



# ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGIA

www.archbronconeumol.org



## Fenotipos clínicos de la EPOC

Patricia Sobradillo<sup>a</sup>, Judith García-Aymerich<sup>b,c,d,e</sup> y Àlvar Agustí<sup>a,f,g,h,\*</sup>

<sup>a</sup>CIBER en Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Mallorca, España

<sup>b</sup>Centro de Investigación en Epidemiología Ambiental (CREAL), Barcelona, España

<sup>c</sup>Instituto Municipal de Investigación Médica (IMIM-Hospital del Mar), Barcelona, España

<sup>d</sup>CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Barcelona, España

<sup>e</sup>Departamento de Ciencias Experimentales y de la Salud, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, España

<sup>f</sup>Fundación Caubet Cibera, Mallorca, España

<sup>g</sup>Servicio de Neumología, Instituto del Tórax, Hospital Clínic, Barcelona

<sup>h</sup>Institut D'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España

### RESUMEN

#### Palabras clave:

Bronquitis crónica  
Enfisema  
Inflamación

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad compleja, multicomponente. Su presentación clínica es muy heterogénea, por lo que es posible que dentro de lo que hoy denominamos EPOC haya grupos (fenotipos) de pacientes con características clínicas y/o biológicas comunes que tengan pronósticos diferentes y/o precisen abordajes terapéuticos diferentes. Aunque, en sentido amplio, fenotipo es cualquier característica observable de un organismo, un "fenotipo clínico" es "una característica o conjunto de características de la enfermedad que es/son capaces de diferenciar individuos con EPOC y que tienen relación con *outcomes* (consecuencias) clínicas relevantes, como síntomas, exacerbaciones, respuesta al tratamiento, progresión de la enfermedad o muerte". En este artículo se revisa el estado actual de conocimiento en este ámbito.

© 2010 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Clinical phenotypes of COPD

#### ABSTRACT

#### Keywords:

Chronic bronchitis  
Emphysema  
Inflammation

chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a complex, multifaceted disease. The clinical presentation is highly heterogeneous and consequently, within what is known today as COPD, there may be some groups (phenotypes) of patients who share clinical and/or biological characteristics but who have distinct prognoses and/or who require different therapeutic approaches. In its broadest sense, phenotype is defined as any observable characteristic in the body, but "clinical phenotype" is defined as a characteristic or set of characteristics of a disease that can be used to distinguish individuals with COPD and are related to significant clinical outcomes, such as symptoms, exacerbations, treatment response, disease progression or death. The present article reviews current knowledge of this topic.

