



Carta Científica

Relación de la clasificación GesEPOC 2021 de niveles de riesgo y fenotipos con la incidencia de eventos adversos



Relationship Between the GesEPOC 2021 Classification of Risk Levels and Phenotypes and the Incidence of Adverse Events

Al Director:

La guía española de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), edición de 2021 (GesEPOC)¹, modifica la definición de los fenotipos clínicos que se emplea para decidir el tratamiento farmacológico inicial de los pacientes de alto riesgo, respecto a la edición previa². El objetivo de esta clasificación es personalizar el tratamiento de la enfermedad, para obtener la máxima efectividad en el control de la misma, en especial en la prevención de acontecimientos adversos futuros, particularmente exacerbaciones y mortalidad. Para ello, una premisa básica es que la clasificación en grupos de riesgo debe relacionarse con una diferente incidencia de efectos adversos. Este principio todavía no ha sido demostrado para la nueva clasificación. El objetivo del estudio actual es determinar la relación entre la clasificación de grupos de riesgo/fenotipos de GesEPOC 2021 y el riesgo de eventos adversos futuros en una cohorte clínica.

Se realizó un estudio retrospectivo sobre los pacientes de una consulta monográfica de EPOC en un hospital universitario (2008–septiembre 2021). Criterio de inclusión: diagnóstico de EPOC de acuerdo con GesEPOC¹. Los criterios de exclusión fueron la coexistencia de patología respiratoria diferente a la EPOC (v.g.: enfermedad pulmonar intersticial, neumoconiosis), infección por virus de la inmunodeficiencia humana, déficit de alfa-1-antitripsina, y no disponibilidad de alguna variable esencial para la clasificación del sujeto según GesEPOC. En concreto, se excluyeron los pacientes exacerbadores que no tuviesen realizados al menos 3 hemogramas en situación estable en los 5 años previos. La fecha índice es la fecha de primera valoración en consulta externa. Las variables de resultados fueron la incidencia de exacerbaciones graves de EPOC que requirieron ingreso hospitalario tras la fecha índice, o la mortalidad por cualquier causa. Se etiquetó a los pacientes como de bajo riesgo si cumplían todas las siguientes premisas en la fecha índice: FEV1 > 50%, grado funcional: 0-1/4 de la escala modificada del Medical Research Council, y haber sufrido < 2 exacerbaciones moderadas y < 1 exacerbación grave el año previo. Los pacientes de alto riesgo fueron aquellos que no cumplían todas las condiciones previas, y se clasificaron como fenotipo exacerbador o no exacerbador de acuerdo con el criterio previamente mencionado¹. Siguiendo la metodología de un estudio previo, clasificamos a los sujetos de alto riesgo exacerbadores en eosinofílicos si tenían ≥ 300 eosinófilos/ μl en al menos un hemograma realizado en situación estable en los 5 años previos y no eosinofílicos en caso

contrario³. Realizamos un análisis adicional en el cual se definía al exacerbador eosinofílico como aquel con ≥ 300 eosinófilos/ μl en al menos 3 de los hemogramas realizados en los 5 años previos. Se estudiaron las diferencias entre grupos de pacientes respecto a las variables de resultados mediante curvas de Kaplan-Meier. El trabajo es un análisis secundario de un estudio autorizado por el comité de ética del Hospital Nuestra Señora de Candelaria (Ref: CHUNSC.2021.08).

La población seleccionable fue de 1.047 sujetos consecutivos, incluidos en una base de datos asistencial. Se excluyeron 91 pacientes exacerbadores por no disponer de al menos 3 hemogramas en los 5 años previos. Se estudiaron 956 sujetos. Edad media: $68,6 \pm 9,6$ años. Hombres: 762 (79,7%). FEV1%: $52,8 \pm 17,0$ %. Seguimiento medio: $66,7 \pm 36,2$ meses. Mortalidad: 302 casos (31,6%), un promedio de $51,1 \pm 29,8$ meses tras la fecha índice. Un total de 346 (36,2%) pacientes sufrieron ≥ 1 exacerbación grave que requirió ingreso. La clasificación según GesEPOC 2021 en la fecha índice fue: pacientes de bajo riesgo, 302 (31,6%); alto riesgo no exacerbadores: 385 (40,3%); alto riesgo exacerbadores eosinofílicos (usando criterio de eosinofilia en al menos un hemograma): 148 (15,5%); alto riesgo exacerbadores no eosinofílicos: 121 (12,7%). La **figura 1** muestra las curvas de Kaplan-Meier para (a) ingresos por exacerbación grave y (b) mortalidad ($p < 0,001$ para la comparación entre curvas en ambos casos). La **tabla 1** muestra los cocientes de riesgo para cada grupo de la clasificación GesEPOC respecto a los otros grupos, para ambos eventos de resultados. Respecto a la mortalidad, el grupo de bajo riesgo demostró una menor incidencia que todos los grupos de alto riesgo (límite superior del intervalo de confianza del cociente de riesgo: < 1 en todos los casos), sin existir diferencias significativas entre estos últimos. En relación con la incidencia de exacerbaciones graves, se encontraron diferencias en el riesgo de las mismas entre los distintos grupos (**fig. 1a**). Comparado con el grupo de bajo riesgo, el exacerbador eosinofílico fue el que tuvo mayor incidencia de agudizaciones (cociente de riesgo: 4,59; IC95%: 3,23 a 6,51). Sin embargo, al comparar entre sí los grupos exacerbador eosinofílico y exacerbador no eosinofílico, las diferencias no alcanzaron la significación estadística (**tabla 1**). En el análisis adicional, definiendo el grupo exacerbador eosinofílico como aquel con eosinofilia persistente (≥ 3 hemogramas con ≥ 300 eosinófilos) tampoco hubo diferencias significativas entre este fenotipo y el exacerbador no eosinofílico (cociente de riesgo: 0,57; IC95%: 0,30 a 1,05).

