

Validación del **control** clínico en pacientes con **EPOC**

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

María Isabel Marzo Lambíes

Directores

Dr. Juan José Soler Cataluña

Dr. Pablo Catalán Serra

Tutor

Prof. Dr. Federico Vicente Pallardó
Calatayud

Valencia, Marzo 2023

VNIVERSITAT
® VALÈNCIA



VNIVERSITAT E VALÈNCIA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

Programa de doctorado 3139 de Medicina



VALIDACIÓN DEL CONTROL CLÍNICO EN PACIENTES CON EPOC

TESIS DOCTORAL

Autor:

María Isabel Marzo Lambiés

Directores:

Dr. Juan José Soler Cataluña

Dr. Pablo Catalán Serra

Tutor:

Prof. Dr. Federico Vicente Pallardó Calatayud

Valencia, marzo de 2023

Dr. JUAN JOSÉ SOLER CATALUÑA, Doctor en Medicina, Profesor del Departamento de Neumología de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universitat de València y Jefe del Servicio de Neumología del Hospital Arnau de Vilanova (Valencia).

Dr. PABLO CATALÁN SERRA, Doctor en Medicina, Facultativo Especialista en Neumología del Hospital Arnau de Vilanova (Valencia).

Prof. Dr. FEDERICO VICENTE PALLARDÓ CALATAYUD, Doctor en Medicina, Catedrático de la Universidad de Valencia. Facultad de Medicina y Odontología. Departamento de Fisiología.

CERTIFICAN:

Que la presente Tesis Doctoral titulada “**VALIDACIÓN DEL CONTROL CLÍNICO EN PACIENTES CON EPOC**” ha sido realizada bajo su dirección por María Isabel Marzo Lambiés, Licenciada en Medicina.

Y para que así conste a todos los efectos, se extiende la presente certificación en Valencia a 29 de marzo de 2023.

Dr. J.J.Soler Cataluña Dr. P. Catalán Serra Dr. F.V. Pallardó Calatayud

A mi familia

AGRADECIMIENTOS

Me complace presentarles mi Tesis Doctoral, un trabajo que ha sido el resultado de un arduo esfuerzo y dedicación. Sin embargo, no puedo dejar pasar la oportunidad de expresar mi gratitud a todas aquellas personas que me han brindado su ayuda y apoyo en este camino, sin ellas hubiese sido imposible llevar a cabo este proyecto.

En primer lugar, me gustaría agradecer a mi director de tesis, el Dr. Juanjo Soler Cataluña, por su orientación, compromiso y motivación; por impedir perderme en esos momentos de procrastinación y estimularme para seguir aprendiendo.

Al Dr. Pablo Catalán Serra, director de la presente Tesis Doctoral, por impulsarme a iniciar este proyecto.

Al Dr. Federico Vicente Pallardó Calatayud, tutor de la presente Tesis Doctoral, por su disponibilidad y amabilidad.

A todas las personas que han accedido a participar en los estudios, sin su colaboración no habría sido posible la realización de la misma.

A mi familia, en especial a mis padres, Joaquín e Isabel, por sus enseñanzas y educación, por transmitirme el valor del trabajo y superación personal, por estar a mi lado incondicionalmente y por regalarme tiempo para poder dedicarme exclusivamente a este proyecto cuidando de sus nietas.

A Camilo, mi compañero de vida, por apoyarme en todas mis decisiones, por darme tiempo y espacio.

A mis hijas, Olivia y Matilda, por ser el motor que impulsa mi vida.
Estáis presentes en cada línea de esta tesis.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	21
1.1. Concepto de control en la EPOC	26
1.1.1. Impacto clínico	28
1.1.2. Estabilidad clínica	34
1.1.2.1. Ausencia de exacerbación	35
1.1.2.2. Ausencia de cambios clínicos a lo largo del tiempo	37
1.1.3. Control clínico.....	38
1.2. Posibles implicaciones del grado de control en la EPOC.....	39
1.2.1. Control clínico y actividad biológica	40
1.2.2. Control clínico y riesgo futuro de desenlaces	41
1.2.3. Control clínico y ajuste del tratamiento	42
2. JUSTIFICACIÓN.....	45
3. HIPÓTESIS	51
4. OBJETIVOS	55
4.1. Objetivo principal	57
4.2. Objetivos secundarios.....	57
5. MATERIAL Y MÉTODOS	59
5.1. Estudio 1	62
5.1.1. Objetivos específicos.....	62
5.1.2. Diseño del estudio.....	62
5.1.3. Población de estudio.....	63
5.1.3.1. Criterios de inclusión y exclusión	63
5.1.4. Protocolo del estudio	66
5.1.4.1. Adecuación de los criterios de control originales.....	66

5.1.4.2. Validación del control: capacidad predictiva	68
5.1.5. Análisis estadístico	69
5.2. Estudio 2	71
5.2.1. Objetivos específicos.....	71
5.2.2. Diseño del estudio.....	71
5.2.3. Población a estudio	73
5.2.3.1. Criterios de inclusión y exclusión	73
5.2.4. Protocolo del estudio	74
5.2.5. Análisis estadístico	77
6. RESULTADOS	79
6.1. Estudio 1	81
6.1.1. Adecuación de los criterios de control originales.....	87
6.1.1.1. Pertinencia de las variables incluidas en el modelo.....	87
6.1.1.2. Necesidad de ajuste por gravedad	91
6.1.1.3. Umbrales de las variables de impacto clínico.....	94
6.1.1.4. Número de criterios necesarios para definir el impacto clínico	96
6.1.2. Elaboración de los criterios de control modificados	99
6.1.3. Concordancia en el control, entre la valoración clínica y la valoración por CAT	103
6.1.4. Estado de control y capacidad predictiva de riesgo	103
6.2. Estudio 2	109
6.2.1. Validación externa	114
6.2.1.1. Proporción de pacientes controlados.....	114
6.2.2. Análisis de sensibilidad al cambio	119
6.2.2.1. Cambios en el control clínico en comparación con los cambios en el nivel de riesgo	119
6.2.2.2. Cambios en el control clínico en comparación con los cambios en el fenotipo clínico.....	120
6.2.2.3. Cambios en el control clínico en comparación con los cambios en la cuadrícula de GOLD	121
7. DISCUSIÓN	125
7.1. Adecuación de las variables de la propuesta inicial y creación de los CMC.....	128

7.2. Proporción de control alcanzado, con los CMC y validación externa	133
7.3. Grado de concordancia entre resultados por variables clínicas y el cuestionario CAT	138
7.4. Capacidad predictiva de riesgo	139
7.5. Sensibilidad al cambio en el estado de control y su relación con desenlaces clínicos a corto plazo.....	141
7.6. Limitaciones.....	145
7.7. Aplicabilidad futura del cuestionario de control en la EPOC	148
8. CONCLUSIÓN	153
9. BIBLIOGRAFÍA.....	157
10. ANEXO	171

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Representación del concepto de impacto clínico, estabilidad temporal y control clínico en la EPOC (tomado, con permiso, de Soler-Cataluña ¹¹).....	28
Figura 2. CAT (COPD Assessment Test).....	33
Figura 3. Ausencia de exacerbación. Se considera que el paciente entra en un período libre de exacerbación cuando al menos han pasado 4 semanas desde que terminó el tratamiento por la exacerbación previa (o 6 semanas desde el inicio de la misma)	36
Figura 4. Diseño del estudio 1	63
Figura 5. Diseño prospectivo longitudinal del estudio 2	72
Figura 6. Diagrama de flujo del estudio 1	82
Figura 7. Distribución de las puntuaciones de CAT en pacientes agrupados según el índice BODEx y el FEV ₁ (%)	93
Figura 8. Probabilidad acumulada de evento combinado en pacientes controlados o no controlados según criterio modificado de control ajustado por FEV ₁ (%)...	104
Figura 9. Probabilidad acumulada de exacerbación en pacientes controlados o no controlados según criterios modificados de control ajustados por FEV ₁ %.....	107
Figura 10. Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el estudio multicéntrico	110
Figura 11. Cambios en el estado de control, fenotipo clínico, nivel de riesgo y categorías GOLD A-D durante el seguimiento	120
Figura 12. Cambios en el estado de control en pacientes con diferentes niveles de riesgo y fenotipo clínico	121
Figura 13. Cambios en el estado de salud (puntajes CAT) entre la visita 2 (3 meses) y la visita 3 (6 meses) en los pacientes según el estado de control inicial y cambios en el estado de control durante el seguimiento.....	123
Figura 14. Cuestionario de control clínico de la EPOC.....	151
Figura 15. Esquema terapéutico propuesto por GesEPOC 2021. Adaptado con permiso de Miravittles M, et al ⁷³	152

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Criterios originales (COC) necesarios para establecer el impacto clínico en pacientes con gravedad leve-moderada.....	31
Tabla 2. Criterios originales (COC) necesarios para establecer el impacto clínico en pacientes con nivel de gravedad pronóstica grave/muy grave.....	32
Tabla 3. Criterios diagnósticos originales de control (COC)	38
Tabla 4. Criterios diagnósticos modificados de control (CMC) con ajuste de gravedad por Índice FEV ₁ % o BODEx.....	76
Tabla 5. Características basales de los pacientes incluidos en el estudio.....	83
Tabla 6. Comparación de las distintas variables incluidas en el COC con el impacto medido con el CAT basal y el riesgo futuro evaluado como tiempo hasta la primera agudización de cualquier naturaleza.....	88
Tabla 7. Coeficiente de correlación entre las variables incluidas en el modelo y el nivel de gravedad, medido por el índice BODEx o FEV ₁ (%)	92
Tabla 8. Sensibilidad, especificidad e índice de Youden de diferentes puntos de corte para la puntuación CAT.	95
Tabla 9. Concordancia entre impacto clínico <u>evaluado</u> por evaluación clínica o por CAT (índice Kappa), según el número de criterios necesarios para definir el control clínico.....	97
Tabla 10. Capacidad predictiva de un evento compuesto (Estadístico C), según el número de criterios necesarios para definir el impacto clínico.	98
Tabla 11. Criterios de control modificados, con ajuste por gravedad según Índice BODEx o FEV ₁ %.	100
Tabla 12. Proporción de pacientes controlados según los criterios utilizados: COC, CMC ajustado por el Índice BODEx o CMC ajustado por FEV ₁ %.	102
Tabla 13. Hazard ratio de pacientes no controlados frente a controlados según los diferentes criterios utilizados.	105
Tabla 14. Puntuación CAT a los 12 meses, según diferentes criterios de control.	108
Tabla 15. Características demográficas, clínicas y funcionales de la población de estudio.....	111

Tabla 16. Impacto, estabilidad y control clínico a los 3 y 6 meses. Evaluación clínica y valoración CAT.....	115
Tabla 17. Distribución de pacientes controlados (por evaluación clínica o evaluación CAT) a los 3 y 6 meses, según gravedad, nivel de riesgo y fenotipo clínico.....	117
Tabla 18. Cambios a corto plazo en el estado de control y los resultados (puntuaciones CAT).....	124
Tabla 19. Cuestionario de control de la EPOC (Criterios de control modificados, con ajuste por gravedad según FEV ₁ %).....	131
Tabla 20. Resumen de los estudios que evaluaron la distribución y cambios del estado de control clínico.....	136

ABREVIATURAS

6MWT	Six-minute walk test
ACO	Solapamiento de Asma y EPOC
BODE	Body mass index, Obstruction, Dyspnea, Exercise capacity
BODEx	Body mass index, Obstruction, Dyspnea and Exacerbations
CAT	COPD Assessment Test
CCEE	Consultas Externas
CCQ	Clinical COPD Questionnaire
CMC	Criterios modificados de control
CMC-B	Criterios modificados de control ajustados por BODEx
CMC-F	Criterios modificados de control ajustados por FEV ₁ (%)
COC	Criterios originales de control
CRD	Cuaderno de recogida de datos
CVRS	Calidad de vida relacionada con la salud

ELIPSE

Evaluation of COPD longitudinally to identify predictive surrogate endpoints

EPOC

Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

FEV₁

Volumen Espiratorio forzado durante el primer segundo

FVC

Capacidad Vital Forzada

GesEPOC

Guía Española de la EPOC

HR

Hazard ratio

IMC

Índice de masa corporal

mMRC

Modified Medical Research Council

PRO

Patient-reported outcomes

SGRQ

Saint George respiratory questionnaire

V0

Visita inicial

V1

Visita a los 3 meses

Vend

Visita al año de seguimiento

1.

INTRODUCCIÓN

introducción

Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una de las patologías crónicas con mayor carga en términos de morbilidad y mortalidad. En 2019, la prevalencia mundial se situaba en el 10,3% entre las personas adultas de 30 a 79 años, lo que se traduce en 391,9 millones de personas afectadas¹, y su mortalidad ha ido escalando posiciones hasta alcanzar en la actualidad el tercer puesto entre las causas de muerte mundial². El impacto económico es elevado debido en parte al infradiagnóstico; la mayoría de pacientes pasan inadvertidos hasta alcanzar estadios avanzados con tratamientos inadecuados³⁻⁵, y a la frecuente aparición de agudizaciones, con especial relevancia para las hospitalizaciones⁶. Únicamente en la Unión Europea el 6% del presupuesto anual en Sanidad se atribuye a las enfermedades respiratorias, siendo la EPOC la responsable del 56% de dicho coste, unos 38.6 billones de euros³. Por tanto, para reducir la carga global de la enfermedad, es necesario establecer políticas destinadas a la prevención de la enfermedad, mejorar el diagnóstico precoz y reducir la elevada tasa de infradiagnóstico⁷. Asimismo, es necesario alcanzar un control clínico óptimo de la enfermedad, que garantice un buen estado de salud y minimice el riesgo de complicaciones futuras.

Clásicamente, la EPOC se definía como una enfermedad progresiva e irreversible, con poca posibilidad de mejoría a lo largo del tiempo, debida fundamentalmente al humo del tabaco, empleándose para su evolución y gravedad únicamente como parámetro el grado de deterioro de la función pulmonar, medido a partir del volumen espiratorio forzado durante el primer segundo (FEV₁). Durante estos últimos años, se ha comenzado a concebir la

Introducción

enfermedad desde una perspectiva centrada en el paciente y multidimensional, donde más allá de la función pulmonar se evalúan otros parámetros como la repercusión clínica que tiene la enfermedad sobre el paciente (los denominados PRO, del inglés patient-reported outcomes), el impacto que tiene la agudización, la tolerancia al ejercicio, la comorbilidad o la propia perspectiva social del enfermo, entre otras; de tal forma pesa más en la actualidad la necesidad de minimizar el impacto que tiene la enfermedad sobre el paciente en un momento determinado y mantener esta situación a lo largo del tiempo. En este contexto, las nuevas guías de práctica clínica recogen entre sus objetivos terapéuticos la necesidad de conseguir un buen control de la EPOC³⁻⁵. Desafortunadamente no se especifica en que consiste el control de la enfermedad, cómo se puede evaluar o cómo lo podemos alcanzar.

En el asma, el término control está bien caracterizado, utilizándose de forma habitual en la práctica clínica desde hace muchos años. Sin embargo, no ocurre lo mismo en la EPOC. El control en el asma se define como la ausencia de limitación en las actividades de la vida diaria, la ausencia de síntomas nocturnos, síntomas diurnos mínimos o ausentes, mínima o ninguna necesidad de tratamiento de rescate, ausencia de exacerbaciones y función pulmonar normal⁸. De forma complementaria, también se han desarrollado cuestionarios para evaluar el control como son el Asthma Control Test (ACT)⁹ o el Asthma Control Questionnaire (ACQ)¹⁰. En aquellos pacientes asmáticos con buen control, de acuerdo con estos criterios, han demostrado tener mejor evolución

Introducción

clínica, menor tasa de agudizaciones y, por tanto, consumir menor número de recursos que los que no lo están^{9,10} de tal forma que este concepto se ha impuesto como un objetivo terapéutico y dinámico, que sirve de guía para el ajuste del tratamiento.

En el caso de la EPOC el grado de control es difícil de alcanzar, entre otros motivos porque la normalización de la función pulmonar no es posible (por definición) y muchos pacientes permanecen sintomáticos, con limitaciones de las actividades de la vida diaria e incluso pueden presentar agudizaciones a pesar de recibir un tratamiento adecuado. Sin embargo, si que es posible alcanzar una situación clínica favorable acorde a la gravedad de la enfermedad, y mantener esa condición a lo largo del tiempo^{11,12}.

1.1. Concepto de control en la EPOC

Ante la necesidad de adecuar un concepto de control a la EPOC y disponer de una herramienta útil para su evaluación, algunos autores han propuesto diferentes definiciones. Molina et al¹³ definieron el control como “un paciente que durante el seguimiento, presenta escasos o ningún síntoma, no ha presentado exacerbaciones agudas desde la última visita y no ha presentado un deterioro de la calidad de vida desde que recibe el tratamiento actual”. Guimarães et al¹⁴ proponen como definición de paciente controlado “aquel que se encuentra asintomático o presenta una disminución de sus síntomas basales, tiene una disminución de la pérdida de función pulmonar o esta se encuentra estable, muestra un aumento de la tolerancia al ejercicio, no presenta exacerbaciones y la mejor calidad de vida posible”. Balóira et al¹⁵, proponen un índice compuesto de tres variables: la puntuación obtenida en el cuestionario COPD Assessment Test (CAT)¹⁶, el grado de disnea de acuerdo con la escala modificada de la Medical Research Council (mMRC) y el número de agudizaciones moderadas o graves en el año previo. A cada una de estas variables se les asignó una puntuación. Según el sumatorio de puntuaciones se proponen cuatro grupos: control óptimo (0 puntos), subóptimo (1 punto), pobre (2 puntos) o control muy pobre (3 puntos). Ninguna de estas tres interesantes propuestas sobre la definición de control han sido validadas.

En línea con estas aproximaciones, Soler-Cataluña et al^{11,12} definieron el control clínico de la EPOC como el *“mantenimiento a lo largo del tiempo de una situación de bajo impacto clínico,*

Introducción

adecuada a la gravedad de la propia enfermedad”. Esta definición incluye la combinación de dos dimensiones evaluativas: una transversal y estática, referida como “impacto clínico” o la repercusión que tiene la enfermedad en el paciente, que debe ser siempre la menor posible; y otra longitudinal y dinámica denominada “estabilidad” entendida como la ausencia de exacerbaciones o empeoramiento clínico a lo largo del tiempo (se necesitará al menos dos observaciones espaciadas en el tiempo para poder definirla).

Por consiguiente, para establecer la situación de buen control clínico, de acuerdo con estos autores^{11,12}, se deben cumplir los siguientes criterios:

- **Bajo impacto clínico**, acorde a la gravedad basal de la enfermedad. Es decir, se propone adaptar la evaluación del impacto clínico según el nivel de gravedad basal de la enfermedad previa (EPOC leve-moderada vs grave-muy grave).
- **Estabilidad clínica**, definida por la ausencia de un empeoramiento clínico significativo o mejoría clínica (valoración subjetiva del paciente) y por la ausencia de exacerbaciones en los tres últimos meses.

La figura 1 muestra una representación gráfica del concepto de control. Los círculos representan la medida transversal de la situación clínica en diversos momentos evolutivos (impacto clínico), las líneas muestran el análisis de los cambios (grado de estabilidad clínica) y la zona verde, destaca el concepto de control clínico,

Introducción

entendido como la situación deseable en la que se consigue mantener a lo largo del tiempo una condición de bajo impacto clínico, acorde a la gravedad de la enfermedad¹¹.

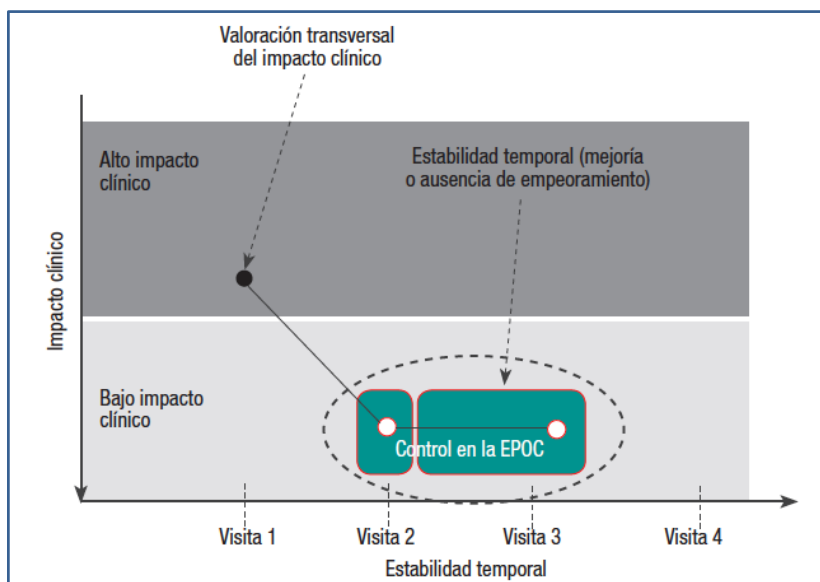


Figura 1. Representación del concepto de impacto clínico, estabilidad temporal y control clínico en la EPOC (tomado, con permiso, de Soler-Cataluña¹¹).

1.1.1. Impacto clínico

El impacto clínico hace referencia a la repercusión actual que tiene la enfermedad sobre el paciente en un determinado momento (dimensión estática y transversal)^{11,12}. El impacto clínico tiene similitud con la gravedad pronóstica dado que los dos son conceptos estáticos, pero difieren en su definición: la gravedad pronóstica evalúa el riesgo futuro de muerte y de otras complicaciones¹⁷⁻¹⁹. En el estudio ECLIPSE (Evaluation of COPD Longitudinally to Identify

Introducción

Predictive Surrogate Endpoints)²⁰ se objetivó que para un mismo nivel de gravedad pronóstica, definido tanto por el volumen espiratorio forzado durante el primer segundo (FEV₁) como incluso por el índice BODE, se encontraban pacientes con distribución desigual de exacerbaciones. Esta misma distribución también se aprecia para otras variables como son el grado de disnea, la calidad de vida relacionada con la salud o la distancia recorrida en la caminata de los 6 minutos²⁰. Por ejemplo, algunos pacientes no presentan ninguna exacerbación al año, y en cambio otros tienen reiteradas exacerbaciones; también pacientes con limitación del flujo aéreo muy grave (FEV₁ < 30 %) que apenas refieren disnea, mientras que otros con escasa afectación funcional presentan disnea de grado 3 o 4 según la escala modificada del Medical Research Council (mMRC). Estos resultados plantean que para un mismo nivel de gravedad pronóstica, el impacto clínico podría ser distinto, lo que indica que otros factores no identificados pueden contribuir a la situación clínica del paciente y por tanto, vernos obligados a buscar esos otros condicionantes y a corregirlos siempre que sea posible.

El impacto de cualquier enfermedad depende de cómo el paciente la percibe y modifica sus actividades de la vida diaria²¹ y seguramente esta percepción varíe entre individuos. Actualmente hay una tendencia por conocer la opinión de los pacientes, sus preocupaciones y preferencias; y en muchas ocasiones, esta percepción no queda adecuadamente reflejada en los marcadores funcionales o biológicos que se emplean para monitorizar la enfermedad¹¹. En consecuencia, se crea la necesidad de desarrollar

Introducción

herramientas capaces de recoger este tipo de información, mediante los PRO o resultados referidos por el paciente, en su traducción al castellano. Un PRO se define como una dimensión de la enfermedad que se obtiene directamente del paciente, sin necesidad de pruebas biológicas o funcionales. Las escalas de disnea, de actividad física o los cuestionarios de calidad de vida son algunos ejemplos de los PRO más conocidos que podrían servir de ayuda para evaluar el impacto clínico²².

Así pues, atendiendo a este concepto de impacto, Soler-Cataluña et al^{11,12} propusieron unos criterios diagnósticos para evaluar el impacto clínico (Tabla 1 y 2) ajustados al nivel de gravedad de la enfermedad. Las variables que se propusieron para la valoración clínica del impacto clínico fueron:

1. *Grado de disnea*. Para ello se utilizará la escala de Disnea mMRC (Modified Medical Research Council Dyspnea Scale).
2. Uso de la *medicación de rescate* en la última semana.
3. La *actividad física* diaria en 24 horas. El tiempo caminado al día incluye el tiempo total que el paciente camina, tanto dentro de casa como fuera de la misma.
4. *Coloración del esputo* habitual (blanquecino, marronáceo, grisáceo, hemoptoico..).

Como variables alternativas, los autores propusieron el uso de cuestionarios de control clínico como el CAT¹⁶ (Figura 2) o el CCQ (Clinical COPD Questionnaire)²³.

Introducción

El CAT y el CCQ son cuestionarios sencillos, breves y de fácil aplicación en la práctica clínica diaria y presentan muy buena correlación como instrumentos de medida de la calidad de vida relacionada con la salud^{24,25}.

Tabla 1. Criterios originales (COC) necesarios para establecer el impacto clínico en pacientes con gravedad leve-moderada.

Nivel de gravedad leve - moderado (BODE/Ex ≤ 4 puntos)		
Valoración clínica:	Bajo impacto clínico	Alto impacto clínico
Disnea (mMRC)	0 – 1	≥ 2
Medicación de rescate	≤ 3 veces en la última semana	> 3 veces en la última semana
Actividad física diaria* (tiempo caminado al día)	≥ 60 min	< 60 min
Color del esputo	Ausente o Blanco	Oscuro
CAT (COPD Assessment Test)	≤ 10	>10
CCQ (Clinical COPD Questionnaire)	≤ 1	>1

* **Tiempo caminado al día:** incluye el tiempo total que el paciente camina, tanto dentro de casa como fuera de la misma.

Introducción

Tabla 2. Criterios originales (COC) necesarios para establecer el impacto clínico en pacientes con nivel de gravedad pronóstica grave/muy grave.

Nivel de gravedad grave-muy grave (BODE/Ex ≥ 5 puntos)		
Valoración clínica:	Bajo impacto clínico	Alto impacto clínico
Disnea (mMRC)	0 - 2	≥ 3
Medicación de rescate	< 2 veces al día	≥ 2 veces al día
Actividad física diaria* (tiempo caminado al día)	≥ 30 min	< 30 min
Color del esputo	Ausente o Blanco	Oscuro
Cuestionarios de control clínico:		
CAT	≤ 20	>20
CCQ	≤ 2	>2

***Tiempo caminado al día:** incluye el tiempo total que el paciente camina, tanto dentro de casa como fuera de la misma. CVRS: calidad de vida relacionada con la salud; CAT: COPD Assessment Test; CCQ: Clinical COPD Questionnaire.

Introducción



¿Cómo es la EPOC que padece? Realización del COPD Assessment Test™ (CAT)

Este cuestionario les ayudará a usted y al profesional sanitario encargado de tratarle a medir el impacto que la EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) está teniendo en su bienestar y su vida diaria. Sus respuestas y la puntuación de la prueba pueden ser utilizadas por usted y por el profesional sanitario encargado de tratarle para ayudar a mejorar el manejo de la EPOC y obtener el máximo beneficio del tratamiento.

Si desea rellenar el cuestionario a mano en papel, haga clic aquí e imprima el cuestionario.

Para cada uno de los siguientes enunciados, ponga una X en la casilla que mejor describa su estado actual. Asegúrese de seleccionar una sola respuesta para cada pregunta.

Ejemplo: Estoy muy contento (0) ☒ (1) (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, no me falta el aire	
No me siento limitado para realizar actividades domésticas	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	Me siento muy limitado para realizar actividades domésticas	
Me siento seguro al salir de casa a pesar de la afección pulmonar que padezco	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	No me siento nada seguro al salir de casa debido a la afección pulmonar que padezco	
Duelmo sin problemas	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	Tengo problemas para dormir debido a la afección pulmonar que padezco	
Tengo mucha energía	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	No tengo ninguna energía	
PUNTUACIÓN TOTAL			

Figura 2. CAT (COPD Assessment Test).

Introducción

Como resultado de la puntuación de las variables expuestas en las tablas anteriores (Tabla 1 y 2), se considerará que el paciente ajustado a nivel de gravedad (leve-moderado o moderado-grave) presenta¹¹:

- **Bajo impacto clínico:** Si el resultado de cada uno de los criterios que conforman la valoración clínica y/o la puntuación obtenida en los cuestionarios de control clínico se sitúan en la columna de bajo impacto clínico.
- **Alto impacto clínico:** Si el resultado al menos uno de los criterios que conforman la valoración clínica y/o la puntuación obtenida en los cuestionarios de control clínico se sitúan en la columna de alto impacto clínico.

1.1.2. Estabilidad clínica

En el Diccionario de la lengua española se define estable, del latín *stabilis*, como aquello ‘que se mantiene sin peligro de cambiar, caer o desaparecer’; como algo ‘que permanece en un lugar durante mucho tiempo’; o como aquello ‘que mantiene o recupera el equilibrio’²⁶. Si trasladamos esta definición a la terminología médica, podríamos definir la estabilidad clínica como aquella situación clínica que permanece sin cambios significativos durante un determinado período o que recupera el estado previo tras una alteración (agudización).

Introducción

Según el documento original de Soler-Cataluña et al¹¹, para poder establecer adecuadamente la estabilidad clínica de un paciente con EPOC se deberían cumplir los dos siguientes criterios:

1. *Ausencia de exacerbación*, incluyendo dentro de la exacerbación la fase de recuperación inherente a la misma.
2. *Ausencia de empeoramiento clínico significativo* durante un período de tiempo, es decir que el concepto incluye la ausencia de cambios clínicos significativos y/o la presencia de mejoría (cambios positivos).

1.1.2.1. Ausencia de exacerbación

El término exacerbación en la EPOC viene definido por episodio agudo de inestabilidad clínica caracterizado por un empeoramiento mantenido de los síntomas respiratorios²⁷. Parece lógico pensar que para acercarse al diagnóstico de estabilidad clínica, el paciente esté fuera de ese periodo de exacerbación.

Podría parecer sencillo establecer ese período de no exacerbación, pero es difícil precisar en muchas ocasiones ya que se ha podido determinar utilizando diarios de síntomas que la duración media de una exacerbación es de unas 2 semanas aunque hasta en un 23% de los pacientes han continuado teniendo síntomas hasta incluso los 30 días después de la agudización²⁸.

Introducción

Así pues, según Soler-Cataluña et al^{11,12} consideraron la ausencia de exacerbación definida como un período de al menos 4 semanas desde la finalización del tratamiento o 6 semanas desde el inicio de la misma, ya que antes de estas semanas podría suponer una recaída de su agudización. Se entiende que el paciente presenta recaída en el caso de reaparición de síntomas durante ese período²⁹⁻³¹ (Figura 3).