© 2010 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

### Introducción

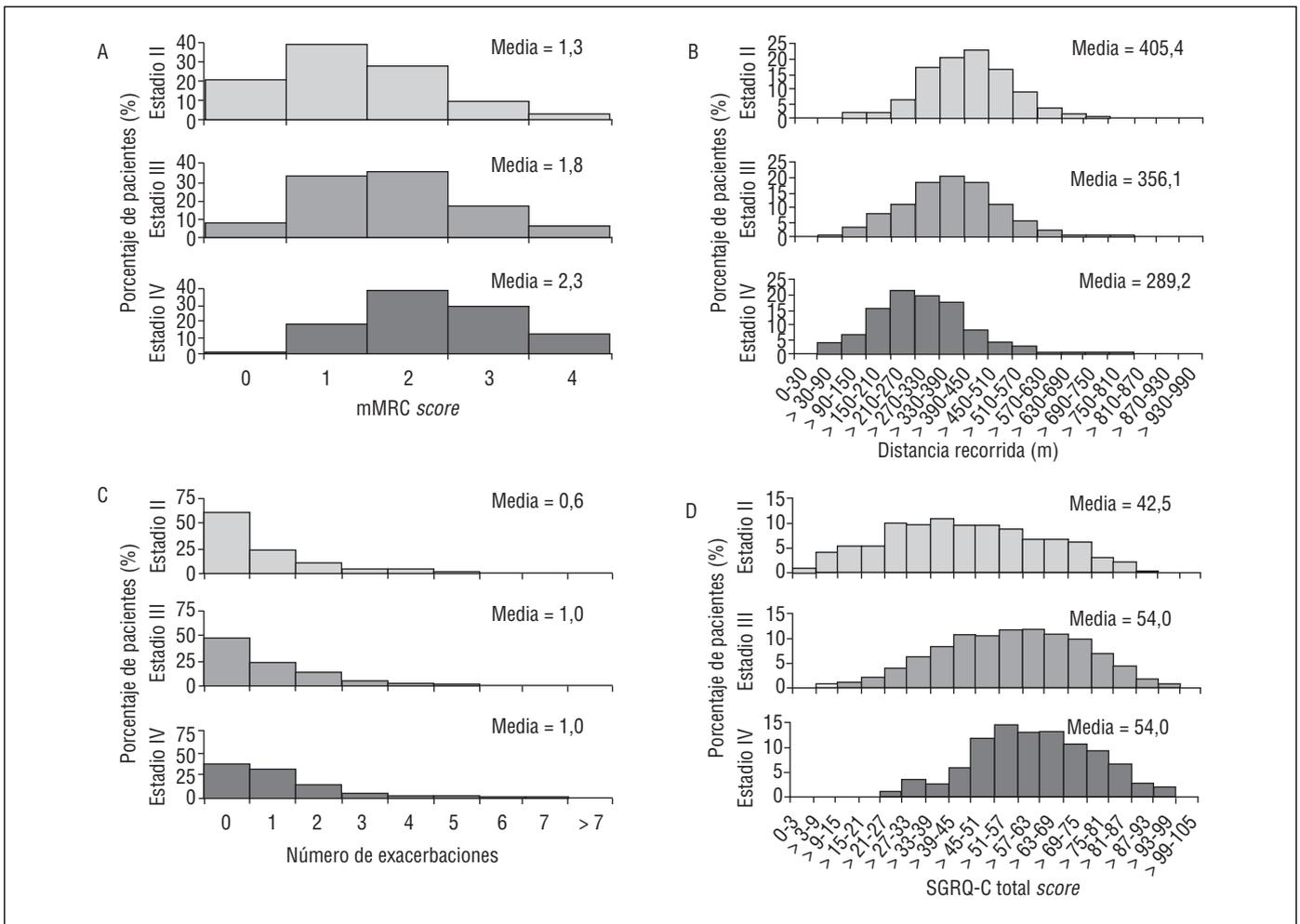
El estudio de los fenotipos clínicos en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un tema de gran interés actual. Este artículo discute brevemente las razones que subyacen este interés y revisa el estado actual de conocimiento en este ámbito.

### ¿Por qué este interés?

La EPOC se caracteriza por la presencia de limitación al flujo aéreo escasamente reversible<sup>1,2</sup>. El valor del volumen espirado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) estratifica la gravedad de la enfermedad y dirige su tratamiento<sup>1,3</sup>. Sin embargo, la EPOC es una enfermedad compleja con múltiples componentes pulmonares y extrapulmonares, muchos de los cuales no tienen ninguna relación con el valor de FEV<sub>1</sub>. De hecho, resultados recientes del estudio ECLIPSE muestran que, en cada estadio de gravedad de GOLD (definido por el valor de FEV<sub>1</sub>), la variabilidad de los síntomas, tolerancia al ejercicio, frecuencia de exacerbacio-

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alvar.agusti@clinic.ub.es (A. Agustí).



**Figura 1.** La amplia distribución de la disnea (panel A), capacidad de ejercicio (panel B), frecuencia de agudizaciones (panel C) y calidad de vida relacionada con la salud (panel D), en cada estadio de GOLD, ilustra la heterogeneidad fenotípica de la EPOC. Tomada de Agustí et al<sup>5</sup>.

nes y calidad de vida es muy alta, de forma que en cada uno de estos estadios hay pacientes con mucha o poca afectación clínica (fig. 1). Por tanto, es muy posible que dentro de lo que hoy denominamos EPOC, existan en realidad múltiples “pequeñas EPOC” que tengan una historia natural y precisen un tratamiento diferente<sup>6</sup>. Esta constatación explica el interés actual por identificar estos grupos de pacientes (fenotipos) de manera precisa<sup>7-11</sup>.