El estudio actual confirma la existencia de diferencias en resultados clínicos entre los distintos grupos de asignación de riesgo futuro propuestos por GesEPOC 2021 y apoya la utilidad clínica de esta clasificación. Con respecto a la mortalidad, la distinción más relevante es la diferenciación entre grupos de riesgo bajo y alto, no existiendo una influencia clara de la clasificación por fenotipos dentro de los pacientes de alto riesgo. En relación con el riesgo de exacerbaciones, la clasificación tuvo más utilidad global para diferenciar grupos

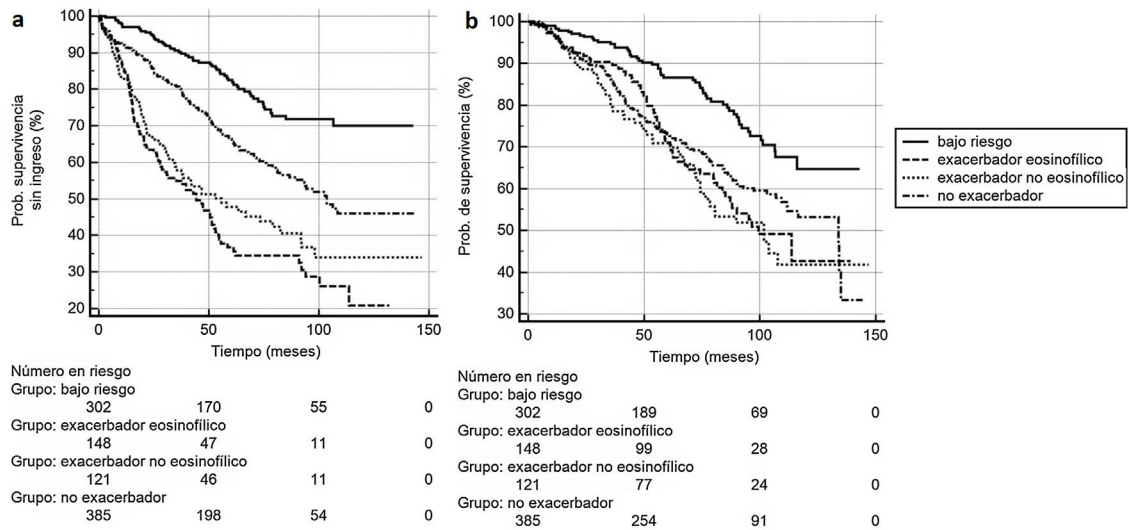


Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier para (a) ingresos por exacerbación grave y (b) mortalidad.

Tabla 1

Cocientes de riesgo e intervalos de confianza al 95% para cada grupo de la clasificación GesEPOC respecto a los restantes*, para ambos eventos de resultados (*columna/fila)

Grupo de GesEPOC	Ingreso por exacerbación grave				Mortalidad			
	Bajo riesgo	Exacerbador eosinofílico	Exacerbador no eosinofílico	No exacerbador	Bajo riesgo	Exacerbador eosinofílico	Exacerbador no eosinofílico	No exacerbador
Bajo riesgo	-	4,59 (3,23 a 6,51)	3,65 (2,53 a 5,27)	2,07 (1,63 a 2,64)	-	2,10 (1,47 a 2,98)	2,40 (1,64 a 3,52)	1,83 (1,40 a 2,40)
Exacerbador eosinofílico	0,21 (0,15 a 0,30)	-	0,79 (0,51 a 1,23)	0,45 (0,32 a 0,63)	0,47 (0,33 a 0,67)	-	1,14 (0,74 a 1,76)	0,87 (0,62 a 1,22)
Exacerbador no eosinofílico	0,27 (0,18 a 0,39)	1,25 (0,80 a 1,94)	-	0,56 (0,39 a 0,81)	0,41 (0,28 a 0,60)	0,87 (0,566 a 1,34)	-	0,76 (0,52 a 1,10)
No exacerbador	0,48 (0,37 a 0,61)	2,20 (1,56 a 3,11)	1,76 (1,22 a 2,52)	-	0,54 (0,41 a 0,71)	1,14 (0,81 a 1,59)	1,30 (0,90 a 1,88)	-