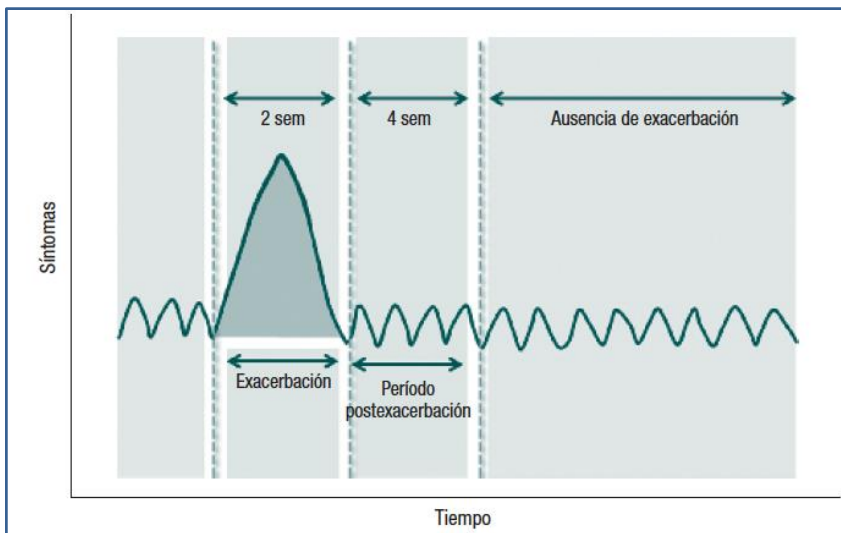


Figura 3. Ausencia de exacerbación. Se considera que el paciente entra en un período libre de exacerbación cuando al menos han pasado 4 semanas desde que terminó el tratamiento por la exacerbación previa (o 6 semanas desde el inicio de la misma).

1.1.2.2. Ausencia de cambios clínicos a lo largo del tiempo

El concepto de *estabilidad clínica* implica, como ya se ha citado anteriormente, ausencia de cambios significativos a lo largo del tiempo o mejoría de los mismos. Sin embargo, no se ha precisado cuánto tiempo tiene que transcurrir para evaluar esa ausencia de empeoramiento. La mayoría de guías de práctica clínica recomiendan una valoración del estado de control cada 3 meses⁴⁻⁵. La aparición de exacerbaciones durante el período de observación es un claro ejemplo de inestabilidad clínica, como también lo es un empeoramiento clínico, medido con el CAT o el CCQ²⁹⁻³⁰.

Si el paciente no ha sufrido cambios clínicos (CAT, CCQ, exacerbaciones ni cambios subjetivos) significativos durante los 3 meses previos a la consulta de evaluación clínica, se podría afirmar que el paciente se halla en estabilidad clínica definido así por Soler-Cataluña et al^{11,12}.

1.1.3. Control clínico

Tomando como referencia las definiciones previas de impacto y estabilidad, el control se definió como el mantenimiento a lo largo del tiempo de una situación de bajo impacto clínico, adecuada a la gravedad de la propia enfermedad. La tabla 3 resume los criterios diagnósticos de control, originalmente propuestos por Soler-Cataluña et al^{11,12}. Los pacientes que cumplan estos criterios se clasifican como controlados, y se reserva el término no controlados o mal controlados para el resto de pacientes.

Tabla 3. Criterios diagnósticos originales de control (COC)

Situación clínica actual:	Control clínico	No control
Impacto clínico (ajustado según gravedad)	Bajo	Alto
Cambios clínicos en los últimos 3 meses:	y cualquiera de los siguientes	o cualquiera de los siguientes
Diferencias de puntuación en CAT (COPD Assessment Test)	≤ 2	> 2
Diferencias de puntuación en CCQ (Clinical COPD Questionnaire)	$< 0,4$	$\geq 0,4$
Exacerbaciones en los últimos 3 meses	No	Si
Cambios clínicos subjetivos (según el paciente)	Similar o mejor	Peor

1.2. Posibles implicaciones del grado de control en la EPOC

En un escenario ideal, el grado de control clínico debería:

- 1.** Relacionarse con la actividad biológica subyacente de la enfermedad. Los pacientes controlados, en hipótesis, deberían tener menor actividad biológica;
- 2.** Asociarse con diversos desenlaces clínicamente relevantes. A mayor control, mejores desenlaces clínicos;
- 3.** Ser dinámico y poder ser modificado por diferentes actuaciones terapéuticas.

De cumplirse estos aspectos, y al igual que sucede con el asma, el control debería convertirse en un nuevo objetivo terapéutico, fácil de ser evaluado en cada visita clínica y alcanzable para la mayor parte de los pacientes, con independencia de la gravedad basal de su enfermedad.

1.2.1. Control clínico y actividad biológica

La actividad biológica de una enfermedad refleja la intensidad de los mecanismos biológicos que la causan^{5,32} siendo un concepto muy poco estudiado en la EPOC por lo que el marcador de actividad más conveniente en la EPOC todavía no se conoce. Al contrario de lo que sucede en el asma, que sí se ha comprobado unos mayores índices de inflamación³³. Esto nos hace plantearnos que quizá el grado de control clínico de la EPOC también se relacione con una actividad biológica subyacente.

En algunos estudios se han comprobado que existen diversos mediadores inflamatorios y de estrés oxidativo vinculándose con la presencia de exacerbaciones de repetición³⁴⁻³⁶. Se ha demostrado cómo la presencia de leucocitos circulantes, proteína C reactiva y/o fibrinógeno en plasma se relaciona con el riesgo de sufrir nuevas exacerbaciones³⁶.

También determinaciones repetidas de marcadores plasmáticos de inflamación en EPOC han permitido identificar pacientes persistentemente inflamados que presentan una mayor frecuencia de agudizaciones³⁷ y concentraciones plasmáticas elevadas de fibrinógeno se han asociado con pacientes con un elevado consumo de recursos sanitarios³⁸. Estos estudios sugieren que el mal control clínico en la EPOC puede estar asociado a una mayor actividad inflamatoria, aunque los marcadores más adecuados están todavía por definir.

1.2.2. Control clínico y riesgo futuro de desenlaces

En teoría, aquellos pacientes controlados independiente de la gravedad de su enfermedad, deberían presentar menos síntomas, tener una mejor calidad de vida relacionada con la salud (CVRs) y menor riesgo de complicaciones futuras, con menos exacerbaciones y hospitalizaciones, menor progresión de la enfermedad y menor mortalidad, que los pacientes no controlados.

Atendiendo a las variables incluidas en el concepto de control, es muy probable que se pueda documentar la asociación entre buen control y menor índice de complicaciones. Por ejemplo, el nivel de actividad física, incluida dentro de la dimensión de impacto clínico, es un factor pronóstico independiente de la gravedad basal de la enfermedad³⁹ y lo mismo sucede con las alteraciones en la calidad de vida relacionada con la salud⁴⁰. El historial de exacerbaciones de repetición, también se vincula a mayor riesgo de futuras descompensaciones⁴¹. Aproximadamente la mitad de las exacerbaciones de la EPOC vienen precedidas por un período prodrómico de incremento de los síntomas de unos días de duración, por tanto, la detección de estos días de mal control de la enfermedad (diario de síntomas) ayudaría a adoptar medidas destinadas a prevenir las exacerbaciones que se podrían implementar en programas de autocontrol⁴².

1.2.3. Control clínico y ajuste del tratamiento

La situación de control clínico se enfoca como algo deseable y potencialmente alcanzable para la mayoría de los pacientes con EPOC con independencia del nivel de gravedad de la enfermedad y puede ser potencialmente útil para el ajuste dinámico del tratamiento. Para ello, es imprescindible valorar la sensibilidad al cambio de este concepto y su relación con los desenlaces clínicos.

De confirmarse este aspecto dinámico, la herramienta de control podría servir para escalar o desescalar el tratamiento de los pacientes. Las guías de práctica clínica actuales recomiendan pautas de escalado o desescalado de fármacos. Sin embargo, los criterios específicos que ayuden al clínico en la toma de decisiones no están establecidos. Hipotéticamente el concepto de control podría de ser gran ayuda. En aquellos pacientes clasificados como no controlados se debería evaluar con mayor profundidad y detenimiento las posibles causas (mala técnica inhalatoria, baja cumplimentación del tratamiento, comorbilidad, infección bronquial crónica, agudizaciones, etc.) y en el caso de identificar la causa responsable de mal control, corregirse para mejorar la situación clínica. En otras ocasiones, cuando no se identifique causa o la corrección de esta no sea suficiente, la mejor opción pasará por añadir o aumentar la medicación de mantenimiento y considerar otras opciones no farmacológicas, como la rehabilitación respiratoria o la oxigenoterapia. Más allá del ajuste

Introducción

terapéutico, el cuestionario de control también podría servir para plantear nuevas pruebas diagnósticas en búsqueda de los factores desestabilizantes y/o programar de forma más adecuada el seguimiento clínico del paciente. En cambio, si el paciente se clasifica como controlado, se debería mantener la pauta o valorar posible reducción en el tratamiento habitual.

2.

JUSTIFICACIÓN
justificación

Justificación

Los criterios originales de control (COC) propuestos por Soler-Cataluña et al^{11,12}, surgieron de la experiencia clínica y la revisión de la literatura, pero necesitaban ser refinados y validados. Nibber et al⁴³ utilizando el registro de Optimum Patient Care Research Database en el Reino Unido (OPCRD), analizaron los COC sobre un total de 2.788 pacientes con EPOC. El 90% tenía una EPOC leve-moderada (definida por un índice BODEx ≤ 4). De ellos, únicamente el 4,5% estaban controlados, tras emplear la evaluación clínica, mientras que esta proporción fue del 21,5% cuando el control se valoró mediante cuestionarios como el CAT. En el grupo de pacientes graves, según la evaluación clínica, ningún paciente grave estaba controlado, y sólo un 8,3% se identificaba como controlado si se definía mediante el CAT (CAT<20)⁴³. A pesar de esta baja proporción de pacientes controlados, el tiempo transcurrido hasta la primera agudización fue mayor en el caso de los pacientes de grado leve-moderado, pero no para los pacientes más graves.

En un estudio posterior, Miravittles et al⁴⁴ comunicaron un 32% de pacientes controlados según evaluación clínica en un estudio multicéntrico, prospectivo y transversal formado por 314 pacientes con EPOC. La proporción de pacientes controlados aplicando el cuestionario CAT ascendió al 37%. Este mismo grupo de investigación, empleando datos del estudio SPARK⁴⁵, un ensayo clínico multicéntrico de 64 semanas de duración en pacientes con EPOC grave o muy grave destinado a valorar la utilidad de la combinación glicopirronio/indacaterol sobre monoterapia broncodilatadora, encontró unas tasas de control

Justificación

del 20% al emplear los COC clínicos y del 48% si se utilizaba un cuestionario de calidad de vida relacionada con la salud, como el Saint George respiratory questionnaire (SGRQ). En este caso, se consideró bajo impacto la puntuación del SGRQ <50, y alto impacto cuando la puntuación era ≥ 50 puntos. De nuevo, los pacientes controlados presentaron menor proporción de agudizaciones moderadas-graves (34,9% vs. 52,8%) y menor proporción de agudizaciones de cualquier gravedad (66,3% vs. 80,2%). La tasa anualizada de agudizaciones también fue inferior para el grupo controlado ($p < 0,0001$) y lo mismo sucedió con el tiempo hasta la agudización, siempre superior en el grupo de pacientes controlados⁴⁶.

Todos estos resultados sugieren que el concepto de control clínico es potencialmente útil en la EPOC, pero los COC propuestos inicialmente parecen ser demasiado restrictivos y, por lo tanto, deberían ajustados. Además, es necesaria una validación longitudinal prospectiva, para conocer la relación entre los criterios de control y los principales desenlaces futuros (agudizaciones, hospitalizaciones, CVRS y supervivencia) y conocer si este concepto es dinámico y sensible al cambio, para poder ser empleado como herramienta de seguimiento clínico.

La presente Tesis Doctoral está destinada a validar el concepto de control y refinar, si procede, los criterios diagnósticos originales propuestos por Soler-Cataluña et al^{11,12}. Además, debida a la falta de información e instrumentos para detectar cambios en el estado clínico del paciente con EPOC se pretende valorar si el concepto del control clínico podría ser utilizado como una

Justificación

herramienta que permitiera detectar los cambios clínicos del paciente a lo largo de un periodo de seguimiento determinado y a la vez realizar la validez del mismo.



3.

HIPÓTESIS

hipótesis

Hipótesis

El concepto de control clínico de la EPOC ha sido propuesto por un grupo de expertos externos (validez de contenido). Los criterios empleados para definir control clínico han sido elegidos con el fin de poder definir la situación actual del paciente con EPOC y predecir su riesgo futuro, pudiendo ser aplicados a la práctica clínica diaria.

Los criterios originales de control (COC) han demostrado tener capacidad predictiva de riesgo, pero son demasiado restrictivos. Sin embargo, tras un proceso de validación pensamos que estos criterios pueden ser refinados (modificados), para mejorar su aplicabilidad, sin perder capacidad predictiva. Del mismo modo, hipotetizamos que el grado de control puede cambiar a lo largo del tiempo y con el estado de salud del paciente.

Por tanto, planteamos las siguientes hipótesis operativas:

- 1.** Es posible identificar nuevos (modificados) criterios diagnósticos de control, con capacidad para ser aplicables y alcanzables para la mayoría de los pacientes con EPOC, con independencia de su gravedad.
- 2.** Los pacientes que se identifiquen como controlados, de acuerdo a los criterios modificados de control, deben presentar mejor evolución que los no controlados por lo que respecta a los principales desenlaces de interés. Por tanto, en el paciente controlado se espera que tenga menor riesgo de eventos graves (agudizaciones graves

Hipótesis

y/o mortalidad) y mejor calidad de vida relacionada con la salud.

3. El estado de control es sensible al cambio. Si el estado de control cambia, también debería hacerlo su estado de salud.



4. OBJETIVOS *objetivos*

4.1. Objetivo principal

- 1.** Definir y posteriormente validar unos criterios de control modificados (CMC), incluyendo los siguientes aspectos:
 - Valorar la adecuación de las variables incluidas en la propuesta original, los diferentes umbrales, el número de criterios y la necesidad de ajuste por gravedad.
 - Evaluar la asociación entre el estado de control/no control con el riesgo futuro de complicaciones graves.
 - Analizar la sensibilidad al cambio de los posibles CMC.
 - Realizar una validación externa de los criterios de control modificados.

4.2. Objetivos secundarios

- 1.** Determinar y evaluar la distribución del control clínico (“controlados” / “no controlados”) en una muestra de pacientes con EPOC según fenotipo y nivel de gravedad.
- 2.** Evaluar la concordancia entre el estado de control, medido por variables clínicas o por el uso de cuestionarios.
- 3.** Comparar la frecuencia del cambio en el control clínico frente al cambio en el nivel de gravedad, el cambio del fenotipo y el cambio en la clasificación GOLD en pacientes con EPOC.

5.

MATERIAL Y MÉTODOS
material y métodos

Material y Métodos

Para crear un nuevo cuestionario de control de la EPOC y realizar su posterior validación se planificó la realización de dos estudios diferenciales, realizados en fases diferentes. El primero de ellos, está destinado a crear el “Cuestionario de Control de la EPOC”, refinando los criterios originales, validando sus umbrales, comprobando su utilidad y valorando si éstos deberían ser modificados. Este primer estudio también busca realizar una validación de criterio, evaluando la asociación de la nueva propuesta con los desenlaces de interés a largo plazo. El segundo estudio, está destinado a realizar una la validación externa del cuestionario creado y a analizar la sensibilidad al cambio a corto plazo. A continuación, se detalla la metodología seguida para cada uno de estos estudios.

5.1. Estudio 1

CREACIÓN DEL CUESTIONARIO DE CONTROL Y VALIDACIÓN POSTERIOR

5.1.1. Objetivos específicos

1. Evaluar los criterios originales de control, y si es necesario, desarrollar unos criterios modificados de control, analizando la adecuación de las variables incluidas en la propuesta original, los diferentes umbrales, el número necesario de criterios y la necesidad de ajuste por gravedad.
2. Validar el concepto de control como predictor de riesgo de desenlaces clínicos.

5.1.2. Diseño del estudio

Estudio prospectivo observacional y longitudinal, de 12 meses de duración, sobre una cohorte consecutiva de pacientes con EPOC atendidos de forma consecutiva en la consulta monográfica del Servicio de Neumología del Hospital Arnau de Vilanova, Valencia. Durante el periodo de estudio se consideran tres visitas clínicas, una inicial destinada a la inclusión de los pacientes y recogida de variables basales, otra a los 3 meses para medir el estado de control y la final, tras 12 meses de seguimiento, para evaluar los desenlaces clínicos. El estudio se realizó de acuerdo con la

Material y Métodos

Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital Arnau de Vilanova de Valencia, España. La figura 4 recoge el diagrama del estudio.



Figura 4. Diseño del estudio 1.

5.1.3. Población de estudio

Se incluyen, de forma consecutiva, pacientes con diagnóstico EPOC, visitados regularmente en una consulta monográfica de EPOC del Servicio de Neumología.

5.1.3.1. Criterios de inclusión y exclusión

Los pacientes que se incluyeron en el estudio debieron cumplir todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, además de haber firmado el consentimiento informado por escrito.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Edad igual o superior a los 40 años, de ambos sexos.
- Diagnostico de EPOC de acuerdo con los siguientes criterios:
 - Historial de tabaquismo (>10 años-paquete), y
 - Presencia de síntomas respiratorios crónicos, y
 - FEV_1/FVC postbroncodilatación < 0.7
- Haber firmado el consentimiento informado para participar en el estudio.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Presencia de algún trastorno médico o psicológico que pudiese limitar la capacidad para entender y/o contestar las preguntas y cumplimentar los cuestionarios, o bien en los que, a juicio del investigador, se prevea insuficiente colaboración.
- Enfermedad neoplásica activa.
- Todos los pacientes que presentaran una exacerbación en las cuatro semanas previas.
- Imposibilidad para realizar el adecuado seguimiento.
- Inclusión en otro estudio o ensayo clínico.

5.1.4. Protocolo del estudio

Las variables necesarias para evaluar los objetivos propuestos en la investigación fueron registradas por parte del investigador a través de un CRD (cuaderno de recogida de datos) diseñado específicamente para el estudio. Todos los CRD fueron identificados mediante el código del investigador, el código del paciente y la fecha de registro de los datos. Durante la visita basal (Vo), se firmó el consentimiento informado y se recogió la información demográfica (edad, sexo), historial de tabaquismo, sintomatología basal y nivel de gravedad, evaluado mediante la determinación del índice BODEx (Body mass index, Obstruction, Dyspnea and Exacerbations)¹⁷. Todos los pacientes contaban con una espirometría forzada tras broncodilatación, realizada de acuerdo con los criterios SEPAR⁴⁷ dentro de los últimos 6 meses.

5.1.4.1. Adecuación de los criterios de control originales

Para evaluar la adecuación de los componentes de cuestionario de control, sus posibles umbrales, el número de criterios necesarios y la necesidad de ajuste en función de la gravedad, se valoró el impacto clínico y la estabilidad según el COC propuesto por Soler-Cataluña et al ¹¹ en cada una de las tres visitas. Esta valoración se realizó mediante dos métodos, basados en el uso de variables clínicas o en el empleo de cuestionarios.

Material y Métodos

Para evaluar el impacto clínico con variables clínicas, se registró el grado de disnea mediante la escala mMRC⁴⁸, el uso de medicación de rescate en la última semana, el color del esputo y el grado de actividad física autodeclarado. La medicación de rescate fue categorizada inicialmente en tres categorías: 1) utilización menos de 3 veces por semana; 2) mayor o igual que 3 veces por semana, pero inferior a 2 veces al día; y 3) mayor o igual a 2 veces por día. La actividad física se valoró a través del tiempo de caminata al día, autoreferido por el paciente: 1) ≥ 60 minutos al día; 2) de 30 – 60 minutos al día; y 3) <30 minutos al día ¹¹. El color del esputo se describió como “oscuro” si mostraba cualquier color (verde, amarillo, marrónáceo, etc..) o “claro”, si el color era blanquecino o ausente.

La evaluación del impacto también se registró mediante el cuestionario CAT en cada una de las 3 visitas. La puntuación del CAT oscila entre 0 y 40 puntos, y cuanto más alta es la puntuación, peor es la salud del paciente ¹⁶.

La estabilidad se definió como la ausencia de exacerbaciones en los últimos 3 meses y la ausencia de empeoramiento clínico desde la última visita médica. Se consideró empeoramiento clínico cuando el paciente refirió sentirse peor desde la última visita, y la ausencia de empeoramiento se consideró cuando el paciente refirió sentirse mejor o igual. En la evaluación mediante cuestionarios clínicos, se consideró estabilidad cuando el cambio en el CAT de Vo y V1 era menor o igual a 2 puntos⁴⁹.

El control clínico se estableció cuando el paciente presentaba bajo impacto y estabilidad clínica en la visita de 3 meses (V1).

Inicialmente, el control se evaluó según los COC tanto para las variables clínicas como para el CAT. Además, se estudiaron otros puntos de corte en un intento de perfeccionar la herramienta, definiendo unos criterios modificados de control (CMC).

En la descripción original de los COC se establecía un ajuste de gravedad, mediante el uso del índice BODE (body mass index, obstruction, dyspnea, exercise)¹⁷ o mediante el índice BODEx¹⁸. Para simplificar la evaluación, la gravedad se evaluó en este estudio mediante el uso del índice BODEx o del volumen espirado forzado durante el primer segundo (FEV₁%) post-broncodilatador. Se aceptó la espirometría siempre que se hubiera realizado en los últimos 6 meses según los criterios internacionales.

5.1.4.2. Validación del control: capacidad predictiva

Para validar el control clínico se evaluó la capacidad tanto del COC como del CMC para predecir los eventos clínicos. La *variable principal* analizada fue el tiempo hasta el primer evento compuesto, definido por la primera aparición de cualquiera de los siguientes eventos: visita al servicio de urgencias por una exacerbación, hospitalización o muerte. Las *variables secundarias* evaluadas fueron el tiempo hasta la primera exacerbación de cualquier tipo (incluidas las exacerbaciones ambulatorias), el tiempo hasta la hospitalización, la puntuación del CAT en la visita de 1 año y la supervivencia. La exacerbación de la EPOC se definió como la presencia de cualquier empeoramiento de la sintomatología

respiratoria que requiriera el uso de antibióticos, corticosteroides sistémicos, visita al servicio de urgencias u hospitalización.

5.1.5. Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresan como media $\pm$ desviación estándar y las cualitativas como proporciones. Para comparar medias entre distintos grupos se realizó un análisis de la varianza y para comparar proporciones, Ji-cuadrado con ajuste de Bonferroni. Para valorar si se necesita ajuste de gravedad para las diferentes variables que evalúan el impacto clínico se realizó una correlación ordinal de Person para las cuantitativas y una correlación de Spearman para las cualitativas. Se calculó la media y el intervalo de confianza al 95% para los diferentes valores de CAT, según diferentes niveles de gravedad. La mediana fue calculada para las variables cualitativas. Se seleccionó como umbral aceptable de impacto para CAT, el límite superior de la normalidad del intervalo de confianza al 95% (IC95%). De acuerdo con estos umbrales, se calculó una curva ROC (receiver operating characteristic curve) para identificar el potencial punto de corte dicotómico en el nivel de gravedad. La mediana, fue utilizada para identificar los umbrales para las variables cualitativas. Todos estos análisis se realizaron sobre los datos de la visita inicial (Vo). Para evaluar la estabilidad, se comparó a los 3 meses de seguimiento (V1), la presencia o ausencia de exacerbaciones, los cambios significativos de CAT durante dicho período y la opinión subjetiva del paciente de encontrarse peor (criterio de inestabilidad) o encontrarse mejor o igual (criterio de

estabilidad). Finalmente, se calculó la proporción de pacientes controlados a los 3 meses, de acuerdo a los COC y CMC. Se evaluó la concordancia entre la valoración clínica y la valoración por CAT, mediante el índice de concordancia de Kappa.

Para comparar el riesgo exacerbaciones, visitas a urgencias, hospitalizaciones o mortalidad, se realizó un análisis de supervivencia de Cox y se calculó Hazard ratio (HR) correspondiente⁵⁰. Se utilizó el método de Kaplan-Meier para obtener las curvas de supervivencia, y se calculó el estadístico C para comparar la capacidad predictiva de riesgo entre los COC y los CMC. La diferencia en la probabilidad de presentar una agudización entre los pacientes controlados y los que no están se estima que sería del 10%, con un error tipo I del 5% ($\alpha=0.05$), aproximación unilateral y potencia mínima exigida del 80% ($\beta=0.20$). Se consideró que la proporción esperada de pérdidas era del 12%. Con este supuesto, el tamaño de muestra calculado fue de 262 pacientes. La proporción esperada de pérdidas se cifró en 12%. Los resultados se definieron como estadísticamente significativos con un $p<0.05$. Todos los análisis se realizaron con el paquete estadístico SPSS versión 20.0 (IBM Analytics, Aerkomm, NY, USA).

5.2. Estudio 2

VALIDACIÓN EXTERNA Y SENSIBILIDAD AL CAMBIO

El segundo estudio se planteo con la intención de realizar una validación externa, a través de un estudio multicéntrico nacional y especialmente valorar la sensibilidad al cambio del concepto de control y su relación con el estado de salud.

5.2.1. Objetivos específicos

1. Comparar los cambios en el control en un periodo de tres meses, comparados con los cambios en el nivel de riesgo.
2. Compara los cambios en el control en un periodo de tres meses, con los cambios en el fenotipo clínico y la clasificación GOLD.
3. Valorar la relación entre el cambio de control y el estado de salud a corto plazo (3 meses).

5.2.2. Diseño del estudio

Estudio prospectivo, multicéntrico, observacional sobre una cohorte de pacientes ambulatorios diagnosticados con EPOC, con seguimiento de 6 meses.

El estudio consistió en tres visitas clínicas separadas en intervalos de 3 meses. Se determinaron los potenciales cambios

Material y Métodos

entre la visita de los 3 y los 6 meses. En la visita 1 (basal), los pacientes se seleccionaron de acuerdo a los criterios de inclusión/exclusión, firmaron el consentimiento informado y se recogieron las variables basales; en la visita 2 (estado de control) se evaluó el control y en la tercera visita, de nuevo se registró el estado de control, mediante variables clínicas y el uso del CAT.

El estudio fue aprobado por el comité ético del centro coordinador, el Hospital Arnau de Vilanova-Llíria (Valencia, España) y por los 21 comités de revisión institucional de los centros participantes.



Figura 5. Diseño prospectivo longitudinal del estudio 2.

5.2.3. Población a estudio

Se incluyen pacientes con EPOC estable, valorados en las consultas de neumología de los diferentes centros participantes.

5.2.3.1. Criterios de inclusión y exclusión

Los pacientes que se incluyeron en el estudio debían cumplir todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, además de haber firmado el consentimiento informado por escrito.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN
• Edad igual o superior a los 40 años, de ambos sexos.
• Diagnostico establecido de EPOC, de acuerdo con los siguientes criterios: ○ Historial de tabaquismo (actual o pasado) ≥ 10 paquetes-año. ○ Presencia de síntomas respiratorios persistentes ○ FEV_1/FVC postbroncodilatación < 0.7
• Firma del el consentimiento informado para participar en el estudio.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Presencia de algún trastorno médico o psicológico que pudiera limitar su capacidad para entender y/o contestar las preguntas y cumplimentar los cuestionarios, o bien en los que, a juicio del investigador, se prevea insuficiente colaboración.
- Incapacidad para realizar el adecuado seguimiento.

5.2.4. Protocolo del estudio

Las variables necesarias para evaluar los objetivos propuestos en la investigación fueron registradas por parte del investigador a través de un CRD electrónico diseñado específicamente para el estudio. Todos los CRD fueron identificados mediante el código del investigador, el código del paciente y la fecha de registro de los datos.

Para evaluar el impacto clínico en cada visita se registró el nivel de disnea, mediante la escala mMRC⁴⁸, medicación de rescate, actividad física y color del esputo. El número de agudizaciones y el cambio de percepción en el estado de salud por el propio paciente fueron utilizados para el análisis de la estabilidad. Adicionalmente se registró el CAT, como instrumento para realizar la valoración alternativa de control¹⁶.

La tabla 4 muestra los criterios diagnósticos utilizados para definir impacto clínico, estabilidad y control clínico, tanto para la evaluación clínica como para la valoración por CAT. En cada visita se realizó una espirometría, según normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)⁴⁷, se calculó el índice BODEx, como marcador de gravedad¹⁷, se determinó la clasificación A-D de GOLD⁴ y se evaluó el fenotipo clínico y el nivel de riesgo, de acuerdo con GesEPOC⁵. El fenotipo clínico fue categorizado en no agudizador, agudizador con enfisema, agudizador con bronquitis crónica y mixto o asthma-COPD overlap (ACO)^{5,51}. El nivel de riesgo se estableció en bajo, cuando el paciente presentaba un FEV₁ tras broncodilatación superior al 50% del valor teórico, la disnea fue de grado 0 ó 1 en la escala mMRC, el número de exacerbaciones en el último año fueron inferior a 2 y no hubiese presentado ninguna hospitalización. El resto de los pacientes fueron clasificados como alto riesgo⁵.

La variable principal fue el cambio en el control clínico del paciente frente al cambio en el nivel de riesgo. Se consideró que un paciente está controlado cuando se da una situación de bajo impacto clínico y estabilidad de acuerdo con los CMC propuestos por Soler-Cataluña et al⁵² (Tabla 4). Se consideró que existe cambio en el control clínico cuando un paciente paso del estado “controlado” a “no controlado” o viceversa entre dos visitas de seguimiento, en este caso entre la visita de los 3 y los 6 meses.

Material y Métodos

Tabla 4. Criterios diagnósticos modificados de control (CMC) con ajuste de gravedad por Índice FEV₁% o BODEx.

Valoración clínica		CMC con ajuste por índice FEV ₁ % o BODE	
Bajo impacto clínico (Se deben cumplir al menos 3 de los 4 criterios)		FEV ₁ ≥ 50% (o BODEx ≤2)	FEV ₁ ≤ 49% (o BODEx ≥3)
	Disnea	0-1	0-2
	Medicación de rescate	≤ 3 veces/semana	
	Color del esputo	Blanco	
	Actividad física	≥ 30 min/día	
Estabilidad clínica (Se deben cumplir ambos criterios)	Percepción subjetiva	Igual o menor	
	Exacerbaciones en los últimos 3 meses	Ninguna	
Control	Bajo impacto + estabilidad		
Valoración por cuestionarios CAT (COPD assesment test)		CMC con ajuste por índice FEV ₁ % o BODEx	
Bajo impacto		FEV ₁ ≥ 50% (o BODEx ≤2)	FEV ₁ ≤ 49% (o BODEx ≥3)
	CAT	0-10	0-16
Estabilidad	Cambios en el CAT	≤ 2 puntos	
Control	Bajo impacto + estabilidad		

5.2.5. Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó la prueba t de Student o análisis de varianza para comparar variables continuas, y una prueba χ^2 para comparar variables cualitativas, con ajuste de Bonferroni para múltiples comparaciones. La prueba χ^2 también se utilizó para comparar la tasa de cambio en el estado de control y el nivel de riesgo (objetivo primario), el fenotipo clínico o el estadio GOLD. El coeficiente kappa se calculó para evaluar la concordancia (cambio/no cambio) entre los cambios en estas clasificaciones.