**Fenotipos: definición y características**

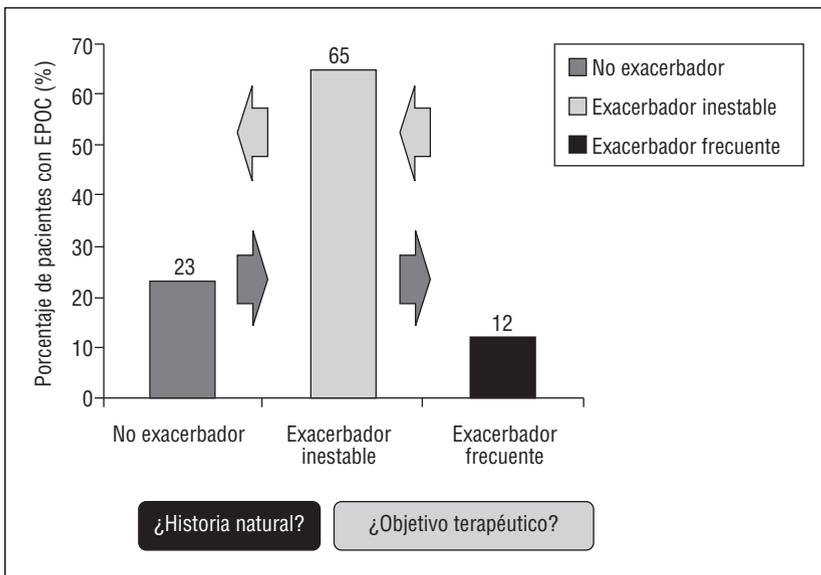
En sentido amplio, fenotipo es cualquier característica observable de un organismo. Los fenotipos resultan de la interacción entre la carga genética del individuo (genoma) y los factores ambientales<sup>12,13</sup>. Por consiguiente, tener ojos azules o marrones, o ser pelirrojo, rubio o moreno son fenotipos. Sin embargo, ninguno de ellos tiene (que sepamos) influencia alguna en la historia natural o el tratamiento requerido por pacientes con EPOC. Por ello, una propuesta de consenso muy reciente define un “fenotipo clínico” en la EPOC como: “una característica o conjunto de características de la enfermedad que es/son capaces de diferenciar individuos con EPOC y que tienen relación con *outcomes* (consecuencias) clínicas relevantes, como síntomas, exacerbaciones, respuesta al tratamiento, progresión de la enfermedad o muerte”. De acuerdo con esta definición, cualquier fenotipo clínico que se proponga debe tener valor predictivo, debe ser validado prospectivamente para cada consecuencia (*outcome*) a la que se refiera, y debe ser capaz de clasificar a los pacientes en diferentes grupos que

proporcionen información pronóstica y permitan determinar la terapia más adecuada<sup>13,14</sup>.

En este ámbito hay diversos aspectos a considerar<sup>14</sup>: a) dependiendo del contexto, algunas características de la EPOC (p. ej., disnea o agudizaciones) se podrían considerar tanto *outcomes* como fenotipos; b) la *gravedad* de la enfermedad no es una característica fenotípica, aunque la presentación de la EPOC en una forma más grave sí puede ser la consecuencia de un fenotipo clínico determinado, y c) la *gravedad* de la enfermedad es diferente de su *actividad*. Este último es un concepto bien establecido en otras enfermedades (p. ej., artritis reumatoide) pero no en la EPOC. Recientemente, hemos propuesto que la *gravedad* de la enfermedad es un concepto que debe relacionarse con la pérdida de función del órgano diana que, eventualmente, impacta en la capacidad funcional y pronóstico del enfermo, mientras que el de *actividad* de ésta está relacionado con el nivel de activación de los mecanismos celulares y moleculares que subyacen la progresión de la enfermedad<sup>13</sup>. No disponemos todavía de biomarcadores específicos que sean capaces de cuantificar el grado de actividad de la enfermedad<sup>15</sup>, pero es posible que la velocidad de pérdida de función pulmonar o la frecuencia de agudizaciones sean marcadores clínicos de actividad de la EPOC<sup>13</sup>.

