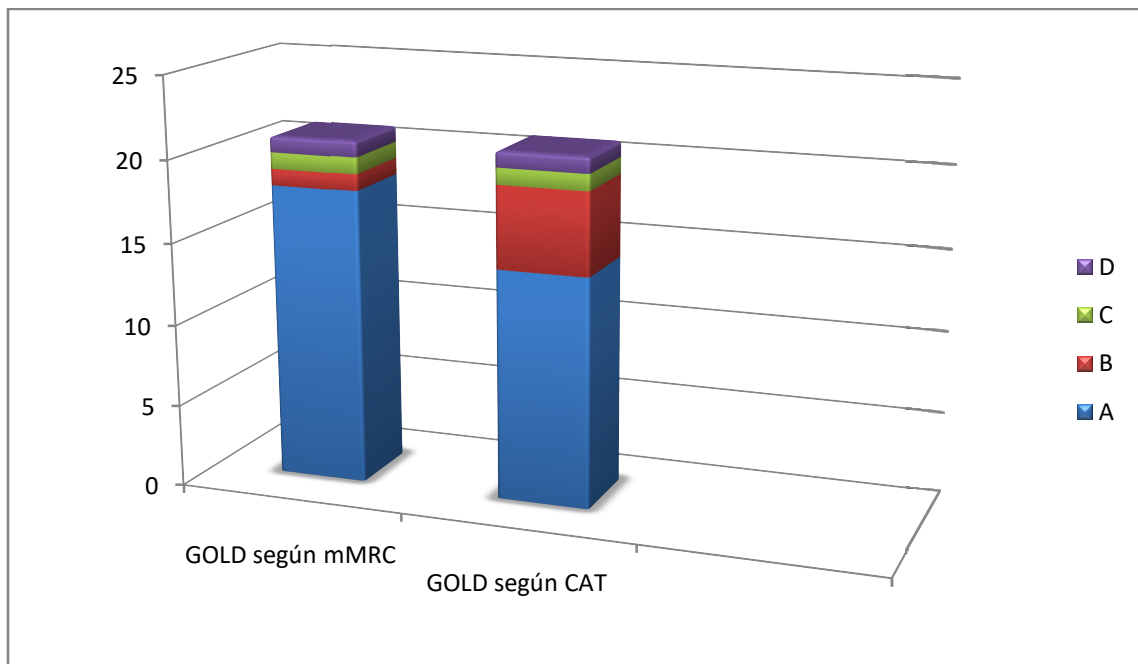
Figura 14. Distribución del tratamiento con LABA en función de si se realiza mediante el cuestionario CAT o la escala mMRC.



B) Anticolinérgicos de acción larga en monoterapia.

Cuando analizamos los pacientes que toman anticolinérgicos de acción larga en monoterapia obtenemos que 21 pacientes utilizan este tratamiento de forma diaria. Cuando se utiliza la escala de la disnea de mMRC, 14 pacientes se clasifican en el grupo A, 1 en el grupo B, 1 en el grupo C y 1 en el grupo D. Cuando se clasifican según CAT, obtenemos que 14 pacientes se clasifican en el grupo A, 5 en el grupo B, 1 en el grupo C y 1 en el grupo D. Cuando realizamos la concordancia que existe entre ambos grupos obtenemos un *Kappa* de 0,54, con una $p < 0.001$ (figura 15).

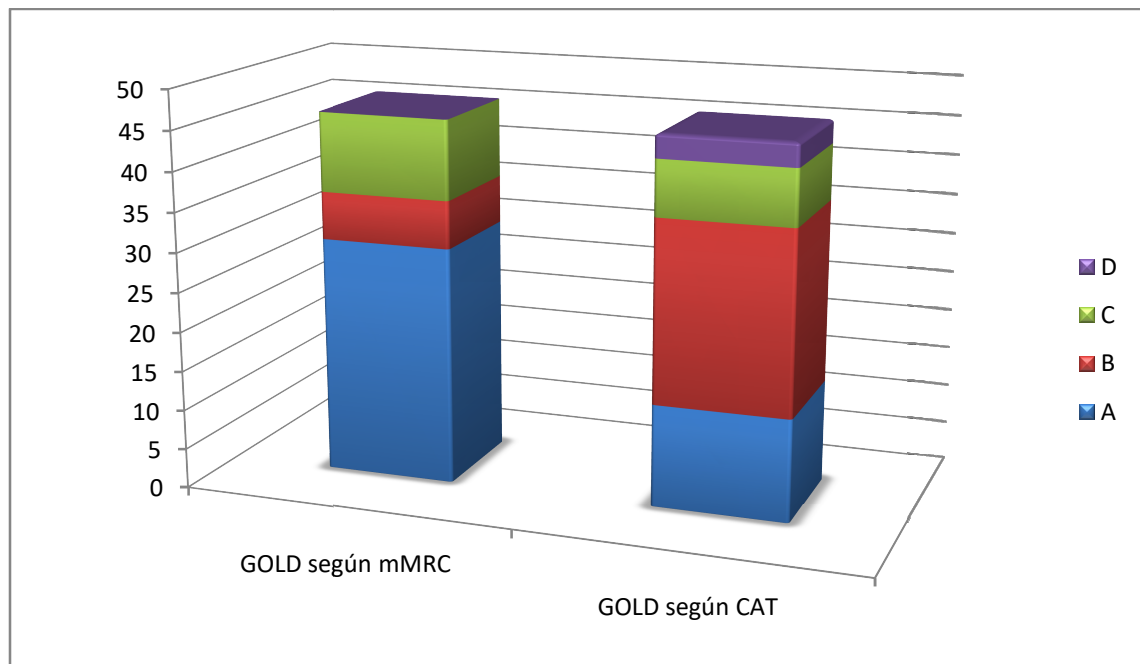
Figura 15. Distribución del tratamiento con LAMA en función de si se realiza mediante el cuestionario CAT o la escala mMRC.



C) Doble broncodilatación:

Cuando analizamos los pacientes que toman doble broncodilatación obtenemos que 46 pacientes están usando este tratamiento de forma diaria. Cuando se utiliza la escala de la disnea de mMRC, 30 pacientes se clasifican en el grupo A, 6 en grupo B y 10 en el grupo C. Cuando se clasifican según CAT, obtenemos que 13 pacientes se clasifican en el grupo A, 23 en el grupo B, 7 en el grupo C y 3 el grupo D. Cuando realizamos la concordancia que existe entre ambos grupos obtenemos un *Kappa* de 0,39, con una $p < 0.001$ (figura 16).

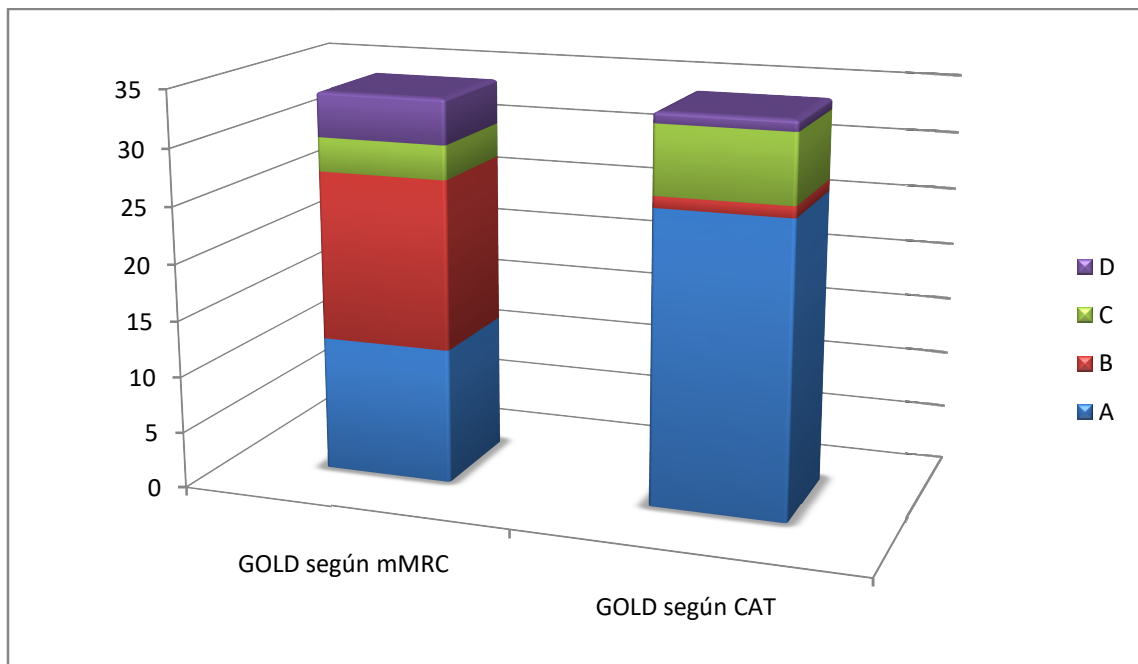
Figura 16. Distribución del tratamiento con LAMA+LABA en función de si se realiza mediante el cuestionario CAT o la escala mMRC.



D) Corticoides inhalados y beta-2 agonistas de larga duración (CI+LABA):

Cuando analizamos los pacientes con corticoides inhalados y beta-2 agonistas de larga duración obtenemos, que 34 pacientes están usando este tratamiento de forma diaria. Cuando se utiliza la escala de la disnea mMRC, 12 pacientes se clasifican en el grupo A, 15 en el grupo B, 3 en el grupo C y 4 en el grupo D. Cuando se clasifican según CAT, obtenemos que 26 pacientes se clasifican en el grupo A, 1 en el grupo B, 6 en el grupo C y 1 el grupo D. Cuando realizamos la concordancia que existe entre ambos grupos obtenemos un *Kappa* de 0,24, con una $p < 0.001$ (figura 17).

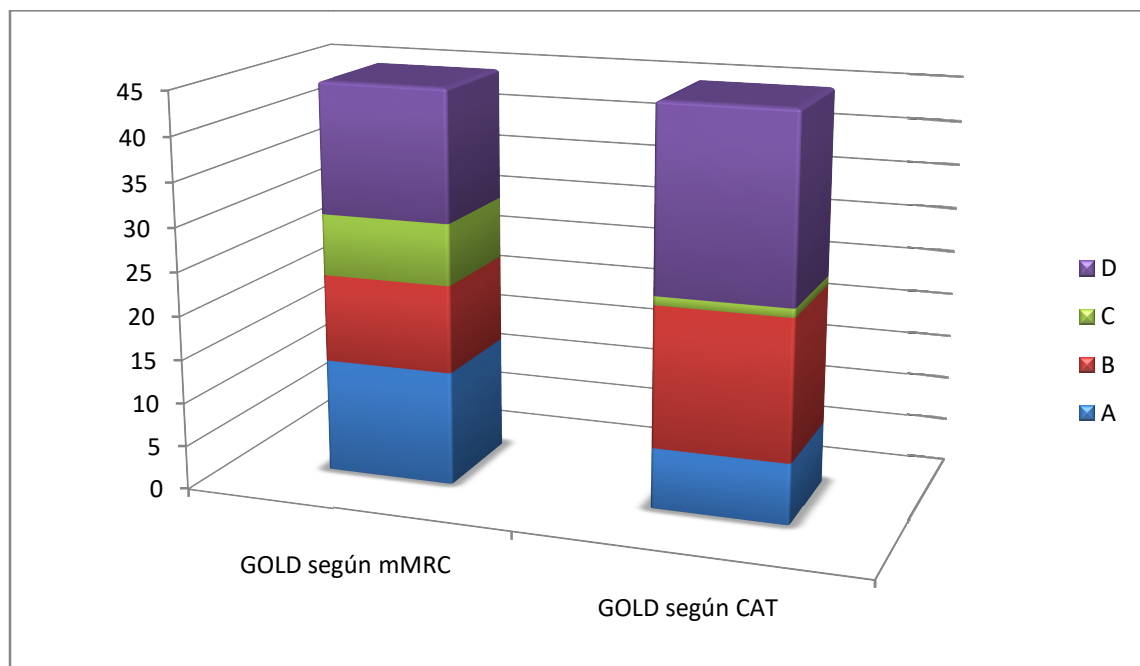
Figura 17: Distribución del tratamiento con LABA+ CI en función de si se realiza mediante el cuestionario CAT o la escala mMRC.



E) Triple terapia (LAMA+LABA+CI):

Cuando analizamos los pacientes que toman anticolinérgicos de acción larga más beta-2 agonistas de acción larga y corticoides inhalados, obtenemos que 45 pacientes están usando este tratamiento de forma diaria. Cuando se utiliza la escala de disnea de mMRC, 13 pacientes se clasifican en el grupo A, 10 en grupo B, 7 en el grupo C y 5 en el grupo D. Cuando se clasifican según CAT, obtenemos que 7 pacientes se clasifican en el grupo A, 16 en el grupo B, 1 en el grupo C y 21 en el grupo D. Cuando realizamos la concordancia que existe entre ambos grupos obtenemos un *Kappa* de 0,62, con una $p < 0.001$ (figura 18).

Figura 18: Distribución del tratamiento con LAMA+LABA+CI en función de si se realiza mediante el cuestionario CAT o la escala mMRC.



En la siguiente tabla mostramos la concordancia existente en cada uno de los grupos de tratamiento (LAMA, LAMA+LABA, CI+LABA, CI+LAMA+LABA) en función de la escala de síntomas con la cual se les clasifique.