Para el cálculo del tamaño de la muestra, se asumió que la probabilidad de un cambio en el nivel de riesgo durante el período de seguimiento podría ser cercana al 10%, mientras que la probabilidad de que el control pudiera cambiar sería al menos del 25%. Para tener suficiente potencia estadística ($1 - \beta$) del 80% y un nivel de confianza del 95%, el número obtenido fue de 240, más un 20% adicional de pérdida de seguimiento, hizo un total de 288 individuos. La $p < 0,05$ se consideró significativa. Todos los análisis se realizaron utilizando la versión 20.0 de SPSS (SPSS Inc.).



6.

RESULTADOS
resultados

6.1. Estudio 1

CREACIÓN DEL CUESTIONARIO DE CONTROL Y VALIDACIÓN POSTERIOR

Se evaluaron 290 pacientes, de los cuales 27 fueron excluidos (3 pacientes no firmaron el consentimiento informado, 4 ya estaban inscritos en un ensayo clínico, 17 tenían una exacerbación reciente y 3 tenían una neoplasia activa). Finalmente, se incluyeron un total de 265 pacientes, doscientos veintidós (83,9%) hombres y 43 (16,2%) mujeres, con una edad media de 68 ± 9 años y $FEV_1\%$ postbroncodilatador medio de $58 \pm 17\%$. La figura 6 muestra el diagrama de flujo del estudio.

Resultados

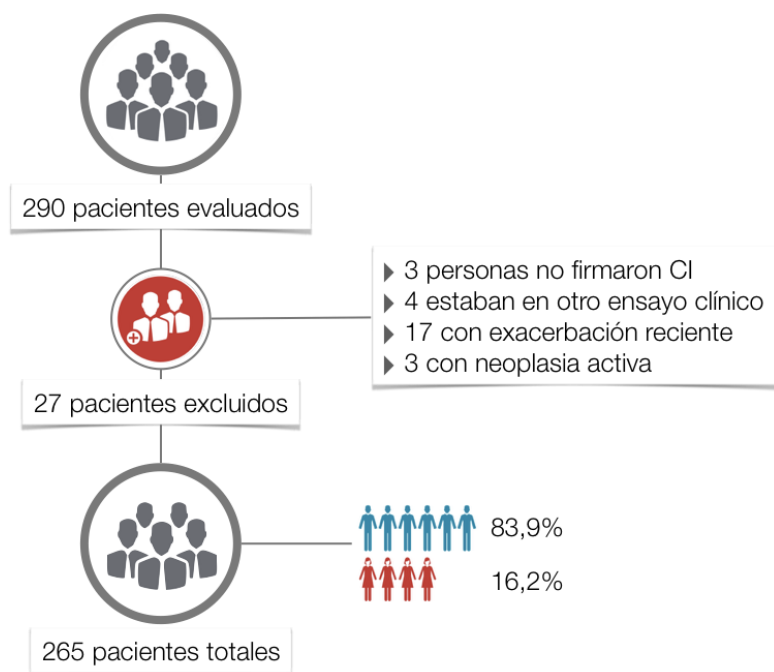


Figura 6. Diagrama de flujo del estudio 1.

La tabla 5 muestra las características generales de los pacientes según la gravedad de la enfermedad, evaluada mediante los cuatro cuartiles del Índice BODEx. El 88,4% de los pacientes incluidos se clasificaron como leve-moderados. A mayor gravedad de la EPOC, los pacientes presentaban mayor edad, más síntomas, mayor uso de medicación de rescate, mayor inactividad, mayor proporción de esputo oscuro y más agudizaciones.

Resultados

Tabla 5. Características basales de los pacientes incluidos en el estudio.

	Total	Mild (BODEx 0-2)	Moderado (BODEx 3-4)	Severo (BODEx 5-6)	Muy severo (BODEx 7-9)	p
	265	176 (66.4%)	61 (23.0%)	22 (8.3%)	6 (2.3%)	
Edad (años)	68±9	67±9	69±9	73±8	75±3	0.001
Sexo						
Hombres	222 (83.8%)	149 (84.7%)	49 (80.3%)	18 (81.8%)	6 (100%)	NS
Mujeres	43 (16.2%)	27 (15.3%)	12 (19.7%)	4 (18.2%)	--	
Fumador activo	86 (32.5%)	57 (32.4%)	23 (37.7%)	6 (27.3%)	0 (0.0%)	NS
Años/ paquete	56±32	53±32	57±29	64±29	73±55	NS
FEV ₁ postbd (%)	58±17	66±14	46±9	36±9	26±7	<0.001

Resultados

FEV₁postb d (ml)	1575±58 5	1814±5 26	1204±3 20	897±29 2	611±13 5	<0.001
FEV₁/FVC	0.52±0.1 2	0.56±0. 10	0.47±0. 11	0.36±0. 11	0.34±0. 08	<0.001
Disnea (mMRC)						
Grado 0	55 (20.7%)	49 (29.5%)	1 (1.6%)	0 (0%)	0 (0%)	<0.001
Grado 1	108 (40.7%)	86 (51.8%)	15 (24.6%)	0 (0%)	0 (0%)	
Grado 2	60 (22.6%)	27 (16.3%)	28 (45.9%)	2 (9.1%)	0 (0%)	
Grado 3	29 (10.9%)	4 (2.4%)	15 (24.6%)	10 (45.4%)	2 (33.3%)	
Grado 4	13 (4.9%)	0 (0%)	2 (3.3%)	10 (45.4%)	4 (66.7%)	

Resultados

Medicación de rescate						
≤3 /sem	204 (77.0%)	149 (84.6%)	42 (68.9%)	12 (54.5%)	2 (33.3%)	<0.001
> 3/sem y < 2 /día	25 (9.4%)	14 (7.9%)	9 (14.7%)	2 (9.1%)	0 (0.0%)	
≥ 2 /día	36 (13.6%)	13 (7.4%)	10 (16.4%)	8 (36.4%)	4 (66.7%)	
Actividad física (min/(día))						
> 60	86 (32.4%)	71 (40.3%)	13 (21.3%)	0 (0%)	2 (33.3%)	<0.001
30 - 60	93 (35.1%)	67 (38.0%)	20 (32.8%)	3 (13.6%)	3 (50.0%)	
< 30	86 (32.4%)	38 (21.6%)	28 (45.9%)	19 (86.4%)	1 (16.7%)	

Resultados

Color esputo						
Blanco	169 (63.7%)	122 (69.3%)	32 (52.5%)	14 (63.6%)	2 (33.3%)	NS
Oscuro	96 (36.2%)	54 (30.7%)	29 (47.5%)	8 (36.4%)	4 (66.7%)	
CAT basal	12±8	10±7	15±7	17±7	17±8	<0.001
Exacerbaciones / últ. 3 meses	61 (23.0%)	36 (20.5%)	19 (31.1%)	3 (13.6%)	2 (33.3%)	NS
Nº Exacerbaciones/ últ. año	1.1±1.8	0.9±1.7	1.6±1.8	1.1±1.3	3.3±3.0	0.001

NS: no significativo

6.1.1. Adecuación de los criterios de control originales

6.1.1.1. Pertinencia de las variables incluidas en el modelo

Para evaluar la pertinencia de las variables propuestas en los COC se analizaron las diferencias en las puntuaciones CAT, el riesgo de exacerbación para cada categoría de estas variables (Tabla 6) y se estudió la colinealidad entre ellas. Todas las variables que definen el impacto clínico y la estabilidad, estaban relacionadas con las puntuaciones CAT y/o el riesgo de futuras exacerbaciones. Estas variables se incluyeron en el proceso de refinamiento y validación. Solo hubo una correlación moderada entre la disnea y la actividad física ($r=0,52$). No se presentó colinealidad relevante entre las variables restantes del modelo.

Resultados

Tabla 6. Comparación de las distintas variables incluidas en el COC con el impacto medido con el CAT basal y el riesgo futuro evaluado como tiempo hasta la primera agudización de cualquier naturaleza.

	Impacto clínico basal		Riesgo futuro (Tiempo hasta exacerbación)	
Criterios de impacto clínico	CAT Basal	p	OR	p
Disnea (mMRC)				
Grado 0	6.1±3.7	<0.0001	--	0.03
Grado 1	9.5±5.9		1.28 (0.50 - 2.03)	
Grado 2	15.1±6.8		1.01 (0.59 - 1.70)	
Grado 3	18.7±6.7		1.41 (0.77 - 2.58)	
Grado 4	20.4±7.3		2.90 (1.42- 5.91)	
Medicación de rescate				

Resultados

≤ 3 veces/semana	10.6±6.9	<0.0001	--	<0.0001
> 3 veces/semana, pero < 2 veces/día	13.0±7.1		1.82 (1.10 - 3.03)	
≥ 2 veces/día	15.7±8.0		1.84 (1.19 - 2.85)	
Actividad física (min/día)				
>60	8.4±5.4	<0.0001	--	NS
30 – 60	11.2±6.9		1.34 (0.90 - 1.98)	
< 30	15.5±7.8		1.29 (0.86 - 1.93)	
Color esputo				
Blanco	12.5±7.0	0.005	--	0.024
Oscuro	16.4±8.3		1.68 (1.07 - 2.64)	

Resultados

CAT Basal				
0 – 10 puntos	5.8±2.8	<0.0001	--	NS
11 – 20 puntos	14.6±2.6		1.16 (0.82 - 1.64)	
21 – 30 puntos	24.6±2.4		1.47 (0.94 - 2.28)	
> 30 puntos	32.0±0.8		2.37 (0.86 - 6.50)	
CRITERIOS DE ESTABILIDAD	Basal CAT	p	OR	p
Excacerbaciones últimos 3 meses				
No	11.0±6.8	0.011	--	<0.0001
Si	13.6±8.8		1.85 (1.34 - 2.58)	

Resultados

Percepción desde la última visita				
Mejor o igual	10.7±7.2	<0.0001	--	NS
Peor	16.6±7.1		1.37 (0.91-1.91)	
Cambio en CAT				
≤ 2 puntos	10.7±7.1	<0.0001	--	0.030
> 2 puntos	16.6±7.2		1.46 (1.04-2.06)	

NS: no significativo

6.1.1.2. Necesidad de ajuste por gravedad

Para establecer si los puntos de corte del impacto clínico de cada variable deben ajustarse por la gravedad, se calculó el coeficiente de correlación entre cada variable incluida en la definición de control y la gravedad evaluada con el índice BODEx o el FEV₁(%). Esta correlación fue fuerte para la disnea, moderada para el CAT, y débil, aunque significativa, para la medicación de rescate y la actividad física. Por el contrario, no hubo una asociación

Resultados

significativa con el color del esputo o el número de exacerbaciones (Tabla 7).

Tabla 7. Coeficiente de correlación entre las variables incluidas en el modelo y el nivel de gravedad, medido por el índice BODEx o FEV₁ (%)

	Índice BODEx		FEV ₁ (%)	
	Coeficiente correlación	<i>p</i>	Coeficiente correlación	<i>p</i>
Disnea	0.65	<0.0001	-0.42	<0.0001
Medicación de rescate	0.28	<0.0001	-0.26	<0.0001
Color de esputo	0.13	NS	- 0,06	NS
Actividad física	0.33	<0.0001	-0.19	0.002
CAT basal	0.38	<0.0001	-0.26	<0.0001
Número exacerbaciones / últimos 3 meses	0.14	NS	-0.07	NS

NS: no significativo

Resultados

Con el objetivo de identificar el mejor punto de corte del BODEx y del $FEV_1(\%)$ para el ajuste de la gravedad, se calculó una curva ROC tanto para las variables cualitativas de impacto como para el CAT. En cuanto al CAT, la figura 7 muestra los valores obtenidos para cada uno de los cuartiles del índice BODEx y del $FEV_1(\%)$. El mejor punto de corte para el ajuste de la gravedad en el CAT fue un BODEx de 2 puntos con una sensibilidad y especificidad del 56% y 77%, respectivamente. El punto de corte propuesto de 4 en los criterios clínicos originales sólo tenía una sensibilidad del 22% y una especificidad del 95%. La misma operación se realizó para el nivel de disnea, encontrando de nuevo que el mejor umbral para ajustar la gravedad era dividir entre el cuartil 1 del BODEx (≤ 2 puntos) o restar ($BODEx \geq 3$). En el caso del $FEV_1\%$, el mejor punto de corte fue el 50%, con una sensibilidad del 53% y una especificidad del 27%.

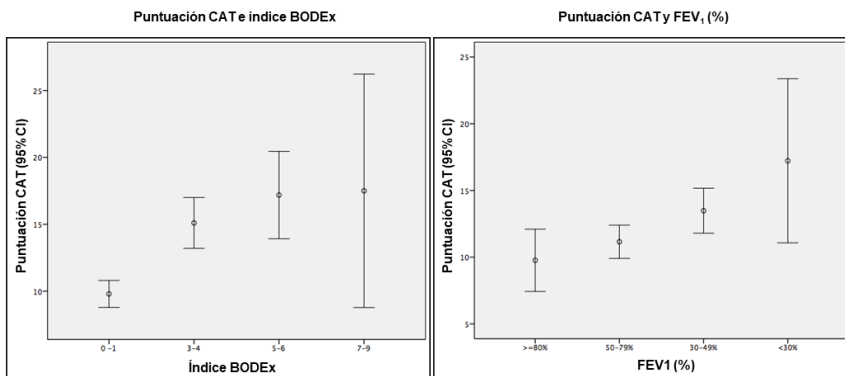


Figura 7. Distribución de las puntuaciones de CAT en pacientes agrupados según el índice BODEx y el $FEV_1(\%)$.

6.1.1.3. Umbrales de las variables de impacto clínico

Tras la selección del punto de corte de la gravedad para el BODEx y el FEV₁(%), se investigaron los mejores umbrales para cada variable de los distintos niveles de gravedad. El mejor punto de corte para la disnea en los pacientes leves (BODEx ≤ 2 o FEV₁(%) $\geq 50\%$) fue el de disnea ≤ 1 , siendo el ≤ 2 en los pacientes graves, idéntico al propuesto en los COC. En el caso de la medicación de rescate y la actividad física, el umbral fue similar en los pacientes leves y graves. El ajuste por gravedad no se realizó para el color del esputo o el número de exacerbaciones en los últimos 3 meses debido a la escasa correlación con el nivel de gravedad (explicado en la sección anterior).

Para evaluar el mejor punto de corte para el CAT, se realizó una curva ROC considerando las evaluaciones clínicas de los CMC ajustadas por BODEx (CMC-B) y FEV₁(%) (CMC-F) como criterios de control de referencia.

La tabla 8 muestra la sensibilidad, la especificidad y el índice de Youden (Y) para cada punto de corte. La media del CAT para el grupo con un BODEx ≤ 2 fue de 9,8 (IC 95%: 8,8-10,8), y el mejor punto de corte fue de 10 puntos. Para los pacientes con un BODEx ≥ 3 , el CAT fue de 15,6 (IC del 95%: 14,0-17,2) y el mejor punto de corte fue de 16 puntos. Para el FEV₁ $\geq 50\%$, el CAT fue de 10,8 (IC 95%: 9,7-11,9) y 13,9 (IC 95%: 12,3-15,5) para los casos con FEV₁ $\leq 49\%$, eligiendo 10 y 16 puntos, respectivamente, como puntos de corte.

Resultados

Tabla 8. Sensibilidad, especificidad e índice de Youden de diferentes puntos de corte para la puntuación CAT.

CAT	BODEx $\leq$ 2			BODEx $\geq$ 3			FEV ₁ $\geq$ 50%			FEV ₁ $\leq$ 49%		
	S	Sp	Y	S	Sp	Y	S	Sp	Y	S	Sp	Y
≤ 5	87.5	35.9	23.4	100	22.9	22.9	92.2	35.7	27.9	97.7	30.2	27.9
≤ 6	85.4	42.2	27.6	100	28.6	28.6	90.6	42.6	33.2	97.7	34.9	32.6
≤ 7	81.3	48.4	29.7	94.4	31.4	25.8	84.4	49.6	34.0	95.3	37.2	32.5
≤ 8	79.2	57.0	36.2	90.7	31.4	22.1	82.8	57.4	40.2	90.7	41.9	32.6
≤ 9	75.0	62.5	37.5	85.2	34.3	19.5	79.7	63.5	43.2	83.7	44.2	27.9
≤ 10	72.9	69.5	42.4	81.5	42.9	24.4	78.1	71.3	49.4	79.1	51.2	30.3
≤ 11	62.5	74.2	36.7	79.6	51.4	31.0	68.8	75.7	44.5	79.1	60.5	39.6
≤ 12	60.4	78.1	38.5	74.1	65.7	39.8	62.5	81.8	44.2	76.7	65.1	41.8
≤ 13	52.1	80.5	32.6	72.2	68.6	40.8	56.3	84.3	40.6	74.4	67.4	41.8
≤ 14	50.0	82.8	32.8	70.4	77.1	47.5	54.7	86.1	40.8	72.1	76.7	48.8
≤ 15	43.8	85.9	29.7	68.5	82.9	51.4	50.0	89.6	39.6	69.8	81.4	51.2
≤ 16	41.7	89.1	30.8	63.0	94.3	57.3	42.2	90.4	32.6	65.1	90.7	55.8
≤ 17	39.6	89.8	29.4	55.6	94.3	49.9	39.1	91.3	30.4	58.1	90.7	48.8
≤ 18	35.4	93.0	28.4	50.0	94.3	44.3	32.8	93.0	25.8	53.5	93.0	46.5
≤ 19	31.3	94.5	25.8	42.6	94.3	36.9	25.0	94.8	19.8	51.2	93.0	44.2
≤ 20	25.0	95.3	20.3	35.2	94.3	29.5	17.2	95.7	12.9	46.5	93.0	39.5

6.1.1.4. Número de criterios necesarios para definir el impacto clínico

Con el fin de identificar el número de criterios necesarios para definir el impacto clínico, se evaluó el grado de concordancia entre la definición de impacto mediante el CAT y el número de criterios clínicos cumplidos por cada paciente. La mejor concordancia global se obtuvo cuando se cumplían tres de los cuatro criterios (Tabla 9). La mejor capacidad predictiva de un evento combinado también se obtuvo cuando se cumplían al menos tres de los cuatro criterios de impacto ($C=0,639$, para el ajuste por BODEx y $C=0,637$ en el ajuste por $FEV_1[\%]$) (Tabla 10).

Resultados

Tabla 9. Concordancia entre impacto clínico evaluado por evaluación clínica o por CAT (índice Kappa), según el número de criterios necesarios para definir el control clínico.

Concordancia entre impacto mediante evaluación clínica o CAT (índice Kappa)						
Número de criterios necesarios para definir bajo impacto	Ajuste por BODEx			Ajuste por FEV ₁ (%)		
	Global	BODEx ≤2 y CAT≤10	BODEx ≥3 y CAT≤16	Global	FEV ₁ ≥50% y CAT≤10	FEV ₁ ≤49% y CAT≤16
Se cumplen todos los criterios	0.43	0.52	0.28	0.42	0.51	0.28
Se cumplen tres criterios	0.37	0.22	0.61	0.45	0.39	0.58
Se cumplen dos criterios	0.21	0.11	0.40	0.19	0.12	0.37
Se cumple un criterio	0.08	0.02	0.19	0.07	0.03	0.17

Resultados

Tabla 10. Capacidad predictiva de un evento compuesto (Estadístico C), según el número de criterios necesarios para definir el impacto clínico.

Capacidad predictiva de un evento compuesto (Estadístico C)						
Número de criterios necesarios para definir el impacto clínico	Ajuste por BODEx			Ajuste por FEV ₁ (%)		
	Global	BODEx ≤2	BODEx ≥3	Global	FEV ₁ ≥50%	FEV ₁ ≤49%
Se cumplen todos los criterios	0.613	0.599	0.568	0.618	0.581	0.629
Se cumplen tres criterios	0.639	0.586	0.628	0.637	0.615	0.632
Se cumplen dos criterios	0.628	0.589	0.611	0.628	0.616	0.619
Se cumple un criterio	0.628	0.589	0.611	0.630	0.619	0.619

6.1.2. Elaboración de los criterios de control modificados

Los criterios de control modificados (CMC) se elaboraron, en función de la necesidad de ajustar por gravedad y de los umbrales identificados en los apartados anteriores (Tabla 11). La tabla 12 muestra la proporción de pacientes controlados y el impacto clínico y la estabilidad según los COC, los CMC-B y los CMC-F. Los criterios modificados de control proporcionan valores notablemente superiores de pacientes controlados en comparación con los criterios clínicos originales, sin grandes diferencias entre los CMC-B o los CMC-F.

Resultados

Tabla 11. Criterios de control modificados, con ajuste por gravedad según Índice BODEx o FEV₁%.

EVALUACION CLÍNICA		CMC con ajuste según Índice BODEx o FEV ₁ %.	
Bajo impacto clínico (se deben cumplir al menos 3 de los 4 criterios)			
	FEV ₁ ≥ 50% (o BODEx ≤ 2)	FEV ₁ ≤ 49% (o BODEx > 2)	
Disnea	0-1	0-2	
Medicación de rescate	≤ 3 veces / semana		
Color de esputo	blanco		
Actividad física	≥ 30 min/día		
Estabilidad clínica (ambos criterios deben cumplirse)			
Percepción subjetiva	Igual o mejor		
Exacerbaciones en los últimos 3 meses	Ninguna		
Control	Bajo impacto + Estabilidad		

Resultados

EVALUACION DE CUESTIONARIOS (CAT)		
Bajo impacto clínico		
	FEV₁ ≥ 50% (o BODEx ≤ 2)	FEV₁ ≤ 49% (o BODEx > 2)
CAT	0-10	0-16
Estabilidad clínica		
Cambios en CAT	≤2 puntos	
Control	Bajo impacto + Estabilidad	

Resultados

Tabla 12. Proporción de pacientes controlados según los criterios utilizados: COC, CMC ajustado por el Índice BODEx o CMC ajustado por FEV₁%.

	COC (ajuste por BODEx)			CMC (ajuste por BODEx)			CMC (ajuste por FEV ₁ %)		
	BODEx			BODEx			FEV ₁ %		
Evaluación clínica	≤4	>4	Total	≤2	>2	Total	≥50%	<50%	Total
Bajo impacto	84 (35.4%)	3 (10.7%)	87 (32.8%)	158 (89.8%)	48 (53.9%)	206 (77.7%)	145 (81.0%)	52 (60.5%)	197 (74.3%)
Estabilidad	166 (70.0%)	10 (35.7%)	176 (66.4%)	135 (76.7%)	41 (46.1%)	176 (66.4%)	127 (70.9%)	49 (57.0%)	176 (66.4%)
Control	70 (29.5%)	3 (10.7%)	73 (27.5%)	128 (72.7%)	35 (39.3%)	163 (61.5%)	115 (64.2%)	43 (50.0%)	158 (59.6%)
	BODEx			BODEx			FEV ₁ %		
Evaluación con CAT	≤4	>4	Total	≤2	>2	Total	≥50%	<50%	Total
Bajo impacto	137 (57.3%)	19 (67.9%)	87 (58.4%)	158 (89.8%)	48 (53.9%)	206 (77.7%)	145 (81.0%)	52 (60.5%)	197 (74.3%)
Estabilidad	166 (70.0%)	10 (35.7%)	176 (66.4%)	135 (76.7%)	41 (46.1%)	176 (66.4%)	127 (70.9%)	49 (57.0%)	176 (66.4%)
Control	70 (29.5%)	3 (10.7%)	73 (27.5%)	128 (72.7%)	35 (39.3%)	163 (61.5%)	115 (64.2%)	43 (50.0%)	158 (59.6%)

6.1.3. Concordancia en el control, entre la valoración clínica y la valoración por CAT

El índice de concordancia global para evaluar el control, entre la evaluación clínica y el CAT fue de 0,31 para los COC, En el caso del empleo de los CMC, la concordancia fue de 0,37 para el ajuste de gravedad por BODEx (CMC-B) y de 0,42 para el ajuste de gravedad por FEV₁%(CMC-F).

La concordancia en el control entre la evaluación clínica por CMC-B y por CMC-F fue de 0,94, siendo de 0,80 para el CAT.

6.1.4. Estado de control y capacidad predictiva de riesgo

El tiempo hasta el primer evento combinado en los pacientes controlados fue significativamente mayor en comparación con los no controlados con cualquiera de los criterios utilizados. Con la aproximación clínica, la probabilidad acumulada de tener un evento combinado a los 12 meses en los pacientes controlados en comparación con los no controlados fue del 11% frente al 22% para los COC ($p=0,013$), del 14% frente al 28% para los CMC-B ($p<0,001$), y del 13% frente al 27% para los CMC-F ($p<0,001$; Figura 8A). Con el uso del CAT, la probabilidad acumulada fue del 15% frente al 22% para los COC ($p=0,029$), del 15% frente al 25% para los CMC-B ($p=0,007$), y del 15% frente al 24% para los CMC-F ($p=0,009$; Figura 8B). La tabla 13 resume las Hazard Ratios de todos estos criterios diagnósticos.

Resultados

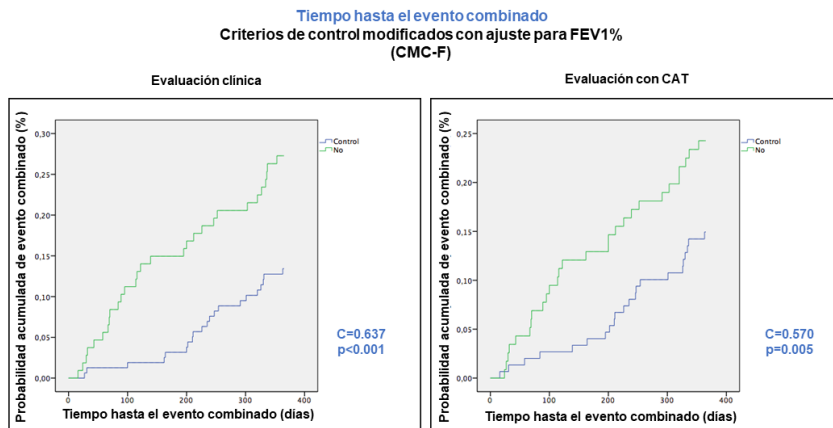


Figura 8. Probabilidad acumulada de evento combinado en pacientes controlados o no controlados según criterio modificado de control ajustado por FEV₁(%).

Resultados

Tabla 13. Hazard ratio de pacientes no controlados frente a controlados según los diferentes criterios utilizados.

	COC		CMC(BODE _x)		CMC(FEV ₁ %)	
Evaluación clínica	HR	CI95%	HR	CI95%	HR	CI95%
Tiempo hasta el evento combinado	2.30	1.17-4.51	2.54	1.57-4.13	2.50	1.53-4.07
Tiempo hasta exacerbación	1.71	1.17-2.49	2.01	1.47-2.75	2.01	1.47-2.74
Tiempo hasta hospitalización	1.79	0.74-4.32	2.37	1.19-4.69	2.18	1.10-4.31
Supervivencia	3.68	0.47-28.7	2.85	0.85-9.50	2.68	0.80-8.92
Evaluación por CAT	HR	CI95%	HR	CI95%	HR	CI95%
Tiempo hasta el evento combinado	1.66	1.02-2.69	1.88	1.17-3.04	1.79	1.11-2.90
Tiempo hasta exacerbación	1.29	0.95-1.76	1.47	1.08-2.01	1.42	1.05-1.94
Tiempo hasta hospitalización	1.40	0.71-2.75	1.83	0.93-3.61	1.73	0.88-3.41
Supervivencia	1.42	0.45-4.46	1.32	0.43-4.11	1.28	0.41-3.97

Resultados

La mejor capacidad predictiva del riesgo se obtuvo con la evaluación clínica con los CMC-B ($C=0,639$) y los CMC-F ($C=0,637$), ambas mayores que la evaluación clínica con los COC ($C=0,589$) y las puntuaciones CAT ($C=0,572$, $0,592$ y $0,581$ para los COC, CMC-B y CMC-F, respectivamente).

Los pacientes controlados también mostraron un tiempo significativamente mayor hasta la primera exacerbación en comparación con los pacientes no controlados, con cualquiera de las tres evaluaciones clínicas analizadas. La capacidad predictiva de riesgo de exacerbación de la evaluación del control mediante los CMC-B y los CMC-F con las variables clínicas fue prácticamente idéntica entre los dos tipos de criterios ($C=0,614$ y $0,613$, respectivamente) y fue mayor que la de los COC ($C=0,571$).

La evaluación del control con el CAT también mostró un mayor tiempo hasta la primera exacerbación en las evaluaciones CMC-B y CMC-F ($p=0,013$ y $p=0,017$, respectivamente). Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas para los COC. Los valores de C fueron $0,549$, $0,573$ y $0,561$ para COC, CMC-B y CMC-F, respectivamente, siendo inferiores a todas las variables de la evaluación clínica por CMC-B y CMC-F. La figura 9 muestra el tiempo hasta la exacerbación para los CMC-F.

Resultados

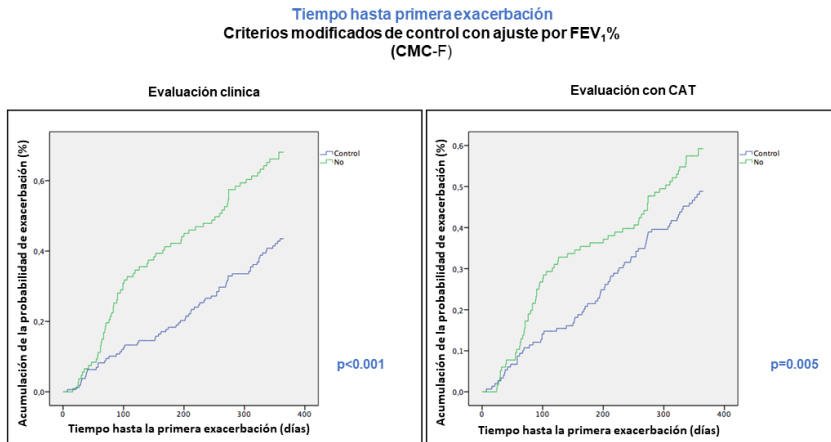


Figura 9. Probabilidad acumulada de exacerbación en pacientes controlados o no controlados según criterios modificados de control ajustados por FEV₁%.

