

## Interrogantes y aspectos controversiales de GOLD

**Autores:** Joel Francesqui Candela<sup>1</sup>, Alejandra López-Giraldo<sup>1</sup>, Alvar Agustí<sup>1,2</sup>

### Correspondencia:

Alvar Agustí  
Institut del Tórax, Hospital Clínic  
Domicilio postal: Villarroel 170, Escala 3, Planta 5. 08036  
Barcelona, España  
Tel: +34 93 227 1701  
Fax: +34 93 227 9868  
E-mail: alvar.agusti@clinic.ub.es

<sup>1</sup>Institut del Tórax, Hospital Clínic, IDIBAPS, Universitat de Barcelona

<sup>2</sup>CIBER Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Madrid

Recibido: 10.09.2014

Aceptado: 15.09.2014

### Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es compleja y heterogénea. Compleja indica que la enfermedad tiene muy diversos componentes, pulmonares y extrapulmonares; heterogénea que no todos ellos están presentes en todos los pacientes en un momento dado<sup>1</sup>. A pesar de ello, tradicionalmente la EPOC había sido clasificada en base a la gravedad de la limitación al flujo aéreo medido por el volumen de aire espirado en el primer segundo ( $VEF_1$ ). Estudios recientes han demostrado que el  $VEF_1$  no es capaz de describir la complejidad y heterogeneidad de la EPOC, por lo que la última revisión de la estrategia GOLD (*Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD*) presentó un nuevo enfoque para la evaluación multidimensional de los pacientes con EPOC que, además de considerar el  $VEF_1$ , tiene en cuenta el nivel de síntomas del paciente y el riesgo de futuras exacerbaciones<sup>2</sup> (Figura 1). Esta propuesta ha generado interrogantes y aspectos controversiales, que se discuten de forma breve a continuación. Se asume que el lector ya está familiarizado con los detalles de esta nueva clasificación GOLD<sup>2</sup>.

### Análisis post-hoc de cohortes existentes

Diversos estudios han utilizando cohortes de pacientes ya existentes (COPDgene, Copenhagen, Cocomics y ECLIPSE<sup>3-6</sup>), por tanto reclutados con otros propósitos, para abordar estas cuestiones *post-hoc*.

### COPDgene

Han y col<sup>4</sup>, utilizaron información de 4484 pacientes con EPOC reclutados en el estudio COPDgene

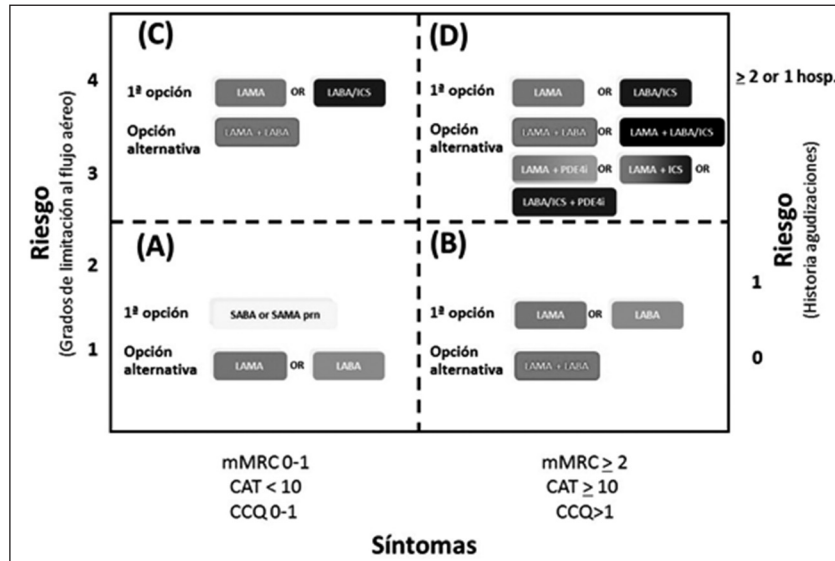
para evaluar: (1) la influencia en la clasificación de pacientes (A, B, C, D) cuando se utilizaba la escala mMRC o el cuestionario SGRQ; (2) la relación entre estos cuatro grupos con la frecuencia futura de exacerbaciones. Los autores concluyeron que: (1) el instrumento de medición de síntomas (mMRC/SGRQ) sí influencia la clasificación de los pacientes; y, (2) que la prevalencia del grupo C es baja, y que las tasas de exacerbación eran diferentes dependiendo del criterio utilizado para definir alto riesgo (función pulmonar, historia previa de exacerbaciones o ambas)<sup>4</sup>.