**Situación actual**

Una revisión de la bibliografía revela que la mayoría de los fenotipos clínicos de EPOC propuestos recientemente no cumple las ca-



**Figura 2.** Porcentaje de no exacerbadores, exacerbadores frecuentes y exacerbadores inestables en el estudio de Hurst et al<sup>28</sup>. Para más explicaciones, ver texto.

racterísticas incluidas en esta definición<sup>9,10,16,17</sup> porque han sido identificados a partir de análisis transversales y no han sido validados longitudinalmente frente a *outcomes* clínicos relevantes<sup>18</sup>.

Sin embargo, sí hay algunos ejemplos que cumplen los requisitos de esta definición. Posiblemente, el más antiguo de ellos corresponde a los pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria crónica<sup>19</sup>, en los que un tipo específico de intervención terapéutica (oxigenoterapia domiciliar) ha mostrado su eficacia<sup>20,21</sup>, mientras que esta misma intervención terapéutica no tiene ningún efecto beneficioso en el pronóstico de pacientes que no cumplen los criterios estrictos de indicación<sup>22,23</sup>. Otros ejemplos más recientes son la cirugía de reducción de volumen, que ha demostrado su eficacia en un subgrupo concreto de pacientes con EPOC (enfisema en lóbulos superiores y mala tolerancia al ejercicio después de un programa de rehabilitación)<sup>24</sup> y el reciente desarrollo de roflumilast, un nuevo fármaco antiinflamatorio no esteroideo para el tratamiento de pacientes con EPOC moderada-grave y síntomas de bronquitis crónica<sup>25,26</sup>.

Estos ejemplos son claramente insuficientes para entender la complejidad de la enfermedad<sup>13</sup>, por lo que no debe extrañar que en la actualidad existan diversas iniciativas de estudios multicéntricos, tanto nacionales<sup>27</sup> como internacionales<sup>8,11</sup>, cuyo objetivo es identificar posibles fenotipos clínicos de la EPOC. En este sentido, es interesante resumir los hallazgos de 2 de estos estudios recientemente publicados<sup>7,28</sup>. En el primero de ellos, Hurst et al investigaron en la cohorte de pacientes incluidos en el estudio ECLIPSE si los pacientes con frecuentes agudizaciones de EPOC (AEPOC) son un fenotipo clínico estable e independiente de la severidad de la limitación al flujo aéreo<sup>28</sup>. Para ello se analizó la frecuencia de AEPOC y su asociación con diversos componentes de la enfermedad en 2.138 enfermos seguidos durante 3 años. Se definió AEPOC como eventos que requirieron la prescripción de antibióticos y/o corticoides sistémicos o conllevaron la hospitalización del paciente (AEPOC severas). Los principales resultados mostraron que, durante el primer año de seguimiento, los episodios de AEPOC fueron más frecuentes y graves a medida que la limitación al flujo aéreo aumentaba (0,85/año en pacientes con estadio 2 de GOLD, 1,34/año en pacientes con estadio 3 de GOLD y 2,00/año en pacientes con estadio 4)<sup>28</sup>. Se definió como "exacerbador frecuente" al paciente con 2 o más episodios de AEPOC al año y se observó que el 22% de enfermos en estadio 2 de GOLD, el 33% en estadio 3, y el 47% en estadio 4 cumplían este criterio<sup>28</sup>. Este fenotipo exacerbador frecuente (así como el fenotipo no exacerbador [ninguna AEPOC al año]) se mantuvo constante a lo largo de los 3 años de seguimiento y se observó que la frecuencia de exacerbaciones en el año

anterior era el mejor marcador pronóstico de la frecuencia futura de AEPOC<sup>28</sup>. Este fenotipo se asociaba, además, con otros factores independientes como historia de reflujo gastroesofágico, peor calidad de vida y mayor leucocitosis circulante<sup>28</sup>. En conjunto, estos resultados indican que la característica fenotípica "exacerbador frecuente" (y no exacerbador) constituye un fenotipo clínico específico, que además es fácilmente identificable mediante la anamnesis<sup>28</sup>. No queda claro si la historia natural de la enfermedad consiste en un tránsito progresivo desde el fenotipo no exacerbador al de exacerbador frecuente o si se puede intervenir terapéuticamente para que un exacerbador frecuente pase a ser un no exacerbador (fig. 2). Los resultados de este estudio plantean, además, otras preguntas interesantes, como si el reflujo gastroesofágico tiene algún tipo de papel patogénico en los episodios de agudización (¿microaspiraciones?) o si debe constituir en sí mismo un objetivo terapéutico con objeto de reducir la frecuencia de agudizaciones.