Los pacientes controlados presentaron un mayor tiempo hasta la hospitalización sólo para los CMC-B y los CMC-F ($p=0,015$ y $p=0,030$, respectivamente). No hubo diferencias significativas en la evaluación clínica por COC ($p=0,223$). En la evaluación con CAT, no hubo diferencias significativas para ningún criterio. La supervivencia de los pacientes controlados no difirió significativamente con ninguno de los tres criterios evaluados, aunque el número de muertes se redujo considerablemente.

Finalmente, el CAT a los 12 meses fue significativamente inferior (mejor) con todos los criterios utilizados en los pacientes controlados (Tabla 14).

Resultados

Tabla 14. Puntuación CAT a los 12 meses, según diferentes criterios de control.

Criterio utilizado	Control	No control	<i>p</i>
COC (variables clínicas)	4.7±3.0	9.1±5.6	<0.001
COC (por CAT)	5.4±4.0	11.1±5.4	<0.001
COC-B (variables clínicas)	5.8±4.0	10.9±5.9	<0.001
CMC-B (por CAT)	6.1±4.4	11.0±5.8	<0.001
CMC-F (variables clínicas)	5.5±3.7	11.0±5.8	<0.001
CMC-F (por CAT)	5.9±4.1	11.3±5.4	<0.001

6.2. Estudio 2

VALIDACIÓN EXTERNA Y SENSIBILIDAD AL CAMBIO

Un total de 21 centros participaron en el estudio, reclutando consecutivamente 392 pacientes desde marzo a septiembre de 2.017. De ellos, 38 (9,7%) fueron excluidos por presentar un $FEV_1/FVC > 0,7$. Se incluyeron 354 casos, de los cuales 303 (85,6%) eran hombres, con una edad media de 68 ± 9 años y un FEV_1 medio de $49,8\% \pm 16,9\%$. La tabla 15 muestra las características de los casos incluidos. Cinco pacientes fallecieron durante el seguimiento (1,4%) y un total de 51 (14,4%) se perdieron durante el seguimiento. Finalmente, 298 pacientes (84,2%) completaron el estudio (Figura 10).

Resultados

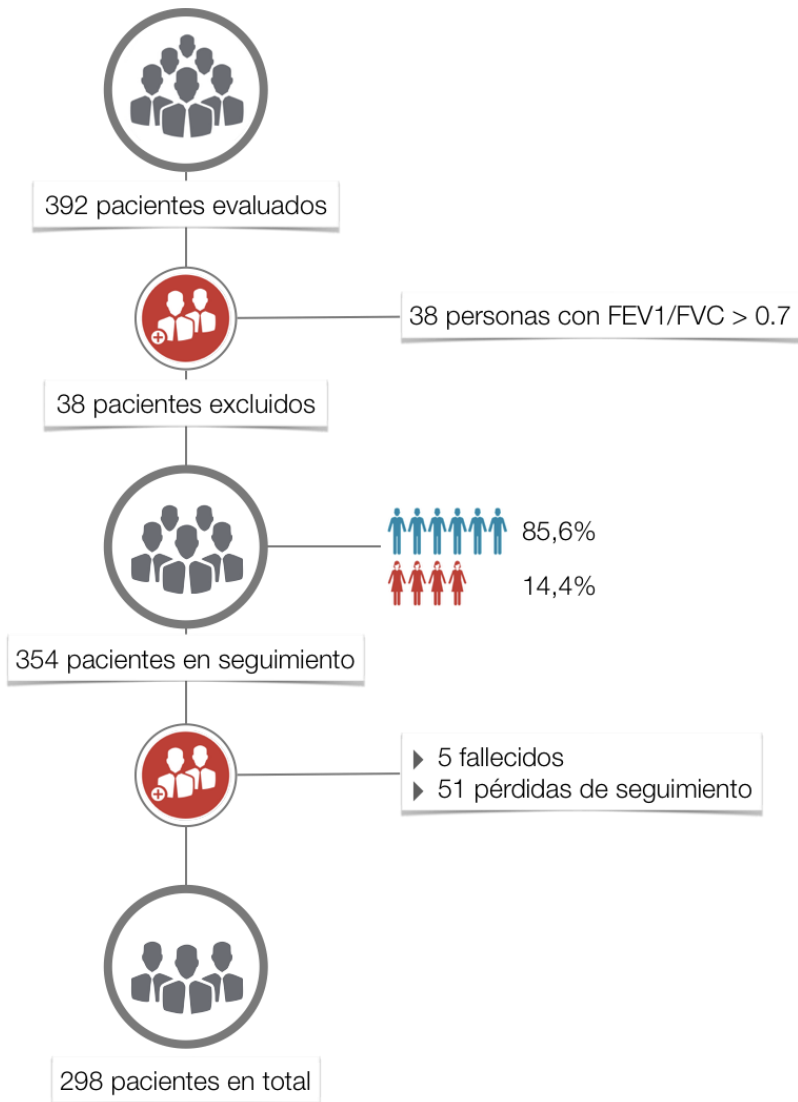


Figura 10. Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el estudio multicéntrico.

Resultados

Tabla 15. Características demográficas, clínicas y funcionales de la población de estudio.

	Muestra total (n = 354)	FEV ₁ ≥ 50% (n=168; 47.5%)	FEV ₁ < 50% (n=187; 52.5%)	<i>p</i>
Edad (años)	68 ± 9	68 ± 9	68 ± 9	0.862
Sexo				
Hombre	303 (85.6%)	138 (82.1%)	165 (88.7%)	0.079
Mujer	51 (14.4%)	30 (17.9%)	21 (11.3%)	
Fumador activo (%)	85 (24%)	46 (27.4%)	39 (21.0%)	0.264
Años/paquete	51.4 ± 27.2	49.1 ± 28.1	53.4 ± 26.4	0.094
Índice de masa corporal (kg/m ²)	28.3 ± 5.6	28.8 ± 5.4	27.7 ± 5.6	0.065

Resultados

Índice de Charlson	2.2 ± 1.7	2.2 ± 1.7	2.2 ± 1.6	0.503
FVC postbd (ml)	2714 ± 812	3104 ± 780	2359 ± 665	<0.001
FVC postbd (%)	72.0 ± 17.3	82.0 ± 13.7	62.9 ± 15	<0.001
FEV ₁ postbd (ml)	1400 ± 563	1811 ± 502	1027 ± 289	<0.001
FEV ₁ postbd (%)	49.8 ± 16.9	64.5 ± 10.9	36.5 ± 8.2	<0.001
FEV ₁ /FVC postbd	0.51 ± 0.12	0.59 ± 0.08	0.45 ± 0.10	<0.001
Núm.exacerbaciones /año	1.1 ± 1.5	1.3 ± 1.6	1.8 ± 2.2	0.016
Núm.ingresos/año	0.4 ± 1.0	0.3 ± 0.8	0.6 ± 1.1	0.006

Resultados

Nivel de riesgo				
Bajo	102 (28.8%)	102 (60.7%)	--	<0.001
Alto	252 (71.2%)	66 (39.3%)	186 (100%)	
Fenotipo clínico				
No exacerbador	191 (54%)	95 (56.5%)	96 (51.6%)	0.086
ACO	26 (7.3%)	17 (10.1%)	9 (4.8%)	
Exacerbador con enfisema	42 (11.9%)	19 (11.3%)	23 (12.4%)	
Exacerbador con bronquitis crónica	95 (26.8%)	37 (22.0%)	58 (31.2%)	

Nota: ACO: superposición de asma-EPOC; postbd: postbroncodilatador. (p): Se utilizó la prueba de Chi-cuadrado para comparar proporciones. En el caso del fenotipo clínico se utilizó una prueba de Chi-cuadrado con ajuste de Bonferroni. Las variables continuas se compararon con la prueba de la t de Student.

6.2.1. Validación externa

6.2.1.1. Proporción de pacientes controlados

A los 3 meses, la proporción de pacientes controlados fue un 50,3% según la evaluación clínica y 47,8% según la puntuación CAT. Cuando se emplearon las variables clínicas, los pacientes con $FEV_1 \geq 50\%$ mostraron mejor nivel de control que aquellos con $FEV_1 < 50\%$ (56,1 % frente a 44,7 %, respectivamente; $p < 0,05$). Sin embargo, al emplear la evaluación mediante el cuestionario CAT, la proporción de pacientes controlados fue mayor en pacientes con $FEV_1 < 50\%$ que aquellos con $FEV_1 \geq 50\%$ (42,0% frente a 53,4%, $p < 0,05$).

A los 6 meses, se produjo un cambio significativo en el estado de control desde la visita de los 3 meses ($p < 0,001$) (Tabla 16).

Resultados

Tabla 16. Impacto, estabilidad y control clínico a los 3 y 6 meses. Evaluación clínica y valoración CAT.

Evaluación clínica	Visita 2 3 meses				Visita 3 6 meses			
	Total (n = 318)	FEV ₁ ≥ 50% (n=157)	FEV ₁ < 50% (n=161)	p*	Total (n=298)	FEV ₁ ≥ 50% (n=139)	FEV ₁ < 50% (n=159)	p*
Impacto clínico								
Bajo	236 (74.2%)	117 (74.5%)	119 (73.9%)	0.901	214 (71.8%)	104 (74.8%)	110 (69.2%)	0.281
Alto	82 (25.8%)	40 (25.5%)	42 (26.1%)		84 (28.2%)	35 (25.2%)	49 (30.8%)	
Estabilidad								
Estable	194 (61.0%)	104 (66.2%)	90 (55.9%)	0.059	188 (63.1%)	95 (68.3%)	93 (58.5%)	0.079
No	124 (39.0%)	53 (33.8%)	71 (44.1%)		110 (36.9%)	44 (31.7%)	66 (41.5%)	
Control								
Controlado	160 (50.3%)	88 (56.1%)	72 (44.7%)	0.043	158 (53.0%)	80 (57.6%)	78 (49.1%)	0.143
No	158 (49.7%)	69 (43.9%)	89 (55.3%)		140 (47.0%)	59 (42.4%)	81 (50.9%)	

Resultados

Cuestionario CAT	Visita 2 3 meses				Visita 3 6 meses			
	Total (n = 318)	FEV ₁ ≥ 50% (n=157)	FEV ₁ <50% (n=161)	p*	Total (n=298)	FEV ₁ ≥ 50% (n=139)	FEV ₁ <50% (n=159)	p*
Impacto (CAT)								
Bajo	171 (53.8%)	78 (49.7%)	93 (57.8%)	0.148	155 (52.3%)	69 (49.6%)	87 (54.7%)	0.372
Alto	147 (46.2%)	79 (50.3%)	68 (42.2%)		142 (47.7%)	70 (50.4%)	72 (45.3%)	
Estabilidad (CAT)								
Estable	251 (78.9%)	120 (76.4%)	131 (81.4%)	0.281	226 (75.8%)	115 (82.7%)	111 (69.8%)	0.009
No	67 (21.1%)	37 (23.6%)	30 (18.6%)		72 (24.2%)	24 (17.3%)	48 (30.2%)	
Control (CAT)								
Controlado	152 (47.8%)	66 (42.0%)	86 (53.4%)	0.042	136 (45.6%)	63 (46.7%)	73 (45.9%)	0.835
No	162 (52.2%)	91 (58.0%)	75 (46.6%)		162 (54.4%)	72 (53.3%)	86 (54.1%)	

Resultados

La distribución de los pacientes controlados según nivel de riesgo, fenotipo clínico y clasificación GOLD se presentan en la tabla 17.

Tabla 17. Distribución de pacientes controlados (por evaluación clínica o evaluación CAT) a los 3 y 6 meses, según gravedad, nivel de riesgo y fenotipo clínico.

	Núm (%) de pacientes controlados por evaluación clínica		Núm (%) de pacientes controlados por cuestionario CAT	
	Visita 2 (3 meses) (n=160; 50.3%)	Visita 3 (6 meses) (n=158; 53.0%)	Visita 2 (3 meses) (n=152; 47.8%)	Visita 3 (6 meses) (n=136; 45.6%)
NIVEL DE RIESGO	p < 0.001	p < 0.001	p=0.533	p < 0.001
Bajo	65 (74.7%)	59 (78.7%)	44 (50.6%)	43 (57.3%)
Alto	95 (41.1%)	99 (44.4%)	108 (46.8%)	93 (41.7%)
	Núm (%) de pacientes controlados por evaluación clínica		Núm (%) de pacientes controlados por cuestionario CAT	
FENOTIPO	p < 0.001	p < 0.001	p=0.079	p=0.005
No agudizador	114 (67.1%)	103 (69.1%)	92 (54.1%)	76 (51.0%)

Resultados

Agudizador con enfisema	8 (22.2%)	13 (32.5%)	15 (41.7%)	17 (42.5%)
Agudizador con bronquitis crónica	21 (24.7%)	24 (28.9%)	32 (37.6%)	26 (31.3%)
ACO	17 (63.0%)	18 (69.2%)	13 (48.1%)	17 (65.4%)
	Núm (%) de pacientes controlados por evaluación clínica		Núm (%) de pacientes controlados por cuestionario CAT	
GOLD 2017	p < 0.001	p < 0.001	p < 0.001	p < 0.001
A	40 (90.9%)	33 (91.7%)	37 (84.1%)	33 (91.7%)
B	25 (56.8%)	26 (68.4%)	8 (18.2%)	9 (23.7%)
C	27 (64.3%)	23 (63.9%)	41 (97.6%)	34 (94.4%)
D	68 (36.2%)	76 (40.4%)	66 (35.1%)	60 (31.9%)

6.2.2. Análisis de sensibilidad al cambio

6.2.2.1. Cambios en el control clínico en comparación con los cambios en el nivel de riesgo

Entre las visitas 2 (3 meses) y 3 (6 meses), ochenta y siete (29,2%) pacientes cambiaron su estado de control evaluado mediante variables clínicas. Cuarenta y dos pacientes (14,1%) mejoraron y 45 pacientes (15,1%) empeoraron (Figura 11). Asimismo, 85 pacientes (28,5%) cambiaron según la valoración por CAT, 40 (13,4%) de ellos mejoraron y 45 (15,1%) empeoraron su estado de control. Por el contrario, el nivel de riesgo solo cambió en 26 pacientes (8,7%), de los cuales 17 pacientes (5,7%) mejoró y el resto se deterioró. Es más, se produjeron cambios en el control clínico entre los 77 casos cuyo nivel de riesgo no cambió.

Se observaron diferencias significativas entre la tasa de cambios en el control y la tasa de cambio en el nivel de riesgo, tanto para la valoración clínica como la realizada mediante cuestionario CAT ($p < 0,001$ para ambos). La concordancia entre cambios en el control y el nivel de riesgo fue bajo, tanto clínicamente y como en la puntuación CAT ($k = 0,049$, $p = 0,277$ y $k = 0,054$, $p = 0,240$, respectivamente).

Resultados

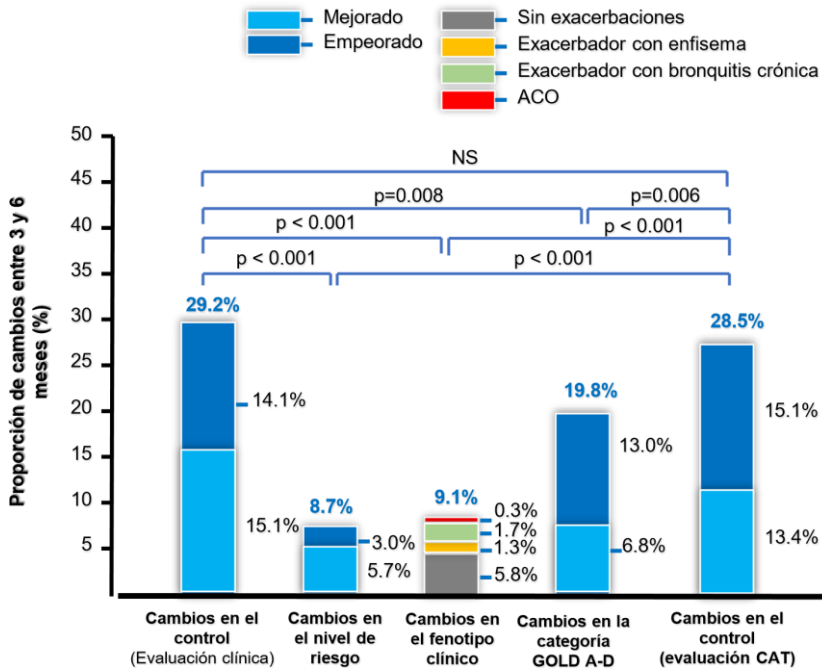


Figura 11. Cambios en el estado de control, fenotipo clínico, nivel de riesgo y categorías GOLD A-D durante el seguimiento.

6.2.2.2. Cambios en el control clínico en comparación con los cambios en el fenotipo clínico

Veintisiete pacientes (9,1%) experimentaron cambios en su fenotipo clínico. Solo un paciente con ACO (0,3%) cambió a no exacerbador, el 8,8% de agudizadores con bronquitis crónica y el 11,7% de los agudizadores con enfisema cambiaron su estado. Un total de 17 pacientes no agudizadores (10%) cambiaron su fenotipo. Los cambios en el estado de control fueron significativamente más frecuentes, ya fuera evaluado por criterios clínicos o por puntuación

Resultados

CAT ($p < 0,001$ en ambos casos) (Figura 11). Entre los 247 pacientes (82,9%) sin cambio de fenotipo, el cambio en el estado de control se observó en el 27% de los casos de acuerdo tanto con criterios clínicos como puntuación CAT (Figura 12). No hubo concordancia entre los cambios en control y fenotipo ($k = 0,063$, $p = 0,166$).

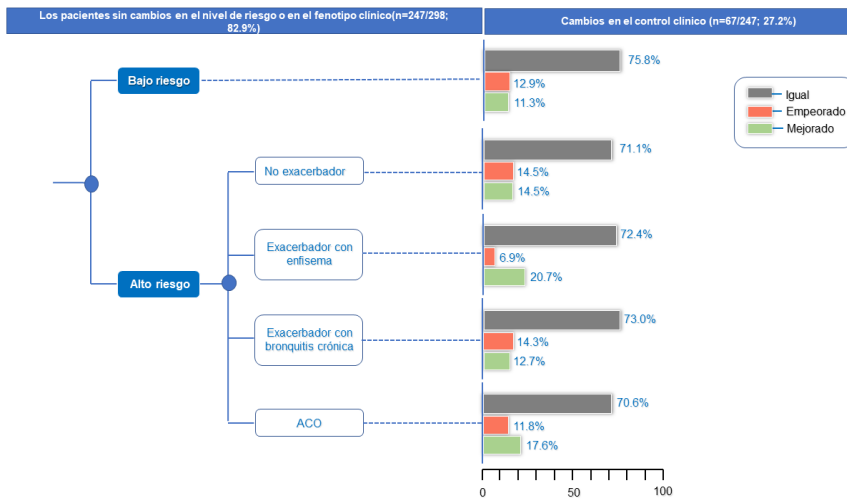


Figura 12. Cambios en el estado de control en pacientes con diferentes niveles de riesgo y fenotipo clínico.

6.2.2.3. Cambios en el control clínico en comparación con los cambios en la cuadrícula de GOLD

La clasificación GOLD cambió en el 19,8% de los casos; de estos, 39 casos (13%) empeoraron y 20 casos (6,7%) mejoraron. Un cambio en el control, evaluado por variables clínicas y/o puntuación CAT, siempre fue significativamente más frecuente ($p = 0,008$ y $p = 0,006$, respectivamente) (Figura 11).

Resultados

De los 239 pacientes (80,2%) sin cambios en la clasificación GOLD, se observaron cambios en el control clínico en el 13,7% de los pacientes del grupo A, 30,4% en el grupo B, 20% en el grupo C y 30,9% en el grupo D. La concordancia entre los cambios en el control y la clasificación GOLD no fue significativa para la evaluación clínica del control ($k=0,068$, $p=0,027$), pero fue significativo, aunque pobre, para la evaluación del cuestionario CAT ($k=0,239$, $p<0,001$).

6.2.2.3. Estado de control basal y sus cambios en 3 meses y su relación con los cambios con los principales desenlaces clínicos

Los pacientes que se consideraron controlados por evaluación clínica en la visita 2 mostraron un menor número de exacerbaciones durante los siguientes 3 meses que los pacientes no controlados ($0,20 \pm 0,53$ frente a $0,83 \pm 1,03$, respectivamente; $p<0,001$).

Los pacientes que cambiaron su estado de control, de controlado a no controlado, mostraron un empeoramiento medio de 3,4 unidades en la puntuación CAT. Por el contrario, los que cambiaron de no controlado a controlado mejoraron en una media de 3 unidades. En los pacientes cuyo estado de control permaneció igual no se observaron cambios significativos en las puntuaciones CAT (Figura 13, Tabla 18).

Resultados

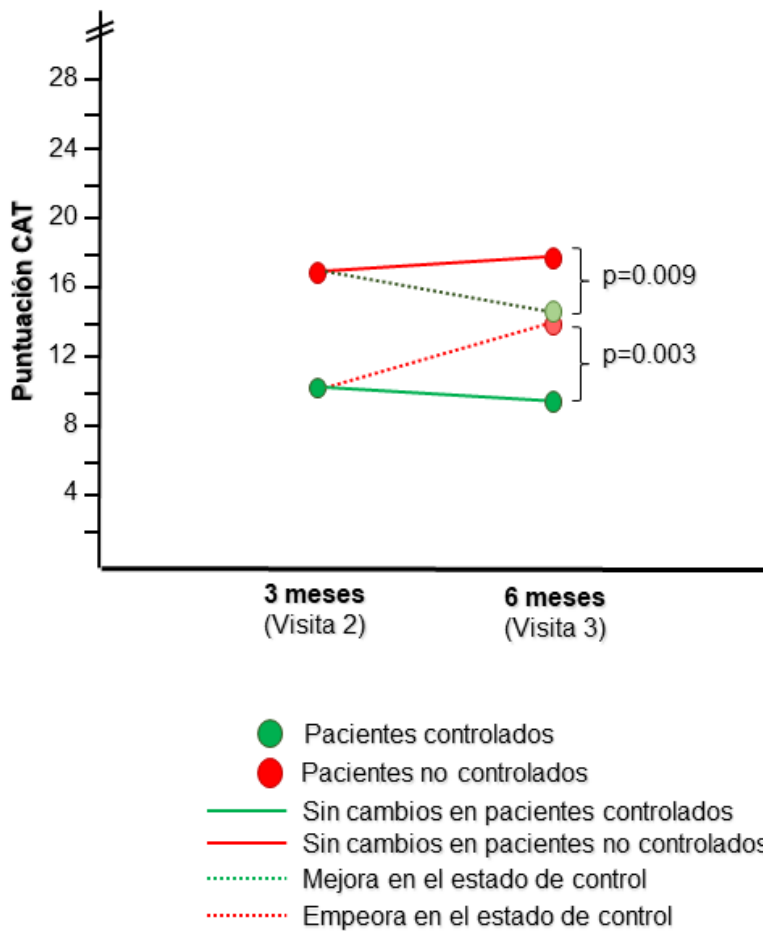


Figura 13. Cambios en el estado de salud (puntajes CAT) entre la visita 2 (3 meses) y la visita 3 (6 meses) en los pacientes según el estado de control inicial y cambios en el estado de control durante el seguimiento.

Resultados

Tabla 18. Cambios a corto plazo en el estado de control y los resultados (puntuaciones CAT).

Estado de control en la visita 2	Puntuaciones CAT en la visita 2*	Puntuaciones CAT en la visita 3 en pacientes controlados	Puntuaciones CAT en la visita 3 en pacientes no controlados	p^b
Controlados	10.6 (6.8)	10.2 (6.4)	14.0 (8.2)	0.003
No controlados	17.5 (7.9)	14.5 (3.5)	18.5 (8.4)	0.009

* $p < 0.01$ entre pacientes controlados y no controlados en la visita 2. Valores de p^b en la comparación entre las puntuaciones CAT medias de pacientes cuyo estado de control se deterioró mediante la evaluación clínica (de controlado a no controlado) o cuyo estado de control mejoró (de no controlado a controlado) entre las visitas 2 (3 meses) y la visita 3 (6 meses). Se utilizó la prueba de Chi-cuadrado.

7. DISCUSIÓN *discusión*

Discusión

Los resultados de la presente Tesis Doctoral indican que el concepto de control en la EPOC es válido, alcanzable, dinámico y útil en la mayoría de los pacientes, con independencia de su gravedad basal. Los hallazgos confirman que los criterios originales de control (COC) eran demasiado restrictivos, mientras que, por el contrario, la nueva propuesta de criterios modificados de control (CMC) parece ser más adecuada y se correlaciona muy bien con diferentes resultados clínicos. La proporción de pacientes controlados con los CMC superó el 60% en el primer estudio, con similares resultados tanto para los pacientes leves como los graves. En el segundo estudio multicéntrico, esta proporción se redujo algo, aunque con cifras superiores al 50%, confirmando la validez externa. En líneas generales, aquellos pacientes controlados presentaron mejor evolución posterior, con menor tasa de eventos combinados (agudizaciones graves y/o mortalidad) y mejor calidad de vida relacionada con la salud. Finalmente, también se pudo demostrar una mayor sensibilidad al cambio de los nuevos criterios de control. Con la aplicación de los CMC durante un seguimiento de 3 meses, se experimentaron cambios en el estado de control en casi un tercio de los pacientes con EPOC siendo significativamente más frecuentes que los cambios en el fenotipo, nivel de riesgo o estadio GOLD, base del actual tratamiento^{4,5}. Los pacientes que experimentaron una mejora en el estado de control también tuvieron mejores resultados a corto plazo, con un menor riesgo de exacerbación y mejor estado de salud. Estos hallazgos, junto con la evidencia que

los pacientes no controlados tienen un mayor riesgo a largo plazo de exacerbaciones sugieren que el concepto de control clínico en la EPOC puede ser un parámetro dinámico y útil para asistir en la toma de decisiones en cada visita médica.

7.1. Adecuación de las variables de la propuesta inicial y creación de los CMC

Niebber et al⁴³ fueron los primeros en evaluar los COC propuesta por Soler-Cataluña et al^{11,12} en una cohorte de pacientes con EPOC del Reino Unido incluidos en la base de datos Optimum Patient Care Research Database (OPCRD). Se incluyeron 2788 pacientes con EPOC, 90 % de los cuales tenían una EPOC leve-moderada ($BODE \leq 4$). Entre estos pacientes, únicamente el 4,5 % cumplían criterios de control de acuerdo con la valoración clínica, y un 21,5 % tenían un $CAT < 10$. En la cohorte de pacientes graves/muy graves ($BODE > 4$), ningún paciente se consideró controlado según los criterios clínicos y un 8,3 % estaba controlado de acuerdo con el criterio $CAT < 20$. Posteriormente, Miravittles et al⁴⁴ también analizaron el mismo concepto en un estudio multicéntrico internacional sobre 314 pacientes con EPOC, obteniendo valores globales de control del 32% para evaluación clínica y del 37% para CAT. El estudio mostró resultados similares, con una proporción de pacientes controlados de sólo el 27,5%, utilizando la evaluación clínica de los COC (29,5% para pacientes leves y 10,7% para pacientes

Discusión

graves) y del 50% con la evaluación CAT. Este mismo grupo de investigación empleando datos del estudio SPARK⁴⁸, un ensayo clínico multicéntrico de 64 semanas de duración en pacientes con EPOC grave o muy grave, encontró unas tasas de control del 20% al emplear los COC clínicos y del 48% si se utilizaba un cuestionario de calidad de vida relacionada con la salud, como el SGRQ. En este caso, se consideró bajo impacto la puntuación del SGRQ < 50, y alto impacto cuando esta era ≥ 50.

Todos estos estudios indicaban que la propuesta original de control probablemente era demasiado restrictiva debiendo ser refinada (Tabla 20).

La presente Tesis Doctoral evaluó inicialmente la pertinencia de los criterios diagnósticos analizando cada uno de los componentes de la propuesta original, identificándose el umbral potencial de cada variable y el número de criterios necesarios, así como la necesidad de ajuste en función de la severidad. A partir de este análisis se desarrollaron los CMC, que son más sencillos y homogéneos. La principal diferencia con respecto a los criterios originales fue la necesidad de ajuste según la gravedad. El ajuste de los COC por gravedad se realizó mediante el índice BODE o BODEx para todos los componentes, a excepción del color del esputo, empleando un punto arbitrario de corte de 4, para diferenciar los casos leve-moderados de los graves-muy graves. En los CMC requirió ajuste solo por el nivel de disnea o el CAT, y el punto de corte se redujo a 2 para el índice BODEx, simplificando así la propuesta.

Discusión

Es de interés que nuestro estudio evaluó la gravedad tanto por índice BODEx (CMC-B) como por FEV₁ (%) (CMC-F). La capacidad predictiva de los modelos CMC-B y CMC-F fue muy similar entre ambos y muy superior a la del COC, por lo que la estratificación de pacientes leves/graves puede potencialmente realizarse con ambos enfoques.

Una de las críticas previas al ajuste por gravedad radicaba en que el BODEx es un índice multidimensional que ya incluye la disnea y las agudizaciones, variables que son empleadas para evaluar el control. Desde esta perspectiva, creemos que los CMC-F aportan más información complementaria y probablemente serán más utilizados en la práctica clínica porque el uso del FEV₁(%) como criterio de gravedad está más generalizado. En una auditoría clínica realizada en España en 2017 (EPOCONSUL), solo el 6,2% de los profesionales médicos utilizaba el BODEx para la clasificación de la gravedad de la EPOC mientras que el 81,3% utilizaba el FEV₁(%)⁵³.

En relación con las variables incluidas en el cuestionario de control de la EPOC, todas ellas demostraron asociación significativa con los principales desenlaces clínicos: riesgo de agudizaciones y/o cambios en el estado de salud. Se detectó una moderada correlación entre disnea y actividad física ($r=0,52$), sin colinealidad significativa para el resto de variables, por lo que todas las variables del COC se mantuvieron en la nueva propuesta de CMC.

Discusión

Del mismo modo, se valoró el número de criterios necesarios para definir el impacto clínico. La mejor capacidad predictiva de riesgo de evento combinado se obtuvo cuando se cumplían 3 de los 4 criterios para definir bajo impacto clínico. De acuerdo, con este análisis, los nuevos criterios de control adaptados serían los que se exponen en la tabla 19.

Tabla 19. Cuestionario de control de la EPOC (Criterios de control modificados, con ajuste por gravedad según FEV₁%).

