

## Editorial

## ¿Se puede seguir hablando de un fenotipo exacerbador en enfermedad pulmonar obstructiva crónica?



### Does the Exacerbator Phenotype in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Really Exist?

 Adolfo Baloiira Villar<sup>a,\*</sup> y Marta Palop Cervera<sup>b</sup>
<sup>a</sup> Servicio de Neumología, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Pontevedra, España

<sup>b</sup> Servicio de Neumología, Hospital de Sagunto, Sagunto, Valencia, España

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) incluye diversas formas clínicas que todavía hoy estamos empezando a caracterizar. Uno de los problemas más importantes a la hora de estudiar la historia natural de la enfermedad es el pequeño periodo temporal utilizado en la mayor parte de los trabajos. UPLIFT<sup>1</sup> ha sido el más extenso, 4 años, pero al tener un diseño de ensayo clínico, el objetivo se aleja bastante de lo que sería un estudio para diferenciar subtipos de pacientes. Sin embargo, la historia natural de la EPOC probablemente alcance varias decenas de años, lo que resta mucho valor a las conclusiones obtenidas con estudios que no exploren más de un 5 o 10% del tiempo total. Otro problema importante es que la mayor parte de los pacientes incluidos se encuentran en, digamos, la segunda mitad de la vida de su EPOC, con lo cual es muy difícil saber qué sucede en las fases más tempranas, cuando posiblemente los potenciales fenotipos tengan más importancia en la evolución a largo plazo y las medidas terapéuticas disponibles sean más eficaces.

Las exacerbaciones, empeoramientos puntuales de la enfermedad que precisan tratamiento adicional, son una característica de la EPOC, condicionando el pronóstico y la calidad de vida. Aún estamos lejos de una definición y clasificación óptima de las exacerbaciones y tampoco disponemos de biomarcadores apropiados. Sin embargo, uno de los objetivos fundamentales de los tratamientos estudiados es la reducción de las mismas. La primera edición de la Guía española de la EPOC (GesEPOC) presentó una novedosa clasificación por fenotipos que diferenciaba claramente entre pacientes exacerbadores y no exacerbadores<sup>2</sup>, algo que en la nueva edición de 2017 se sigue manteniendo<sup>3</sup>. También la guía *Global Obstructive Lung Disease* (GOLD) hace una distinción entre pacientes en función del número de exacerbaciones, aunque en este caso como una característica asociada<sup>4</sup>. En ambas guías se resalta que el mejor predictor de ser exacerbador durante 12 meses es haberlo sido los 12 meses previos. Este hecho puede dar lugar a dos conclusiones diferentes:

una, que tener exacerbaciones sea una característica propia de un grupo de pacientes independiente en gran parte de cualquiera de las otras variables clínicas; dos, que nuestros conocimientos actuales no nos permiten identificar las variables que en conjunto favorecen que un paciente tenga más exacerbaciones. Analicemos estas dos posibilidades.

Si una característica de una enfermedad es inherente a unos determinados pacientes debería mantenerse a lo largo de la historia natural de la enfermedad. Realmente, esto no ocurre con las exacerbaciones. El estudio ECLIPSE mostró una importante variación en la frecuencia de exacerbaciones a lo largo de cada año durante 3 años<sup>5</sup>. Por ejemplo, el 39% de los pacientes exacerbadores frecuentes (2 o más exacerbaciones) en el primer año dejaron de serlo el segundo año. A su vez, un 17% de no exacerbadores el primer año fueron catalogados como exacerbadores el segundo. Ser exacerbador un año comportó una sensibilidad únicamente de un 60% para serlo el año siguiente. Quizá más interesante aún sean los resultados de la cohorte SPIROMICS<sup>6</sup>. Con un seguimiento también de 3 años, se observó una gran variabilidad en el patrón de exacerbaciones. Lo más frecuente fue no tener ninguna (51% del total), seguido de lo que se denominó exacerbadores inconsistentes, es decir, algún año sí, otros no (41%). Solo el 2% de los pacientes tuvieron al menos 2 exacerbaciones cada uno de los 3 años. En los pacientes más graves (GOLD 3 y 4), el 56% fueron inconsistentes y solo un 4% exacerbadores. Estos resultados hacen que sea difícil considerar el ser exacerbador como algo inherente al paciente y que se mantiene de forma regular a largo plazo.