Tabla 27. Concordancia existente en cada uno de los grupos de tratamiento en función de la escala de síntomas con la cual se les clasifique.

	<i>Kappa</i>	P
LAMA	0,54	<0,001
LABA+LABA	0,39	<0,001
CI+LABA	0,24	<0,001
LABA+CI+LAMA	0,62	<0,001

Como observamos, la concordancia entre los pacientes más graves y que usan triple terapia es buena. En aquellos pacientes con monoterapia con anticolinérgicos de acción larga es moderada. Cuando analizamos la doble terapia broncodilatadora y el uso de corticoides inhalados y beta-2 agonistas de acción larga es débil.

16. Anteriormente al 2011, para cuantificar la gravedad de la EPOC se utilizaba únicamente la función pulmonar. A partir de esa fecha se introdujo la sintomatología, el riesgo de exacerbaciones o ingresos y las comorbilidades, sin excluir la función pulmonar. En el año 2017 se decidió retirar la función pulmonar de la clasificación ABCD.

A continuación, reclasificamos a nuestra cohorte según la anterior clasificación GOLD 2011 en la cual se utilizaba la función pulmonar para determinar si un paciente era de alto o bajo riesgo en función de si tenía un $FEV_1 \leq 50$ o >50 respectivamente (tabla 28). En esta nueva clasificación, cuando los clasificamos según CAT obtenemos que 58 sujetos están en el grupo A, 50 en el B, 15 en el C y 46 en el D.

Cuando los clasificamos según la escala de la disnea de la mMRC, obtenemos que 96 sujetos están en el grupo A, 12 en el B, 36 en el C y 25 en el D.

Realizamos la concordancia mediante *Kappa* y obtenemos un índice de *Kappa* de 0,511. Cuando analizamos el índice *Kappa* con la actual clasificación GOLD 2017-2020 obtenemos un índice de 0,492. La concordancia de la clasificación GOLD 2011 es ligeramente mayor que la de la clasificación GOLD 2017-2020

Tabla 28. Clasificación y concordancia de la cohorte según los criterios GOLD 2011 en función del uso de CAT y de la escala de la disnea de la mMRC.

		Value	Sig.
Measure of Agreement	<i>Kappa</i>	0,511	0,000

		GOLD según mMRC (2011)				Total
		A	B	C	D	
GOLD según CAT(2011)	A	58	0	0	0	58
	B	38	12	0	0	50
	C	0	0	15	0	15
	D	0	0	21	25	46
Total		96	12	36	25	169

17. Uno de nuestros objetivos secundarios era valorar en qué grado la sintomatología del paciente se relaciona con la actividad física y en qué grado se relaciona con la función pulmonar; si los pacientes más sintomáticos son aquellos que menor actividad realizan o son los que peor función pulmonar presentan.

Para medir el grado de actividad física utilizamos el cuestionario D-PPAC. El grupo PROactive desarrolló 2 nuevas herramientas que tienen como finalidad recoger datos de la actividad física en pacientes con EPOC en entornos de ensayos clínicos. Una de esas herramientas es el D-PPAC, que se supone que debe permitir la recopilación diaria de datos (período de recuperación de 1 día). La otra herramienta desarrollada es el C-PPAC, con recopilación de datos de actividad física en 7 días previos, durante visitas clínicas. A continuación analizamos la correlación del cuestionario D-PPAC en pacientes con EPOC con el índice Charlson, la disnea, el cuestionario CAT y la función pulmonar (tabla 29).

Mediante rho de Spearman medimos la correlación que existe entre la puntuación del D-PPAC (puntuación total, puntuación del apartado dificultad y puntuación del apartado cantidad) y los distintos parámetros a medir (FEV_1 , CAT, escala de la disnea, IMC, edad, índice Charlson, grados de la GOLD). Realizamos un sub-análisis de los apartados “cantidad” y “dificultad”. El apartado “cantidad” sería la suma de las 2 primeras preguntas. El apartado “dificultad” sería la suma de las 4 preguntas restantes.

Tabla 29. Correlación del cuestionario de D-PPAC en pacientes con EPOC con el estado de salud, la disnea, el cuestionario CAT y función pulmonar.

			Proactive	Proactive cantidad	Proactive dificultad
Rho de Spearman	FEV₁	Coefficiente de correlación	0,358	0,221	0,435
	CAT	Coefficiente de correlación	-0,668	-0,434	-0,677
	Escala de disnea(mMRC)	Coefficiente de correlación	-0,603	-0,439	-0,613
	IMC	Coefficiente de correlación	-0,103	-0,074	-0,110
	Charlson Index	Coefficiente de correlación	-0,304	-0,295	-0,256
	Edad (años)	Coefficiente de correlación	-0,283	-0,259	-0,247
	Estadio (GOLD)	Coefficiente de correlación	-0,303	-0,193	-0,342

Cuando analizamos la correlación del cuestionario con el FEV₁ obtenemos un coeficiente de correlación de 0,358 (correlación débil).

Cuando analizamos la correlación con el CAT y la escala de la disnea de la mMRC obtenemos un coeficiente de correlación de -0,688 y de -0,603 respectivamente (negativo moderado-fuerte). Posteriormente, realizamos un sub-análisis de los apartados “cantidad” y “dificultad” y observamos que la correlación negativa se mantiene y sigue siendo moderada alta-para “dificultad”.

En el análisis de regresión logística multivariante, las variables predictoras de forma independiente del resultado del Proactive fueron el CAT (OR= -0,390; IC95% - 0,332 a -0,161) y el mMRC (OR=-0,475; CI95% - 3,167 a -41,764).

18. Por último, se analizó la correlación existente entre el parámetro de función pulmonar FEV₁ con la puntuación de los dos instrumentos utilizados para medir síntomas.

Al medir la correlación existente entre el FEV₁ y la puntuación CAT mediante el coeficiente de correlación de Pearson, y obtuvimos una correlación débil ($R = -0,2490$) (figura 19).

A continuación realizamos la misma operación, pero en esta ocasión se comparó la puntuación mMRC. Obtuvimos una correlación moderada-débil ($R = -0,4118$) (figura 20).

Estos resultados nos indican la escasa relación existente entre la función pulmonar medida por el FEV₁ con la disnea y los test de calidad de vida.

Figura 19. Concordancia entre la puntuación del cuestionario CAT y el FEV₁.

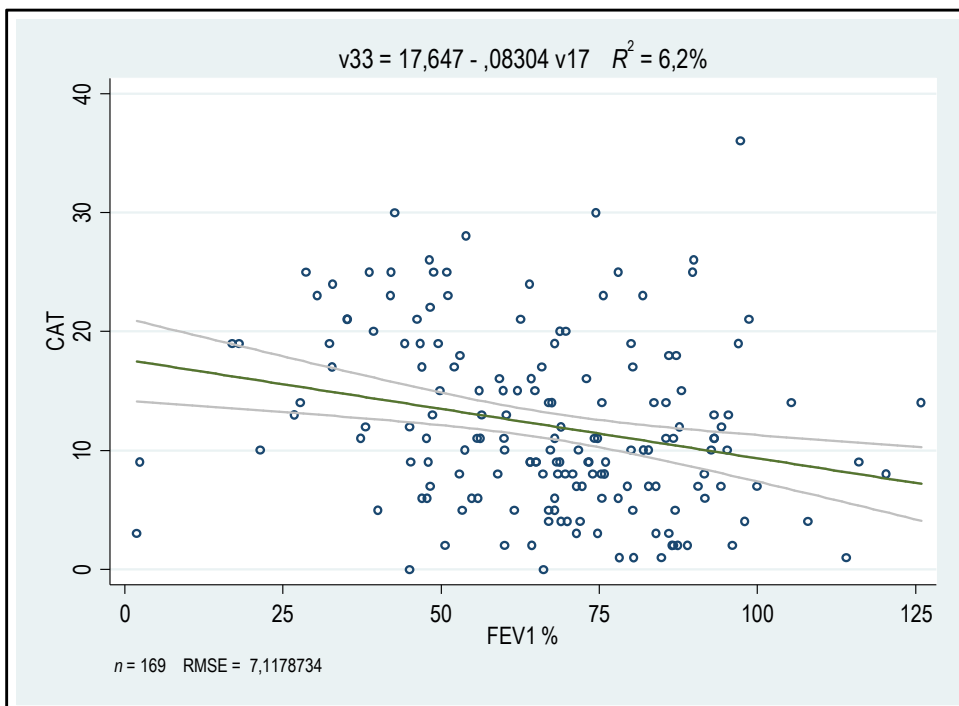
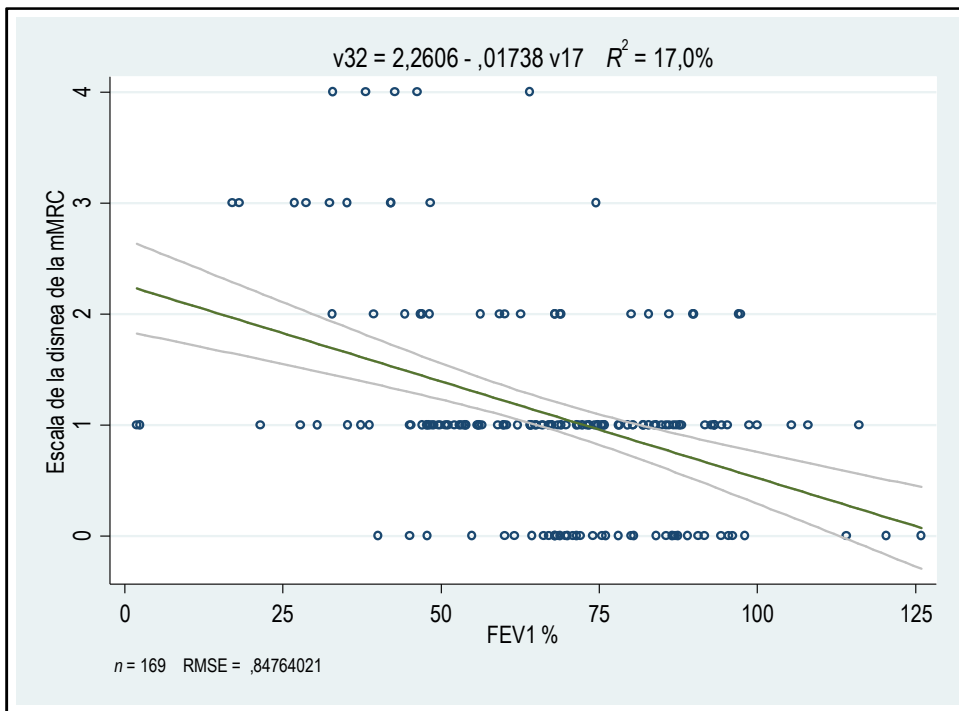


Figura 20. Concordancia entre la puntuación de la escala de la disnea mMRC y el FEV₁.



Capítulo 7. DISCUSIÓN

La EPOC es una enfermedad infradiagnosticada, a pesar de que se trata de una de las principales causas de mortalidad. Este infradiagnóstico se basa en parte, a su definición imprecisa y variable en los últimos años. En la actualidad, continúa siendo una gran desconocida para la sociedad.

El tratamiento farmacológico crónico, la rehabilitación respiratoria, la vacunación de la gripe y del neumococo y el correcto uso de los antibióticos han mejorado la calidad de vida de los pacientes con esta enfermedad. La prevención y la correcta difusión de la información acerca de la EPOC son esenciales. Un mayor conocimiento y estudio de esta enfermedad es el mejor camino para ayudar a combatirla...

Uno de los principales aspectos a destacar de los últimos años es el estudio de los síntomas. La sintomatología se ha consolidado como un factor clave para entender la evolución de la EPOC.

Las recomendaciones de la guía GOLD han proporcionado una serie de consejos para un diagnóstico preciso y un tratamiento apropiado de la EPOC. El tratamiento adecuado depende del diagnóstico temprano y de la correcta evaluación de la gravedad de la EPOC.

La separación del grado de obstrucción del flujo aéreo en la espirometría de la sintomatología y del número de exacerbaciones, supuso un gran paso hacia un tratamiento más personalizado y dirigido en los pacientes con EPOC. A pesar ello, también han surgido críticas a este modelo, que se ha mantenido en las actualizaciones

de 2019 y 2020.

Una de ellas se basa en la elección del instrumento utilizado para medir los síntomas, ya sea la escala de la disnea de la mMRC o el cuestionario CAT. En este sentido, la asignación de un paciente concreto a un grupo u otro podría cambiar dependiendo de la escala de síntomas que se utilice.

Las directrices de la GOLD recomendaban usar una puntuación CAT de 10 o una puntuación mMRC de 2 como el punto de corte sintomático. Existen pocos estudios que hayan evaluado la equivalencia entre estos dos puntos y cuál sería el mejor punto de corte que definiera el paso de asintomático o escasamente sintomático a sintomático.

Las características de estos dos sistemas de puntuación no son idénticas. La puntuación del CAT se calcula mediante un cuestionario de 8 puntos y cubre muchos aspectos de la calidad de vida. Por otro lado, el mMRC se determina a partir de una sola pregunta sobre el grado de disnea. No aborda otros síntomas importantes de la EPOC, como la tos, la producción de esputo, la opresión torácica y la depresión. El CAT es más efectivo en la evaluación multidimensional de los síntomas en los pacientes con EPOC.