de riesgo, pero no se demostró una distinta capacidad para predecir eventos entre los dos grupos de pacientes exacerbadores (eosinofílicos y no eosinofílicos), aunque el análisis visual de las curvas de Kaplan-Meier sugiere que ambos se comportan de un modo distinto. Con respecto a este aspecto, hay varias limitaciones del estudio: la potencia estadística podría no ser suficiente para diferenciar los grupos exacerbadores; únicamente hemos analizado el riesgo de exacerbaciones graves que precisaban ingreso, y no el de exacerbaciones moderadas, que también tienen un impacto clínico sobre los pacientes; de forma más importante, y debido al largo tiempo de seguimiento y al análisis retrospectivo, no hemos podido analizar la influencia que las distintas terapias empleadas hayan podido tener en las variables de resultados. Finalmente, hemos usado unas definiciones del grupo eosinofílico basadas en valores históricos a lo largo de un periodo amplio, y no validadas. Hay que comentar que estudios previos han encontrado que las cifras de eosinófilos pueden variar a lo largo del tiempo⁴, lo que puede afectar a un análisis de resultados clínicos realizado a largo plazo, como el nuestro⁵. Por otra parte, no está totalmente aclarada la relevancia clínica que pueda tener una clasificación basada en un único punto de corte de la cifra de eosinófilos. Un estudio reciente ha encontrado que, en el asma bronquial, la variabilidad de esta cifra a lo largo del tiempo tiene más capacidad de identificar el riesgo de exacerbación grave que los puntos de corte absolutos empleados actualmente en la toma de decisiones clínicas⁶. Todavía se desconoce si esta variable podría tener un valor similar en la predicción de riesgo en la EPOC.

A pesar de estas limitaciones, los resultados del presente estudio sugieren que la clasificación adoptada por GesEPOC para recomendar tratamientos farmacológicos permite discriminar grupos con

distinto riesgo de eventos adversos futuros, tanto al comparar los pacientes de bajo riesgo y alto riesgo como, dentro de estos últimos, al cotejar el grupo no exacerbador con los exacerbadores, por lo que es una herramienta útil en la personalización del tratamiento de la EPOC.

Conflicto de intereses

El estudio no ha recibido financiación.

Bibliografía

- 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 (Engl Ed). 2021; <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2021.03.005>.
- 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.
- Golpe R, Dacal D, Sanjuán-López P, Martín-Robles I, Pérez-de-Llano LA. Plasma eosinophil count and patient-centered events in chronic obstructive pulmonary disease in real-life clinical practice. Arch Bronconeumol (Engl Ed). 2020;56:129–30.
- Schumann DM, Tamm M, Kostikas K, Stolz D. Stability of the Blood Eosinophilic Phenotype in Stable and Exacerbated COPD. Chest. 2019;156:456–65.
- Prudente R, Ferrari R, Mesquita CB, Machado LHS, Franco EAT, Godoy I, et al. Peripheral Blood Eosinophils and Nine Years Mortality in COPD Patients. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2021;16:979–85.
- Toledo-Pons N, van Boven JFM, Muncunill J, Millán A, Román-Rodríguez M, López-Andrade B, et al. Impact of blood eosinophil variability in asthma: a real-life population study. Ann Am Thorac Soc. 2021; <http://dx.doi.org/10.1513/AnnalsATS.202103-4090C>.

Rafael Golpe^{a,b,*}, Juan Marco Figueira-Gonçalves^c,
Cristóbal Esteban^{d,e}, Carlos Antonio Amado-Diago^{f,g},
Amaia Aramburu^d, Ignacio García-Talavera^c e Iria Veiga^a

^a Servicio de Neumología, Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo, España

^b Grupo C039 Biodiscovery HULA-USC, Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS), Santiago de Compostela, España

^c Servicio de Neumología y Cirugía Torácica, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria; Instituto Universitario de Enfermedades Tropicales y Salud Pública de Canarias, Universidad de La Laguna, Santa Cruz de Tenerife, España

^d Servicio de Neumología, Hospital Galdakao-Usansolo, Bizkaia, España

^e Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC), Hospital Galdakao-Usansolo, Bizkaia, España

^f Servicio de Neumología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España

^g Universidad de Cantabria, Instituto de Investigación Sanitaria de Cantabria IDIVAL, Santander, España

Autor para correspondencia.
Correos electrónicos: rafagolpe@gmail.com,
rafael.golpe.gomez@sergas.es (R. Golpe).