Evaluación Clínica	Ajuste según FEV ₁ %.	
Bajo impacto clínico (Se deben cumplir al menos 3 de los 4 criterios)		
	FEV₁ ≥ 50%	FEV₁ ≤ 49%
Disnea	0-1	0-2
Medicación de rescate	≤ 3 veces / semana	
Color de esputo	Blanco	
Actividad física	≥ 30 min/día	
Estabilidad clínica (Ambos criterios deben cumplirse)		
Percepción subjetiva	Igual o mejor	
Exacerbaciones en los últimos 3 meses	Ninguna	
Control	Bajo impacto + Estabilidad	

Discusión

Evaluación de cuestionarios (CAT)			
Bajo impacto clínico			
	FEV ₁ ≥ 50%	FEV ₁ ≤ 49%	
CAT	0-10	0-16	
Estabilidad clínica			
CAT changes	≤2 puntos		
Control	Bajo impacto + Estabilidad		

7.2. Proporción de control alcanzado, con los CMC y validación externa

Nuestros resultados demuestran que tras aplicar los CMC, las cifras de control fueron sensiblemente superiores que las obtenidas con los criterios originales. El 64,2% de los pacientes con $FEV_1 \geq 50\%$ incluidos en el primero de nuestros estudios se clasificaron como controlados al emplear la aproximación clínica, cifra que disminuyó al 50% para los pacientes graves con $FEV_1 < 50\%$. Estas cifras de control fueron significativamente superiores a las que se hubiesen obtenido al aplicar los COC, que fueron del 29,5% para los pacientes leve-moderados ($BODEx \leq 4$) y tan sólo del 10,7% para los graves-muy graves ($BODEx > 4$). En el caso de la valoración alternativa por CAT, la proporción de control fue del 55,9% y 57% para los pacientes con $FEV_1 \geq 50\%$ y $< 50\%$, respectivamente. Para los COC, estas cifras hubiesen sido del 52,5% y 42,9%, para $BODEx \leq 4$ y > 4 , respectivamente.

En el estudio multicéntrico, destinado a la validación externa, los resultados obtenidos fueron muy similares, alcanzándose un 56,1% de pacientes controlados con $FEV_1 \geq 50\%$ con la aproximación clínica, y un 44,7% entre los casos graves.

Algunos estudios posteriores, ya han empleado los nuevos CMC propuestos por nuestro grupo, con resultados satisfactorios, que en cualquier caso varían en función de la gravedad de la población seleccionada (Tabla 20). Miravittles et al⁵⁴, en un estudio internacional, multicéntrico y prospectivo valoró los

Discusión

nuevos criterios de control y tras un seguimiento de 18 meses. El 65% de los pacientes fueron clasificados como controlados por criterios clínicos, mientras que este porcentaje fue del 37,9% al emplear el CAT. Los criterios que con más frecuencia se asociaron a bajo impacto fueron la disnea (32,2% de los casos), seguida por el uso de medicación de rescate (24,8%). Únicamente el 21,8% de los pacientes se clasificó como inestable debido a la presencia de al menos 1 agudización en los tres meses previos.

Más recientemente, el estudio CLAVE (estudio observacional transversal para Caracterizar la EPOC grave en España)⁵⁵, un estudio multicéntrico español sobre 4801 pacientes con EPOC grave ($FEV_1 < 50\%$), incluidos tanto en ámbito neumológico, como en centros de atención primaria o medicina interna, también ha evaluado los nuevos criterios de control. En esta población de mayor gravedad, la proporción de controlados fue del 29,9%, algo inferior a los resultados previos. Es de destacar, que en este estudio se valoraron las variables predictoras de control. Entre ellas, el nivel asistencial (atención especializada vs atención primaria) se identificó como factor asociado a un mejor control (OR: 1,5, IC95%: 1,1 – 2,0) y esto podría explicar la menor tasa de control apreciada en este estudio, que incluye pacientes de diferentes niveles asistenciales, con nuestros estudios realizados, bien en una consulta monográfica de EPOC (estudio 1) o sobre en un estudio multicéntrico de ámbito neumológico (estudio 2). Otras variables (modificables) asociadas de forma independiente a un mejor control fueron: la

Discusión

actividad física (actividad alta versus baja, OR: 5,6, IC95%: 4,6-4,9 y moderada versus baja, OR: 4,1, IC95%: 3,5-4,9), la adhesión a los inhaladores (OR: 1,8, IC95%: 1,5 – 2,3), y la comorbilidad (1 vs ≥ 2 , OR: 1,3, IC95%: 1,1 – 1,5).

El estudio CLAVE introdujo una potencial modificación de los CMC, al valorar un híbrido entre la valoración clínica y el uso del CAT. Concretamente, en este estudio se definió el control como CAT<16 puntos y ausencia de exacerbaciones en los últimos 3 meses. Con esta valoración híbrida la proporción de pacientes controlados fue del 27,5%, cifras similares a la valoración clínica. La concordancia entre la valoración con variables clínicas o la híbrida fue elevada, con un índice Kappa de concordancia del 0,70%⁵⁵.

Discusión

Tabla 20. Resumen de los estudios que evaluaron la distribución y cambios del estado de control clínico.

Criterios COC		Estudio	Participantes	Edad	FEV ₁ (%) post broncodilatador	% pacientes controlados
					Criterio clínico (%)	Criterio CAT (%)
	Niebber et al (2017)	Estudio de cohorte observacional retrospectivo UK	2788	71.1 (±9.5)	62,7 (±18.6)	4,5
	M.Miravittles et al (2018)	Estudio Multicéntrico prospectivo observacional	314	68.5 (± 8.7)	52.6 (±18)	27,5
	M.Miravittles et al SPARK (2018)	Análisis retrospectivo	2044			20

Discusión

Criterios CMC		Estudio	Participantes	Edad	FEV ₁ (%) post broncodilatador	% pacientes controlados
	M.Miravittles et al (2020)	Multicéntrico internacional prospectivo	307	68.6 (±8.7)	52.5 (±18.1)	65
	M.Miravittles et al (2020)	Multicéntrico internacional prospectivo	267	68.3 (±8.6)	53 (±17.9)	29.8
	JJ. Soler Cataluña et al CLAVE (2021)	Multicéntrico nacional	4801	69.6 (±9)	39.0 (±8.3)	29,9
	M.Calle et al CHAIN (2021)	Multicéntrico nacional	798	65.7 (±10.5)	60.2 (±25.9)	16.8

7.3. Grado de concordancia entre resultados por variables clínicas y el cuestionario CAT

La concordancia encontrada en la presente Tesis Doctoral, entre la valoración clínica o el uso de cuestionarios como el CAT fue tan sólo moderada (k 0,37 para CMC-B y 0,42 para CMC-F), lo que generó dudas sobre cuál de los dos enfoques se debe utilizar. En pacientes con asma, la concordancia entre la evaluación clínica realizada por profesionales médicos y el Asthma Control Test no es elevada ($k=0,42$)⁵⁶. A pesar de ello, la Global Initiative for Asthma no prioriza ninguna de las dos evaluaciones⁸. Al evaluar la capacidad predictiva de la evaluación clínica en nuestro estudio, siempre resultó ser mejor que el CAT ($C=0,64$ vs $C=0,58$), por lo que parece recomendable utilizar esta evaluación como primera opción y el CAT como enfoque alternativo. En esta misma línea, Miravittles et al⁵⁴ han demostrado que el estado de control evaluado mediante criterios clínicos fue mejor predictor de eventos compuestos [área bajo la curva ROC, (AUC) de 0,67] comparado con el control medido por CAT (AUC=0,57).

7.4. Capacidad predictiva de riesgo

Una de las principales características de los CMC y quizás su mayor virtud es la capacidad predictiva de riesgo, con una importante asociación con los principales desenlaces clínicos. En nuestro estudio, los pacientes controlados mostraron un menor riesgo de complicaciones, con un mayor tiempo hasta el primer evento combinado, la primera exacerbación y hasta la primera hospitalización, y mejor CVRS, tanto a corto como largo plazo. Al emplear los CMC, el cociente de riesgo (HR) de sufrir el primer evento combinado (mortalidad, hospitalización o visita a urgencia hospitalaria) fue 2,5 veces superior entre los pacientes no controlados (HR: 2,50; IC95%: 1,53 – 4,07), mientras que el riesgo de agudización y el de hospitalización se doblaron en ausencia de control.

Esta capacidad predictiva de riesgo, ya había sido observada en los estudios que evaluaron los COC⁴³⁻⁴⁵. Sin embargo, independientemente del tipo de ajuste por gravedad realizado, la capacidad predictiva de riesgo de los CMC fue notablemente superior en nuestro estudio a la de los COC. La valoración clínica, al igual que sucede con el estudio de Miravittles et al⁵⁴, citado anteriormente, demostró ser mejor predictor de riesgo que la evaluación CAT.

Resultados similares, se han obtenido en otros estudios. Miravittles et al⁵⁴, realizó un seguimiento durante 3 años. Los pacientes clasificados como controlados por criterios clínicos

Discusión

mostraron una reducción del riesgo de agudización del 53% (HR: 0,47; IC95%: 0,35 – 0,65). De manera interesante, la clasificación de control mediante el empleo del CAT únicamente mostró asociación significativa con la reducción de agudizaciones ambulatorias (HR: 0,68; IC: 95%: 0,48 - 0,97),

Recientemente Calle et al⁵⁸, empleando datos de la cohorte española CHAIN y con un seguimiento de 5 años, han podido demostrar que los pacientes “persistentemente controlados” tienen menor mortalidad que aquellos persistentemente no controlados, reforzando todavía más la importancia de alcanzar el control, y que este se mantenga a lo largo del tiempo. En los dos estudios incluidos en la presente Tesis Doctoral el seguimiento fue más corto, 12 meses para el primer estudio y únicamente 3 meses para el destinado a evaluar la sensibilidad al cambio. Por este motivo, el impacto sobre la supervivencia únicamente se pudo evaluar de forma indirecta, a través del análisis del evento compuesto (hospitalización y/o mortalidad).

Entre los objetivos del tratamiento de la EPOC que se recogen en las principales guías de práctica clínica^{4,5} se incluyen la reducción de los síntomas, la mejora de la CVRS y la disminución del riesgo de futuras complicaciones con una menor tasa de agudizaciones, menor progresión de la enfermedad y mayor supervivencia^{4,5,57}. El concepto de control de la EPOC que proponemos combina muchos de estos conceptos, por lo que pensamos que podría ser considerado un nuevo objetivo terapéutico, alcanzable tanto a corto, como a largo plazo.

Identificar a un paciente como no controlado puede servir de alerta para el clínico para buscar activamente factores corregibles que permitan mejorar el control. Como hemos anticipado, el nivel de actividad física moderado o alto, la buena adhesión terapéutica, el control de la comorbilidad o la calidad asistencial son algunos de los factores vinculados a un mejor control⁵⁵.

7.5. Sensibilidad al cambio en el estado de control y su relación con desenlaces clínicos a corto plazo

Una de las principales características que debería tener el cuestionario de control es el de ser dinámico y sensible a los cambios, para así poder tener potencial uso en el seguimiento clínico. En el segundo de los estudios de la presente Tesis Doctoral se evaluó precisamente este aspecto. Tras un breve seguimiento de tan solo 3 meses se observan cambios en el estado de control (mejoría o empeoramiento) en casi un tercio de los pacientes con EPOC. Estos cambios fueron significativamente más frecuentes que los cambios en el fenotipo, nivel de riesgo o estadio GOLD, parámetros empleados por las principales guías de práctica clínica para establecer las recomendaciones terapéuticas^{4,5}.

Aquellos pacientes que experimentaron una mejora en el control también obtuvieron mejores resultados clínicos a corto plazo, con un menor riesgo de exacerbación y mejor estado de

Discusión

salud. Estos hallazgos, junto con la evidencia que los pacientes no controlados tienen un mayor riesgo a largo plazo de exacerbaciones^{43,44,52}, sugieren que el concepto de control clínico en la EPOC puede ser un parámetro dinámico y útil para asistir en la toma de decisiones en la práctica clínica habitual.

GesEPOC en su versión del 2.017⁵ propone que el tratamiento farmacológico se oriente en función del nivel de riesgo (bajo/alto) y el fenotipo clínico, en casos de alto riesgo. Muy pocos estudios han evaluado los cambios longitudinales en el nivel de riesgo o el fenotipo a lo largo del tiempo. En el 83% de los pacientes de nuestro estudio, no se observaron cambios en el nivel de riesgo o en el fenotipo a lo largo de 3 meses. El fenotipo sólo cambió en el 9,1% de los casos; el cambio más común fue entre los fenotipos exacerbadores. Cosío et al⁵⁹, en una serie de 831 pacientes con EPOC, descubrieron que la mitad de los exacerbadores sufrió un cambio de fenotipo a lo largo de un año. Por el contrario, el 97% de los no exacerbadores continuaron perteneciendo al mismo fenotipo un año después, y ninguno de los pacientes con ACO cambió su fenotipo. De igual forma, solo un paciente de nuestro estudio fue reclasificado como ACO en la segunda visita por aumento de la reversibilidad (no estaba presente al inicio), y solo 17 de los no exacerbadores (5,8%) fueron reclasificados como exacerbadores durante el estudio.

La estratificación de riesgo propuesta por GesEPOC 2.017, en bajo y alto, ha demostrado tener valor pronóstico en diferentes estudios⁶⁰⁻⁶². Sin embargo, parece no ser sensible a los cambios

Discusión

clínicos. En la población del estudio presentada, el nivel de riesgo se mantuvo estable en el 91,3% de los pacientes. Por el contrario, el estado de control cambió en casi 30% de los casos en tan solo 3 meses, con aproximadamente la mitad de los casos encontrando una mejoría y la otra mitad un empeoramiento. La concordancia entre cambios en el control y el nivel de riesgo y/o fenotipo era virtualmente inexistente, lo que sugiere además que se trata de dimensiones evaluativas diferentes y que, por lo tanto, son complementarias. De acuerdo con estos resultados, el concepto de control podría utilizarse como una evaluación complementaria para una escalada o reducción efectiva del tratamiento después la evaluación inicial de acuerdo con las guías⁵.

Los cambios en el estado de control también fueron más frecuentes que cambios en la clasificación de inicio GOLD. La falta de concordancia entre cambios de control y en la clasificación GOLD también sugiere que estas evaluaciones pueden ser complementarias. Otros estudios que investigan los cambios en el estadio GOLD siguieron a los pacientes durante períodos de tiempo más largos y, por lo tanto, no se puede comparar con nuestros resultados. Casanova et al⁶³ encontró que un tercio de los pacientes había cambiado de categoría un año después, desde el 28 % en el grupo D hasta el 50 % en el grupo C. Datos del estudio ECLIPSE mostraron un cambio de 22% en el grupo A a 64% en grupo C tras 3 años de seguimiento⁶⁴.

Soriano et al⁶⁵ encontraron cambios frecuentes en pacientes con estadio GOLD más severo (grupos C y D) evaluados

Discusión

en 2 años consecutivos, pero no pudimos encontrar datos sobre cambios en períodos de 3 a 6 meses, que son los intervalos más frecuentes entre visitas clínicas consecutivas en pacientes con EPOC más grave⁶². Sin embargo, la última actualización de GOLD recomendó la clasificación de estadios solo para la terapia inicial, pero no para la escalada o desescalada del tratamiento³, en la cual pensamos que el estado de control puede tener un papel complementario en el futuro.

Nuestro estudio amplía nuestra comprensión del concepto de control en la EPOC y su posible aplicación en la práctica clínica. En general, el estado de control fue más sensible al cambio que el riesgo, el fenotipo clínico o la clasificación GOLD. Creemos que esto se debe a que el concepto de control es un compuesto que incluye varios aspectos (disnea, medicación de rescate, color de esputo, actividad física, exacerbaciones y percepción subjetiva del paciente), algunos de los cuales pueden cambiar en períodos de tiempo cortos, y lo que es más importante, sus umbrales pueden ser más sensibles a cambios clínicos significativos que los otros instrumentos de estratificación. Además, la mejora del control a corto plazo se asoció con mejores resultados, con una menor frecuencia de exacerbaciones y una mejora del estado de salud.

7.6. Limitaciones

En el primer estudio que conforma nuestra tesis, existen varias limitaciones. Respecto al tamaño de la muestra de pacientes graves fue pequeño. Por lo tanto, la interpretación de los resultados en este subgrupo en particular debe hacerse con cautela. El estudio CLAVE⁵⁵, realizado sobre más de 4.800 pacientes a lo largo de todo el territorio nacional, mostró un nivel de control del 29,9%, sensiblemente inferior al 50% detectado en nuestra muestra. La diferencia de control, entre ambos, pueda no sólo explicarse por la representatividad de la muestra, sino por las diferencias en el ámbito asistencial. El primer estudio fue realizado únicamente en pacientes procedentes de una consulta monográfica. El estudio CLAVE⁵⁵ incluye pacientes de diferentes niveles asistenciales, incluyendo paciente de neumología (consultas generales y monográficas), atención primaria y medicina interna.

Del mismo modo, en este primer estudio la mayoría de los pacientes eran hombres, y no puede extrapolarse a mujeres. No encontramos ninguna diferencia significativa en la supervivencia entre pacientes controlados y no controlados, aunque la duración del seguimiento fue solo de 12 meses y el número de muertes fue demasiado bajo para establecer comparaciones. Otros estudios han incluido pacientes con mayor representatividad de mujeres y con seguimientos más prolongados, reproduciendo nuestros mismos resultados.

Discusión

Sin duda, la principal limitación de los dos estudios que forman parte de la presente Tesis Doctoral, es la necesidad de evaluar el efecto del tratamiento sobre el control. Nuestro estudio no fue diseñado para analizar este aspecto y hasta la fecha ningún otro estudio ha analizado este aspecto de forma prospectiva. No obstante, los resultados obtenidos abren la posibilidad de incluir esta herramienta evaluativa en diferentes ensayos clínicos.

El segundo estudio también presenta una serie de limitaciones que conviene señalar. Al tener un diseño observacional no pudimos investigar la causa de los cambios en el control. Esto es particularmente relevante para el análisis del impacto de la medicación. Debido a la legislación sobre estudios de observación patrocinados, no se proporcionó información sobre el tratamiento farmacológico para evitar una prescripción inadecuada. En ambas series, la mayoría de los pacientes fueron clasificados como alto riesgo, por lo que no está claro si estos resultados pueden extrapolarse a los pacientes con enfermedad más leve en seguimiento por Atención Primaria. Sin embargo, la población descrita aquí es muy similar a lo descrito en grandes estudios de EPOC en España, en los que alrededor de dos tercios de los pacientes se clasifican como de alto riesgo^{66,67}, y por lo tanto pueden considerarse representativos de los pacientes atendidos en consultas de Neumología. Finalmente, este segundo estudio no se planificó para evaluar la eficacia a largo plazo las consecuencias de los cambios observados. Sin embargo, estudios más recientes

Discusión

han evaluado la proporción de pacientes que varían y los que persisten en su situación de control/no control a lo largo del tiempo. Calle M, et al⁵⁸ demostraron que un 16,5% de los pacientes incluidos en la cohorte CHAIN permanecieron controlados a lo largo del tiempo. Este grupo de pacientes presentó mejor evolución, con menor mortalidad. Miravittles et al⁶⁹, en un estudio multicéntrico internacional, también observó que el 29,8% de los pacientes mostraron control persistente a lo largo de los 3 años de seguimiento, y el 53,7% presentaron un cambio en el estado de control durante el seguimiento. Durante los 6 meses posteriores a una visita en la que la enfermedad no estaba controlada, la OR para presentar una exacerbación moderada fue de 3,41 (IC95%: 2,47 a 4,69) y la OR para hospitalización fue del 4,25 (IC95%: 2,48 a 7,27), frente a la población controlada⁶⁹.

Frente a las debilidades comentadas, también es necesario destacar diversas fortalezas. Ambos estudios tienen un diseño prospectivo y observacional, con resultados similares, lo que confiere validez externa a la nueva propuesta de criterios de control. El segundo de los estudios se realizó en 21 centros, con amplia distribución geográfica en toda España y otros estudios multicéntricos internacionales han replicado los mismos resultados^{58,69}. Las variables clínicas incluidas en el cuestionario de control son de fácil identificación en la consulta clínica y su uso combinado permite estandarizar la valoración del paciente.

7.7. Aplicabilidad futura del cuestionario de control en la EPOC

El nuevo cuestionario de control clínico aquí presentado ha demostrado ser sensible al cambio y guardar estrecha relación con los desenlaces clínicos, tanto a corto como a largo plazo. Un paciente controlado tiene, por definición, menor impacto clínico (menos síntomas, mejor tolerancia al ejercicio y mejor calidad de vida) en el momento de la evaluación y de forma significativa menor riesgo futuro de complicaciones (agudizaciones, hospitalizaciones o muerte) y mejor calidad de vida relacionada con la salud futura. Todos estos aspectos se incluyen habitualmente como objetivos terapéuticos de la EPOC (GesEPOC⁵ y GOLD³), por lo que pensamos que el control clínico puede ser en sí mismo considerado un nuevo objetivo terapéutico. Este objetivo se ha demostrado que es potencialmente alcanzable para la mayoría de los pacientes y que se puede conseguir a corto plazo. Algunas publicaciones posteriores a nuestro estudio, han identificado diversos factores “modificables” asociados con el control, entre los que destaca la actividad física regular, la adhesión terapéutica, el control de la comorbilidad o el nivel asistencial⁵⁵. Por este motivo, identificar a un paciente como “no controlado” invita al clínico a revisar las potenciales causas del mal control e intervenir modificando estos aspectos. Sin duda, pensamos que también la intervención terapéutica, tanto farmacológica, como no farmacológica, puede potencialmente

Discusión

mejorar el control. Sin embargo, este aspecto todavía no ha sido confirmado. Algunos fármacos, como por ejemplo la doble broncodilatación ha demostrado mejorar la disnea, la tolerancia al ejercicio, reducir el uso de rescate e incluso disminuir las agudizaciones frente a la monoterapia broncodilatadora. Todos estos elementos están incluidos en el control, por lo que se podría intuir que la doble broncodilatación podría mejorar el control frente a la monoterapia. Y algo parecido se podría esperar de la comparación entre la triple terapia (combinación de un antimuscarínicos de acción prolongada, un β_2 -adrenérgico de acción prolongada y de un corticoide inhalado) frente a la doble broncodilatación. Este tratamiento también ha demostrado reducir agudizaciones, mejorar síntomas, calidad de vida relacionada con la salud y reducir el su de medicación de rescate^{70,71}, por lo que potencialmente cabría esperar una mejora en el estado de control. En un futuro inmediato, esperemos que la herramienta de control pueda ser evaluada en ensayos clínicos para confirmar esta hipótesis.

Frente a la dicotomía de objetivos (alivio de síntomas y prevención de riesgo) que plantean las principales guías de práctica clínica⁷², pensamos que el concepto de control clínico en la EPOC puede ser una herramienta integradora, dinámica y útil para la toma de decisiones en el día a día de nuestra consulta. En sintonía con esta percepción, recientemente la Guía Española de la EPOC en su última versión del 2021⁷³, recomienda por primera vez el uso del cuestionario clínico de control para el seguimiento

Discusión

de los pacientes con EPOC. En esta guía se presenta el cuestionario de control presentado en esta tesis (Figura 14) y aconseja su uso en cada visita médica. Ante un paciente controlado, la guía recomienda mantener la pauta o valorar incluso la reducción de fármacos. En un paciente no controlado, se anima al clínico a buscar las razones que puedan estar condicionando esta situación y a corregirlas. Si el paciente continúa no controlado, a pesar de corregir estas situaciones, podría ser necesario un incremento en la intensidad del tratamiento (Figura 15).

Discusión

Cuestionario de control clínico en la EPOC						
Estabilidad	E ₁	¿Cómo se encuentra usted desde la última visita?				
	☐	Mejor	☐ Igual ☐ Peor			
	E ₂	¿Ha presentado alguna agudización en los últimos 3 meses?				
	☐	No	☐ Si			
		☐	Estable (Se deben cumplir los dos criterios)	☐	Inestable (Si se cumple cualquiera de los criterios)	
Impacto	I ₁	¿Cuál es el color del esputo de los últimos días?				
	☐	Blanco / limpio o sin esputo	☐ Oscuro / Sucio			
	I ₂	¿Cuántas veces utilizó la medicación de rescate en la última semana? (Nº de ocasiones que precisa la medicación de rescate, con independencia del número de inhalaciones que utiliza cada vez)				
	☐	< 3 veces / semana	☐ ≥ 3 veces / semana			
	I ₃	¿Cuánto tiempo (en promedio) ha paseado al día en la última semana?				
	☐	≥ 30 minutos al día	☐ < 30 minutos al día			
	I ₄	¿Cuál es el grado de disnea actual (escala mMRC)?				
	☐	FEV ₁ ≥ 50% Disnea 0 - 1	☐ FEV ₁ < 50% Disnea 0 - 2	☐	FEV ₁ ≥ 50% Disnea ≥ 2	☐
	☐	Bajo impacto (Se deben cumplir 3 de los 4 criterios)	☐	Alto impacto (Si se cumplen al menos 2 criterios)		
	☐	☐ Grado 0: Ausencia de disnea excepto al realizar ejercicio intenso ☐ Grado 1: Disnea al andar deprisa en llano, o al subir una pendiente poco pronunciada ☐ Grado 2: La disnea imposibilita mantener el paso de otras personas de la misma edad caminando en llano, u obliga a detenerse o descansar al andar en llano al propio paso ☐ Grado 3: al andar en llano menos de 100 metros ☐ Grado 4: La disnea impide al paciente salir de casa o aparece con actividades como vestirse o desvestirse				
Control	Estabilidad ☐ + ☐ Bajo impacto		Inestabilidad ☐ o ☐ Alto impacto			
	☐	Control (Se deben cumplir los dos criterios)	☐	No control (Si se cumple cualquiera de los criterios)		

Figura 14. Cuestionario de control clínico de la EPOC

Discusión

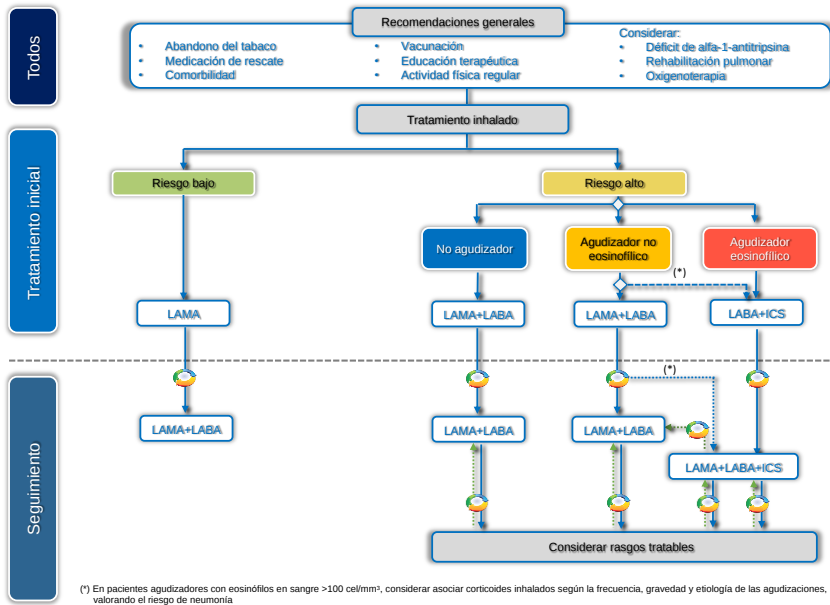


Figura 15. Esquema terapéutico propuesto por GesEPOC 2021. Adaptado con permiso de Miravittles M, et al⁷³.



8.

CONCLUSIÓN
conclusión

Conclusión

1. La presente Tesis Doctoral valida el concepto de control en la EPOC y modifica los criterios diagnósticos originales, presentando un nuevo cuestionario, de fácil uso en la práctica clínica.
2. Los nuevos (modificados) criterios diagnósticos de control, son aplicables para la mayoría de los pacientes con EPOC, con independencia de su gravedad.
3. Los pacientes controlados de acuerdo con el nuevo cuestionario de control de la EPOC, presentan mejor evolución que los no controlados, tanto a corto (3 meses), como a largo plazo (12 meses), con menos síntomas, mejor calidad de vida relacionada con la salud y menor riesgo de complicaciones futuras (agudizaciones graves y/o mortalidad).
4. El nuevo cuestionario de control de la EPOC ha demostrado tener una amplia validez externa.
5. La concordancia entre los criterios de valoración clínica y la valoración alternativa con el cuestionario CAT es moderada. Los criterios de valoración clínica tienen mejor capacidad predictiva de riesgo y son de más fácil obtención por lo que debería ser de uso preferencial.

Conclusión

6. El estado de control es más sensible a los cambios en el estado clínico que otras variables empleadas en las guías de práctica clínica como son el nivel de riesgo, el fenotipo clínico o la clasificación inicial de GOLD. Esta mayor sensibilidad al cambio posibilita el uso dinámico de la nueva herramienta.
7. La nueva herramienta de control proporciona información complementaria a la estratificación del riesgo y/o el fenotipo clínico, por lo que puede tener implicaciones terapéuticas.
8. La facilidad de uso de la nueva herramienta validada, su carácter dinámico, su capacidad para capturar el estado de salud y su estrecha asociación con los principales desenlaces clínicos futuros, convierten al cuestionario de control en una herramienta integradora, dinámica y útil para la toma de decisiones en el día a día de nuestra consulta.

9.

BIBLIOGRAFÍA

bibliografía



Bibliografía

1. Adeloye D, Song P, Zhu Y, Campbell H, Sheikh A, Rudan I, NIHR RESPIRE Global Respiratory Health Unit Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: A systematic review and modelling analysis. *Lancet Respir Med.* 2022;10:447–458.
2. GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med* 2017;5:691–706.
3. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2020 Report. <https://goldcopd.org>.
4. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martínez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Global strategy for the diagnosis management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report: GOLD executive summary. *Arch Bronconeumol* 2017; 53: 128–149
5. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Spanish Guidelines for Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GesEPOC) 2017. Pharmacological treatment of stable phase. *Arch Bronconeumol* 2017; 53: 324–35.

Bibliografía

6. Punekar YS, Shukla A, Müllerova H. COPD management costs according to the frequency of COPD exacerbations in UK primary care. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9: 65-73.
7. 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. *Archivos de Bronconeumol* 2021; 57 (1): 61-69.
8. Global initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. GINA; 2017. Disponible en: <http://www.gnasthma.org/>
9. Liu AH , Zeiger R, Sorkness C et al. Development and cross-sectional validation of the Childhood Asthma Control Test. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 119(4): 817-25.
10. Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, Bateman ED; GOAL Committee. Identifying ‘well-controlled’ and ‘not well-controlled’ asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respir Med* 2006; 100: 616-
11. Soler-Cataluña JJ, Alcázar-Navarrete B, Miravittles M. The concept of control of COPD in clinical practice. *International Journal of COPD* 2014;9:1397–1405.
12. Soler-Cataluña JJ, Alcázar-Navarrete B, Miravittles M. The concept of control in COPD: a new proposal for optimising therapy. *Eur Respir J* 2014; 44: 1072–1075.