La principal hipótesis de nuestro estudio era analizar si los pacientes con EPOC en un grupo (A, B, C o D), podrían cambiar dependiendo de la escala de síntomas que se utilizase.

La discusión principal de los resultados de esta tesis, se ha estructurado alrededor del análisis de las fortalezas y de debilidades de los test utilizados en la medición de los síntomas en los pacientes EPOC empleados en los reportes GOLD y la necesidad replantear su equivalencia.

El 68,9% de nuestros pacientes eran varones con una edad media de 68 años. La mayoría de ellos (60%) eran ex-fumadores en el momento de ser incluidos en el estudio, con un consumo tabáquico con un índice acumulado medio de 50 paquetes-año. Un 32% de los pacientes tenía un grado leve de EPOC según la espirometría, siendo el 47% de ellos de grado moderado por dichos criterios, un 14,8 % grave y 5,9% muy grave. El 65% de los pacientes no presentaron ninguna exacerbación de EPOC en el año previo. Los sujetos presentaron una puntuación media en el cuestionario CAT de 12,08 y un grado de disnea según escala mMRC de 1,094.

Respecto a las comorbilidades, un 21,9% de los pacientes habían presentado un evento cardiovascular. El 45,6% tenía hipertensión arterial, un 16% diabetes y un 29,6% dislipemia. La saturación media de oxígeno era de 94,86%. Un 34,4% presentaron un índice de Charlson mayor de 4.

La principal conclusión de nuestro estudio es que un punto de corte de 10 en el cuestionario CAT no equivale a una puntuación en la escala de disnea del mMRC de 2, por lo que la clasificación de los pacientes con EPOC según las recomendaciones de la GOLD se modifica en función de la escala de síntomas utilizada. Este fenómeno de cambio o migración de los pacientes de un grupo a otro según la escala de síntomas utilizada ya fue descrito por Rieger-Reyes et al⁶⁷, quienes identificaron que el uso de uno u otro método de evaluación llevó a la reclasificación de más del 25% de los pacientes.

La discrepancia entre la puntuación del mMRC y la del CAT está bien descrita en estudios anteriores. Denominamos paciente concordante a aquel que cuando le clasificamos mediante CAT y mediante mMRC coinciden en su clasificación dentro de los grupos A, B, C y D de las recomendaciones GOLD y paciente discordante al que su clasificación en A, B, C y D varía en función de la escala de síntomas que se utilice.

En nuestro estudio, el 35,51% de los pacientes eran discordantes, es decir, cuando fueron clasificados por el CAT y el mMRC no eran concordantes en su asignación dentro de los grupos A, B, C y D. Esta diferencia es importante, ya que de ella depende el tratamiento inicial recomendado. Al observar estas discrepancias, se buscaron otras posibles causas que explicaran este proceso de migración. No obstante, no se observaron diferencias entre estos pacientes discordantes y concordantes al analizar su edad, el IMC, el FEV₁, el índice de paquetes-año e índice de Charlson.

En nuestra cohorte, la concordancia obtenida entre el cuestionario CAT y la escala de disnea del mMRC fue moderada ($\kappa = 0,492$) y similar a la descrita en otros estudios⁶⁸. Además, para cada una de las puntuaciones de la disnea, la puntuación de la CAT presentó una amplia gama de valores. El grado de dispersión de la puntuación CAT fue mayor en los pacientes con disnea 0 y 1, indicándonos que los pacientes menos sintomáticos según la escala de la mMRC tenían una amplia variabilidad en la puntuación del CAT. Cuando analizamos la concordancia existente en las categorías de bajo riesgo (A-B) ésta era débil ($\kappa = 0,271$) y moderada ($\kappa = 0,436$) entre las categorías de alto riesgo (C-D). Estos resultados evidencian

una mayor concordancia del CAT y de la mMRC en grupos de alto riesgo respecto a grupos de bajo riesgo.

La mayor concordancia del cuestionario CAT y la escala de disnea mMRC en los grupos de alto riesgo ya se ha registrado en otros estudios, en los que el grupo con más síntomas y alto riesgo logró mejores correlaciones que el grupo que combinó menos síntomas y bajo riesgo⁶⁹. Además, se ha descrito una puntuación en el cuestionario CAT ≥ 10 en hasta el 50% de los individuos fumadores sin obstrucción de las vías respiratorias inferiores⁷⁰.

La escala de disnea del mMRC es una escala simple y fácil. Se correlaciona mejor con la calidad de vida de los pacientes con EPOC que los parámetros funcionales⁷¹. También evalúa la eficacia del tratamiento y se correlaciona estrechamente con la prueba de la caminata de 6 minutos y con la supervivencia a 5 años en pacientes con EPOC^{51, 72}. Sin embargo, en su simplicidad, está su mayor limitación. La escala del mMRC es unidimensional y sólo se centra en la dificultad respiratoria cuando se mide la magnitud de los síntomas. La EPOC afecta a los pacientes más allá de la disnea, es un síndrome complejo y heterogéneo con características pulmonares y extrapulmonares.

En este sentido, el cuestionario CAT tiene la ventaja de proporcionar una evaluación multidimensional del impacto de la EPOC en el paciente⁵³. Además, los puntos de corte del CAT y su impacto en la salud están bien validados. Así, las puntuaciones en el cuestionario CAT < 10 reflejan un impacto bajo en cuanto al efecto de la enfermedad en la salud del paciente; los valores de CAT ≥ 10 y < 20 reflejan un impacto moderado; las puntuaciones de CAT ≥ 20 y < 30 indican un impacto alto; y un valor de CAT ≥ 30 sugiere un impacto muy alto de la EPOC en la salud del paciente⁵⁶.

Al tomar una puntuación en el cuestionario CAT de ≥ 10 (recomendado) y variando el punto de corte de la escala del mMRC, el grado de concordancia se modificará según el punto de corte de la disnea del mMRC que escojamos. Para la puntuación ≥ 2 en la escala de la disnea, que es el recomendado según las últimas recomendaciones GOLD, obtenemos un índice de *Kappa* de 0,492. Cuando comparamos el punto de corte mMRC ≥ 1 con el de referencia, obtenemos un índice de *Kappa* de 0,623, siendo este punto de corte el de mayor grado de concordancia y siendo mMRC ≥ 4 el de menor grado de concordancia, con un índice de *Kappa* de 0,242.

Si comparamos la puntuación de ≥ 2 en la escala de disnea, que es el punto de corte recomendado según las últimas recomendaciones de GOLD, y la puntuación del mMRC ≥ 1 , vemos cómo la concordancia aumenta de moderada a sustancial en relación con el punto de corte recomendado. Otros autores apoyan estos resultados, sugiriendo que una escala de disnea de mMRC de 1 sería más consistente con un valor de CAT de 10 que una puntuación de 2^{42,73}. Kim et al describen como al cambiar el punto de corte de la mMRC de 2 a 1, la concordancia aumenta de 0,510 a 0,649. Además en este estudio se corrobora la moderada concordancia existente entre el CAT y la escala de disnea de la mMRC⁴².

Los nuevos puntos de corte CAT propuestos en nuestro estudio para las puntuaciones del mMRC de ≥ 1 y ≥ 2 son ≥ 9 y ≥ 16 , respectivamente. Realizando una nueva reclasificación con los nuevos puntos de corte y aplicando un análisis de concordancia, se obtuvieron mejores grados de concordancia entre el punto de corte del CAT y la escala de disnea del mMRC con respecto a los de referencia. El valor más alto del coeficiente *kappa* se encuentra entre el punto de corte de CAT ≥ 16 y la disnea mMRC ≥ 2 ($\kappa = 0,71$), seguido de un coeficiente *kappa* de 0,676 para el punto de corte ≥ 9 y la disnea mMRC ≥ 1 .

Estos datos apoyarían la idea de redefinir nuevos puntos de corte y hacer las modificaciones apropiadas en la próxima revisión de GOLD. Aumentando la puntuación del CAT para la disnea de 2, la concordancia se incrementa, por lo que la elección del nuevo punto de corte para el CAT debería aumentarse con respecto a las puntuaciones de la escala de disnea de la mMRC.

Rhee et al⁶⁸ describieron un nuevo punto de corte del cuestionario CAT para un valor de mMRC de 2. Demostraron que un punto de corte en el CAT de 15 tenía concordancia moderada con un índice *Kappa* de 0,56 para un valor de mMRC 2, aumentando respecto a un índice *kappa* de 0,47 que correspondía a una puntuación del CAT de 10. Estos autores también señalaron que la concordancia entre un punto de corte de mMRC de 1 y un punto de corte de CAT de 10 era mayor que para cualquiera de las otras combinaciones e indicaron que un punto de corte de mMRC de 1 era más apropiado que un punto de corte de 2 para definir a los pacientes altamente sintomáticos. En otros estudios, se han establecido otros puntos de corte, proponiendo que una disnea mMRC de 2 se correspondería con un valor CAT ≥ 18 , concluyendo que estos cambios

reclasificarían hasta un tercio de los pacientes⁷⁴.

Otro punto a valorar en este estudio es la correlación que existe entre el grado de percepción de la disnea y la sintomatología con la actividad física que realiza el paciente.

Los efectos positivos para la salud cuando se realiza ejercicio de forma diaria, así como su efecto beneficioso en la prevención de diversas enfermedades crónicas, están sobradamente reconocidos. En los pacientes con EPOC se objetivó que una actividad física regular se asociaba a mejor calidad de vida y a una menor morbimortalidad, siendo además un indicador predictivo para cualquier causa de mortalidad⁷⁵.

En un estudio español realizado en la comunidad Valenciana, en el cual se reclutaba a pacientes EPOC estables en las consultas de neumología y que no habían sido incorporados a ningún programa de rehabilitación respiratoria, se constató un bajo nivel de actividad física, resaltando que un tercio de ellos eran inactivos, casi un 40% realizaban ejercicio moderado y sólo un 30% desarrollaban un gasto energético acorde con las recomendaciones realizadas para obtener un efecto beneficioso para la salud y una disminución del riesgo de morbimortalidad⁷⁶. Además, los pacientes EPOC con muy bajos niveles de actividad física están presentes en todos los estadios de la clasificación GOLD, incluso en aquellos definidos como de bajo impacto (por ejemplo, el GOLD A)⁷⁷.

La inactividad física de los pacientes con EPOC no está condicionada únicamente por la afectación funcional respiratoria. Existen otros determinantes que influyen sobre la actividad física de los pacientes como la disnea, la hiperinsuflación pulmonar, la edad y la debilidad muscular periférica⁷⁸.

El efecto beneficioso de la actividad física en todos los estadios de la EPOC ha quedado reflejado como recomendación en las principales guías de práctica clínica. Los reportes de la GOLD hacen hincapié en la rehabilitación respiratoria como tratamiento de la EPOC. La Sociedad Torácica Americana y la Sociedad Respiratoria Europea definen la rehabilitación respiratoria como una "intervención integral basada en una evaluación minuciosa del paciente, seguida de terapias adaptadas al paciente que incluyen, entre otras cosas, el entrenamiento con ejercicios, la educación y el cambio de comportamiento, diseñadas para mejorar la condición física y psicológica de las

personas con enfermedades respiratorias crónicas y para promover la adherencia de los comportamientos que mejoran la salud"^{79,80}. La Iniciativa Mundial GOLD sugiere que la rehabilitación pulmonar se incluya en el tratamiento de los pacientes con EPOC de las categorías B, C y D. Los mejores resultados se consiguen con programas de 6 a 8 semanas. Se recomienda un entrenamiento de ejercicio supervisado al menos dos veces por semana.

Por todo ello, es fundamental identificar a los pacientes con baja actividad física para realizar una intervención precoz que interfiera en sus hábitos de vida y sean remitidos a un programa de rehabilitación pulmonar y, por supuesto, optimizar el tratamiento inhalado.

Preguntar sobre la disnea y realizar de forma rutinaria en nuestras consultas el cuestionario CAT, nos puede ayudar a identificar a estos pacientes

En la última década, se ha experimentado un aumento de las investigaciones que se focalizan en el desarrollo y validación de cuestionarios para medir la actividad física en los pacientes con EPOC. Para la medición de la actividad física utilizamos el test desarrollado por el grupo de investigación PROactive que mide, no sólo la cantidad de la actividad física desarrollada, sino también la dificultad en realizar la tarea.

El grupo PROactive ha desarrollado dos nuevas herramientas que tienen como finalidad recoger datos de la actividad física en pacientes con EPOC en el entorno de los ensayos clínicos. Una de ellas es el Daily-PROactive Physical Activity (D-PPAC), que se supone debe permitir la recopilación diaria de datos (período de recuperación de 1 día).

Al comparar la actividad física con los test de medición de síntomas observamos que el test de actividad física D-PPAD tomado en una única ocasión tiene una correlación negativa moderada-fuerte con el CAT y la escala de la disnea. En otros términos, a mayor disnea y mayor puntuación en test CAT, una menor puntuación en el test de actividad física. Otros valores en los que hayamos una correlación positiva débil fueron los parámetros de función pulmonar y la edad, el índice de Charlson y los estadios de la GOLD. Asimismo en el análisis multivariante se demostró que el cuestionario CAT y la escala de la disnea de la mMRC fueron variables predictoras independientes del resultado del Proactive (D-PPAD).