Por otra parte, con objeto de identificar y validar fenotipos clínicos de la EPOC, el estudio PAC-EPOC ha reclutado 342 pacientes hospitalizados por vez primera por agudización de EPOC en 9 hospitales terciarios españoles<sup>27</sup>. Estos pacientes fueron estudiados 3 meses después de ser dados de alta, cuando ya se encontraban en condiciones de estabilidad clínica<sup>27</sup>. En estas condiciones, se determinó su nivel de síntomas, su calidad de vida, diversas variables de función pulmonar y capacidad de ejercicio, estado nutricional, imagen torácica por tomografía computarizada y diversos marcadores inflamatorios en sangre periférica y esputo, así como función cardíaca por ecocardiografía<sup>27</sup>. Utilizando la técnica estadística de análisis de *clusters* se identificaron grupos de pacientes con características comunes, y su relevancia clínica se analizó con relación a 2 *outcomes* clínicamente relevantes, como la mortalidad (*all-cause mortality*) y las hospitalizaciones (por EPOC y por causa cardiovascular)<sup>27</sup>. El análisis de *clusters* permite clasificar los casos en grupos (*clusters*) heterogéneos entre ellos y homogéneos dentro de ellos con respecto a las variables utilizadas para la clasificación (en este caso, las características fenotípicas). Utilizando esta técnica estadística, García-Aymerich et al<sup>7</sup> identificaron 3 grupos de pacientes con EPOC: grupo 1 (n = 126, 67 años de edad), caracterizado por limitación al flujo aéreo de severa intensidad (FEV<sub>1</sub> 38% referencia) y peores puntuaciones en prácticamente todos los componentes respiratorios de la enfermedad; grupo 2 (n = 125, 69 años de edad), caracterizado por limitación ligera-moderada al flujo aéreo (FEV<sub>1</sub> 63% referencia), y grupo 3 (n = 91, 67 años de edad), que combinaba limitación ligera al flujo aéreo (FEV<sub>1</sub> 58% referencia) con una alta proporción de obesidad, enfermedades cardiovasculares,

diabetes e inflamación sistémica. Estos pacientes fueron seguidos prospectivamente durante 3 años, y se validó la relevancia clínica de estos 3 grupos frente a 2 variables de relevancia clínica: mortalidad y hospitalizaciones<sup>7</sup>. Así, se observó que mientras el grupo 1 presentaba más hospitalizaciones debido a agudización de EPOC (*hazard ratio* [HR]: 3,28;  $p < 0,001$ ) y mayor mortalidad (HR: 2,36;  $p = 0,018$ ) que los otros 2 grupos, el grupo 3 tuvo más admisiones hospitalarias debidas a enfermedad cardiovascular (HR: 2,87;  $p = 0,014$ ). Estos resultados permiten identificar y validar 3 fenotipos específicos entre la población de pacientes hospitalizados por primera vez por agudización de su enfermedad: grupo 1 o "EPOC con afectación respiratoria grave", grupo 2 o "EPOC con afectación respiratoria moderada" y grupo 3 o "EPOC sistémica"<sup>7</sup>. Aunque la generalización de estos resultados a la población general de pacientes con EPOC es limitada porque este estudio sólo ha incluido pacientes con ingreso por agudización, haberlo hecho de esta forma permite estudiar una población aparentemente homogénea de pacientes en un momento importante de la historia natural de su enfermedad, como es su primera hospitalización por agudización, momento que puede ofrecer una magnífica ventana de oportunidad para la intervención terapéutica.