Bibliografía

- 13.** Molina Paris J. How can we define well-controlled chronic obstructive pulmonary disease? *Expert Rev Respir Med.*2013; 7 (2 Suppl): 3-15.
- 14.** Guimarães M, Bugalho A, Oliveira A.S. et al. COPD control: Can a consensus be found? *Rev Port Pneumol* 2016; 22(3):167-76.
- 15.** Balóira A, Rodríguez JM, Sanjuan E, Trigueros JA, Casamor R. Degree of control of patients with chronic obstructive pulmonary disease in Spain: SINCON study. *BMC Pulmonary Medicine.* 2018; 18:183.
- 16.** Jones PW, Harding G, Berry P, et al. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Wur Respir J* 2009;34(3):648-54.
- 17.** Celli BR, Cote CG, Marín JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350:1005-12.
- 18.** Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Sánchez L, Perpiña M, Román P. Severe exacerbations and BODE index: two independent risk factors for death in male COPD patients. *Respir Med* 2009; 103: 692-9.
- 19.** Marín JM, Carrizo SJ, Casanova C, Martínez-Cambor P, Soriano JB, Agustí AG, Celli BR. Prediction of risk of COPD exacerbations by the BODE index. *Respir Med* 2009; 103:373-8.

Bibliografía

- 20.** Agustí A, Calverley PMA, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas DA, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Res Research* 2010; 11: 122.
- 21.** Agustí A, MacNee W. The COPD control panel: towards personalised medicine in COPD. *Thorax* 2013; 68(7): 687-90.
- 22.** Jones P, Miravittles M, Van der Molen T, Kulich K. Beyond FEV₁ in COPD – a review of patient-reported outcomes and their measurement using a new generation of instruments. *Int J Chron Obst Pulm Dis* 2012; 7: 697-709.
- 23.** Van der Molen T, Willemse BWM, Schokker S, et al. Development, validity and responsiveness of the clinical COPD questionnaire. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;1:13.
- 24.** Agustí A, Soler JJ, Molina J, et al. Is the CAT questionnaire sensitive to changes in health status in patients with severe COPD exacerbations? *COPD*. 2012;9(5):492-8.
- 25.** Miravittles M. García-Sidro P, Fernández-Nistal A, et al. Course of COPD assessment test (CAT) and clinical COPD questionnaire (CCQ) scores during recovery from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Health Qual Life Outcomes*. 2013;11:147.
- 26.** Diccionario de la lengua española [internet]. 23.a ed. Real Academia Española; Asociación de Academias de la Lengua Española; 2014. Disponible en: www.rae.es.

Bibliografía

- 27.** Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Soriano JB. Treatment of COPD by clinical phenotypes: putting old evidence into clinical practice. *Eur Respir J*. 2013;41(6):1252-6.
- 28.** Perera WR, Hurst JR, Wilkinson TMA, et al. Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation. *Eur Respir J*. 2007;29(3):527-34.
- 29.** Soler-Cataluña JJ, Rodríguez-Roisin R. Frequent chronic obstructive pulmonary disease exacerbators: how much real, how much fictitious? *COPD*. 2010;7(4):276-84.
- 30.** Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, et al. Time course and recovery of exacerbations in patient with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(5):1608-13.
- 31.** Spencer S, Jones PW; GLOBE study group. Time course of recovery of health status following an infective exacerbation of chronic bronchitis. *Thorax*. 2003;58(7):589-93.
- 32.** Vestbo J, Rennard S. Chronic obstructive pulmonary disease biomarkers(s) for disease activity needed-urgently. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(7):863-4.
- 33.** Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, et al.; GOAL Investigators Group. Can guideline-defined asthma control be achieved? The gaining optimal asthma control study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(8):836-44.

Bibliografia

- 34.** Tumkaya M, Atis S, Ozge C, et al. Relationship between airway colonization, inflammation and exacerbation frequency in COPD. *Respir Med.* 2007;101(4):729-37.
- 35.** Patel IS, Seemungal TAR, Wiks M, et al. Relationship between bacterial colonisation and the frequency, character, and severity of COPD exacerbations. *Thorax.* 2002;57(9):759-64.
- 36.** Thomsen M, Ingebrigtsen TS, Marrott JL, et al. Inflammatory biomarkers and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA.* 2013; 309(22):2353-61.
- 37.** Agustí A, Edwards LD, Rennard SI, et al. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: A novel phenotype. *PLoS One.* 2012;7(5):e37483.
- 38.** García-Polo C, Alcázar-Navarrete B, Ruiz-Iturriaga LA, et al. Factors associated with high resource utilisation among COPD patients. *Respir Med.* 2012;106(12):1734-42.
- 39.** García-Aymerich J, Lange P, Benet M, et al. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population based cohort study. *Thorax.* 2006;61(9):772-8.
- 40.** Sundh J, Janson C, Lisspers K, et al. Clinical COPD questionnaire score (CCQ) and mortality. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2012;7:833-42.
- 41.** Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl*

Bibliografía

- J Med. 2010;363(12):1128-38.
- 42.** Aaron SD, Donaldson GC, Whitmore GA, et al. Time course and pattern of COPD exacerbation onset. *Thorax*. 2012;67(3):238-43.
- 43.** Nibber A, Chrisholm A, Soler-Cataluña JJ, et al. Validating the concept of COPD control: a real-world cohort study from the United Kingdom. *COPD*. 2017;14(5):504-12.
- 44.** Miravittles M, Sliwinski P, Rhee CK, et al. Evaluation of criteria for clinical control in prospective, international, multicentric study of patients with COPD. *Respir Med*. 2018;136:8-14.
- 45.** Barrecheguren M, Kostikas K, Mezzi K et al. COPD clinical control as a predictor of future exacerbations: concept validation in the SPARK study population. *Thorax*. 2020;75(4):351-353.
- 46.** Miravittles M, Mezzi K, Kostikas K, et al. Assessing the concept of clinical control in COPD from the SPARK study. *ATS Congress*, San Diego; 2018.
- 47.** García-Río F, Calle M, Burgos F, et al. Spirometry. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR). *Arch Bronconeumol*. 2013;49(9): 388-401.
- 48.** Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the medical research council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1999;54(7):581-586.

Bibliografía

- 49.** Kon SS, Canavan JL, Jones SE, et al. Minimum clinically important difference for the COPD Assessment Test: a prospective analysis. *Lancet Respir Med*. 2014;2(3):195–203.
- 50.** Cox DR. Regression models and life tables. *J R Stat Soc*. 1972;B34: 187–220.
- 51.** Plaza V, Alvarez F, Calle M, et al. Consensus on the Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS) between the Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) and the Spanish Guidelines on the Management of Asthma (GEMA). *Arch Bronconeumol* 2017; 53(8):443-449.
- 52.** J.J. Soler-Cataluña, M. Marzo, P. Catalán, C. Miralles, B. Alcazar, M. Miravittles. Validation of clinical control in COPD as a new tool for optimizing treatment. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 13 (2018): 3719-3731.
- 53.** Calle Rubio M, Alcázar Navarrete B, Soriano JB, et al. Clinical audit of COPD in outpatient respiratory clinics in Spain: the EPOCONSUL study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017;12:417–426.
- 54.** Miravittles M, Sliwinski P, Rhee CK, Costello RW, Carter V, Tan JHY, et al. Predictive value of control of COPD for risk of exacerbations: An international, prospective study. *Respirology*. 2020;25(11):1136-1143.
- 55.** Soler-Cataluña JJ, Almagro P, Huerta A, González-Segura D, Cosío BG; CLAVE study Investigators. Clinical Control Criteria to Determine Disease Control in Patients with Severe COPD: The CLAVE Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2021;16:137-146.

Bibliografía

- 56.** Thomas M, Kay S, Pike J, et al. The Asthma Control Test (ACT) as a predictor of GINA guideline-defined asthma control: analysis of a multinational cross-sectional survey. *Prim Care Respir J* 2009;18(1):41–49.
- 57.** Wedzicha JA, Calverley PMA, Albert RK, et al. Prevention of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J* 2017;50(3):1602265.
- 58.** Calle Rubio M, Rodriguez Hermosa JL, de Torres JP, Marín JM, Martínez-González C, Fuster A, Cosío BG, Peces-Barba G, Solanes I, Feu-Collado N, Lopez-Campos JL, Casanova C; CHAIN Study Investigators. COPD Clinical Control: predictors and long-term follow-up of the CHAIN cohort. *Respir Res* 2021 Feb 4;22(1):36.
- 59.** Cosío BG, Soriano JB, López-Campos JL, et al. Distribution and outcomes of a phenotype-based approach to guide COPD management: results from the CHAIN cohort. *PLoS ONE* 2016;11(9):e0160770.
- 60.** Cabrera López C, Casanova Macario C, Marín Trigo JM, et al. Prognostic validation using GesEPOC 2017 severity criteria. *Arch Bronconeumol* 2019;55(8): 409-413.
- 61.** Golpe R, Suárez-Valor M, Castro-Añón O, Pérez-de-Llano LA. Risk Stratification in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Can the Spanish Guidelines be Improved? *Arch Bronconeumol* 2018;54(10):533-535.

Bibliografía

- 62.** Calle Rubio M, Rodríguez Hermosa JL, Soler-Cataluña JJ, et al. Medical care according to risk level and adaptation to Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): The Epoconsul Study. Arch Bronconeumol. 2018;54(5):270-279.
- 63.** Casanova C, Marin JM, Martínez-González C, et al. New GOLD classification: longitudinal data on group assignment. Respir Res. 2014;15:3.
- 64.** Agusti A, Hurd S, Jones P, et al. FAQ about the GOLD 2011 assessment proposal of COPD: a comparative analysis of four different cohorts. Eur Respir J 2013;42(5):1391-1401.
- 65.** Soriano JB, Hahsler M, Soriano C, et al. Temporal transitions in COPD severity stages within the GOLD 2017 classification system. Respir Med 2018;142:81-85.
- 66.** Casanova C, Marin JM, Martinez-Gonzalez C, et al. COPD History Assessment in Spain (CHAIN) Cohort. Differential effect of Modified Medical Research Council Dyspnea, COPD Assessment Test, and clinical COPD questionnaire for symptoms evaluation within the new GOLD staging and mortality in COPD. Chest 2015;148(1): 159-168.
- 67.** Izquierdo JL, Miravittles M, Esquinas C, et al. Characteristics of COPD patients managed in respiratory medicine departments in Spain, according to GOLD groups and GesEPOC clinical phenotypes. Arch Bronconeumol 2018;54(11):559-567.

Bibliografia

- 68.** Izquierdo JL, Miravittles M, Esquinas C, et al. Characteristics of COPD patients managed in respiratory medicine departments in Spain, according to GOLD groups and GesEPOC clinical phenotypes. *Arch Bronconeumol* 2018;54(11):559-567.
- 69.** Miravittles M, Sliwinski P, Rhee CK, Costello RW, Carter V, Tan JHY, et al. Changes in Control Status of COPD Over Time and Their Consequences: A Prospective International Study. *Arch Bronconeumol* 2021;57(2):122-129.
- 70.** Lipson DA, Crim C, Criner GJ, Day NC, Dransfield MT, Halpin DMG, et al. Reduction in All-Cause Mortality with Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201(12):1508-1516.
- 71.** Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, Wang C, Singh D, Wedzicha JA, et al. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. *N Engl J Med*. 2020;383(1):35-48.
- 72.** Venkatesan P. GOLD COPD report: 2023 update. *Lancet Respir Med* 2023;11(1):18.
- 73.** Miravittles M, Calle M, Molina J, Almagro P, Gómez JT, Trigueros JA, et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) 2021: Updated Pharmacological treatment of stable COPD. *Arch Bronconeumol* 2022;58(1):69-81.



10.

ANEXO

anexo

ANEXO I. ARTICULO ORIGINAL
“VALIDATION OF CLINICAL CONTROL IN
COPD AS A NEW TOOL FOR OPTIMIZING
TREATMENT”

International Journal of COPD 2018

Validation of clinical control in COPD as a new tool for optimizing treatment

This article was published in the following Dove Press journal:
International Journal of COPD

Juan José Soler-Cataluña^{1,2}
Maribel Marzo³
Pablo Catalán¹
Cristina Miralles¹
Bernardino Alcazar^{2,4}
Marc Miravittles^{2,5}

¹Pneumology Department, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia, Spain; ²CIBER of Respiratory Diseases (CIBERES), Spain; ³Emergency Department, Hospital General de Requena, Valencia, Spain; ⁴Respiratory Department, Hospital de Alta Resolución de Loja, Granada, Spain; ⁵Pneumology Department, University Hospital Vall d'Hebron/Vall d'Hebron Research Institute (VHIR), Barcelona, Spain

Background: It has recently been proposed that the concept of clinical control in COPD may be useful for deciding treatment in COPD, but the original control criteria (OCC) were considered too restrictive.

Objective: Define and subsequently validate "modified" control criteria (MCC) of COPD.

Method: Prospective observational study in COPD patients with a 1-year follow-up. Control was defined as the presence of low clinical impact and clinical stability. To evaluate clinical impact, the following clinical parameters were assessed: the degree of dyspnea, use of rescue medication, physical activity, and sputum color. Stability was assessed by clinical changes and exacerbations in the last 3 months. The COPD assessment test score and their changes were also evaluated as alternative control criteria. To define the MCC, adjustment for disease severity using BODEx index (MCC-B) or FEV₁ (MCC-F) was evaluated, and the best cutoff point was established. Time to first combined event (emergency visit, hospitalization, or death) was analyzed to evaluate the predictive capacity of risk of the OCC, MCC-B, and MCC-F.

Results: We included 265 patients, 224 (83.9%) men, with a mean age (±SD) of 68±9 years and FEV₁ of 58%±17%. The proportion of controlled patients was higher using clinical MCC-B or MCC-F (61.5% and 59.6%) than OCC (27.5%). Similar percentages were found using COPD assessment test scores. The time to the first combined event was significantly greater in controlled patients using MCC criteria ($P<0.001$, all cases). The predictive capacity of risk was similar in MCC-B (c-statistic [C]=0.639) and MCC-F (C=0.637) and higher than OCC (C=0.589).

Conclusions: The new MCC identified a higher number of controlled COPD patients. These patients have a better quality of life and lower risk of poor outcomes. The concept of control and the new MCC could be a useful tool to optimize therapy.

Keywords: COPD, control, CAT, outcomes

Introduction

One of the main therapeutic objectives of COPD is to achieve good disease control with few symptoms and low risk of exacerbations.¹⁻³ However, in contrast with what occurs with asthma,³ the concept of control in COPD is not well characterized. A recent proposal defined control in COPD as "long term maintenance of a situation of low clinical impact adapted to the severity of the disease".³ This definition includes the combination of two evaluative dimensions: one which is cross-sectional – clinical impact – or the repercussion the disease has on the patient, which should always be as little as possible, and the other is longitudinal – stability – understood as the absence of exacerbations or clinical worsening over time.⁴ The situation of control is approached as something that is desirable and potentially achievable for most COPD patients and can be potentially useful for dynamic adjustment of the treatment. Theoretically, controlled patients should present fewer symptoms, have a better health-related quality of life (HRQoL), and a lower risk

Correspondence: Marc Miravittles
Pneumology Department, University Hospital Vall d'Hebron/Vall d'Hebron Research Institute (VHIR), Barcelona, Spain
Tel/fax +34 932 746 083
Email mmiravittles@vhebron.net

submit your manuscript | www.dovepress.com
Dovepress
<http://dx.doi.org/10.1155/2018/13719>

International Journal of COPD 2018:13 3719–3731

3719

© 2018 Soler-Cataluña et al. This work is published and licensed by Dove Medical Press Limited. The full terms of this license are available at <http://www.dovepress.com/terms.php> and incorporate the Creative Commons Attribution – Non Commercial (CC BY-NC) license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>). By accepting the work you have agreed to the terms. Non-commercial use of this work is permitted without any further permission from Dove Medical Press Limited, provided the work is properly attributed. For permission for commercial use of this work, please see paragraphs 4.2 and 5 of our terms (<http://www.dovepress.com/terms.php>).

of future complications (fewer exacerbations, less disease progression, lower mortality) than noncontrolled patients.

In the initial proposal, some criteria were described to define control (original control criteria [OCC]).^{5,6} These OCC emerged from clinical experience and review of the literature, but they need to be refined and validated. Nibber et al⁷ recently evaluated this concept in a retrospective study using the registry of the Optimum Patient Care Research Database in the United Kingdom. According to the recommended clinical characteristics of the OCC, the proportion of controlled mild-moderate COPD patients was of only 4.5% while this proportion was 21% based on clinical questionnaires such as the COPD assessment test (CAT). According to clinical evaluation, no severe patients were controlled, with only 8.3% being identified if the control was defined using the CAT.⁷ Despite this low proportion of controlled patients, the time until the first exacerbation was longer. More recently, Miravittles et al⁸ reported 32% of controlled patients in a cross-sectional, multicenter study. All of these results suggest that the concept of clinical control may be useful in COPD but the OCC proposed are likely too restrictive and should therefore be modified. In addition, a prospective, longitudinal validation of the predictive capacity of the risk of poor outcomes is needed.

The objectives of the present study were as follows: 1) to evaluate the OCC, and if deemed necessary, develop modified control criteria (MCC) evaluating the adequacy of the variables included in the original proposal, the different thresholds, the number of criteria needed, and the need for adjustment according to severity, and 2) validate the concept of control as a predictor of risk of poor outcomes.

Methodology

Study design

This was a prospective, observational study with a 1-year follow-up in a cohort of patients diagnosed with COPD.

All the cases were evaluated in the pneumology outpatient clinic on the initial visit (V0), at 3 months (V1), and at 1 year of follow-up (Vend). The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and it was approved by the Committee of Ethics and Clinical Investigation of the Hospital Arnau de Vilanova in Valencia, Spain. All patients provided written informed consent.

Patients

The study included patients ≥ 40 years of age diagnosed with COPD defined by the presence of a history of smoking > 10 pack-years, the FEV₁, FVC after bronchodilation < 0.7 , and the presence of persistent respiratory symptoms. The exclusion criteria were as follows: active neoplastic disease, inability to carry out follow-up, patients participating in clinical trials, and all patients presenting an exacerbation within the previous 2 weeks. The recruitment was consecutive and all patients attending the outpatient clinic and fulfilling inclusion criteria were invited to participate.

Adequacy of the original control criteria

To evaluate the adequacy of the components of the concept of control, the thresholds, the number of criteria necessary, and the need for adjustment according to severity, clinical impact, and stability according to the OCC proposed by Soler-Cataluña et al⁶ (Table 1) were registered on each of the three visits and evaluated by two methods based on clinical variables or the use of questionnaires.

To evaluate the clinical impact with clinical variables, we recorded the degree of dyspnea using the modified scale of the Medical Research Council (mMRC),⁹ the use of rescue medication in the last week, sputum color, and the grade of self-reported physical activity. The rescue medication was categorically reported as: 1) used less than three times

Table 1 Initial proposal of criteria necessary to establish clinical impact

	Level of severity: mild-moderate (BODEx ≤ 4 points)		Level of severity: severe-very severe (BODEx > 5 points)	
	Low clinical impact	High clinical impact	Low clinical impact	High clinical impact
1. Clinical evaluation				
Dyspnea (mMRC)	0-1	≥ 2	0-2	≥ 3
Rescue medication	≤ 3 times in the last week	> 3 times in the last week	< 2 times a day	≥ 2 times a day
Daily physical activity*	≥ 60 minutes	< 60 minutes	≥ 30 minutes	< 30 minutes
Sputum color	Absent or white	Dark	Absent or white	Dark
2. Questionnaires of clinical control (alternative evaluation)				
CAT questionnaire	≤ 10	> 10	≤ 20	> 20
CCQ questionnaire	≤ 1	> 1	≤ 2	> 2

Note: *Time walked per day, includes the total time that the patient walked both at home and outside.

Abbreviations: CAT, COPD assessment test; CCQ, Clinical COPD Questionnaire; mMRC, Modified Medical Research Council.

a week; 2) greater than or equal to three times a week but less than twice a day; and 3) greater than or equal to twice a day. Physical activity was recorded in relation to walking: 1) ≥ 60 minutes a day; 2) between 30 and 60 minutes a day; and 3) < 30 minutes a day.¹⁰ Sputum color was described as "dark", if it showed any color (green, yellowish, brownish, etc.) or "clear", if whitish in color or absent. Stability was defined as the absence of exacerbations in the last 3 months and the absence of clinical worsening since the last medical visit.

The evaluation of impact was also recorded using the CAT in all the visits. The CAT score ranges from 0 to 40 points, with the higher the score the worse is the health of the patient.¹¹

Stability was defined as the absence of exacerbations in the last 3 months and the absence of clinical worsening since the previous medical visit. Clinical worsening was considered when the patient referred feeling worse since last visit, and the absence of worsening was considered when the patient reported feeling better or the same. In the evaluation using clinical questionnaires, stability was considered when a change in the CAT from V0 and V1 was ≤ 2 points.¹²

Clinical control was established when the patient presented low impact and clinical stability at the 3-month visit (V1). Initially, control was evaluated according to the OCC for both clinical variables and CAT. In addition, other cutoffs were studied in an attempt to refine the tool, defining MCC. The initial definition of control had different thresholds for the clinical variables according to the severity of the patient, the BODE index (body mass index, obstruction, dyspnea, exercise),¹³ or the BODEx index (body mass index, obstruction, dyspnea, exacerbations).¹⁴ For the purpose of simplicity, in the current analysis, severity was evaluated based on the BODEx index or the post-bronchodilator FEV₁(%). Spirometry was accepted provided that it had been performed within the last 6 months according to international criteria.¹⁵

Validation of control: predictive capacity

To validate clinical control we evaluated the capacity of both the OCC and the MCC to predict clinical outcomes. The principal variable analyzed was the time until the first composite event defined by the first appearance of any of the following outcomes: visit to the emergency department for an exacerbation, hospitalization, or death. The secondary variables evaluated included the time until the first exacerbation of any type (including outpatient exacerbations), the time until hospitalization, the CAT score at 1-year visit, and survival. An exacerbation of COPD was defined as any

worsening in respiratory symptomatology requiring the use of antibiotics, systemic corticosteroids, visit to the emergency department, or hospitalization.

Statistical analysis

Quantitative variables are expressed as mean $\pm$ SD and qualitative values are expressed as proportions. Analysis of variance was performed to compare the means between groups, and proportions were compared using the chi-squared test with Bonferroni correction. To evaluate the need for adjustment according to severity for the different variables in the evaluation of clinical impact, an ordinal Pearson correlation was performed for quantitative variables and a Spearman correlation was carried out for the qualitative variables. The mean and 95% CI were calculated for the different CAT values according to different levels of severity. The median was calculated for qualitative variables. The impact threshold for CAT selected was the upper limit of normality of the 95% CI. Based on these thresholds, a receiver operating characteristic (ROC) curve was calculated to identify the potential dichotomic cutoff for the level of severity. The median was used to identify the thresholds for the qualitative variables. All these analyses were performed using the data obtained in the first visit (V0). Stability at 3 months of follow-up (V1) was analyzed using the presence or absence of exacerbations, significant changes in CAT during this period and the subjective opinion of the patients as to feeling worse (criterion of instability) or better or the same (criterion of stability). Finally, the proportion of patients controlled at 3 months according to the OCC and the MCC was calculated for both the clinical evaluation and CAT. Concordance between the clinical evaluation and the evaluation by CAT was evaluated using the Kappa concordance index (K).

To compare the risk of combined events, exacerbations, hospitalizations, or mortality, Cox survival analysis was performed, and the corresponding hazard ratio (HR) was calculated.¹⁶ The Kaplan–Meier method was used to obtain the survival curves, and the c-statistic (C) was calculated to compare the predictive capacity of risk between the OCC and the MCC. The difference in the probability of being free of the combined event between the controlled and noncontrolled patients was estimated to be at least less of 10% with a type I error of 5% ($\alpha=0.05$), with a unilateral estimation and minimum power required of 80% ($\beta=0.20$). The expected proportion of losses was deemed to be 12%. With this assumption, the calculated sample size was 262 patients. Results were considered statistically significant with a $P<0.05$. All the analyses were performed with the SPSS version 20.0 statistical package (IBM Analytics, Aerkomm, NY, USA).

Results

Two hundred ninety patients were evaluated, of which 27 were excluded (3 patients did not sign the informed consent, 4 were already enrolled in a clinical trial, 17 had a recent exacerbation, and 3 had an active neoplasm). Finally, a total of 265 patients were included, 222 (83.9%) being men with a mean age of 68 ± 9 years, with a post-bronchodilator FEV_1 (%) of 58 ± 17 %. Table 2 shows the general characteristics of the patients according to the four quartiles of the BODEx index.

Adequacy of the OCC

1. Pertinence of the variables included in the model

To evaluate the pertinence of the variables proposed in the OCC, we analyzed the differences in the CAT scores and the risk of exacerbation for each category of these variables

(Table 3) and we studied collinearity among them. On determining that all the variables defining clinical impact and stability were related to the CAT scores and/or the risk of future exacerbations, these variables were included in the process of refinement and validation.

There was only a moderate correlation between dyspnea and physical activity ($r=0.52$). No relevant collinearity was presented among the remaining variables of the model.

Adequacy of the OCC

2. Need for adjustment for severity

To establish whether the cutoffs of clinical impact of each variable should be adjusted for severity, we calculated the coefficient of correlation between each variable included in the definition of control and severity evaluated with the BODEx index or FEV_1 (%). This correlation was significantly

Table 2 Basal characteristics of the patients included in the study

Characteristics	Total	Mild (BODEx: 0–2)	Moderate (BODEx: 3–4)	Severe (BODEx: 5–6)	Very severe (BODEx: 7–9)	P-value
	265	176 (66.4%)	61 (23.0%)	22 (8.3%)	6 (2.3%)	
Age (years)	68 ± 9	67 ± 9	69 ± 9	73 ± 8	75 ± 3	0.001
Gender						NS
• Men	222 (83.8%)	149 (84.7%)	49 (80.3%)	18 (81.8%)	6 (100%)	
• Women	43 (16.2%)	27 (15.3%)	12 (19.7%)	4 (18.2%)	–	
Active smoking	86 (32.5%)	57 (32.4%)	23 (37.7%)	6 (27.3%)	0 (0.0%)	NS
Pack-years	56 ± 32	53 ± 32	57 ± 29	64 ± 29	73 ± 55	NS
FEV_1 post-bronchodilator (%)	58 ± 17	66 ± 14	46 ± 9	36 ± 9	26 ± 7	<0.001
FEV_1 post-bronchodilator (mL)	$1,575 \pm 585$	$1,814 \pm 526$	$1,204 \pm 320$	897 ± 292	611 ± 135	<0.001
FEV_1/FVC	0.52 ± 0.12	0.56 ± 0.10	0.47 ± 0.11	0.36 ± 0.11	0.34 ± 0.08	<0.001
Dyspnea (mMRC)						<0.001
• Grade 0	55 (20.7%)	49 (29.5%)	1 (1.6%)	0 (0%)	0 (0%)	
• Grade 1	108 (40.7%)	86 (51.8%)	15 (24.6%)	0 (0%)	0 (0%)	
• Grade 2	60 (22.6%)	27 (16.3%)	28 (45.9%)	2 (9.1%)	0 (0%)	
• Grade 3	29 (10.9%)	4 (2.4%)	15 (24.6%)	10 (45.4%)	2 (33.3%)	
• Grade 4	13 (4.9%)	0 (0%)	2 (3.3%)	10 (45.4%)	4 (66.7%)	
Rescue medication						<0.001
• ≤ 3 times/week	204 (77.0%)	149 (84.6%)	42 (68.9%)	12 (54.5%)	2 (33.3%)	
• > 3 times/week and < 2 times/day	25 (9.4%)	14 (7.9%)	9 (14.7%)	2 (9.1%)	0 (0.0%)	
• ≥ 2 times/day	36 (13.6%)	13 (7.4%)	10 (16.4%)	8 (36.4%)	4 (66.7%)	
Physical activity (minutes/day)						<0.001
• > 60	86 (32.4%)	71 (40.3%)	13 (21.3%)	0 (0%)	2 (33.3%)	
• $30-60$	93 (35.1%)	67 (38.0%)	20 (32.8%)	3 (13.6%)	3 (50.0%)	
• < 30	86 (32.4%)	38 (21.6%)	28 (45.9%)	19 (86.4%)	1 (16.7%)	
Sputum color						NS
• White	169 (63.7%)	122 (69.3%)	32 (52.5%)	14 (63.6%)	2 (33.3%)	
• Dark	96 (36.2%)	54 (30.7%)	29 (47.5%)	8 (36.4%)	4 (66.7%)	
Basal CAT	12 ± 8	10 ± 7	15 ± 7	17 ± 7	17 ± 8	<0.001
Exacerbations/last 3 months	61 (23.0%)	36 (20.5%)	19 (31.1%)	3 (13.6%)	2 (33.3%)	NS
N° exacerbations/last year	1.10 ± 1.80	0.86 ± 1.75	1.56 ± 1.76	1.10 ± 1.26	3.33 ± 3.01	0.001

Abbreviations: CAT, COPD assessment test; mMRC, Modified Medical Research Council; NS, non significant.

Table 3 Comparison of the different variables included in the OCC with the impact measured with the basal CAT and future risk assessed as time until the first exacerbation of any nature

Criteria of clinical impact	Basal clinical impact		Future risk (time until exacerbation)	
	Basal CAT	P-value	OR	P-value
- Dyspnea (mMRC) - Grade 0 - Grade 1 - Grade 2 - Grade 3 - Grade 4	6.1±3.7 9.5±5.9 15.1±6.8 18.7±6.7 20.4±7.3	<0.0001	– 1.28 (0.50–2.03) 1.01 (0.59–1.70) 1.41 (0.77–2.58) 2.90 (1.42–5.91)	0.03
- Rescue medication ≤3 times/week >3 times/week, but <2 times/day ≥2 times/day	10.6±6.9 13.0±7.1 15.7±8.0	<0.0001	– 1.82 (1.10–3.03) 1.84 (1.19–2.85)	<0.0001
- Physical activity (minutes/day) >60 30–60 <30	8.4±5.4 11.2±6.9 15.5±7.8	<0.0001	– 1.34 (0.90–1.98) 1.29 (0.86–1.93)	NS
- Sputum color - White - Dark	12.5±7.0 16.4±8.3	0.005	– 1.68 (1.07–2.64)	0.024
- Basal CAT 0–10 points 11–20 points 21–30 points >30 points	5.8±2.8 14.6±2.6 24.6±2.4 32.0±0.8	<0.0001	– 1.16 (0.82–1.64) 1.47 (0.94–2.28) 2.37 (0.86–6.50)	NS
Criteria of stability	Basal CAT	P-value	OR	P-value
- Exacerbations last 3 months - No - Yes	11.0±6.8 13.6±8.8	0.011	– 1.85 (1.34–2.58)	<0.0001
- Perception of improvement since last visit - Better or the same - Worse	10.7±7.2 16.6±7.1	<0.0001	– 1.37 (0.91–1.91)	NS
- CAT change ≤2 points >2 points	10.7±7.1 16.6±7.2	<0.0001	– 1.46 (1.04–2.06)	0.030

Abbreviations: CAT, COPD assessment test; OCC, original control criteria; NS, non significant.

strong for dyspnea, moderate for CAT, and significant, albeit weak, for rescue medication and physical activity. To the contrary, there was no significant association with sputum color or the number of exacerbations (Table S1).