El test de actividad física D-PPAD presenta una correlación negativa moderada-fuerte con el cuestionario CAT y la escala mMRC. Ambas medidas han demostrado ser variables predictoras independientes del resultado del D-PPAD. Este cuestionario podría constituir una herramienta útil en la práctica clínica como medidor de la actividad física en los pacientes con EPOC.

Sugerimos que el Test de actividad física D-PPAD tomado en una única ocasión podría ser considerado una herramienta más, empleada en nuestra práctica clínica, como medidor de la actividad física en los pacientes con EPOC.

LIMITACIONES Y FORTALEZAS

En el estudio que presentamos existen ciertas limitaciones, en primer lugar, el tamaño de la muestra es relativamente pequeño debido a la capacidad del centro de donde proceden los pacientes y los datos son recogidos en un único centro; por lo tanto, los resultados deben interpretarse con cautela. Otra limitación está determinada por la recogida de pacientes. Los sujetos fueron remitidos desde un servicio de neumología ambulatorio, excluyendo a los pacientes que recientemente tuvieron una exacerbación (evitando que la puntuación en la escala de disnea de CAT y mMRC estuviera influenciada por la exacerbación). De esta manera, los pacientes con exacerbación o aquellos que habían sido ingresados recientemente y que asistieron a nuestras consultas, fueron excluidos. A pesar de ello, se trata de un estudio observacional descriptivo en el que se ha registrado el número de exacerbaciones e ingresos hospitalarios en los meses anteriores. Además, se basa en datos reales de la práctica clínica diaria, representando la distribución real de los grupos de EPOC. Por otro lado, el estudio ha sido realizado por especialistas respiratorios, con un diseño riguroso y con espirometría realizada en un laboratorio de función respiratoria, siguiendo los criterios de la Sociedad Torácica Americana (ATS).

Para solventar estos problemas se podría realizar un estudio con una muestra de mayor tamaño, mayor presencia de los grupos de enfermedad grave y participación de más centros tanto públicos como privados.

Capítulo 8. CONCLUSIONES

Los hallazgos de nuestro estudio están en línea con una extensa literatura que reporta un desacuerdo significativo entre los puntajes de mMRC y CAT al clasificar la gravedad de la EPOC. De hecho, a pesar de ser considerados frecuentemente intercambiables, los estudios han demostrado que un umbral de 10 para la puntuación CAT se aproximaría más a menudo a un valor de mMRC de 1 en lugar de 2. Esto hecho es esperable, ya que estas escalas no están evaluando exactamente las mismas cosas. La disnea es sólo una de las dimensiones de la evaluación de la EPOC. Tal como recomienda la iniciativa GOLD, el mMRC puede utilizarse para clasificar la gravedad de la EPOC, pero se recomienda una evaluación más exhaustiva de la carga de los síntomas (como la que proporciona la CAT), ya que podría cambiar el tratamiento clínico.

De esta forma, proponemos que en las futuras actualizaciones de la estrategia GOLD se debería realizar un reajuste y planear nuevos puntos de corte para separar a los pacientes sintomáticos de los no sintomáticos

El objetivo principal de este estudio fue mostrar las discrepancias y que el punto de corte de 10 en el cuestionario CAT no es equivalente a una puntuación de disnea de 2, pero no nos atrevemos a indicar cuál de los dos puntos de corte obtenidos ($CAT \geq 9 - mMRC \geq 1$ y $CAT \geq 16 - mMRC \geq 2$) es el punto de corte apropiado para diferenciar a los pacientes sintomáticos de los no sintomáticos.

LAS PRINCIPALES CONCLUSIONES FUERON:

- Una puntuación en el cuestionario CAT de 10 y en la escala de disnea mMRC de 2 no son puntos de corte equivalentes. En este sentido, una puntuación en el CAT de 16 fue el punto de corte óptimo para una puntuación de disnea mMRC de 2. Por otra parte, una puntuación en el CAT de 10 fue el punto de corte óptimo para una puntuación de 1 en la escala de la disnea mMRC. De esta forma, proponemos que en las futuras actualizaciones de la estrategia GOLD se debería realizar un reajuste y planear nuevos puntos de corte para separar a los pacientes sintomáticos de los no sintomáticos.
- El uso de un método de evaluación utilizado para medir los síntomas, ya sea la escala de la disnea de la mMRC o el cuestionario CAT, varía en un porcentaje significativo de pacientes su asignación a una u otra categoría de gravedad de la EPOC según la guía GOLD. En otros términos, la asignación de un paciente concreto a un grupo u otro podría cambiar dependiendo del instrumento de medición de síntomas que se utilice y por tanto el tratamiento. Estos métodos de evaluación no pueden entenderse como similares.
- El objetivo principal de este estudio fue mostrar las discrepancias y que el punto de corte de 10 en el test CAT no es equivalente a una puntuación de la disnea de 2, pero no nos atrevemos a indicar cuál de los dos puntos de corte obtenidos (CAT ≥ 9 - mMRC ≥ 1 y CAT ≥ 16 - mMRC ≥ 2) es el punto de corte apropiado para diferenciar pacientes sintomático de los no sintomáticos.
- Al comparar la actividad física con los test de medición de síntomas observamos que el test de actividad física D-PPAD tomado en una única ocasión tiene una correlación negativa moderada-fuerte con el CAT y la escala de la disnea, es decir a mayor disnea y mayor puntuación en el cuestionario CAT presentan una menor puntuación en el test de actividad física. Este cuestionario podría constituir una herramienta útil en la práctica clínica como medidor de la actividad física en los pacientes con EPOC.

Capítulo 9. BIBLIOGRAFÍA

1. Mathers C. WHO methods and data sources for global burden of disease estimates 2000-2016. Department of Information, Evidence and Research, World Health Organization. Geneva, Switzerland. 2018.
2. Mathers CD, Bernard C, Iburg KM, Inoue M, Ma Fat D, Shibuya K, et al. Global burden of disease in 2002: data sources, methods and results. (Global Programme on Evidence for Health Policy discussion paper no. 54). World Health Organization. Geneva, Switzerland. 2003.
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Available from: <http://www.goldcopd.org>. (Accessed Jan 2020).
4. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Spanish COPD guidelines (GesEPOC). Pharmacological treatment of stable COPD. Arch Bronconeumol. 2012; 48: 247–57.
5. ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD [Internet]. Enfermedad pulmonar Obstructiva Crónica. Nota descriptiva, centro de prensa (01 de Octubre de 2020). Disponible en [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)) .
6. GBD 2017 Cause of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet 2018; 392: 1736-88.
7. Rabe KF, Watz H. Seminar Chronic obstructive pulmonary disease. Lancet 2017; 389: 1931-40.

8. World Health Organization [Internet]. Projections of mortality and causes of death, 2016 and 2060. (14 de Octubre de 2020). Disponible en http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections/en/
9. Schneider A, Gantner L, Maag I, Borst MM, Wensing M, Szecsenyi J. Are ICD-10 codes appropriate for performance assessment in asthma and COPD in general practice? Results of a cross sectional observational study. *BMC Health Serv Res* 2005; 5(1): 11.
10. Forum of International Respiratory Societies (FIRS). European Respiratory Society on behalf of the Forum of International Respiratory Societies. The Global Impact of Respiratory Disease, Second Edition.2017. (14 de Octubre de 2020). Disponible en https://www.who.int/gard/publications/The_Global_Impact_of_Respiratory_Disease.pdf
11. Guarascio AJ, Ray SM, Finch CK, Self TH. The clinical and economic burden of chronic obstructive pulmonary disease in the USA. *Clinicoecon Outcomes Res* 2013; 5: 235-45.
12. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, Kuenzli N, Perez-Padilla R, Postma D, et al. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182(5): 693-718.
13. Soriano JB, Rojas-Rueda D, Alonso J, Antó JM, Cardona PJ, Fernández E, et al.; Colaboradores de GBD en España; Lista de colaboradores de GBD en España. The burden of disease in Spain: results from the global burden of disease 2016. *Med Clin (Barc)*. 2018; 151:171–190.
14. Soriano JB, Alfageme I, Miravittles M, de Lucas P, Soler-Cataluña JJ, García-Río F et al. Prevalence and Determinants of COPD in Spain: EPISCAN II .*Arch Bronconeumol*.2020.Article in Press.
15. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, Gudmunsson 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(4): 752-63.
16. Edwards JH. Contribution of cigarette smoking to respiratory disease. *Br. J. Prev. Soc., Med.*, 1957; 11: 10-21.

17. Rennard SI, Vestbo J. COPD: the dangerous underestimate of 15%. *Lancet* 2006; 367(9518): 1216-9.
18. Mercado N, Ito K, Barnes PJ. Accelerated ageing of the lung in COPD: new concepts. *Thorax* 2015; 70(5): 482-9.
19. Foreman MG, Zhang L, Murphy J, Hansel N, Make B, Hokanson JE, et al. Early-onset chronic obstructive pulmonary disease is associated with female sex, maternal factors, and African American race in the COPD Gene Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184(4): 414-20.
20. Cosio MG, Majo J. Inflammation of the airways and lung parenchyma in COPD: role of T cells. *Chest*. 2002;121 Suppl 5:S160-5.
21. Cosio MG, Saetta M, Agusti A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2009;360(23):2445-54.
22. MacNee W. Pulmonary and systemic oxidant/antioxidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 50–60.
23. Matzinger, P. 2002. The danger model: a renewed sense of self. *Science* 296:301–305.
24. Rao T, Richardson B. Environmentally induced autoimmune diseases: potential mechanisms. *Environ Health Perspect*. 1999;107 Suppl 5:737-42.
25. Krieg AM, Vollmer J. Toll-like receptors 7, 8, and 9: linking innate immunity to autoimmunity. *Immunol Rev*. 2007;220:251-69.
26. Majo J, Ghezzi H, Cosio MG. Lymphocyte population and apoptosis in the lungs of smokers and their relation to emphysema. *Eur Respir J*. 2001;17(5):946-53.
27. Cosio M, Ghezzi H, Hogg JC, Corbin R, Loveland M, Dosman J, et al. The relations between structural changes in small airways and pulmonary-function tests. *N Engl J Med*. 1978;298(23):1277-81. 60.
28. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350(26):2645-53.
29. Peces-Barba G, Barberà 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.

30. Colak Y, Nordestgaard BG, Vestbo J, Lange P, Afzal S. Prognostic significance of chronic respiratory symptoms in individuals with normal spirometry. *Eur Respir J* 2019; 54(3).
31. Dornhorst A. Respiratory Insufficiency. *Lancet* 1955; 268 (6876): 1185-7.
32. Reid L. The role of chronic bronchitis in the production of "chronic obstructive pulmonary emphysema". *J Am Med Womens Assoc* 1965; 20: 633-8.
33. Fletcher C, Peto R. The Natural History of Chronic Bronchitis and Emphysema. *BMJ* 1977; 1: 1645-8.
34. Burrows B, Bloom J, Traver G, Cline M. The course and prognosis of different forms of chronic airways obstruction in a sample from the general population. *N Engl J Med* 1987; 317: 1309-14.
35. Han M, Agusti A, Calverley P, Celli B, Criner G, Curtis J. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Phenotypes. The Future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 598-604.
36. Moreno A, Montón C, Belmonte Y, Gallego M, Pomares X, Real J. Causas de muerte en pacientes con EPOC grave. Factores pronósticos. *Arch Bronconeumol*. 2009;45(4):181–186.
37. Miravittles M, Ferrer M, Pont A, Zalacain R, Alvarez-Sala JL, Masa F, et al. Effect of exacerbations on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a 2 year follow up study. *Thorax* 2004; 59: 387–395.
38. Pauwels R. Global initiative for chronic obstructive lung diseases (GOLD): time to act. *Eur Respir J* 2001; 18: 901–902.
39. Mannino DM, Buist AS, Vollmer WM. Chronic obstructive pulmonary disease in the older adult: what defines abnormal lung function. *Thorax*. 2007;62:237–41.
40. Goossens LM, Leimer I, Metzdorf N, Becker K, Rutten-van Mölken MP. Does the 2013 GOLD classification improve the ability to predict lung function decline, exacerbations and mortality: a post-hoc analysis of the 4-year UPLIFT trial. *BMC Pulm Med* 2014;14:163.
41. Han MK, Muellerova H, Curran-Everett D, Dransfield MT, Washko GR, Regan EA, et al. GOLD 2011 disease severity classification in COPD Gene: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2013;1:43–50.

42. S. Kim, J. Oh, Y.I. Kim, et al. Differences in classification of COPD group using COPD assessment test (CAT) or modified Medical Research Council (mMRC) dyspnea scores: a cross-sectional analyses BMC PulmMed, 2013 Jun 3;13:35
43. Laviolette L, Laveneziana P. Dyspnoea: A multidimensional and multidisciplinary approach. Eur Respir J. 2014;43:1750–62.
44. Patrick DL, Erickson P. Health status and health policy. Allocating resources to health care. New York: Oxford University Press; 1993.
45. Fletcher A, Gore S, Jones D, Fitzpatrick R, Spiegelhalter D, Cox D. Quality of life measures in health care. II. Design analysis and interpretation.. BMJ, 305:(1992),1145–1148.
46. Peré Casan C. Evaluación de la disnea y de la calidad de vida relacionada con la salud Arch Bronconeumol. 2007; 43:2-7.
47. Jaeschke R, Singer J, Guyatt GH. Measurement of health status:ascertaining the minimal clinically important difference. Control ClinTrials. 1989; 10: 407-15.
48. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. Chest. 2002;121:1434-40. 5.
49. Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, Banzett RB, Manning HL, Bourbeau J, et al.; American Thoracic Society Committee on Dyspnea. An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. Am J Respir Crit Care Med 2012;185:435–452.
50. Fletcher CM, Elmes PC, Wood CH. The significance of respiratory symptoms and the diagnosis of chronic bronchitis in a working population. B.M.J. 1959; 1:257-266.
51. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham RP, Jones PW, Wedzicha J. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax, 54 (1999), pp. 581-585.
52. Casanova Macario C, García-Talavera Martín I, De Torres Tajés JP. La disnea en la EPOC. Arch Bronconeumol. 2005; 41:24- 32.
53. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. Eur Respir J 2009;34:648–654.