¿Desconocemos otras variables asociadas a tener exacerbaciones más que las propias exacerbaciones previas? La función pulmonar, aún con importante dispersión, parece ser un factor relevante. En ECLIPSE, los exacerbadores frecuentes en GOLD 4 duplicaban a los que lo eran en GOLD 2 (47% vs. 22%). Si se atiende a exacerbaciones con hospitalización, el porcentaje era casi 5 veces mayor (33% vs. 7%). De hecho, una de las variables más importantes fue la función pulmonar, aumentando el riesgo un 11% por cada 5% de disminución del FEV1, lo que implica que un paciente con un FEV1 del 35% del valor teórico prácticamente duplica las posibilidades en comparación con un paciente con un valor del

\* Autor para correspondencia.

 Correo electrónico: [adolfo.baloiira.villar@sergas.es](mailto:adolfo.baloiira.villar@sergas.es) (A. Baloiira Villar).

60%<sup>7</sup>. Este mismo estudio mostró que poseer más de un 5% de enfisema en la tomografía computarizada torácica aumentaba un 70% el riesgo de tener al menos una exacerbación con hospitalización. En la cohorte SPIROMICS los resultados fueron muy parecidos en cuanto a función pulmonar. Los datos sobre enfisema se publicarán próximamente. Tenemos poca información todavía sobre biomarcadores inflamatorios, pero algunos estudios apuntan a que un patrón más inflamatorio (¿quizá un fenotipo?) aumentaría de forma considerable el riesgo de exacerbaciones<sup>8</sup>. Los eosinófilos parecen haber llegado para quedarse como actores importantes en algunos pacientes con EPOC. Un estudio en la cohorte de Copenhage mostró un incremento del 76% en la probabilidad de tener exacerbaciones graves si la concentración de eosinófilos superaba los 340/ml<sup>9</sup>.

En resumen, parece haber datos suficientes para considerar la presencia de exacerbaciones como un hecho enormemente cambiante a lo largo del tiempo, siendo muy difícil pronosticar lo que va a suceder un año en base a lo que ha sucedido en los 12 meses previos, tiempo además muy exiguo para extraer conclusiones. Una serie de variables se asocian a mayor probabilidad de tener exacerbaciones, posiblemente la función pulmonar y el enfisema como algunas de las más importantes, sobre todo para exacerbaciones que requieren hospitalización, pero probablemente no existe un fenotipo exacerbador como tal, más bien un conjunto de circunstancias, tanto endógenas como exógenas, que favorecen la presentación de exacerbaciones.

## Bibliografía

1. Taskin DP, Celli B, Seen S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, et al. A 4 year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2008;359:1543–54.
2. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Tratamiento farmacológico de la EPOC estable. *Arch Bronconeumol*. 2012;48:247–57.
3. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Guía española de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (GesEPOC) 2017. Tratamiento farmacológico en fase estable. *Arch Bronconeumol*. 2017;53:324–35.
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;53:128–49.
5. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2010;363:1128–38.
6. Han MK, Quibrera PM, Carretta EE, Barr RG, Bleeker ER, Bowler RP, et al. Frequency of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: An analysis of the SPIROMICS cohort. *Lancet Respir Med*. 2017;5:619–26. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30207-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30207-2)
7. Müllerova H, Maselli DJ, Locantore N, Vestbo MD, Hurst JR, Wedzicha JA, et al. Hospitalized exacerbations of COPD. Risk factors and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Chest*. 2015;147:999–1007.
8. Thomsem M, Ingrebrigtsen TS, Marott JL, Dahl M, Lange P, Vestbo J, et al. Inflammatory biomarkers and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA*. 2013;309:2353–61.
9. Vedel-Krogh S, Nielsen SF, Lange P, Vestbo J, Noderstgaard BJ. Blood eosinophils and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. The Copenhagen General Population Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193:965–74.