With the aim of identifying the best cutoff of the BODEx and FEV₁(%) for adjustment for severity, an ROC curve was calculated for both the qualitative variables of impact and the CAT. In regard to CAT, Figure 1 shows the values obtained for each of the quartiles of the BODEx index and FEV₁(%). The best cutoff for adjustment for severity in the CAT was a BODEx of 2 points with a sensitivity and specificity of 56% and 77%, respectively. The cutoff of 4 proposed in the OCC had only a sensitivity of 22% and a specificity of 95%. The same operation was done for the level of dyspnea, again finding that the best threshold

to adjust for severity was to divide between quartile 1 of BODEx (≤2 points) or subtract (BODEx: ≥3). In the case of the FEV₁%, the best cutoff was 50%, with a sensitivity of 53% and a specificity of 27%.

Adequacy of the OCC

3. Thresholds of the variables of clinical impact

After the selection of the cutoff of severity for BODEx and FEV₁(%), we investigated the best thresholds for each variable of the different levels of severity. The best cutoff for dyspnea in mild patients (BODEx ≤2 or FEV₁(%) ≥50%) was dyspnea ≤1, being ≤2 in severe patients, identical to what was proposed with the OCC. In the case of the rescue medication and physical activity, the threshold was similar in mild and severe patients. Adjustment for severity was not

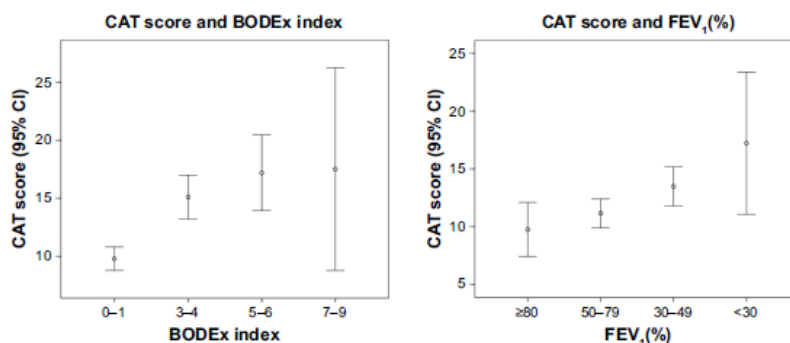


Figure 1 Distribution of CAT scores in patients grouped according to BODEx index and FEV₁(%).
Abbreviation: CAT, COPD assessment test.

made for either sputum color or the number of exacerbations in the last 3 months due to a scarce correlation with the level of severity (explained in the previous section).

To evaluate the best cutoff for CAT, an ROC curve was made considering the clinical evaluations of the MCC adjusted for BODEx (MCC-B) and FEV₁(%) (MCC-F) as the reference control criteria (explained in the "Creation of modified control criteria" section). Table S2 shows the sensitivity, specificity, and Youden index (Y) for each cutoff. The mean CAT for the group with a BODEx ≤ 2 was 9.8 (95% CI: 8.8–10.8), and the best cutoff was 10 points. For patients with a BODEx ≥ 3 , the CAT was 15.6 (95% CI: 14.0–17.2) and the best cutoff was 16 points. For the FEV₁ $\geq 50\%$, the CAT was 10.8 (95% CI: 9.7–11.9) and 13.9 (95% CI: 12.3–15.5) for the cases with FEV₁ $\leq 49\%$, choosing 10 and 16 points, respectively, as the cutoffs.

Adequacy of the OCC

4. Number of criteria necessary to define clinical impact

In order to identify the number of criteria necessary to define the clinical impact, we evaluated the grade of concordance between the definition of impact using the CAT and the number of clinical criteria fulfilled by each patient. The best overall concordance was obtained when three of the four criteria were fulfilled (Table S3). The best predictive capacity of a combined event was also obtained when at least three of the four criteria of impact were met ($C=0.639$, for adjustment for BODEx and $C=0.637$ on adjustment for FEV₁[%]; Table S4).

Creation of modified control criteria

We elaborated the MCC according to the need to adjust for severity and the thresholds identified in the previous

sections (Table 4). Table 5 shows the proportion of patients controlled, and the clinical impact and stability according to the OCC, the MCC-B, and the MCC-F. The MCC provides notably higher values of controlled patients compared with the OCC, with no large differences between the MCC-B or MCC-F.

The index of overall concordance between the clinical evaluation and the CAT was 0.31 for the OCC, 0.37 for the MCC-B, and 0.42 for the MCC-F. Concordance of the clinical evaluation between MCC-B and MCC-F was 0.94, being 0.80 for the CAT.

Control status and predictive capacity of risk

The time to the first combined event in controlled patients was significantly longer compared with noncontrolled patients with any of the criteria used. Based on the clinical evaluation, the accumulated probability of having a combined event at 12 months in controlled compared with noncontrolled patients was 11% vs 22% for the OCC ($P=0.013$), 14% vs 28% for the MCC-B ($P<0.001$), and 13% vs 27% for the MCC-F ($P<0.001$; Figure 2A). In the case of the CAT, the accumulated probability was 15% vs 22% for the OCC ($P=0.029$), 15% vs 25% for the MCC-B ($P=0.007$), and 15% vs 24% for the MCC-F ($P=0.009$; Figure 2B). Table 6 summarizes the HRs of all these diagnostic criteria.

The best predictive capacity of risk was obtained with the clinical evaluation with MCC-B ($C=0.639$) and MCC-F ($C=0.637$), both of which were greater than the clinical assessment with the OCC ($C=0.589$) and the CAT scores ($C=0.572$, 0.592, and 0.581 for the OCC, MCC-B, and MCC-F, respectively).

Table 4 Modified control criteria (MCC), with adjustment for severity according to the BODEx index or FEV₁(%)

Clinical evaluation	MCC with adjustment for the BODEx index or FEV ₁ (%)	
	FEV ₁ ≥50% (or BODEx ≤2)	FEV ₁ <49% (or BODEx >2)
Low clinical impact (at least three of the four criteria should be fulfilled)		
Dyspnea	0–1	0–2
Rescue medication		≤3 times/week
Sputum color		White
Physical activity		≥30 minutes/day
Clinical stability (both criteria should be fulfilled)		
Subjective perception		Same or better
Exacerbations in the last 3 months		None
Control		Low impact+stability
Evaluation by Questionnaires (CAT)		
Low impact		
CAT	0–10	0–16
Stability		
CAT changes		≤2 points
Control		Low impact+stability

Abbreviations: CAT, COPD assessment test; MCC, modified control criteria.

Controlled patients also showed a significantly longer time until the first exacerbation compared with noncontrolled patients, with any of the three clinical evaluations analyzed. The predictive capacity of risk of exacerbation of the evaluation of control using the MCC-B and MCC-F with clinical variables was practically identical between the two types of criteria ($C=0.614$ and 0.613 , respectively) and was greater than that of the OCC ($C=0.571$).

The evaluation of control with the CAT also showed a longer time until the first exacerbation in the MCC-B and MCC-F evaluations ($P=0.013$ and $P=0.017$, respectively). However, we found no significant differences for the OCC.

The C values were 0.549, 0.573, and 0.561 for OCC, MCC-B, and MCC-F, respectively, being lower than all the variables in the clinical evaluation by MCC-B and MCC-F. Figure S1 shows the time to exacerbation for the MCC-F.

Controlled patients presented a longer time until hospitalization only for the MCC-B and MCC-F ($P=0.015$ and $P=0.030$, respectively). There were no significant differences in the clinical evaluation by OCC ($P=0.223$). In the evaluation with CAT, there were no significant differences for any criterion. The survival of controlled patients did not significantly differ with any of the three criteria evaluated, although the number of deaths was greatly reduced.

Table 5 Proportion of controlled patients according to the criteria used: OCC, MCC adjusted for the BODEx index, or MCC adjusted for FEV₁

Clinical evaluation	OCC (adjustment for BODEx)			MCC (adjustment for BODEx)			MCC (adjustment for FEV ₁ %)		
	BODEx		Total	BODEx		Total	FEV ₁ %		Total
	≤4	>4		≤2	>2		≥50%	<50%	
Low impact	84 (35.4%)	3 (10.7%)	87 (32.8%)	158 (89.8%)	48 (53.9%)	206 (77.7%)	145 (81.0%)	52 (60.5%)	197 (74.3%)
Stability	166 (70.0%)	10 (35.7%)	176 (66.4%)	135 (76.7%)	41 (46.1%)	176 (66.4%)	127 (70.9%)	49 (57.0%)	176 (66.4%)
Control	70 (29.5%)	3 (10.7%)	73 (27.5%)	128 (72.7%)	35 (39.3%)	163 (61.5%)	115 (64.2%)	43 (50.0%)	158 (59.6%)
Evaluation by CAT			Total	BODEx		Total	FEV₁%		Total
				≤2	>2		≥50%	<50%	
Low impact	137 (57.3%)	19 (67.9%)	156 (58.4%)	113 (64.2%)	57 (64.0%)	170 (64.2%)	107 (59.8%)	57 (66.3%)	164 (61.9%)
Stability	180 (76.3%)	18 (64.3%)	198 (75.0%)	134 (77.5%)	63 (70.8%)	197 (75.2%)	139 (78.1%)	58 (68.2%)	197 (74.9%)
Control	124 (52.5%)	12 (42.9%)	136 (51.5%)	105 (59.7%)	48 (53.9%)	153 (57.7%)	100 (55.9%)	49 (57.0%)	149 (56.2%)

Note: Bold highlights the percentage of patients controlled in the different classifications.

Abbreviations: CAT, COPD assessment test; MCC, modified control criteria; OCC, original control criteria.

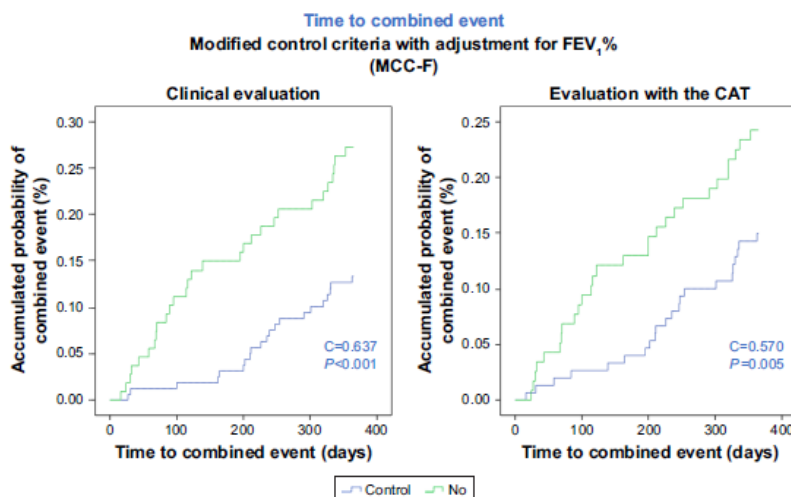


Figure 2 Accumulated probability of combined event in patients controlled or noncontrolled according to modified criteria of control adjusted by FEV₁ (%).
Notes: (A) control was defined by clinical evaluation; (B) control was defined using the CAT scores.

Finally, the CAT at 12 months was significantly inferior (better) with all the criteria used in controlled patients (Table S5).

Discussion

The results of this study indicate that the concept of control in COPD is useful and achievable in most patients. The findings confirm that the OCC are too restrictive, while in contrast, the new proposal of MCC seems to be more adequate and correlates very well with different clinical outcomes.

The application of the new MCC notably increased the proportion of controlled patients to up to 60% in both mild and severe patients. In addition, controlled patients showed a lower risk of complications with a longer time to the first combined event, the first exacerbation and hospitalization, and a better HRQoL at 1 year of follow-up. Independent of the type of adjustment for severity made, the predictive capacity of risk of the MCC was notably greater than that of the OCC, with clinical evaluation always being a better predictor of risk than the CAT evaluation.

Table 6 Hazard ratios of noncontrolled compared to controlled patients according to the different criteria used

Clinical evaluation	OCC		MCC (BODEx)		MCC (FEV ₁)	
	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI
Time to combined event	2.30	1.17–4.51	2.54	1.57–4.13	2.50	1.53–4.07
Time to exacerbation	1.71	1.17–2.49	2.01	1.47–2.75	2.01	1.47–2.74
Time to hospitalization	1.79	0.74–4.32	2.37	1.19–4.69	2.18	1.10–4.31
Survival	3.68	0.47–28.7	2.85	0.85–9.50	2.68	0.80–8.92
Evaluation by the CAT	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI
Time to combined event	1.66	1.02–2.69	1.88	1.17–3.04	1.79	1.11–2.90
Time to exacerbation	1.29	0.95–1.76	1.47	1.08–2.01	1.42	1.05–1.94
Time to hospitalization	1.40	0.71–2.75	1.83	0.93–3.61	1.73	0.88–3.41
Survival	1.42	0.45–4.46	1.32	0.43–4.11	1.28	0.41–3.97

Notes: HR, risk attributable to presenting an event in noncontrolled patients vs controlled patients; gray shading indicates statistical significance.
Abbreviations: CAT, COPD assessment test; MCC, modified control criteria; OCC, original control criteria.

Niebbber et al⁷ were the first to evaluate the OCC proposed by Soler-Cataluña et al^{5,6} in a population of COPD patients in the United Kingdom. The proportion of controlled patients was only 4.5% with the clinical approach and 21% with the CAT evaluation. More recently, Miravittles et al⁸ also evaluated the same concept in an international, multicenter study, obtaining overall values of control of 32% for clinical evaluation and 37% for CAT. The present study showed similar results, with a proportion of controlled patients of only 27.5% using the clinical evaluation of the OCC (29.5% for mild patients and 10.7% for severe patients) and of 50% with the CAT evaluation. All these studies indicate that the original proposal of control was probably too restrictive and should be refined.

The present study prospectively assessed the pertinence of the diagnostic criteria and the predictive value of the concept of control in COPD. First, each of the components of the original proposal was evaluated, and the potential threshold for each variable and the number of criteria necessary as well as the need for adjustment based on severity were identified. From this analysis we developed the MCC, which are simpler and more homogeneous. The main difference compared with the OCC was found in the need for adjustment according to severity. The OCC adjustment for severity was made using the BODE or BODEx index for all the components, with the exception of sputum color, with a cutoff of 4. The MCC required adjustment only for the level of dyspnea or the CAT, and the cutoff was reduced to 2 for the BODEx index, thereby simplifying the proposal.

It is of interest that our study evaluated severity according to both the BODEx (MCC-B) index and the FEV₁(%) (MCC-F). The predictive capacity of the MCC-B and MCC-F models was very similar between the two and was much greater than the OCC, and therefore, the stratification of mild/severe patients may potentially be made with both approaches. One of the previous criticisms regarding adjustment for severity lay in the fact that BODEx is a multidimensional index that already includes dyspnea and exacerbations, which are variables used to evaluate control. From this perspective we believe that the MCC-F provides more complementary information and will likely be more frequently used in clinical practice because the use of FEV₁(%) is more generalized as a criterion of severity. In a recent clinical audit in Spain, only 6.2% of medical professionals used the BODEx for the classification of severity in COPD while 81.3% used the FEV₁(%).¹⁷

With the use of the MCC, clinical control was achieved in approximately 60% of the patients, with similar values

for both the clinical evaluation and the CAT questionnaire. However, the concordance between the two was moderate (K 0.37 for MCC-B and 0.42 for MCC-F), leading to doubts as to which of the two approaches should be used. In patients with asthma, the concordance between the clinical evaluation made by medical professionals and the Asthma Control Test is not elevated (K=0.42).¹⁸ Despite this, the Global Initiative for Asthma does not prioritize either of the two evaluations.⁴ On evaluating the predictive capacity of clinical evaluation in our study, it was always found to be better than the CAT (C=0.64 vs C=0.58), and it therefore seems recommendable to use this evaluation as the first option and the CAT as an alternative approach.

The objectives of treatment in COPD include reducing the symptoms, improving the HRQoL, and diminishing the risk of future complications with a lower rate of exacerbations, less disease progression, and greater survival.¹⁻³ The concept of control in COPD that we propose combines many of these concepts, and moreover, does so from a dynamic perspective, which can be assessed on each clinical visit and modified with the treatment. In the present study the controlled patients showed a better HRQoL with a CAT notably inferior after 1 year of follow-up to that of noncontrolled patients, and the risk of future complications was also markedly lower. On using the MCC-F the quotient of risk of presenting the first combined event was 2.5-fold greater in noncontrolled patients while the risk of exacerbation and hospitalization doubled in the absence of control.

Limitations

Our study has several limitations. The sample size of severe patients was very small; therefore, the interpretation of results in this particular subgroup should be made with caution. Similarly, most patients were men, and may not be extrapolated to women. We did not find any significant difference in survival between controlled and uncontrolled patients, although the length of follow-up was only 12 months and the number of deaths was too low to establish comparisons. Further studies are clearly needed to externally validate our results, evaluating the impact of treatment, with a longer follow-up and including more severe patients and women. Nonetheless, these initial results open the possibility of considering clinical control as a new evaluative element in the follow-up of disease.

Conclusion

The present study prospectively validates the concept of control in COPD and proposes new control criteria, which

are easy to use in clinical practice. Controlled COPD patients present fewer symptoms, have a better HRQoL and a lower risk of future complications. We therefore suggest that clinical control may be a new desirable and achievable therapeutic objective for most patients with COPD and may thus become a useful dynamic tool for clinical decision making.

Disclosure

JJSC has received speaker fees from AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Esteve, Ferrer, GSK, Menarini, Novartis, and Pfizer, and consulting fees from Air Liquide, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GSK, AstraZeneca, Ferrer, and Novartis. BA reports personal fees and grants from Novartis AG, personal fees from BoehringerIngelheim, personal fees from GSK, personal fees from AstraZeneca, grants and personal fees from Menarini, outside the submitted work; M Miravittles has received speaker or consulting fees from (in alphabetical order) Bial, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Cipla, CSL Behring, Laboratorios Esteve, Gebro Pharma, GlaxoSmithKline, Grifols, Menarini, Mereo BioPharma, Novartis, pH Pharma, Rovi, TEVA, Verona Pharma and Zambon, and research grants from GlaxoSmithKline and Grifols, all outside the submitted work. The authors report no other conflicts of interest in this work.

References

1. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martínez FJ, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary. *Arch Bronconeumol*. 2017;53(3):128–149.
2. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M. Spanish COPD guidelines (GesEPOC) 2017. Pharmacological treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Bronconeumol*. 2017;53:324–335.
3. Wedzicha JA, Calverley PMA, Albert RK, et al. Prevention of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J*. 2017;50(3):1602265.
4. GINA report. Global strategy for asthma management and prevention. 2017. Available from: <http://www.ginasthma.org/>. Accessed July 3, 2018.
5. Soler-Cataluña JJ, Alcázar-Navarrete B, Miravittles M. The concept of control in COPD: a new proposal for optimising therapy. *Eur Respir J*. 2014;44(4):1072–1075.
6. 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.
7. Nibber A, Chisholm A, Soler-Cataluña JJ, Alcázar B, Price D, Miravittles M. Validating the concept of COPD control: a real-world cohort study from the United Kingdom. *COPD*. 2017;14(5):504–512.
8. Miravittles M, Sliwinski P, Rhee CK, et al. Evaluation of criteria for clinical control in a prospective, international, multicenter study of patients with COPD. *Respir Med*. 2018;136:8–14.
9. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Gamham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the medical research council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1999;54(7):581–586.
10. Ramon MA, Esquinas C, Barrecheguren M, et al. Self-reported daily walking time in COPD: relationship with relevant clinical and functional characteristics. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:1173–1181.
11. Jones PW, Harding G, Berry P, et al. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J*. 2009;34(3):648–654.
12. Kon SS, Canavan JL, Jones SE, et al. Minimum clinically important difference for the COPD Assessment Test: a prospective analysis. *Lancet Respir Med*. 2014;2(3):195–203.
13. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350(10):1005–1012.
14. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Sánchez LS, Tordera MP, Sánchez PR. Severe exacerbations and BODE index: two independent risk factors for death in male COPD patients. *Respir Med*. 2009;103(5):692–699.
15. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319–338.
16. Cox DR. Regression models and life tables. *J R Stat Soc*. 1972;B34:187–220.
17. Calle Rubio M, Alcázar Navarrete B, Soriano JB, et al. Clinical audit of COPD in outpatient respiratory clinics in Spain: the EPOCONSUL study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:417–426.
18. Thomas M, Kay S, Pike J, et al. The Asthma Control Test (ACT) as a predictor of GINA guideline-defined asthma control: analysis of a multinational cross-sectional survey. *Prim Care Respir J*. 2009;18(1):41–49.

Supplementary materials

Table S1 Correlation coefficient between the variables included in the model and the level of severity measured by BODEx index or FEV₁(%)

	BODEx index		FEV ₁ (%)	
	Correlation coefficient	P-value	Correlation coefficient	P-value
Dyspnea	0.65	<0.0001	-0.42	<0.0001
Rescue medication	0.28	<0.0001	-0.26	<0.0001
Sputum color	0.13	NS	-0.06	NS
Physical activity	0.33	<0.0001	-0.19	0.002
Basal CAT	0.38	<0.0001	-0.26	<0.0001
Exacerbations number/last 3 months	0.14	NS	-0.07	NS

Abbreviations: CAT, COPD assessment test; NS, non significant.

Table S2 Sensitivity, specificity, and Youden index of different cutoff points for CAT score

CAT	BODEx ≤2			BODEx ≥3			FEV ₁ ≥50%			FEV ₁ ≤49%		
	S	Sp	Y	S	Sp	Y	S	Sp	Y	S	Sp	Y
≤5	87.5	35.9	23.4	100	22.9	22.9	92.2	35.7	27.9	97.7	30.2	27.9
≤6	85.4	42.2	27.6	100	28.6	28.6	90.6	42.6	33.2	97.7	34.9	32.6
≤7	81.3	48.4	29.7	94.4	31.4	25.8	84.4	49.6	34.0	95.3	37.2	32.5
≤8	79.2	57.0	36.2	90.7	31.4	22.1	82.8	57.4	40.2	90.7	41.9	32.6
≤9	75.0	62.5	37.5	85.2	34.3	19.5	79.7	63.5	43.2	83.7	44.2	27.9
≤10	72.9	69.5	42.4	81.5	42.9	24.4	78.1	71.3	49.4	79.1	51.2	30.3
≤11	62.5	74.2	36.7	79.6	51.4	31.0	68.8	75.7	44.5	79.1	60.5	39.6
≤12	60.4	78.1	38.5	74.1	65.7	39.8	62.5	81.8	44.2	76.7	65.1	41.8
≤13	52.1	80.5	32.6	72.2	68.6	40.8	56.3	84.3	40.6	74.4	67.4	41.8
≤14	50.0	82.8	32.8	70.4	77.1	47.5	54.7	86.1	40.8	72.1	76.7	48.8
≤15	43.8	85.9	29.7	68.5	82.9	51.4	50.0	89.6	39.6	69.8	81.4	51.2
≤16	41.7	89.1	30.8	63.0	94.3	57.3	42.2	90.4	32.6	65.1	90.7	55.8
≤17	39.6	89.8	29.4	55.6	94.3	49.9	39.1	91.3	30.4	58.1	90.7	48.8
≤18	35.4	93.0	28.4	50.0	94.3	44.3	32.8	93.0	25.8	53.5	93.0	46.5
≤19	31.3	94.5	25.8	42.6	94.3	36.9	25.0	94.8	19.8	51.2	93.0	44.2
≤20	25.0	95.3	20.3	35.2	94.3	29.5	17.2	95.7	12.9	46.5	93.0	39.5

Note: The shading indicates the best cut offs identified by the analysis.

Abbreviations: CAT, COPD assessment test; S, sensitivity; Sp, specificity; Y, Youden index.

Table S3 Agreement between clinical impact evaluated by clinical assessment or by CAT (Kappa index), according to the number of criteria needed to define clinical control

Number of criteria needed to define low impact	Agreement between impact using clinical assessment or CAT (Kappa index)					
	Adjustment by BODEx			Adjustment by FEV ₁ (%)		
	Global	BODEx ≤2 and CAT ≤10	BODEx ≥3 and CAT ≤16	Global	FEV ₁ ≥50% and CAT ≤10	FEV ₁ ≤49% and CAT ≤16
All criteria are met	0.43	0.52	0.28	0.42	0.51	0.28
Three criteria are met	0.37	0.22	0.61	0.45	0.39	0.58
Two criteria are met	0.21	0.11	0.40	0.19	0.12	0.37
One criterion is met	0.08	0.02	0.19	0.07	0.03	0.17

Abbreviation: CAT, COPD assessment test.

Anexo

Soler-Cataluña et al

Dovepress

Table S4 Predictive capacity of a composite event (c-statistic) according to the number of criteria needed to define clinical impact

Number of criteria needed to define low impact	Predictive capacity of composite event (c-statistic)					
	Adjustment by BODE _x			Adjustment by FEV ₁ (%)		
	Global	BODE _x ≤ 2	BODE _x ≥ 3	Global	FEV ₁ ≥ 50%	FEV ₁ ≤ 49%
All criteria are met	0.613	0.599	0.568	0.618	0.581	0.629
Three criteria are met	0.639	0.586	0.628	0.637	0.615	0.632
Two criteria are met	0.628	0.589	0.611	0.628	0.616	0.619
One criterion is met	0.628	0.589	0.611	0.630	0.619	0.619

Time to first exacerbation
Modified control criteria with adjustment for FEV₁%
(MCC-F)

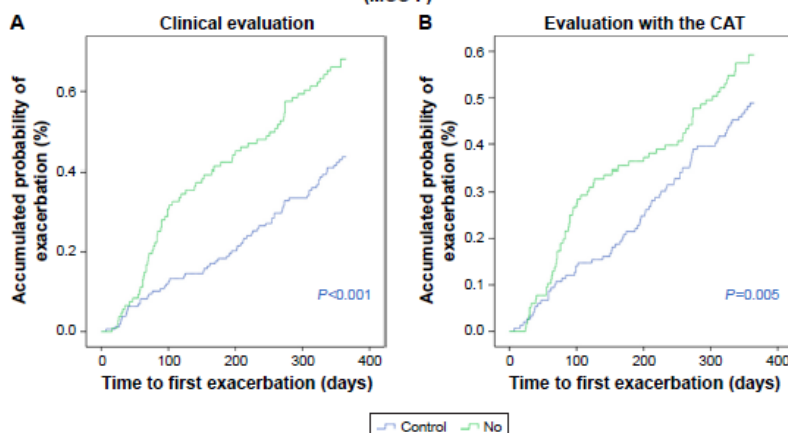


Figure S1 Accumulated probability of exacerbation in patients controlled or non controlled according to modified criteria of control adjusted by FEV₁%. Notes: (A) control was defined by clinical evaluation; (B) control was defined using the CAT scores.

Table S5 CAT score at 12 months, according to different control criteria

Criteria used	Control	Noncontrol	P-value
OCC (clinical variables)	4.7±3.0	9.1±5.6	<0.001
OCC (by CAT)	5.4±4.0	11.1±5.4	<0.001
MCC-B (clinical variables)	5.8±4.0	10.9±5.9	<0.001
MCC-B (by CAT)	6.1±4.4	11.0±5.8	<0.001
MCC-F (clinical variables)	5.5±3.7	11.0±5.8	<0.001
MCC-F (by CAT)	5.9±4.1	11.3±5.4	<0.001

Abbreviations: CAT, COPD assessment test; MCC-B, modified control criteria adjusted by BODE_x index; MCC-F, modified control criteria adjusted by FEV₁%; OCC, original control criteria.

Anexo

International Journal of COPD

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.

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

Dovepress

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 all easy to use. Visit <http://www.dovepress.com/testimonials.php> to read real quotes from published authors.

ANEXO II. ARTICULO ORIGINAL “Evaluation
of Changes in Control Status
in COPD

An Opportunity for Early Intervention” CHEST
2020

Evaluation of Changes in Control Status in COPD

An Opportunity for Early Intervention

Juan José Soler-Cataluña, MD; Bernardino Alcázar, MD; Maribel Marzo, MD; José Luis Pérez, MD; and Marc Miravittles, MD



BACKGROUND: Control has been proposed as a dynamic tool that can capture changes in the clinical status of patients with COPD.

METHODS: This prospective, multicenter, observational study aimed to compare changes in control over a 3-month period with changes in risk level, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) stage, and clinical phenotype (nonexacerbator, asthma-COPD overlap, or exacerbator with emphysema or with chronic bronchitis). Control was defined as the presence of low clinical impact, assessed according to the degree of dyspnea, use of rescue medication, physical activity and sputum color, and clinical stability assessed by clinical changes and exacerbations in the last 3 months. Impact and stability were alternatively assessed with COPD Assessment Test (CAT) scores.

RESULTS: We included 354 patients, with a mean FEV₁ of 49.8% ± 16.9%. At 3 months, the proportion of controlled patients was 50.3% according to clinical evaluation and 47.8% according to CAT score. Eighty-seven patients (29.2%) changed their control status as assessed by clinical variables, and 85 patients (28.5%) changed their status according to CAT score. In contrast, the risk level only changed in 26 patients (8.7%) ($P < .001$), 27 patients (9.1%) experienced changes in their clinical phenotype ($P < .001$), and 59 patients (19.8%) experienced changes in their GOLD stage ($P = .008$). Patients who showed an improvement in control status had better CAT scores at the end of follow-up ($P < .001$).

CONCLUSIONS: In only 3 months, almost one-third of patients experienced changes in their control status. Changes in control status were significantly more frequent than changes in phenotype, risk level, and GOLD stage, and resulted in significant changes in health status.

CHEST 2020; 157(5):1138-1146

KEY WORDS: CAT; control; COPD; outcomes

FOR EDITORIAL COMMENT, SEE PAGE 1064

ABBREVIATIONS: ACO = asthma-COPD overlap; CAT = COPD Assessment Test; GesEPOC = Spanish Guideline for Management of COPD; GOLD = Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

AFFILIATIONS: From the Pneumology Department (Dr Soler-Cataluña), Hospital Arnau de Vilanova, Valencia; the CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES) (Drs Soler-Cataluña and Miravittles); the Respiratory Department (Dr Alcázar), Hospital de Alta Resolución de Loja, Loja (Granada), Spain; the Emergency Department (Dr Marzo), Hospital General de Requena, Valencia; the Medical Department (Dr Pérez), Ferrer Internacional, Barcelona; and

the Pneumology Department (Dr Miravittles), University Hospital Vall d'Hebron/Vall d'Hebron Research Institute (VHIR), Barcelona, Spain.