54. Jones PW, Brusselle Negro RW, Ferrer M, Kardos P, Levy ML, Perez T, et al. Properties of the COPD assessment test in a cross-sectional European study. *Eur Respir J* 2011;38:29–35.
55. Jones PW, Tabberer M, Chen WH. Creating scenarios of the impact of COPD and their relationship to COPD Assessment Test (CAT) scores. *BMC Pulm Med* 2011;11:42.
56. Gupta N, Pinto LM, Morogan A, Bourbeau J. The COPD assessment test: a systematic review. *Eur Respir J*. 2014;44:873-84.
57. Miravittles M, García Sidro P, Fernández Nistal A, Buendía MJ, Espinosa de los Monteros MJ, Esquinas C, et al. The Chronic Obstructive Pulmonary Disease assessment test improves the predictive value of previous exacerbations for poor outcomes in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:2571-9.
58. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis*. 1992; 145: 1321-7.
59. Jones PW. Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2001; 56: 880-7.
60. Galera Martinez R. Integración de cuestionarios de calidad de vida en la práctica clínica. *Revista de Patología Respiratoria*. 2014;17:143-7.
61. Alonso J, Ferrer M, Gandek B. IQOL Project Group. Health-related quality of life associated with chronic conditions in eight countries: results from the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. *Qual Life Res*. Mar 2004;13(2):283–298.
62. Van der Molen T, Willemse BW, Schokker S, ten Hacken NH, Postma DS, Juniper EF. Development, validity and responsiveness of the Clinical COPD Questionnaire. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;1:13.
63. Sundh J, Janson C, Lisspers K, Montgomery S, Ställberg B. Clinical COPD Questionnaire score (CCQ) and mortality. *Int J COPD*. 2012; 7: 833-42.
64. Soler-Cataluña JJ, Alcázar-Navarrete B, Miravittles M. The concept of control of COPD in clinical practice. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9: 1397–1405.
65. Agusti A, Claverley P, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas DA, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res*. 2010;11: 122-36.

66. Aaron SD, Donaldson GC, Whitmore GA, Hurst JR, Ramsay T, Wedzicha JA. Time course and pattern of COPD exacerbation onset. *Thorax*. 2012;67(3):238-43.
67. Rieger-Reyes C, Garcia-Tirado FJ, Rubio-Galan FJ, Marin-Trigo JM. Classification of chronic obstructive pulmonary disease severity according to the new Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2011 guidelines: COPD assessment test versus modified Medical Research Council scale. *Arch Bronconeumol*. 2014;50:129–134.
68. Rhee CK, Kim JW, Hwang YI, Jung KS, Lee Mg, Yoo KH, et al. Discrepancies between modified Medical Research Council dyspnea score and COPD assessment test score in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:1623–1631.
69. Huang WC, Wu MF, Chen HC, Hsu JY, TOLD Group. Features of COPD patients by comparing CAT with mMRC: a retrospective, cross-sectional study. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2015;25:15063.
70. Woodruff PG, Barr RG, Bleecker E, Christenson SA, Couper D, Curtis JL et al, SPIROMICS Research Group. Clinical significance of symptoms in smokers with preserved pulmonary function. *N Engl J Med*. 2016;374:1811–21.
71. Mahler D, Weels C. Evaluation of clinical methods for rating dyspnea. *Chest*. 1988;93:580–6.
72. Casanova C, Cote C, De Torres JP, Aguirre-Jaime A, Marín JM, Pinto-Plata V et al. The inspiratory lung capacity ratio predicts mortality in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:591-7.
73. Lee CH, Lee J, Park YS, Lee SM, Yim JJ, Kim YW, et al. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) assessment test scores corresponding to modified Medical Research Council grades among COPD patients. *Korean J Intern Med* 2015;30:629-37
74. Smid DE, Franssen FME, Gonik M, Miravittles M, Casanova C, Cosio BG et al. Redefining cut-points for high symptom burden of the global initiative for chronic obstructive lung disease classification in 18,577 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Med Dir Assoc* 2017;18:1097.
75. Waschki B, Kirsten A, Holz O, Müller K, Torsten M, Waltz H, et al. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a prospective cohort study.

76. Marín Royoa M, Pellicer Ciscarb C, González Villaescusa C, Bueso Fabraa MJ, Aguar Benitoa C, et al. Actividad física y su relación con el estado de salud en pacientes EPOC estables. *Arch Bronconeumol*. 2011;47(7):335-42
77. Rodó-Pin A, Balaña A, Molina L, Gea J. Grado de actividad física diaria de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y su relación con la clasificación Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). *Medicina Clínica*, 148(3), 114-117.
78. Gimeno-Santos E, Frei A, Steurer-Stey C, De Batlle J, Rabinovich RA. Determinants and outcomes of physical activity in patients with COPD: a systematic review. *Thorax*, 69(8), 731- 739.
79. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, Zuwallack R, Nici L, Rochester C et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188:13.
80. Rochester CL, Vogiatzis I, Holland AE, Lareau S, Marciniuk DD, Puhan Ma, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Policy Statement: Enhancing Implementation, Use, and Delivery of Pulmonary Rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192:1373.

Capítulo 10. ANEXOS

10.1. ANEXO 1. ESCALA DE LA DISNEA DE LA MMRC

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

Medical Research Council. Committee on research into chronic bronchitis: instruction for use on the questionnaire on respiratory symptoms. Devon: W J Holman. 1966.

10.2. ANEXO 2. COPD ASSESSMENT TEST (CAT).

Realización del COPD Assessment Test™ (CAT)

Ejemplo: Estoy muy contento 0 **X** 2 3 4 5 Estoy muy triste

		PUNTUACIÓN					
Nunca toso	0 1 2 3 4 5	Siempre estoy tosiendo	↓				
No tengo flema (mucosidad) en el pecho	0 1 2 3 4 5	Tengo el pecho completamente lleno de flema (mucosidad)	↓				
No siento ninguna opresión en el pecho	0 1 2 3 4 5	Siento mucha opresión en el pecho	↓				
Cuando subo una pendiente o un tramo de escaleras, no me falta el aire	0 1 2 3 4 5	Cuando subo una pendiente o un tramo de escaleras, 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 enfermedad pulmonar que padezco	0 1 2 3 4 5	No me siento nada seguro al salir de casa debido a la enfermedad pulmonar que padezco	↓				
Duermo sin problemas	0 1 2 3 4 5	Tengo problemas para dormir debido a la enfermedad pulmonar que padezco	↓				
Tengo mucha energía	0 1 2 3 4 5	No tengo ninguna energía	↓				
			PUNTUACIÓN TOTAL				

COPD Assessment Test con el logotipo CAT es una marca comercial del grupo de empresas GlaxoSmithKline.
 © 2009 GlaxoSmithKline group of companies. Todos los derechos reservados.
 Last Updated: February 26, 2012

10.3. ANEXO 3. ÍNDICE DE COMORBILIDAD DE CHARLSON AJUSTADO A LA EDAD.

Modified Charlson Index

PATHOLOGY	SCORE
Coronary disease	1
Congestive heart failure	1
Peripheral vascular disease	1
Cerebrovascular disease	1
Dementia	1
Chronic pulmonary disease	1
Connective tissue disease	1
Peptic ulcer	1
Mild liver disease	1
Diabetes	1
Hemiplegia	2
Moderate-severe renal disease	2
Diabetes with damage to target organs	2
Any tumor, leukemia, lymphoma	2
Moderate-severe liver disease	3
Solid metastasic tumor	6
AIDS	6

In addition, for each decade > 50 years 1 extra point is added.

Source: Deyo RA, Cherkin DC, Ciol MA. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases. *J Clin Epidemiol.* 1992; 45(6):613-619.

10.4. ANEXO 4. DAILY-PROACTIVE PHYSICAL ACTIVITY (D-PPAD) VERSIÓN EN CASTELLANO.

CASTELLANO

1. ¿Cuánto tiempo has caminado fuera de casa hoy?

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Nada en absoluto..... | 0 |
| <input type="checkbox"/> Un poco (hasta 10 minutos en total)..... | 1 |
| <input type="checkbox"/> Un rato (hasta 30 minutos en total)..... | 2 |
| <input type="checkbox"/> Un buen rato (hasta 1 hora en total)..... | 3 |
| <input type="checkbox"/> Una gran cantidad (más de 1 hora en total)..... | 4 |

2. ¿Cuántas tareas has hecho fuera de casa hoy que hayan requerido actividad física? Algunos ejemplos son: sacar al perro, hacer pequeños recados como comprar el periódico, ir al supermercado, alguna actividad como jardinería...

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Ninguna..... | 0 |
| <input type="checkbox"/> Unas pocas (1- 2)..... | 1 |
| <input type="checkbox"/> Algunas (2-3)..... | 2 |
| <input type="checkbox"/> Bastantes (3-4)..... | 3 |
| <input type="checkbox"/> Una gran cantidad (más de 4)..... | 4 |

3. ¿Cuánta dificultad has tenido al vestirte hoy?

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Ninguna..... | 4 |
| <input type="checkbox"/> Un poco..... | 3 |
| <input type="checkbox"/> Alguna..... | 2 |
| <input type="checkbox"/> Bastante..... | 1 |
| <input type="checkbox"/> Una gran cantidad..... | 0 |

4. ¿Con qué frecuencia evitó hacer actividades debido a sus problemas pulmonares hoy?

- No he evitado hacer ninguna actividad..... 4
- Raramente he evitado hacer alguna actividad (la de mayor esfuerzo)..... 3
- He evitado realizar alguna actividad..... 2
- De manera frecuente he evitado realizar alguna actividad... 1
- Todo el tiempo he evitado realizar cualquier actividad..... 0

5. ¿Cuánta dificultad para respirar o sensación de quedarse sin aliento tuvo usted en general con sus actividades hoy?

- Nada en absoluto..... 4
- Un poco de dificultad (poco limitante)..... 3
- Moderada dificultad (algo limitante pero he continuado)..... 2
- Mucha dificultad (bastante limitante con paradas de actividad) 1
- Extremada dificultad (limitación extrema con suspensión actividad)..... 0

6. En general, ¿Cuánto cansancio has tenido durante tus actividades de hoy?

- Nada en absoluto..... 4
- Un poco de cansancio..... 3
- Cansancio Moderado..... 2
- Mucho cansancio..... 1
- Cansancio extremo (mayor nivel de cansancio)..... 0

7. ¿Con qué frecuencia tomó descansos durante su actividad física hoy?

- Ninguna..... 4
- Raramente tome descansos..... 3
- Algunas veces he realizado descansos..... 2
- Frecuentemente he realizado descansos..... 1
- Todo el tiempo he realizado descansos..... 0

10.5. ANEXO 5. RESOLUCIÓN COMITÉ ÉTICA HOSPITAL PUERTA DE HIERRO.



**D^a. CRISTINA AVENDAÑO SOLÁ, PRESIDENTA DEL COMITÉ ETICO DE
INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DEL HOSPITAL
UNIVERSITARIO PUERTA DE HIERRO MAJADAHONDA DE MADRID**

CERTIFICA

Que dicho Comité ha evaluado el proyecto de investigación titulado:

**“VARIACIÓN EN LA CLASIFICACIÓN GOLD DE LOS PACIENTES CON EPOC EN
DEPENDENCIA DE LA ESCALA DE SÍNTOMAS QUE SE UTILICE”.**

a solicitud de la Dra. Virginia Moya Álvarez del Servicio de Neumología del Hospital El Escorial, considerando que su planteamiento global es aceptable desde el punto de vista metodológico y ético. Acta nº 02.18.

En Majadahonda, a 29 de enero de 2018



Fdo.: Dra. Avendaño Solá
Presidenta del CEIm

10.6. ANEXO 6. CONSENTIMIENTO INFORMADO

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

"Variación en la clasificación GOLD de los pacientes con EPOC en dependencia de la escala de síntomas que se utilice"

*Por favor, lea **atentamente** el documento informativo:*

El Servicio de Neumología de este centro está realizando un estudio al que le invita a participar.

Nos proponemos evaluar la sintomatología asociada a la enfermedad que usted padece, es decir la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, así como la influencia de su presencia en la calidad de vida y la tolerancia al ejercicio.

Si acepta participar su médico le preguntará sobre sus antecedentes personales y las características clínicas de su enfermedad, le pasará una serie de cuestionarios.

De acuerdo con la Ley 15/199 de Protección de Datos de Carácter Personal, los datos personales que se obtengan serán los necesarios para cubrir los fines del estudio. En ninguno de los informes del estudio aparecerá su nombre, y su identidad no será revelada a persona alguna salvo para cumplir con los fines del estudio, y en el caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Cualquier información de carácter personal que pueda ser identificable será conservada por métodos informáticos en condiciones de seguridad.