## Conclusiones

La EPOC es una enfermedad tremendamente heterogénea. Avanzar en el conocimiento de esta heterogeneidad e, idealmente, identificar subgrupos de pacientes que asocien historias naturales diferentes y/o precisen tratamientos diferentes es fundamental para optimizar su manejo clínico y, eventualmente, disminuir el impacto de la enfermedad y mejorar su pronóstico.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Rabe K F, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:532-55.
- Peces-Barba G, Barberá JA, Agustí A, Casanova C, Casas A, Izquierdo JL, et al. Diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease: joint guidelines of the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR) and the Latin American Thoracic Society (ALAT). *Arch Bronconeumol.* 2008;44:271-81.
- Peces-Barba G, Barberá JA, Agustí A, Casanova C, Casas A, Izquierdo JL, et al. Guía clínica de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. SEPAR-ALAT; 2007.
- Agustí AG. COPD, a multicomponent disease: implications for management. *Respir Med.* 2005;99:670-82.
- Agustí A, Calverley P, Celli B, Coxson H, Edwards L, Lomas D, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respiratory Research.* 2010;11:122-36.
- Rennard SI, Vestbo J. The many "small COPDs": COPD should be an orphan disease. *Chest.* 2008;134:623-7.
- García-Aymerich J, Gómez F, Benet M, Farrero E, Basagana X, Gayeta A, et al. Identification and prospective validation of clinically relevant chronic obstructive pulmonary disease (COPD) subtypes. *Thorax.* En prensa 2010.
- Vestbo J, Anderson W, Coxson HO, Crim C, Dawber F, Edwards L, et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points (ECLIPSE). *Eur Respir J.* 2008;31:869-73.
- Burgel PR, Paillasseur JL, Caillaud D, Tillie-Leblond I, Chanez P, Escamilla R, et al. Clinical COPD phenotypes: a novel approach using principal component and cluster analyses. *En Respir J.* En prensa 2010.
- Cho MH, Washko GR, Hoffmann TJ, Criner GJ, Hoffman EA, Martínez FJ, et al. Cluster analysis in severe emphysema subjects using phenotype and genotype data: an exploratory investigation. *Respir Res.* 2010;11:30.
- Regan EA, Hokanson JE, Murphy JR, Make B, Lynch DA, Beatty TH, et al. Genetic epidemiology of COPD (COPDgene) study design. *COPD.* 2010;7:32-43.
- Freimer N, Sabatti C. The human phenome project. *Nat Genet.* 2003;34:15-21.
- Agustí A, Sobradillo P, Celli B. Addressing the complexity of COPD: from phenotypes and biomarkers to scale-free networks, systems biology and P4 medicine. *Am J Respir Crit Care Med.* En prensa 2010.
- Han MK, Agustí A, Calverley PM, Celli BR, Criner G, Curtis JL, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Phenotypes: The Future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182:598-604.
- Vestbo J, Rennard S. Chronic obstructive pulmonary disease biomarker(s) for disease activity needed—urgently. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182:863-4.
- Marsh SE, Travers J, Weatherall M, Williams MV, Aldington S, Shirtcliffe PM, et al. Proportional classifications of COPD phenotypes. *Thorax.* 2008;63:761-7.
- Bhattacharya S, Srisuma S, DeMeo DL, Shapiro SD, Bueno R, Silverman EK, et al. Molecular biomarkers for quantitative and discrete COPD phenotypes. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2009;40:359-67.
- Jones PW, Agustí AGN. Outcomes and markers in the assessment of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2006;27:822-32.
- Dornhorst AC. Respiratory insufficiency. *Lancet.* 1995;268:1185-7.
- Report of the Medical Research Council Working Party. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet* 1981;1:681-5.
- Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease. A clinical trial. *Ann Intern Med.* 1980;93:391-8.
- Górecka D, Gorzelak K, Sliwinski P, Tobiasz M, Zielinski J. Effect of long term oxygen therapy on survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease with moderate hypoxaemia. *Thorax.* 1997;52:674-9.
- Zielinski J. Long-term oxygen therapy in COPD patients with moderate hypoxaemia: does it add years to life? *Eur Respir J.* 1998;12:756-8.
- National Emphysema Treatment Trial Research Group. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med.* 2003;348:2059-73.
- Fabbri LM, Calverley PM, Izquierdo-Alonso JL, Bundschuh DS, Brose M, Martínez FJ, et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet.* 2009;374:695-703.
- Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, Kristiansen S, Fabbri LM, Martínez FJ. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet.* 2009;374:685-94.
- García-Aymerich J, Gómez FP, Antó JM. Phenotypic characterization and course of chronic obstructive pulmonary disease in the PAC-COPD study: design and methods. *Arch Bronconeumol.* 2009;45:4-11.
- Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Ullerova H, Tal-Singer R, et al. 2010. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2010;363:1128-38.