FUNDING/SUPPORT: This study has been funded by the Laboratorios Ferrer Internacional, Barcelona, Spain.

CORRESPONDENCE TO: Marc Miravittles, MD, Pneumology Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, P. Vall d'Hebron 119-129, 08035, Barcelona, Spain; e-mail: mmiravittles@vhir.com

Copyright © 2019 American College of Chest Physicians. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.11.004>

The current recommendations for treatment of COPD^{1,2} place therapeutic goals in two domains: reduce risk of exacerbations and improve symptoms. To meet these objectives, the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) classifies patients into four stages (A-D).¹ This classification is a useful initial therapeutic approach; however, it is not very sensitive to change in the short term. The same situation occurs with the Spanish Guideline for Management of COPD (GeEPOC),² which uses a therapeutic schedule based on the level of risk (low/high), based on lung function, frequency of exacerbations, and degree of dyspnea and clinical phenotypes. Although this proposal allows a more precise stratification of patients, it may not accurately reflect dynamic changes in clinical status because neither the phenotype nor the risk level use to change over short periods of time, between clinical visits. As a result, treatment recommendations may not be sensitive

enough to detect changes in disease status that could be indicative of future risks.

Control in COPD is a dynamic concept that can capture changes in the clinical status of the patients that may have prognostic implications.^{3,4} According to this proposal, control is defined as a situation of low clinical impact maintained over time. This definition combines a cross-sectional dimension (clinical impact) with a longitudinal dimension (stability), defined as the absence of exacerbations or clinical worsening over time.^{5,6}

One study came up with new thresholds of impact for the different components of control, which offer a better predictive value for future events.⁶

We hypothesize that the concept of control, as previously defined, is responsive to changes in patient status. A responsive measure would be a better candidate to determine treatment strategies leading to better health outcomes.

Methods

This was a prospective, multicenter, observational study with the objective of assessing changes in control status and comparing them with possible changes in risk level, GOLD stage, and clinical phenotype. The study consisted of three clinical visits conducted at 3-month intervals. At visit 1 (baseline), patients fulfilling inclusion and exclusion criteria were invited to participate, informed consent was signed, and baseline characteristics were collected. At visit 2 (control status), control was evaluated based on low impact and stability, according to clinical criteria or COPD Assessment Test (CAT) scores, as indicated in Table 1. A question was included at the beginning of the interview to evaluate the subjective patient's perception in relation to the previous visit (worse, equal, or better). The evaluation of risk level and clinical phenotype according to GeEPOC² and GOLD stage¹ were also determined. Exacerbation was defined as an acute worsening of respiratory symptoms that resulted in additional therapy.

At visit 3 (follow-up), the level of control was determined again according to clinical and CAT criteria. The risk level and phenotype and GOLD stage were also registered.

The primary study outcome was change in control in a period of 3 months (between visits 2 and 3) compared with a change in risk level. Secondary outcomes were the comparison of the change in control with changes in GOLD stage and phenotype.

The study was approved by the ethics committee of the coordinating center, the Hospital Arnau de Vilanova-Ildefonso (Spain) (No. 03/2015), and by the 21 institutional review boards of participating centers (full list in e-Appendix 1). All patients signed an informed consent form.

Patients

The study included patients > 40 years of age, smokers or former smokers of at least 10 pack-years, with postbronchodilator FEV₁/FVC < 0.7. Patients who, in the opinion of the investigator, could not

adhere to follow-up, or those who had a medical or psychological disorder that might limit their ability to understand and/or complete the questionnaires, were excluded.

TABLE 1 Control Criteria With Adjustment of Severity According to FEV₁ (%)

Clinical Evaluation	
Low clinical impact (must meet at least three of the four criteria)	
• Dyspnea	0-1 if FEV ₁ ≥ 50% 0-2 if FEV ₁ < 50%
• Rescue medication	≤ 3 times/wk
• Sputum color	White
• Physical activity	≥ 30 min/d
Clinical stability (must meet both criteria)	
• Subjective perception	Same or better
• Exacerbations in the last 3 mo	None
Control	Low impact + stability
CAT Assessment	
Low impact	
• CAT	0-10 if FEV ₁ ≥ 50% 0-16 if FEV ₁ < 50%
Stability	
• Changes in CAT score	≤ 2 points
Control	Low impact + stability

CAT = COPD Assessment Test.

Measurements

To evaluate clinical impact, the level of dyspnea according to the Modified Medical Research Council scale⁷ was recorded at each visit. To evaluate physical activity, the threshold of a self-reported mean of at least 30 min walking per day was selected.^{8,9} The presence of dark sputum was considered a sign of probable bronchial colonization and risk of future exacerbations.^{10,11}

The thresholds used for the definition of impact with CAT¹² were a score of 10 for patients with FEV₁ ≥ 50% and a score of 16 for patients with FEV₁ < 50%, as established in previous validation studies.^{13,14} A change of > 2 units between visits was considered a marker of instability.¹⁴

Spirometry was performed at each visit.¹⁵ GOLD stage³ was determined, and clinical phenotype and risk level were assessed.² Clinical phenotype was classified as exacerbator, exacerbator with emphysema, exacerbator with chronic bronchitis, or mixed or asthma-COPD overlap (ACO).¹⁶ The risk level was considered low when the patient had a postbronchodilator FEV₁ > 50% predicted, dyspnea grade 0 or 1 on the Modified Medical Research Council

scale, fewer than two exacerbations in the last year, and no episodes of hospitalization. All other patients were classified as high risk.²

Statistical Analysis

The Student *t* test or analysis of variance to compare continuous variables, and a χ^2 test to compare qualitative variables, was used with a Bonferroni adjustment for multiple comparisons. The χ^2 test was also used to compare the rate of change in control status and risk level (primary objective), clinical phenotype, or GOLD stage. The kappa coefficient was calculated to evaluate the concordance (change/no change) between the changes in these classifications. For the calculation of sample size, it was assumed that the probability of a change in risk level during the follow-up period could be close to 10%, whereas the probability that control might change would be at least 25%. To have enough statistical power (1 - β) of 80% and a confidence level of 95%, the number obtained was 240, plus an additional 20% of lost to follow-up, for a total of 288 individuals. *P* < .05 was considered significant. All analyses were performed using version 20.0 of SPSS (SPSS Inc).

Results

A total of 21 sites participated in the study, consecutively recruiting 392 patients from March to September 2017.

Of these, 38 (9.7%) were excluded because of an FEV₁/FVC > 0.7. A total of 354 cases were included, of which 303 (85.6%) were men, with an average age of 68 ± 9

TABLE 2 | Demographic, Clinical, and Functional Characteristics of the Study Population

Variable	Total Sample (N = 354)	FEV ₁ ≥ 50% (n = 168; 47.5%)	FEV ₁ < 50% (n = 187; 52.5%)	P Value ^a
Age, y	68 ± 9	68 ± 9	68 ± 9	.862
Sex				.079
Men	303 (85.6)	138 (82.1)	165 (88.7)	
Women	51 (14.4)	30 (17.9)	21 (11.3)	
Active smoker	85 (24)	46 (27.4)	39 (21.0)	.264
Pack-years	51.4 ± 27.2	49.1 ± 28.1	53.4 ± 26.4	.094
BMI, kg/m ²	28.3 ± 5.6	28.8 ± 5.4	27.7 ± 5.6	.065
Charlson Comorbidity Index score	2.2 ± 1.7	2.2 ± 1.7	2.2 ± 1.6	.503
FVC postbd, mL	2,714 ± 812	3,104 ± 780	2,359 ± 665	< .001
FVC postbd, %	72.0 ± 17.3	82.0 ± 13.7	62.9 ± 15	< .001
FEV ₁ postbd, mL	1,400 ± 563	1,811 ± 502	1,027 ± 289	< .001
FEV ₁ postbd, %	49.8 ± 16.9	64.5 ± 10.9	36.5 ± 8.2	< .001
FEV ₁ /FVC postbd	0.51 ± 0.12	0.59 ± 0.08	0.45 ± 0.10	< .001
No. of exacerbations/y	1.1 ± 1.5	1.3 ± 1.6	1.8 ± 2.2	.016
No. of admissions/y	0.4 ± 1.0	0.3 ± 0.8	0.6 ± 1.1	.006
Risk level				< .001
Low	102 (28.8)	102 (60.7)	...	
High	252 (71.2)	66 (39.3)	186 (100)	
Clinical phenotype				.086
Nonexacerbator	191 (54)	95 (56.5)	96 (51.6)	
ACO	26 (7.3)	17 (10.1)	9 (4.8)	
Exacerbator with emphysema	42 (11.9)	19 (11.3)	23 (12.4)	
Exacerbator with chronic bronchitis	95 (26.8)	37 (22.0)	58 (31.2)	

Values are No. (%), mean ± SD, or as otherwise indicated. ACO = asthma-COPD overlap; postbd = postbronchodilator.

^aThe χ^2 test was used to compare proportions. In the case of clinical phenotype, we used a χ^2 test with Bonferroni adjustment. Continuous variables were compared with Student *t* test.

years and an average FEV₁ of 49.8% ± 16.9%. Table 2 shows the characteristics of the cases included. Five patients died during follow-up (1.4%), and a total of 51 (14.4%) were lost to follow-up. Finally, 298 patients (84.2%) completed the study (Fig 1).

Proportion of Patients Controlled at Visits 2 and 3

At 3 months, the proportion of controlled patients was 50.3% according to clinical evaluation and 47.8% according to CAT score. When the clinical evaluation was used, patients with FEV₁ ≥ 50% had a better level of control than those with FEV₁ < 50% (56.1% vs 44.7%, respectively; $P < .05$). However, when using the CAT assessment, there were more controlled patients with FEV₁ < 50% (42.0% vs 53.4%, $P < .05$). At 6 months, there was a significant change in control status from the 3-month visit ($P < .001$) (Table 3). The distribution of controlled patients according to risk level, clinical phenotype, and GOLD stage is presented in e-Table 1.

Changes in Control vs Changes in Risk Level

Between visits 2 and 3, 87 patients (29.2%) changed their level of control as assessed by clinical variables: 42 patients (14.1%) improved and 45 patients (15.1%) worsened (Fig 2). Similarly, 85 patients (28.5%) changed according to CAT score, with 40 (13.4%) improvements and 45 (15.1%) deteriorations. In contrast, the risk level only changed in 26 patients (8.7%), of which 17 patients (5.7%) improved and the rest deteriorated. Moreover, there were changes in clinical control among the 77 cases whose risk level did not change. A comparison of

the rate of changes in control and risk level, using both clinical variables and the CAT assessment, was significant ($P < .001$ for both). Concordance between changes in control and risk level was low, both clinically and according to CAT score ($\kappa = 0.049$, $P = .277$ and $\kappa = 0.054$, $P = 0.240$, respectively).

Changes in Clinical Control Compared With Changes in Clinical Phenotype

Twenty-seven patients (9.1%) experienced changes in their clinical phenotype. Only one patient with ACO (0.3%) changed to nonexacerbator, and 8.8% of exacerbators with chronic bronchitis and 11.7% of exacerbators with emphysema changed their status. A total of 17 nonexacerbators (10%) changed their phenotype. Changes in control status were significantly more frequent, whether evaluated by clinical criteria or by CAT score ($P < .001$ in both cases) (Fig 2). Among the 247 patients (82.9%) with no change in phenotype, a change in control status according to both clinical criteria and CAT score was observed in 27% of cases (Fig 3). There was no concordance between changes in control and phenotype ($\kappa = 0.063$, $P = .166$).

Changes in Clinical Control Compared With Changes in GOLD Stage

GOLD stage changed in 19.8% of cases; of these, 39 cases (13%) worsened and 20 cases (6.7%) improved. A change in control, assessed by clinical variables and/or CAT score, was always significantly more frequent ($P = .008$ and $P = .006$, respectively) (Fig 2). Of the 239 patients (80.2%) with no changes in GOLD stage, changes in clinical control were observed in 13.7% of patients with group A, 30.4% with group B, 20% with group C, and 30.9% with group D. Concordance between changes in control and GOLD stage was not significant for clinical evaluation of control ($\kappa = 0.068$, $P = .027$), but was significant, although poor, for CAT assessment ($\kappa = 0.239$, $P < .001$).

Control Status and Changes in Control and Outcomes

Patients who were controlled by clinical evaluation at visit 2 showed a lower number of exacerbations during the next 3 months than noncontrolled patients (0.20 ± 0.53 vs 0.83 ± 1.03 , respectively; $P < .001$). Patients who changed their control status from controlled to noncontrolled showed a mean worsening of 3.4 units in CAT scores; in contrast, those who changed from noncontrolled to controlled improved by a mean of 3

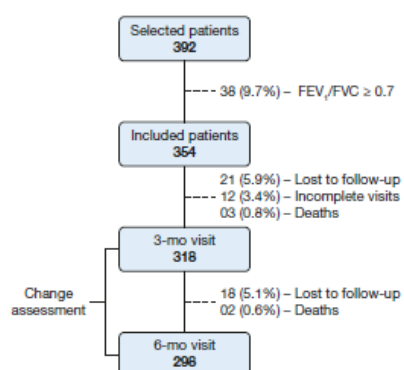


Figure 1 - Flowchart of patients included in the study.

TABLE 3] Impact, Stability, and Clinical Control at 3 and 6 Months: Clinical Evaluation and CAT Assessment

Clinical Evaluation	Visit 2 (3 mo)				Visit 3 (6 mo)			
	Total (N = 318)	FEV ₁ ≥ 50% (n = 157)	FEV ₁ < 50% (n = 161)	P Value ^a	Total (N = 298)	FEV ₁ ≥ 50% (n = 139)	FEV ₁ < 50% (n = 159)	P Value ^a
Clinical Impact				.901				.281
Low	236 (74.2)	117 (74.5)	119 (73.9)		214 (71.8)	104 (74.8)	110 (69.2)	
High	82 (25.8)	40 (25.5)	42 (26.1)		84 (28.2)	35 (25.2)	49 (30.8)	
Stability				.059				.079
Stable	194 (61.0)	104 (66.2)	90 (55.9)		188 (63.1)	95 (68.3)	93 (58.5)	
No	124 (39.0)	53 (33.8)	71 (44.1)		110 (36.9)	44 (31.7)	66 (41.5)	
Control				.043				.143
Controlled	160 (50.3)	88 (56.1)	72 (44.7)		158 (53.0)	80 (57.6)	78 (49.1)	
No	158 (49.7)	69 (43.9)	89 (55.3)		140 (47.0)	59 (42.4)	81 (50.9)	

CAT Assessment	Visit 2 (3 mo)				Visit 3 (6 mo)			
	Total (N = 318)	FEV ₁ ≥ 50% (n = 157)	FEV ₁ < 50% (n = 161)	P Value ^a	Total (N = 298)	FEV ₁ ≥ 50% (n = 139)	FEV ₁ < 50% (n = 159)	P Value ^a
Impact (CAT)				.148				.372
Low	171 (53.8)	78 (49.7)	93 (57.8)		155 (52.3)	69 (49.6)	87 (54.7)	
High	147 (46.2)	79 (50.3)	68 (42.2)		142 (47.7)	70 (50.4)	72 (45.3)	
Stability (CAT)				.281				.009
Stable	251 (78.9)	120 (76.4)	131 (81.4)		226 (75.8)	115 (82.7)	111 (69.8)	
No	67 (21.1)	37 (23.6)	30 (18.6)		72 (24.2)	24 (17.3)	48 (30.2)	
Control (CAT)				.042				.835
Controlled	152 (47.8)	66 (42.0)	86 (53.4)		136 (45.6)	63 (46.7)	73 (45.9)	
No	166 (52.2)	91 (58.0)	75 (46.6)		162 (54.4)	72 (53.3)	86 (54.1)	

Values are No. (%) or as otherwise indicated. See Table 1 legend for expansion of abbreviation.

^aThe χ^2 test was used to compare proportions.

units. Patients whose control status remained the same had no significant change in CAT scores (Fig 4, Table 4).

Discussion

Over a short follow-up of only 3 months, almost one-third of patients with COPD experienced changes in their control status. These changes were significantly more frequent than changes in phenotype, risk level, or GOLD stage, which are the basis for current treatment recommendations.^{1,2} Patients who experienced an improvement in control status also had better short-term outcomes, with a lower risk of exacerbation and better health status. These findings, along with evidence that uncontrolled patients have a long-term higher risk of exacerbations,^{5,6,17} suggest that the concept of clinical control in COPD may be a useful dynamic parameter to assist decision-making in each medical visit.

GeEPOC² proposes that treatment be guided according to the risk level (low/high) and clinical phenotype in high-risk cases. Very few studies have evaluated

longitudinal changes in risk level or phenotype over time. In 83% of the patients in our study, no changes were observed in risk level or in phenotype over 3 months. The phenotype only changed in 9.1% of cases, the most common switch being among exacerbator phenotypes. Cosio et al,¹⁸ in a series of 831 patients with COPD, found that one-half of the exacerbators underwent a change in phenotype over a year. In contrast, 97% of the nonexacerbators continued to belong to the same phenotype a year later, and none of the patients with ACO changed their phenotype. Similarly, only one patient in our study was reclassified as ACO in visit 2 because of an increase in reversibility that was not present at baseline, and only 17 of the nonexacerbators (5.8%) were reclassified as exacerbators during the study.

The risk stratification proposed by GeEPOC was demonstrated to have prognostic value in a recent prospective study¹⁹; however, it appears not to be sensitive to clinical changes. In the presented study population, the risk level remained stable in 91.3% of

Anexo

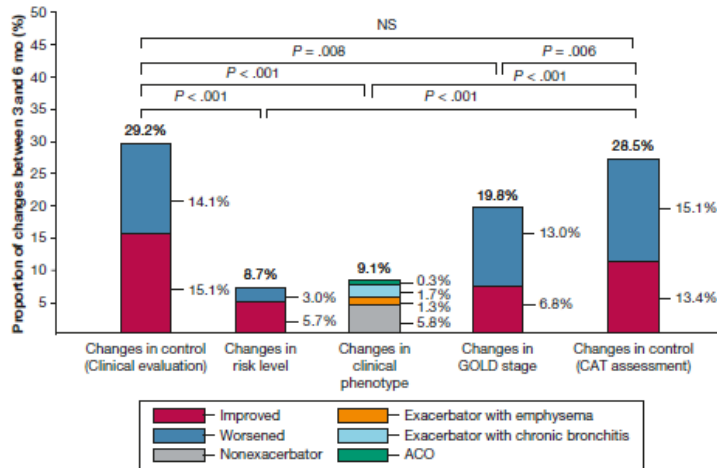


Figure 2 – Changes in control status, clinical phenotype, level of risk, and GOLD stage during follow-up. ACO = asthma-COPD overlap; CAT = COPD Assessment Test; GOLD = Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; NS = not significant.

patients. In contrast, clinical control changed in almost 30% of the cases in just 3 months, with approximately one-half of the cases improving and the other one-half

worsening. Concordance between changes in control and the risk level and/or phenotype was virtually nonexistent, which further suggests that these are

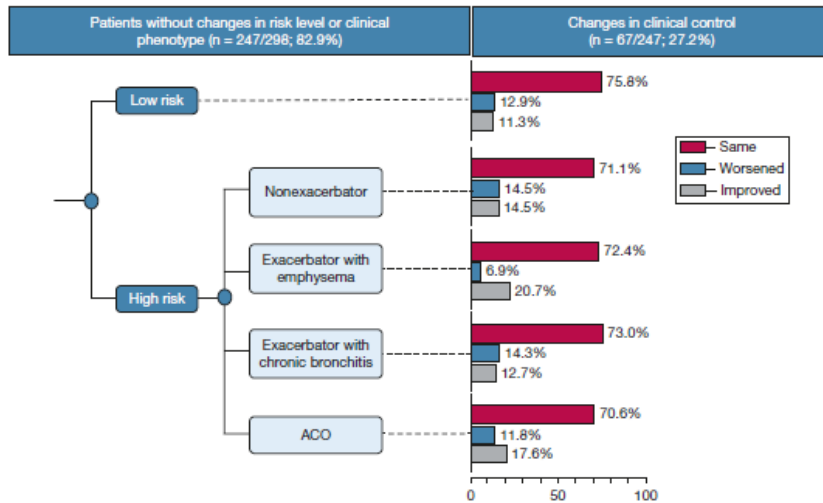


Figure 3 – Changes in control status in patients with different levels of risk and clinical phenotype. See Figure 2 legend for expansion of abbreviation.

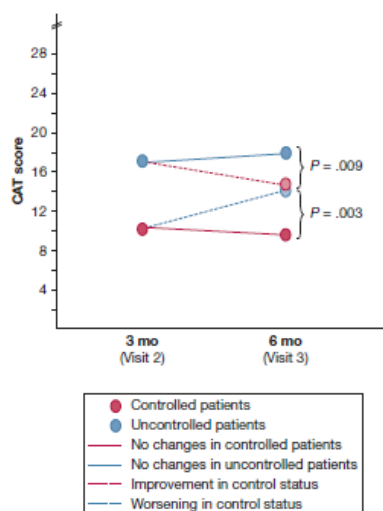


Figure 4 – Changes in health status (CAT scores) between visit 2 (3 mo) and visit 3 (6 mo) in patients according to initial control status and changes in control status during follow-up. See Figure 2 legend for expansion of abbreviation.

different evaluative dimensions that are therefore complementary. According to these results, the concept of control could be used as a supplementary assessment for effective escalation or de-escalation of treatment after the initial evaluation according to guidelines.²

Changes in control status were also more frequent than changes in GOLD stage. The lack of concordance between changes in control and in GOLD stage also suggests that these evaluations may be complementary. Other studies investigating changes in GOLD stage followed patients for longer periods of time and therefore cannot be compared with our results. Casanova et al²⁰ found that one-third of patients had changed category a

year later, ranging from 28% in group D to 50% in group C. Data from the Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) study showed a change from 22% in group A to 64% in group C after 3 years of follow-up.²¹ Soriano et al²² found frequent changes in patients with more severe GOLD stage (groups C and D) evaluated in 2 consecutive years, but we were not able to find data on changes over periods of 3 to 6 months, which are the most frequent intervals between consecutive clinical visits in patients with more severe COPD.²³ However, the latest GOLD update recommended the stages only for initial therapy, but not for treatment escalation or de-escalation,²⁴ in which we think that control status may have a complementary role in the future.

Our study extends our understanding of the concept of control in COPD and its possible application in clinical practice. In general, control status was more sensitive to change than risk, clinical phenotype, or GOLD stage. We think this was because the control concept is a composite that includes several aspects (dyspnea, rescue medication, sputum color and physical activity, exacerbations, and patient's subjective perception), some of which may change in short time periods, and more importantly, their thresholds may be more sensitive to significant clinical changes than the other stratification tools. In addition, improvement in control status in the short term was associated with better outcomes, with reduced frequency of exacerbations and improvement in health status. However, this study was not designed to test the long-term consequences of these short-term changes.

We acknowledge some limitations. First, given the observational design, we could not investigate the cause of the changes in control. This is particularly relevant for the analysis of the impact of medication and changes in medication and the control status. Because of the legislation on sponsored observational studies, no information about pharmacologic treatment was collected to avoid inadequate prescription. Second, most patients were classified as high risk, so it is not

TABLE 4] Short-Term Changes in Control Status and Outcomes (CAT Scores)

Control Status at Visit 2	CAT Scores at Visit 2 ^a	CAT Scores at Visit 3 in Controlled Patients	CAT Scores at Visit 3 in Noncontrolled Patients	P Value ^b
Controlled	10.6 (6.8)	10.2 (6.4)	14.0 (8.2)	.003
Noncontrolled	17.5 (7.9)	14.5 (3.5)	18.5 (8.4)	.009

Values are mean ± SD.

See Table 1 legend for expansion of abbreviation.

^aP < .01 between controlled and noncontrolled patients at visit 2.

^bP values for the comparison between the mean CAT scores of patients whose control status deteriorated using clinical evaluation (from controlled to noncontrolled) or whose control status improved (from noncontrolled to controlled) between visits 2 (3 mo) and visit 3 (6 mo). The χ^2 test was used.

clear if these results can be extrapolated to patients with milder disease followed-up in primary care. However, the population described here is very similar to that described in large COPD studies in Spain, in which around two-thirds of patients are classified as high risk,^{13,25} and therefore can be considered representative of patients seen in respiratory clinics. Third, the study was not designed to test the long-term consequences of the changes observed. The study has some strengths, the most important being that it was conducted in 21 centers that represent a wide

geographic distribution throughout Spain and provides a good external validity.

In conclusion, the concept of control is more sensitive to changes in clinical status than other variables suggested by guidelines such as risk level, clinical phenotype, or GOLD stage. Control is a dynamic concept that can be used at every clinical visit and provides complementary information that may have therapeutic implications. New prospective studies should be conducted to confirm the prognostic value of control status in COPD.

Acknowledgments

Author contributions: J. J. S.-C. and M. Miravittles are the guarantors of the manuscript. J. J. S.-C., J. P. M. Miravittles, and B. A. conceived and designed the study. J. J. S.-C., M. Marzo, and B. A. recruited patients and acquired the data. J. J. S.-C. analyzed the data. J. J. S.-C. and M. Miravittles wrote the manuscript. All authors interpreted the data, critically revised the manuscript for intellectual content, and approved it for publication.

Financial/nonfinancial disclosures: The authors have reported to CHEST the following: J. J. S.-C. has received speaker fees from AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Esteve, Ferrer, GSK, Menarini, and Novartis; and consulting fees from Airla, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GSK, Ferrer, and Novartis. B. A. reports personal fees and grants from Novartis AG and Menarini; and personal fees from Boehringer Ingelheim, GSK, and AstraZeneca outside the submitted work. M. Miravittles has received speaker fees from AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Cipla, Menarini, Rovi, Bial, Zambon, CSL Behring, Grifols, and Novartis; consulting fees from AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmithKline, Bial, Géro Pharma, CSL Behring, Laboratorios Esteve, Ferrer, Mereo Biopharma, Verona Pharma, TEVA, pH Pharma, Novartis, and Grifols; and research grants from GlaxoSmithKline and Grifols. J. P. is a medical advisor in Ferrer Corporate. None declared (M. Marzo).

Role of sponsors: The sponsor had no role in the design of the study, the collection and analysis of the data, or the preparation of the manuscript.

Additional information: The e-Appendix and e-Table can be found in the Supplemental Materials section of the online article.

References

1. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martin RJ, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report.

- GOLD executive summary. *Arch Bronconeumol*. 2017;53(3):128-149.
2. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, et al. Spanish COPD guidelines (GesEPOC) 2017. Pharmacological treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Bronconeumol*. 2017;53(6):324-335.
3. Soler-Cataluña JJ, Alcázar B, Miravittles M. The concept of control of COPD in clinical practice. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:1397-1405.
4. Soler-Cataluña JJ, Alcázar-Navarrete B, Miravittles M. The concept of control in COPD: a new proposal for optimising therapy. *Eur Respir J*. 2014;44(4):1072-1075.
5. Nibbel A, Chisholm A, Soler-Cataluña JJ, Alcázar B, Price D, Miravittles M. Validating the concept of COPD control: a real-world cohort study from the United Kingdom. *COPD*. 2017;14(5):504-512.
6. Soler-Cataluña JJ, Marzo M, Catalán P, Miralles G, Alcázar B, Miravittles M. Validation of clinical control in COPD as a new tool for optimizing treatment. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:3719-3731.
7. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedrich JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1999;54(7):581-586.
8. Ramon MA, Esquinas C, Barrecheguen M, et al. Self-reported daily walking time in COPD: relationship with relevant clinical and functional characteristics. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:1173-1181.
9. Esteban C, Quintana JM, Aburto M, et al. Impact of changes in physical activity on health-related quality of life among patients with COPD. *Eur Respir J*. 2010;36(2):292-300.
10. Miravittles M, Marin A, Monsó E, et al. Colour of sputum is a marker of bacterial colonization in COPD. *Respir Res*. 2010;11:58.
11. Patel IS, Seemungal TAR, Wicks M, Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Wedrich JA. Relationship between bacterial colonization and the frequency, character, and severity of COPD exacerbations. *Thorax*. 2002;57(9):759-764.
12. Jones PW, Harding G, Berry P, Wickham I, Chen WH, Kline Lidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J*. 2009;34(4):648-654.
13. Casanova C, Marin JM, Martínez-González C, et al. COPD History Assessment in Spain (CHAIN) Cohort. Differential effect of Modified Medical Research Council Dyspnea, COPD Assessment Test, and clinical COPD questionnaire for symptoms evaluation within the new GOLD staging and mortality in COPD. *Chest*. 2015;148(1):159-168.
14. Kon SS, Canavan JL, Jones SE, et al. Minimum clinically important difference for the COPD Assessment Test: a prospective analysis. *Lancet Respir Med*. 2014;2(3):195-203.
15. García-Río F, Calle M, Burgos F, et al. Spirometry. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR). *Arch Bronconeumol*. 2013;49(9):388-401.
16. Plaza V, Alvarez F, Calle M, et al. Consensus on the Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS) between the Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) and the Spanish Guidelines on the Management of Asthma (GEMA). *Arch Bronconeumol*. 2017;53(8):443-449.
17. Miravittles M, Siivinski P, Rhee CK, et al. Evaluation criteria for clinical control in a prospective, international, multicenter study of patients with COPD. *Respir Med*. 2018;136:8-14.
18. Cosío BG, Soriano JB, López-Campos JL, et al. Distribution and outcomes of a phenotype-based approach to guide COPD management results from the CHAIN cohort. *PLoS ONE*. 2016;11(9):e0160770.
19. Cabrera López C, Casanova Macario C, Marin Trigo JM, et al. Prognostic validation using GesEPOC 2017 severity criteria. *Arch Bronconeumol*. 2019;55(8):409-413.
20. Casanova C, Marin JM, Martínez-González C, et al. New GOLD

- classification; longitudinal data on group assignment. *Respir Res.* 2014; 15:3.
21. Agustí A, Hurd S, Jones P, et al. FAQ about the GOLD 2011 assessment proposal of COPD: a comparative analysis of four different cohorts. *Eur Respir J.* 2013;42(5):1391-1401.
 22. Soriano JB, Hahnel M, Soriano C, et al. Temporal transitions in COPD severity stages within the GOLD 2017 classification system. *Respir Med.* 2018;142:81-85.
 23. Calle Rubio M, Rodríguez Hermosa JL, Soler-Cataluña JL, et al. Medical care according to risk level and adaptation to Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): The EPOCONSUL Study. *Arch Bronconeumol.* 2018;54(5):270-279.
 24. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2019 Report. <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf>. Accessed January 15, 2019.
 25. Izquierdo JL, Miravittles M, Esquinas C, et al. Characteristics of COPD patients managed in respiratory medicine departments in Spain, according to GOLD groups and GesEPOC clinical phenotypes. *Arch Bronconeumol.* 2018;54(11):559-567.