Este estudio no supone gasto alguno para usted y se podrá retirar del mismo cuando lo desee, sin por ello tener que dar explicaciones ni verse afectada su asistencia posterior en nuestra consulta, a la que podrá seguir acudiendo de forma habitual. Existe una total disponibilidad por parte de los investigadores para aclarar cualquier duda que se le presente relacionada con la realización del estudio.

"Variación en la clasificación GOLD de los pacientes con EPOC en dependencia de la escala de síntomas que se utilice".

Yo, (Nombre y Apellidos)....., he leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con el Dra MOYA.

.....

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera.

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.




Fecha

Firma del participante

10.7. ANEXO 7. ARTÍCULO VARIATION IN ASSIGNMENT OF
THE COPD PATIENTS INTO A GOLD GROUP ACCORDING
TO SYMPTOMS SEVERITY

Variation in Assignment of the COPD Patients into a GOLD Group According to Symptoms Severity

This article was published in the following Dove Press journal:
International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Virginia Moya-Álvarez¹
Juan Luis Quevedo-Marín²
Zichen Ji ³
Cristina Navarro-Jiménez ⁴
Rodrigo Jiménez-García⁵
Ana López-de-Andrés⁶
Alfonso Pérez-Trullén⁷
Javier de Miguel-Díez ³

¹Faculty of Medicine, Francisco de Vitoria University, Madrid 28223, Spain; ²Rey Juan Carlos University, Madrid 28922, Spain; ³Pulmonology Service, Gregorio Marañón University General Hospital, Madrid 28007, Spain; ⁴Pulmonology Service, El Escorial Hospital, Madrid 28200, Spain; ⁵Public Health and Maternal and Child Health Department, Faculty of Medicine, Complutense University of Madrid, Madrid 28040, Spain; ⁶Preventive Medicine and Public Health Teaching and Research Unit, Health Sciences Faculty, Rey Juan Carlos University, Madrid 28922, Spain; ⁷Pulmonology Service, Lozano Blesa University Clinical Hospital, Zaragoza 50009, Spain

Introduction: The Global Organization of Lung Disease (GOLD) classifies patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) taking into account the symptoms. The modified Medical Research Council's dyspnea scale (mMRC) and the COPD assessment test (CAT) are used to assess these symptoms. In this study, we analyze the concordance of GOLD classification using mMRC and CAT.

Patients and Methods: This is an observational study of a cohort of 169 patients with COPD, who were classified following the GOLD 2017 recommendations, using both mMRC and CAT. A concordance analysis was applied, and a ROC curve was generated to identify the CAT score that best concurred with the mMRC scale.

Results: The concordance for the GOLD groups classified by CAT and mMRC was moderate ($kappa$ 0.492). For mMRC score of 1 and 2, a CAT score of ≥ 9 and ≥ 16 showed the maximum value of the Youden index, respectively. By reclassifying the patients with the new cut-off points obtained, the best concordance was obtained between the cut-off point for CAT of 16 and for mMRC of 2, followed by CAT of 9 and mMRC of 1.

Conclusion: Because of the deficient concordance between CAT and mMRC, we propose the use of new cut-off points in future updates of the GOLD strategy.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, COPD, Global Organization of Lung Disease, GOLD, dyspnea, modified Medical Research Council, mMRC, COPD assessment test, CAT

Introduction

The World Health Organization (WHO) describes chronic obstructive pulmonary disease (COPD) as a progressive lung disease that can cause life-threatening dyspnea and predisposes to suffer exacerbations and serious illnesses. It is estimated that about 3 million people worldwide died of this cause in 2015, representing 5% of all deaths recorded that year. The main cause of COPD is exposure to tobacco smoke.¹

The GOLD strategy (Global initiative for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease) is an international reference document for the management of COPD.² In recent years it has undergone significant changes in light of new scientific evidence, especially on issues related to the diagnosis and classification of disease. All of this has contributed to improving the global approach to COPD.

The first GOLD report was published in 2001 and proposed a classification of severity of COPD based on spirometry and arterial blood gas abnormalities.³

Correspondence: Javier de Miguel-Díez
Pulmonology Service, Gregorio Marañón,
University General Hospital, Madrid
28007, Spain
Tel +34 91 586 88 00
Email jdemigueldiez@telefonica.net

Spirometry remained the gold standard for diagnosis, classification and follow-up of the COPD patient until the document was updated in 2011.⁴ In this edition, spirometry was maintained as a method for diagnosing subjects with suspected COPD and a new classification system was proposed that combined symptoms, comorbidities, risk of exacerbations and lung function (ABCD). Despite the ABCD proposal was relatively well received, it was criticized for some aspects that were controversial. Thus, this classification was more complex and did not offer any advances in determining the prognosis of patients compared to the previous version.⁵ In this sense, some studies suggested that there would probably be an improvement in the prediction of exacerbations, but these results were not reproduced in predicting mortality or decreased lung function.⁶

Based on the above, one of the main changes introduced in the 2017 update was the introduction of a new diagnostic algorithm in which lung function was removed from all four quadrants of the ABCD classification. According to this classification, patients were stratified with either mMRC score (0–1 vs ≥ 2) or CAT score (< 10 or ≥ 10) resulting in two low-symptom categories (A and C) and two high-symptom categories (B and D). The patient's risk was then established based on the exacerbations and hospital admissions suffered by the patient in the previous year. Patients who had suffered 0–1 exacerbation or no hospital admission in the previous year were stratified into groups A or B (low risk) and patients with ≥ 2 exacerbations or income prior year were stratified to groups C or D (high risk). Despite these changes, criticism of this model has also emerged. One is based on the choice of the tool used to measure the symptoms, either the Medical Research Council's modified dyspnea scale (mMRC) or the COPD Assessment Test questionnaire (CAT). The GOLD strategy recommends using either mMRC or CAT, choosing one but not indicating the performance of both. In this regard, the assignment of a patient to a group may change depending on the symptom scale used.⁷

The COPD assessment test (CAT) is a short questionnaire developed to help patients and clinicians to assess the impact of symptoms in routine clinical practice. It consists of eight items and each item has a score from 0 to 5. An overall score is calculated by adding the score from each item; a total score ranging from 0 to 40. The higher the score, the worse the subject's health status.⁸ The CAT questionnaire presents excellent internal consistency and a very good correlation with the Saint George Respiratory Questionnaire (SGRQ)

specific for COPD.⁹ The correlation of the CAT with the SGRQ has made it possible to establish that a value of 10 points (equivalent to 25 points on the SGRQ questionnaire) should be used as a cut-off point below which the disease has a low impact on the subject's health.¹⁰

The mMRC dyspnoea scale is an assessment tool that establishes the severity of this symptom in relation to various physical tasks. This scale was developed by the American Thoracic Society as a modification of the originally proposed British Medical Research Council dyspnea index (scale 1–5). It consists of five items and its value is set in a range from 0 (No dyspnea or dyspnea only with strenuous exercise) to 4 (dyspnea at rest).^{11,12} As the scale is one-dimensional and focuses only on respiratory distress, it may lose accuracy in older patients or major comorbidities such as obesity, osteoarticular disease, or anxiety and depression disorders.¹³

The GOLD strategy considered an mMRC dyspnea scale score of 2 and a CAT score of 10 to be equivalent, despite the fact that there were no studies to support these data.

The purpose of our study is to find out if the classification of COPD patients into a group (ABCD) could change depending on the symptom scale used. Another objective is to determine whether the cut-off points set at 10 for the CAT questionnaire and 2 for the mMRC dyspnea scale, which separate mildly symptomatic and highly symptomatic patients, are the ideal cut-off points where there is the least degree of discrepancy between the two assessment tools.

Patients and Methods

The observational study included COPD patients followed-up in pneumology outpatient department. Demographic, clinical and functional variables were analyzed in patients with stable COPD. Sequential sampling and inclusion of all subjects presenting with a diagnosis of COPD (newly diagnosed patients and follow-up patients) were performed.

Diagnosis of COPD was established by spirometry according to the GOLD criteria: post-bronchodilator FEV1/FVC < 0.7 , history of smoking more than 10 pack-year and presence of respiratory symptoms. We did not consider COPD patients due to exposures other than tobacco because this is the main cause at present and the difficulty of documenting the wide range of exposures to other substances. Patients who had suffered an exacerbation of COPD in the last month were excluded to avoid the score on the CAT and mMRC dyspnea scale being influenced by the exacerbation.

Those with active respiratory disorders such as pneumonia, diffuse bronchiectasis and interstitial lung disease seen on chest radiograph or chest computed tomography were also excluded, so that the respiratory symptoms produced by these diseases do not interfere with the scores of the CAT and mMRC scales related to COPD. Patients must have had the ability to undertake spirometry and answer the CAT questionnaire and the mMRC dyspnea scale. The period of inclusion of patients was from September 2017 to December 2018.

Subjects were classified according to GOLD 2017 recommendations in ABCD. This classification was performed on two occasions using the two recommended tools for measuring symptoms, the CAT questionnaire and the mMRC dyspnea scale. Both were applied on the same day and by the same interviewer.

Statistic Analysis

A descriptive analysis of the characteristics of the patients included was carried out. Quantitative variables are presented as mean and standard deviation (SD). The ANOVA test was used to compare the means of clinical and functional variables of the four GOLD categories.

The degree of agreement when applying both evaluation instruments to our cohort was calculated with the *Kappa* coefficient (*k*). The interpretation of agreement in this study is based on *kappa* value as described previously in the literature in which $k=0$ is “poor”, $0.01 < k < 0.20$ is “slight”, $0.21 < k < 0.40$ is “fair”, $0.41 < k < 0.60$ is “moderate”, $0.61 < k < 0.80$ is “substantial”, $0.81 < k < 1.00$ is “almost perfect”, and $k=1$ is “perfect” agreement.¹⁴

In addition, the Spearman correlation (non-parametric rho estimator) was used to assess the consistency between the two evaluation methods collected in the qualitative ordinal scale.

A receiver operating characteristics (ROC) curve was generated to identify the CAT questionnaire score that best correlated with the mMRC scale. The Youden index was used to find the cut-off point for the best combination of sensitivity and specificity. The analyses were performed with the SPSS statistical program. Values of $p < 0.05$ (2-tailed) were taken as significant in all comparisons.

Ethics Committee and Informed Consent

The study was approved by the Ethics Committee of the Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda de Madrid (Acta nº 02.18). Patients gave their signed informed consent before participating in the study.

This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

Results

A total of 169 patients with COPD completed the questionnaire: CAT and mMRC dyspnea scale. The data on anthropomorphic, clinical and functional characteristics are shown in Table 1.

The cohort was classified according to the symptoms. The 78.7% of patients were considered to be slightly symptomatic and 21.3% were considered to be very symptomatic when using the mMRC dyspnea scale. Patients were also classified using the CAT questionnaire and 43.2% were not

Table 1 Baseline Patient Characteristics

Characteristics	Value
Total	169
Age(years)	67.64 ± 9.77
Sex	116 males (68.6%) 53 women (31.4%)
Active smoking	68 (40.2%)
Pack-years index	50 ± 24.58
BMI (kg/m ²)	27.49 ± 5.76
Comorbidity	
Hypertension	77 (45.56%)
Dyslipidemia	50 (29.58%)
Diabetes	27 (16%)
Cardiovascular events	37 (22%)
Charlson Index	4 ± 1.5
CAT questionnaire	15.7 ± 7.32
Dyspnea Scale (mMRC)	1.09 ± 0.927
Dyspnoea (mMRC)	
0	40 (23.7%)
1	93 (55.1%)
2	21 (12.4%)
3	10 (5.9%)
4	5 (3%)
FEV ₁ (%)	68.34 ± 20.96
FEV ₁ (l)	1.76 ± 0.677
Bronchodilator test positive	30 (17.75%)
GOLD	
Stage I	55 (32.5%)
Stage II	79 (46.9%)
Stage III	25 (14.8%)
Stage IV	10 (5.9%)

Abbreviations: BMI, body mass index; CAT, COPD assessment test; mMRC, modified Medical Research Council; FEV₁, forced expiratory volume in one second; FVC, forced vital capacity; GOLD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.

highly symptomatic and 56.8% were highly symptomatic (Figure 1).

Using the mMRC dyspnea scale to classify patients into ABCD groups, 108 (63.9%) patients were assigned to group A, 18 (10.7%) to group B, 25 (14.8%) to group C and 18 (10.7%) to group D. When the patients were classified according to the CAT questionnaire, 61 (36.1%) were assigned to group A, 65 (38.5%) to group B, 12 (7.1%) to group C and 31 (18.3%) to group D (Table 2).

The degree of agreement between the two GOLD groups was obtained with a *kappa* value of 0.492, which corresponds to a moderate agreement. The degree of concordance between low-risk (A-B) and high-risk (C-D) patients was evaluated, obtaining a *kappa* value of 0.271 and 0.436, respectively, showing that in low-risk patients the concordance is weaker than in high-risk patients.

The correlation between the mMRC dyspnea scale and the CAT questionnaire score was statistically significant ($p < 0.001$), with a value of the Spearman correlation coefficient of 0.661 (moderate-high correlation) (Figure 2). Despite this, we observed that there was a wide variation

in the CAT score among patients with the same mMRC scale score (Figure 3).