### Copenhagen

Lange y col, estudiaron 6628 pacientes con EPOC seguidos cuatro años y concluyeron que: (1) la nueva clasificación de GOLD identificaba adecuadamente a los pacientes en riesgo de exacerbaciones (el porcentaje de exacerbaciones durante el primer año fue de 2.2%, 5.8%, 25% y 28.6% para los grupos A,B,C,D respectivamente); y, (2) a pesar de ser teóricamente clasificados como bajo riesgo, los pacientes del grupo B, mostraban una mayor mortalidad que los del grupo C, probablemente en relación a comorbilidades cardiovasculares o neoplásicas<sup>3</sup>.

### Cocomics

En este estudio combinado de 11 cohortes de pacientes con EPOC reclutadas en 7 ciudades españolas diferentes, Soriano y col<sup>5</sup>, concluyeron que: (1) la capacidad de predecir mortalidad a 1, 3 o 10 años de la nueva clasificación GOLD no era mejor que la antigua, basada exclusivamente en  $VEF_1$ . Sin embargo, los autores remarcan que esta nueva propuesta GOLD no había sido diseñada como marcador pronóstico de mortalidad sino para la



**Figura 1.** Propuesto de GOLD para la valoración inicial de un paciente con EPOC y opciones terapéuticas propuestas. Para más explicaciones, ver texto. CAT: COPD Assessment Test; CCQ: Clinical COPD Questionnaire; ICS: inhaled corticosteroids (glucocorticoide inhalado); mMRC: Modified Medical Research Council; LABA: long-acting beta agonist (betaadrenérgico de acción larga); LAMA: long-acting muscarinic agonist (anticolinérgico de acción larga); PDE4i: phosphodiesterase-4 inhibitor (inhibidor de la fosfodiesterasa-4); SABA: short-acting beta agonist (betaadrenérgico de acción corta); SAMA: short-acting muscarinic agonist (anticolinérgico de acción corta). Reproducido con permiso de A. López-Giraldo et al. Med Clin (Barc). 2014; In press.

evaluación multi-dimensional (y tratamiento) de estos pacientes (Figura 1).

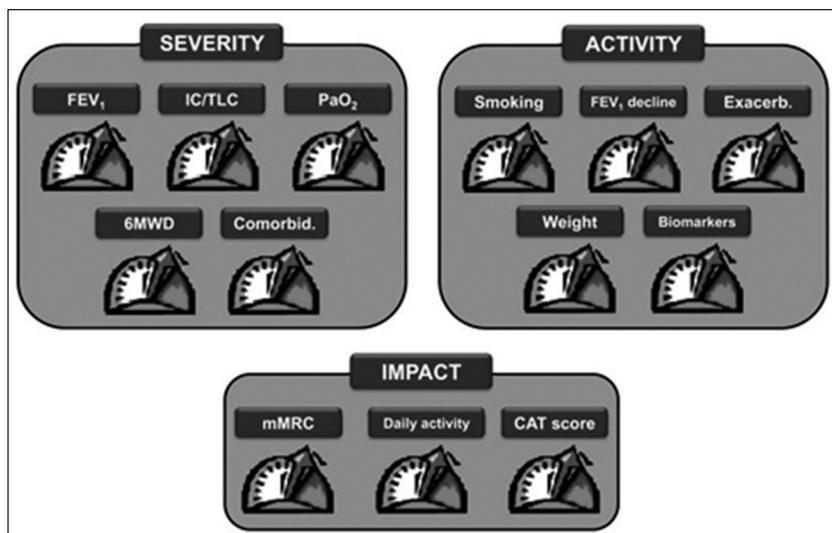
**ECLIPSE**

A partir del análisis de 2164 pacientes con EPOC incluidos en el estudio ECLIPSE<sup>6</sup>, Agusti y cols concluyeron que: (1) existen importantes diferencias entre los grupos, no sólo a nivel de VEF<sub>1</sub>, mMRC y exacerbaciones, sino también en cuanto a comorbilidades e inflamación sistémica que fueron particularmente superiores en los grupos B y D; (2) los grupos A y D son relativamente estables en el tiempo, mientras que los B y C muestran una importante variabilidad con mejorías y deterioro durante el seguimiento. 3) Finalmente la nueva propuesta de GOLD es factible y válida para la evaluación del riesgo futuro de exacerbaciones<sup>3</sup>.