In Table 3, taking as reference a score ≥ 10 in the CAT questionnaire, the variation of the degree of concordance was analyzed when modifying the cut-off point of dyspnea according to the mMRC scale. By varying the cut-off point of the mMRC scale ($\geq 1, \geq 2, \geq 3, \geq 4$) new groups (A, B, C and D) and new degrees of agreement were obtained. By analyzing the cut-off point of 2 in dyspnea according to the mMRC scale proposed by the guidelines, a group distribution of ABCD of 108, 18, 25 and 18, respectively, was obtained, with a *kappa* value of 0.492. There was substantial agreement between the MRC dyspnea scale ≥ 1 with a CAT score ≥ 10 (*kappa*=0.623). The mMRC ≥ 1 value was the group with the highest degree of agreement. On the other hand, the mMRC value ≥ 4 was the group with the lowest degree of agreement, with a *kappa* value of 0.242.

A ROC curve was used to identify the CAT score that was best correlated with the mMRC scale. For an mMRC scale of 1, the best value was CAT ≥ 9 , with a sensitivity and a specificity of 0.78 and 0.80, respectively (Figure 4).

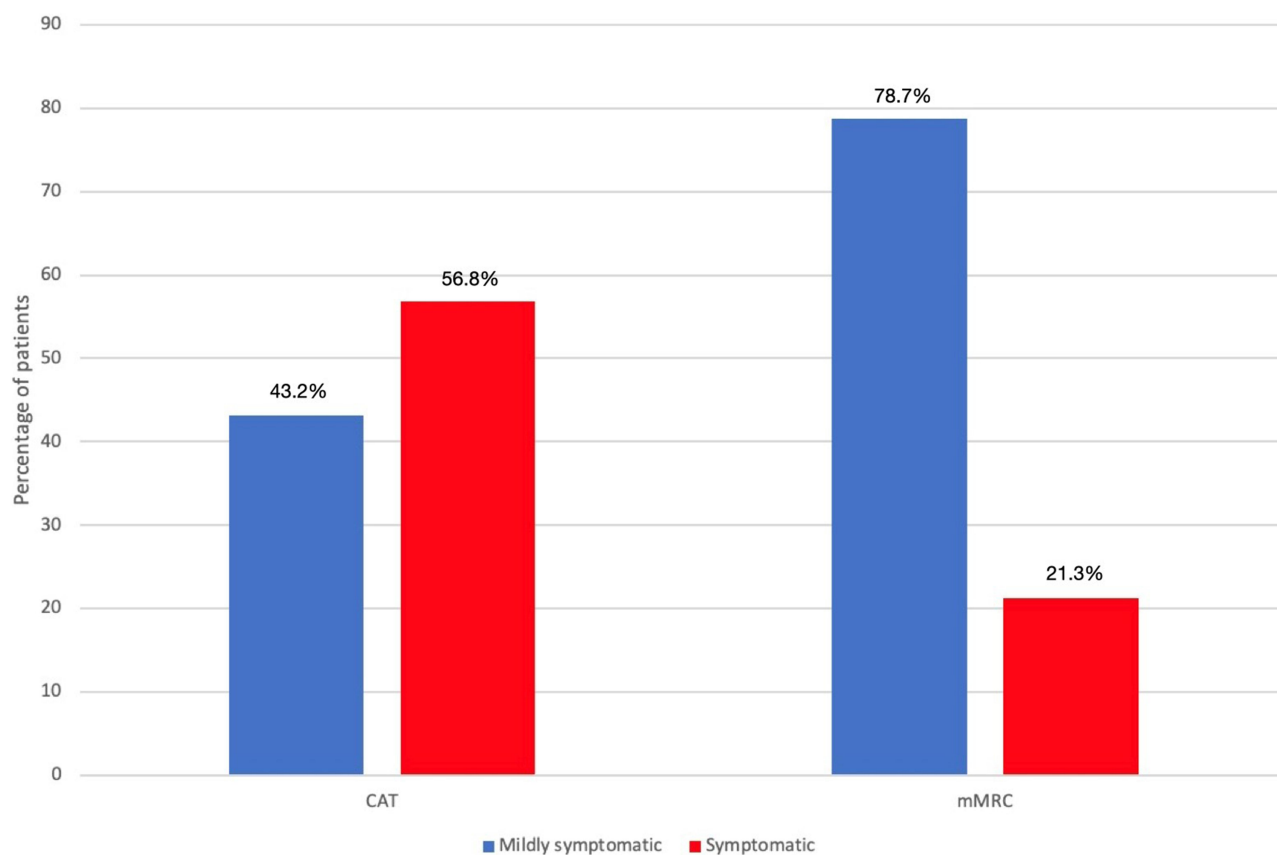


Figure 1 Classification of subjects according to symptoms.

Table 2 Cohort Classification According to the 2017 GOLD Update for the mMRC Dyspnea Scale and the CAT Questionnaire

GOLD mMRC					
GOLD CAT	A	B	C	D	Total
A	61	0	0	0	61
B	47	18	0	0	65
C	0	0	12	0	12
D	0	0	13	18	31
Total	108	18	25	18	169

Abbreviations: GOLD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; CAT, COPD assessment test; mMRC, modified Medical Research Council.

For an mMRC score of 2, a CAT score of 16 showed the maximum value of Youden's index with a sensitivity and specificity of 0.80 and 0.85, respectively. (Area under curve -AUC- =0.878; 95% Confidence Interval -CI-: 0.820 to 0.924).

By reclassifying the patients with the new cut-off points obtained, the highest value of the *kappa* was obtained between the cut-off point for CAT of 16 and for mMRC of 2 (*kappa*=0.71), followed by a *kappa* of 0.676 for the cut-off point of the CAT questionnaire of 9 and of mMRC of 1 (Figure 5).

Discussion

The GOLD strategy recommends measuring the presence and intensity of symptoms by the CAT questionnaire or the mMRC dyspnea scale, choosing one of them but not indicating the performance of both. The cut-off points of mMRC ≥ 2 and CAT ≥ 10 are considered the recommended cut-off points that separate symptomatic and slightly

symptomatic patients, despite the fact that there is no scientific evidence that these cut-off points are similar.

The main conclusion of our study is that a cut-off point of 10 on the CAT questionnaire is not equivalent to a score on the mMRC dyspnea scale of 2, so the classification of COPD patients according to the GOLD recommendations is modified depending on the symptom scale used. This phenomenon of change or migration of patients from one group to another according to the symptom scale used was already described by Rieger-Reyes et al¹⁵, who identified that the use of one or another assessment method led to the reclassification of more than 25% of patients.

Discrepancy between the mMRC and CAT score is well described in previous studies. In our study, 35.51% of the patients were discordant, in other words, 35.51% of the subjects when classified by CAT and mMRC did not agree on their assignment within the groups A, B, C and D of the GOLD recommendations. This difference is important, since the recommended initial treatment depends on it. No differences were observed between these discordant and concordant patients when analyzing their age, BMI, FEV1, year package index and Charlson's index.

In our cohort, the agreement obtained between the CAT questionnaire and the mMRC dyspnea scale was moderate ($\kappa = 0.492$) and similar to that described in other studies.¹⁶ In the subgroup analysis, concordance in the low-risk categories (A-B) was weak and increased to moderate in the high-risk categories (C-D). Furthermore, for each of the dyspnea scores, the CAT score presented a wide range of values. The degree of dispersion of the CAT score was greater in patients with dyspnea 0 and 1.

The highest concordance of the CAT questionnaire and the mMRC dyspnea scale in the high-risk groups has already been recorded in other studies, in which the group with more symptoms and high risk achieved better correlations than the group that combined fewer symptoms and low risk.¹⁷ In addition, a score on the questionnaire CAT ≥ 10 occurs in up to 50% of individuals who smoke and ex-smoke without lower airway obstruction has been described.¹⁸

The mMRC breathlessness scale is a simple and easy scale. It correlates better with the quality of life of COPD patients than functional parameters.¹⁹ It also evaluates the efficacy of treatment and correlates closely with the 6-minute walk test and with 5-year survival in COPD patients.^{20,21}

However, in its simplicity, there is its greatest limitation. The mMRC scale is one-dimensional and only focuses on breathing difficulty when measuring the magnitude of

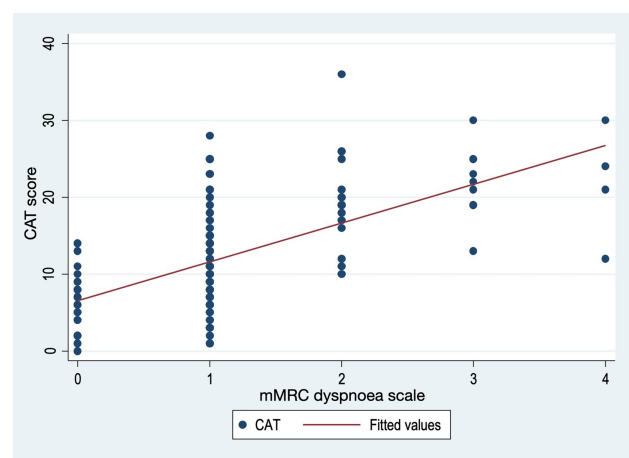


Figure 2 Correlation between the CAT questionnaire and the mMRC dyspnea scale.

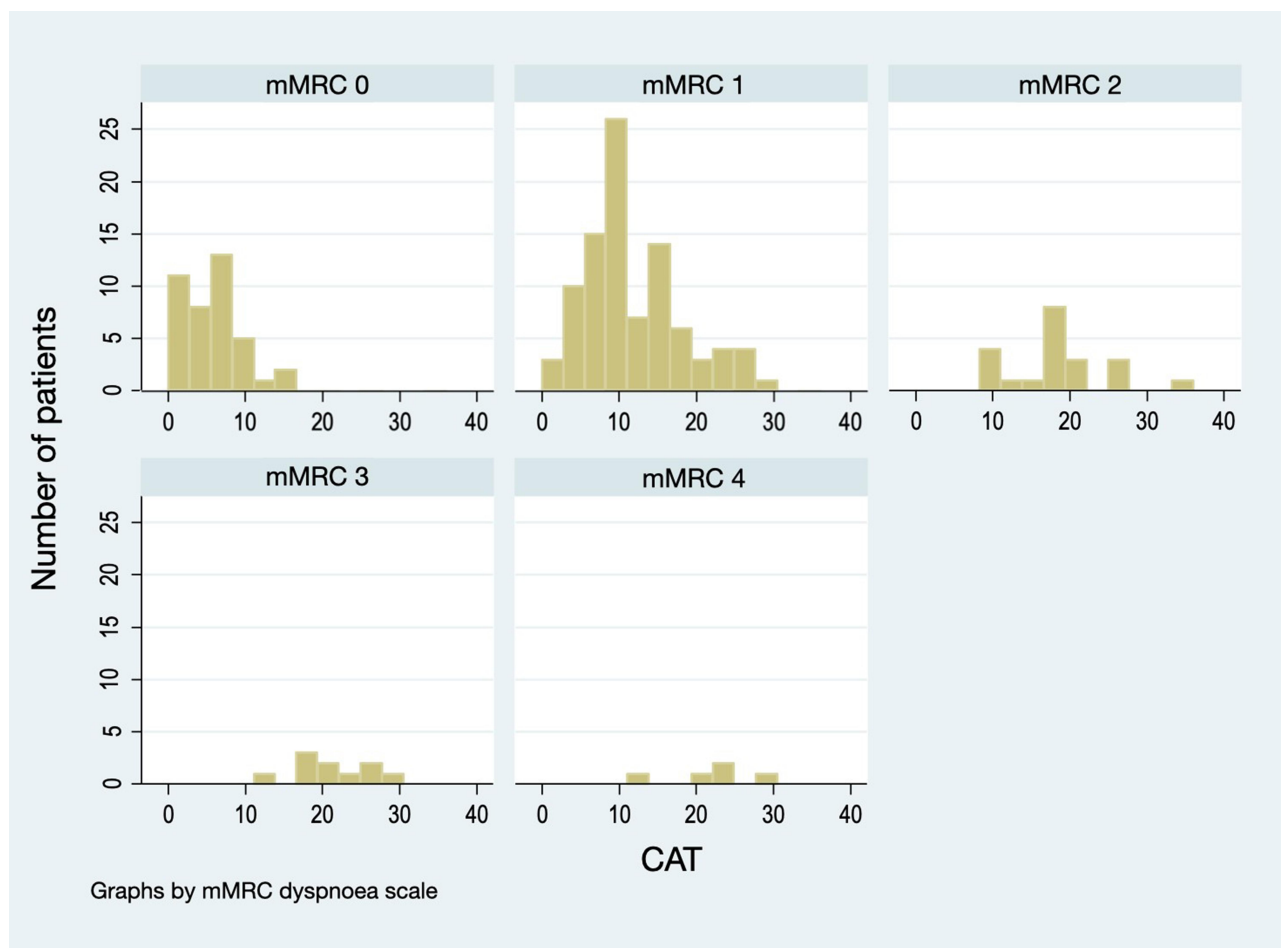


Figure 3 Histogram of CAT scores according to mMRC score.

symptoms. COPD affects patients beyond dyspnea; it is a complex and heterogeneous syndrome with pulmonary and extrapulmonary characteristics.

In this sense, the CAT questionnaire has the advantage of providing a multidimensional assessment of the impact of COPD on the patient.⁸ It is probably this dimensionality

that explains the discrepancy between the two methods. Furthermore, the CAT cut-off points and their impact on health are well validated. Thus, scores in the questionnaire $CAT < 10$ reflect a low impact in terms of the effect of the disease on the health of the patient; CAT values of ≥ 10 and < 20 reflect a moderate impact; scores of $CAT \geq 20$ and < 30 indicate a high impact; and a value of $CAT \geq 30$ suggests a very high impact of COPD on the health of the patient.⁹

By taking a score on the CAT questionnaire ≥ 10 (recommended) and varying the cut-off point of the mMRC scale, the degree of agreement (*kappa*) is modified according to the cut-off point of the mMRC dyspnea. If we compare the ≥ 2 score on the dyspnea scale, which is the recommended cut-off point according to the latest GOLD recommendations, and the mMRC score ≥ 1 , we see how the concordance increases from moderate to substantial in relation to the recommended cut-off point. Other authors support these results, suggesting that an mMRC dyspnea scale of 1 would be more consistent with a value of CAT 10 than a score of 2.^{7,22}

Table 3 Distribution of Subjects Classified in Groups a, B, C and D According to the Cut-off Point Used for the mMRC Dyspnea Scale and Variation in Agreement (*Kappa*) with CAT 10 (Reference)

	A	B	C	D	<i>Kappa</i>
CAT ≥ 10	61	65	12	31	Reference
mMRC ≥ 1	34	92	6	37	0.623
mMRC ≥ 2	108	18	25	18	0.492
mMRC ≥ 3	120	6	34	9	0.321
mMRC ≥ 4	124	2	40	3	0.242

Abbreviations: CAT, COPD assessment test; mMRC, modified Medical Research Council.

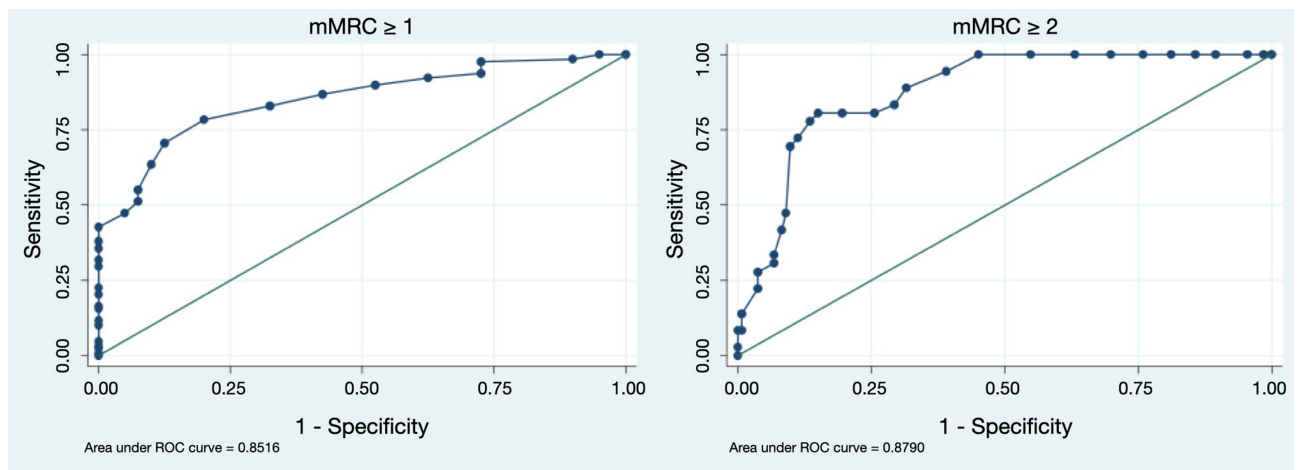


Figure 4 ROC curves for dyspnea mMRC 1 and 2.



Figure 5 Classification of COPD patients according to the new cut-off points. *p < 0.001.

The new CAT cut-off points proposed in our study for the mMRC scores of ≥ 1 and ≥ 2 are ≥ 9 and ≥ 16 , respectively. By performing a new reclassification with the new cut-off points and applying a concordance analysis, better degrees of agreement were obtained between the CAT cut-off point and the mMRC dyspnea scale with respect to the reference ones. The highest *kappa* coefficient value is between the cut-off point of $CAT \geq 16$ and dyspnea $mMRC \geq 2$ (*kappa*=0.71), followed by a *kappa* coefficient of 0.676 for the cut-off point ≥ 9 and dyspnea $mMRC \geq 1$. These data would support the idea of redefining new cut points and making the appropriate modifications in the next GOLD review. By increasing the CAT score for dyspnea 1 and 2, the concordance increases, so the choice of the new cut-off point for CAT should be increased with respect to the mMRC dyspnea scale scores. By increasing the CAT score for dyspnea 1 and 2, the concordance increases, so the choice of the new cut-off point for CAT should be increased from the mMRC dyspnea scale scores.

Rhee et al¹⁶ described a new CAT cut-off point for an mMRC of 2. They showed that a CAT cut-off point of 15 had a higher concordance for mMRC of 2, increasing from a CAT score of 10. These authors also noted that the concordance between an mMRC cut-off point of 1 and a CAT cut-off point of 10 was higher than for any of the other combinations and indicated that an mMRC cut-off point of 1 was more appropriate than a cut-off point of 2 for defining the highly symptomatic patients. Other studies have established other cut-off points, proposing that an mMRC dyspnea of 2 would correspond with a CAT value ≥ 18 , concluding that these changes would reclassify up to a third of patients.²³

Our study has limitations. First, the sample size is relatively small due to the capacity of the center where the patients came from and the data have been collected in a single center; therefore, the results should be interpreted with caution. Another limitation is determined by the collection of patients. Subjects were referred from an outpatient pneumology service, excluding patients who recently had an exacerbation (avoiding that the score on the CAT and mMRC dyspnea scale was influenced by the exacerbation). In this way, exacerbation patients or those who had recently been admitted and who attended our consultations were excluded. Despite this, this is a descriptive observational study in which the number of exacerbations and hospital admissions in the previous months has been recorded. Furthermore, it is based on actual data from daily clinical practice, representing the

actual distribution of COPD groups. On the other hand, the study was conducted by respiratory specialists, with a rigorous design and with spirometry performed in a respiratory function laboratory, following the criteria of the American Thoracic Society (ATS).

In conclusion, the classification of COPD patients into GOLD revision varies according to the assessment method (CAT or mMRC) used to measure the intensity and presence of symptoms. A CAT score of 10 and the mMRC dyspnea scale of 2 are not equivalent cut-off points. In this sense, a CAT score of 16 was the optimal cut-off point for an mMRC dyspnea score of 2. On the other hand, a CAT score of 10 was the optimal cut-off point for a score of 1 on the mMRC dyspnea scale. Our results are consistent with those obtained in other studies where both assessment methods have been compared, also concluding that the currently established cut-off points are not similar.^{7,24-26} Thus, we propose that in future updates of the GOLD strategy, a readjustment should be made and new cut-off points planned to separate highly symptomatic patients from those who are mildly symptomatic.

Funding

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

Disclosure

The authors declare no conflicts of interest for this work.

References

1. World Health Organization. Chronic obstructive pulmonary disease. Available from: <https://www.who.int/respiratory/copd/en>. Accessed May 20, 2019.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2019. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Available from: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019- v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf>. Accessed May 20, 2019.
3. Pauwels R. Global initiative for chronic obstructive lung diseases (GOLD): time to act. *Eur Respir J*. 2001;18:901–902. doi:10.1183/09031936.01.0027401
4. Garcia-Aymerich J, Serra Pons I, Mannino DM, Maas AK, Miller DP, Davis KJ. Lung function impairment, COPD hospitalisations and subsequent mortality. *Thorax*. 2011;66(7):585–590. doi:10.1136/thx.2010.152876
5. Soriano JB, Lamprecht B, Ramirez AS, et al. Mortality prediction in chronic obstructive pulmonary disease comparing the GOLD 2007 and 2011 staging systems: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Respir Med*. 2015;3:443–450. doi:10.1016/S2213-2600(15)00157-5

6. Goossens LM, Leimer I, Metzdorf N, Becker K, Rutten-van Mölken N. Does the 2013 GOLD classification improve the ability to predict lung function decline, exacerbations and mortality: a post-hoc analysis of the 4-year UPLIFT trial. *BMC Pulm Med.* 2014;14:163. doi:10.1186/1471-2466-14-163
7. Kim S, Oh J, Kim YI, et al. Differences in classification of COPD group using COPD assessment test (CAT) or modified Medical Research Council (mMRC) dyspnea scores: a cross-sectional analyses. *BMC Pulm Med.* 2013;13:35. doi:10.1186/1471-2466-13-35
8. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD assessment test. *Eur Respir J.* 2009;34:648–654. doi:10.1183/09031936.00102509
9. Gupta N, Pinto LM, Morogan A, Bourbeau J. The COPD assessment test: a systematic review. *Eur Respir J.* 2014;44:873–884. doi:10.1183/09031936.00025214
10. Jones PW, Tabberer M, Chen WH. Creating scenarios of the impact of COPD and their relationship to COPD assessment test (CAT) scores. *BMC Pulm Med.* 2011;11:4. doi:10.1186/1471-2466-11-42
11. Fletcher CM. Standardized questionnaire on respiratory symptoms: a statement prepared and approved by the MRC committee on the etiology of chronic bronchitis. *Br Med J.* 1960;2:1665.
12. Fletcher CM, Elmes PC, Wood CH. The significance of respiratory symptoms and the diagnosis of chronic bronchitis in a working population. *Br Med J.* 1959;1:257–266. doi:10.1136/bmj.2.5147.257
13. Hajiro T, Nishimura K, Tsukino M, Ikeda A, Koyama H, Izumi T. Analysis of clinical methods used to evaluate dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:1185–1189. doi:10.1164/ajrccm.158.4.9802091
14. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics.* 1977;33(1):159–174. doi:10.2307/2529310
15. Rieger-Reyes C, Garcia-Tirado FJ, Rubio-Galan FJ, Marin-Trigo JM. Classification of chronic obstructive pulmonary disease severity according to the new Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2011 guidelines: COPD assessment test versus modified Medical Research Council scale. *Arch Bronconeumol.* 2014;50:129–134. doi:10.1016/j.arbres.2013.09.014
16. Rhee CK, Kim JW, Hwang YI, et al. Discrepancies between modified Medical Research Council dyspnea score and COPD assessment test score in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10:1623–1631. doi:10.2147/COPD.S87147
17. Huang WC, Wu MF, Chen HC, Hsu JY; TOLD Group. Features of COPD patients by comparing CAT with mMRC: a retrospective, cross sectional study. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2015;25:15063. doi:10.1038/npjpcrm.2015.63
18. Woodruff PG, Barr RG, Bleecker E, et al. SPIROMICS research group. Clinical significance of symptoms in smokers with preserved pulmonary function. *N Engl J Med.* 2016;374:1811–1821. doi:10.1056/NEJMoa1505971
19. Mahler D, Weels C. Evaluation of clinical methods for rating dyspnea. *Chest.* 1988;93:580–586. doi:10.1378/chest.93.3.580
20. Casanova C, Cote C, De Torres JP, et al. The inspiratory lung capacity ratio predicts mortality in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:591–597. doi:10.1164/rccm.200407-867OC
21. 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;54:581–586. doi:10.1136/thx.54.7.581
22. Lee CH, Lee J, Park YS, et al. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) assessment test scores corresponding to modified Medical Research Council grades among COPD patients. *Korean J Intern Med.* 2015;30:629–637. doi:10.3904/kjim.2015.30.5.629
23. Smid DE, Franssen FME, Gonik M, et al. Redefining cut-points for high symptom burden of the global initiative for chronic obstructive lung disease classification in 18,577 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Med Dir Assoc.* 2017;18:1097. doi:10.1016/j.jamda.2017.09.003
24. Price DB, Baker CL, Zou KH, Higgins VS, Bailey JT, Pike JS. Real-world characterization and differentiation of the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease strategy classification. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014;9:555–561.
25. Jones PW, Adamek L, Nadeau G, Banik N. Comparisons of health status scores with MRC grades in COPD: implications for the GOLD 2011 classification. *Eur Respir J.* 2013;42:647–654. doi:10.1183/09031936.00125612
26. Tsiligianni IG, Alma HJ, de Jong C, et al. Investigating sensitivity, specificity, and area under the curve of the Clinical COPD Questionnaire, COPD Assessment Test, and Modified Medical Research Council scale according to GOLD using St George's Respiratory Questionnaire cutoff 25 (and 20) as reference. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11:1045–1052. doi:10.2147/COPD.S99793

International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Dovepress

Publish your work in this journal

The International Journal of COPD is an international, peer-reviewed journal of therapeutics and pharmacology focusing on concise rapid reporting of clinical studies and reviews in COPD. Special focus is given to the pathophysiological processes underlying the disease, intervention programs, patient focused education, and self management

protocols. This journal is indexed on PubMed Central, MedLine and CAS. The manuscript management system is completely online and includes a very quick and fair peer-review system, which is easy to use. Visit <http://www.dovepress.com/testimonials.php> to read real quotes from published authors.

Submit your manuscript here: <https://www.dovepress.com/international-journal-of-chronic-obstructive-pulmonary-disease-journal>