**Análisis comparativo**

La comparación de estos análisis permite responder a algunos de los interrogantes generados: (1) En la población general el grupo de GOLD más prevalente es el A<sup>4-6</sup>, mientras que en pacientes reclutados en centros asistenciales el grupo más prevalente es el D, siendo el C el menos prevalente;

(2) Existen diferencias clínicas relevantes entre los grupos que van más allá de las usadas para la estadiificación (comorbilidades e inflamación sistémica más frecuente en grupos más sintomáticos (B y D), mientras que enfisema y baja saturación arterial de oxígeno más frecuente en los grupos de mayor riesgo (C y D)<sup>6</sup>; (3) la mayoría de los pacientes de los grupos A y D son relativamente estables a lo largo del tiempo (3 años de seguimiento) mientras que los de los grupos B y C mostraron una mayor variabilidad temporal para bien (¿efecto terapéutico?) o mal (¿progresión de la enfermedad?)<sup>2</sup>; (4) La propuesta de evaluación de GOLD no fue diseñada para predecir mortalidad, sin embargo las cuatro categorías de GOLD se relacionan con la mortalidad, menor en el grupo A y mayor en el D, aunque destaca que los grupos B y C tengan tasas de mortalidad semejante; (5) la mortalidad en los grupos B y D (más sintomáticos) es cinco a ocho veces mayor que la de los grupos A y C y se debe, básicamente, a enfermedad cardiovascular y cáncer de pulmón<sup>3</sup>; y, (6) La elevada prevalencia de síntomas en el grupo B estaría posiblemente originada en las frecuentes comorbilidades encontradas en este grupo y no en la severidad de la limitación al flujo aéreo<sup>3, 6</sup>.



**Figura 2.** Propuesta de panel de control de la EPOC para una medicina personalizada en la práctica clínica. Cada uno de los tres módulos (severidad, actividad biológica e impacto de la enfermedad), provee información al clínico sobre componentes *tratables* de la enfermedad. Reproducido con permiso de A. Agustí et al. Thorax. 2013<sup>13</sup>

## ¿Y ahora qué? Fenotipos y medicina personalizada

Los estudios mencionados no hacen sino demostrar la complejidad y heterogeneidad de la EPOC. Por ello, las futuras perspectivas de su abordaje se dirigen hacia una visión personalizada de la enfermedad<sup>7,8</sup>.

Para avanzar hacia esta medicina personalizada, se ha propuesto el uso de fenotipos clínicos de la enfermedad<sup>9-11</sup>, definidos como “una o varias características de la enfermedad que describen diferencias entre los pacientes con EPOC y que se relacionan con desenlaces (“outcomes”) clínicamente relevantes”<sup>12</sup>. Esta propuesta, seguramente necesaria en el momento actual, tiene sin embargo varias limitaciones importantes. En primer lugar, los fenotipos clínicos así definidos se refieren a “grupos” de pacientes con dichas características comunes. En este sentido, los fenotipos definen la denominada “medicina estratificada”, no “personalizada”, que tiene que ver con las necesidades de un *único* paciente o individuo<sup>7</sup>. En segundo lugar, en la vida real, los “fenotipos clínicos” no son mutuamente excluyentes y varios de ellos pueden co-ocurrir en el mismo paciente<sup>7</sup>. Por tanto el término “fenotipo clínico” resulta útil para la investigación pero su aplicabilidad clínica es posiblemente limitada<sup>7</sup>.

Para avanzar hacia una medicina personalizada o medicina 4P (personalizada, preventiva, predictiva y participativa) se deben tener en cuenta los siguientes factores: (1) existen muchos factores, todavía no incluidos en la propuesta de GOLD, que deberían ser considerados en el contexto de una personalización real del manejo de la EPOC, como la inflamación sistémica y pulmonar, el microbioma pulmonar, la actividad biológica de la enfermedad, entre otros<sup>13,18</sup>; y, (2) es necesario integrar una amplia variedad de datos genéticos, biológicos (biomarcadores), clínicos y ambientales usando la denominada “Medicina de Redes” (*Network Medicine*)<sup>7,8,16</sup>. Ello puede permitir en el futuro la identificación de marcadores genéticos que faciliten la evaluación del riesgo de eventos futuros (cáncer, enfermedad cardiovascular), la validación de biomarcadores para el diagnóstico y seguimiento clínico de estos pacientes y el desarrollo de sistemas informáticos “*user-friendly*” de apoyo a la decisión clínica (CDSS o “*clinical decision support systems*”) <sup>14-17</sup>. Uno de estos sistemas podría corresponder al denominado Panel de Control de la EPOC, presentado y discutido por primera vez en el mundo en el curso de la 38ª reunión anual de la Asociación Argentina de Medicina Respiratoria en Buenos Aires en Octubre de 2010 (la trilogía de Buenos Aires)<sup>13</sup>. Como muestra la Figura 2, este panel de control se organiza en tres

módulos (severidad, actividad biológica e impacto de la enfermedad), cada uno de los cuales incluye información sobre diversos componentes *tratables* de la enfermedad<sup>13</sup>.

## Conclusiones

La propuesta de valoración multidimensional de GOLD es un hito que marca una transformación de nuestro modo de entender la EPOC. Sin embargo, ha generado (y genera) muchos interrogantes. Esta *Perspectiva* resume y discute algunos de ellos, y propone un camino hacia la medicina personalizada en la EPOC<sup>1</sup>.

**Conflictos de interés:** El doctor A. Agustí es miembro del Comité Científico de GOLD. Ha recibido financiación de Almirall, BI, AZ, GSK, Chiesi, Takeda, Novartis, MSD para proyectos de investigación, participación en reuniones de asesoría y/o conferencias científicas. El resto de los autores declaran no tener conflictos de interés.

## Bibliografía

1. Agustí, A. 2014. The path to personalised medicine in COPD. *Thorax*. 69 (9): 857-864, 2014.
2. Vestbo, J., S. S. Hurd, A. G. Agustí, P. W. Jones, C. Vogelmeier, A. Anzueto, P. J. Barnes, L. M. Fabbri, F. J. Martinez, M. Nishimura, et al. 2013. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am. J. Respir. Crit Care Med*. 187: 347-365.
3. Lange, P., J. L. Marott, J. Vestbo, K. R. Olsen, T. S. Ingebrigtsen, M. Dahl, and B. G. Nordestgaard. 2012. Prediction of the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease, using the new GOLD classification: a study of the general population. *Am. J. Respir. Crit Care Med*. 186: 975-981.
4. Han, M. K., H. Muellerova, D. Curran-Everett, M. T. Dransfield, G. R. Washko, E. A. Regan, R. P. Bowler, T. H. Beaty, J. E. Hokanson, D. A. Lynch, et al. 2013. GOLD 2011 disease severity classification in COPDGene: a prospective cohort study. *Lancet Respir. Med*. 1: 43-50.
5. Soriano, J. B., I. Alfageme, P. Almagro, C. Casanova, C. Esteban, J. J. Soler-Cataluna, J. P. de Torres, P. Martinez-Cambor, M. Miravittles, B. R. Celli, et al. 2013. Distribution and prognostic validity of the new Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease grading classification. *Chest* 143: 694-702.
6. Agustí, A., L. D. Edwards, B. Celli, W. MacNee, P. M. Calverley, H. Mullerova, D. A. Lomas, E. Wouters, P. Bakke, S. Rennard, et al. 2013. Characteristics, stability and outcomes of the 2011 GOLD COPD groups in the ECLIPSE cohort. *Eur. Respir. J*. 42: 636-646.
7. Agustí, A. 2013. Phenotypes and disease characterization in chronic obstructive pulmonary disease. Toward the extinction of phenotypes? *Ann. Am. Thorac. Soc*. 10 Suppl: S125-S130.
8. Agustí, A., P. Sobradillo, and B. Celli. 2011. Addressing the complexity of chronic obstructive pulmonary disease: from phenotypes and biomarkers to scale-free networks, systems biology, and P4 medicine. *Am. J. Respir. Crit Care Med*. 183: 1129-1137.
9. Marsh, S. E., J. Travers, M. Weatherall, M. V. Williams, S. Aldington, P. M. Shirtcliffe, A. L. Hansell, M. R. Nowitz, A. A. McNaughton, J. B. Soriano, et al. 2008. Proportional classifications of COPD phenotypes. *Thorax* 63: 761-767.
10. Miravittles, M., J. J. Soler-Cataluna, M. Calle, and J. B. Soriano. 2013. Treatment of COPD by clinical phenotypes: putting old evidence into clinical practice. *Eur. Respir. J*. 41: 1252-1256.
11. Sevenoaks, M. J. and R. A. Stockley. 2006. Chronic Obstructive Pulmonary Disease, inflammation and co-morbidity--a common inflammatory phenotype? *Respir. Res*. 7: 70.
12. Han, M. K., A. Agustí, P. M. Calverley, B. R. Celli, G. Criner, J. L. Curtis, L. M. Fabbri, J. G. Goldin, P. W. Jones, W. MacNee, et al. 2010. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am. J. Respir. Crit Care Med*. 182: 598-604.
13. Agustí, A. and W. MacNee. 2013. The COPD control panel: towards personalised medicine in COPD. *Thorax* 68: 687-690.
14. Agustí, A. and J. Vestbo. 2011. Current controversies and future perspectives in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit Care Med*. 184: 507-513.
15. Barabasi, A. L. 2007. Network medicine--from obesity to the "diseasome". *N. Engl. J. Med*. 357: 404-407.
16. Barabasi, A. L., N. Gulbahce, and J. Loscalzo. 2011. Network medicine: a network-based approach to human disease. *Nat. Rev. Genet*. 12: 56-68.
17. Bousquet, J., J. M. Anto, P. J. Sterk, I. M. Adcock, K. F. Chung, J. Roca, A. Agustí, C. Brightling, A. Cambon-Thomsen, A. Cesario, et al. 2011. Systems medicine and integrated care to combat chronic noncommunicable diseases. *Genome Med*. 3: 43.