

Título: EVALUACIÓN DEL GRADO DE ACUERDO TRANSVERSAL Y EL PRONÓSTICO LONGITUDINAL DE LA NUEVA CLASIFICACIÓN GOLD 2017: UN ANÁLISIS DE LA COHORTE TRACE

Laura Carrasco Hernández (1), Michelle Espinoza (1), Carmen Calero Acuña (1,2), Eduardo Márquez Martín (1,2), María Abad Arranz (1,2), Francisco Ortega Ruiz (1,2), José Luis López-Campos (1,2)

Instituciones:

1. Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias. Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS). Hospital Universitario Virgen del Rocio/ Universidad de Sevilla, Spain
2. CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES). Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain.

Correspondencia: Laura Carrasco. Hospital Universitario Virgen del Rocio. Avda. Manuel Siurot s/n. 41013 Sevilla, Spain. Email: lauracarrascohdez@gmail.com

Financiación: Este trabajo se ha realizado a través de la concesión de una beca de investigación sin restricciones de Laboratorios Gebro.

Agradecemos a laboratorios Gebro por su colaboración en la financiación de este estudio.

Título abreviado: el presente estudio evalúa el grado de acuerdo y la capacidad pronóstica de los documentos GOLD 2016 y 2017 excluyendo la función pulmonar. Los resultados indican un comportamiento similar tanto en la valoración transversal como en la longitudinal a largo plazo.

Resumen:

Objetivo: evaluar la clasificación de los pacientes con EPOC según la versión 2016 y 2017 del documento GOLD, estudiar su grado de acuerdo y valorar el impacto pronóstico de su utilización.

Método: el estudio “Registro y análisis en el tiempo de resultados clínicos en EPOC” (Proyecto TRACE: *Time-based Register and Analysis of COPD Endpoints*) es una cohorte de pacientes prospectiva que tiene por objetivo la descripción de la evolución clínica de los pacientes con EPOC con las herramientas básicas del clínico, en la que se recoge sistemáticamente los síntomas, la función pulmonar y las agudizaciones. En la

visita basal se clasificaron a los pacientes según las versiones 2016 y 2017 de la GOLD y se estudió su grado de acuerdo mediante el coeficiente kappa. Durante 4 años de visita anuales, se siguieron a los pacientes y se estudió la capacidad pronóstica de cada clasificación mediante curvas de Kaplan-Meier.

Resultados: la cohorte inicial estaba compuesta por 391 pacientes en la visita basal de los que se seleccionaron 357 para el análisis. La distribución de los pacientes según los tipos GOLD de la versión 2016 y 2017 mostraba un coeficiente kappa de 0,665 ($p < 0,001$), sugiriendo un grado de acuerdo bueno. El análisis de la supervivencia aportó curvas similares entre las dos clasificaciones con diferencias significativas del nuevo grupo D frente al A y B, pero sin diferencias entre los grupos más leves.

Conclusiones: el presente estudio evalúa el grado de acuerdo y la capacidad pronóstica de los dos documentos GOLD más recientes. Los resultados indican un comportamiento similar tanto en la valoración transversal como en la longitudinal a largo plazo.

Palabra clave: EPOC, cohorte, comorbilidades, pronóstico.

INTRODUCCIÓN

El documento de consenso de la *Global Initiative for Obstructive Lung Disease* (GOLD) ha supuesto un avance para consensuar las principales medidas diagnósticas y terapéuticas en el manejo de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Desde la publicación de la primera versión del documento en 2001 hasta la última de 2017 el documento ha recogido numerosos cambios importantes.

Probablemente, uno de los cambios más importantes fue la versión del 2011 en la que se pasó de clasificar la enfermedad exclusivamente por la función pulmonar a hacerlo mediante una valoración multidimensional basada en tres ejes: los síntomas como marcador del impacto de la enfermedad y la función pulmonar y las agudizaciones como marcador de riesgo futuro, como ya se había propuesto previamente¹. Esta versión de 2011 fue ligeramente modificada en 2015 para incluir las hospitalizaciones dentro del esquema de clasificación de los pacientes. Según este esquema, los pacientes son clasificados en 4 tipos denominados como tipo A (pocos síntomas y poco riesgo futuro), tipo B (muchos síntomas y poco riesgo), tipo C (pocos síntomas y mucho riesgo) y tipo D (muchos síntomas y mucho riesgo).

La nueva versión del documento de 2017² ha realizado un cambio significativo en esta clasificación al sacar del esquema la función pulmonar. De esta manera los pacientes A – D se categorizan según síntomas y agudizaciones para decidir la estrategia de tratamiento. Este cambio ha supuesto dejar en un papel secundario a la espirometría. Sin embargo, hasta el momento no disponemos de estudios del impacto de esta nueva clasificación en la categorización de los pacientes.

El estudio “Registro y análisis en el tiempo de resultados clínicos en EPOC” (Proyecto TRACE: *Time-based Register and Analysis of COPD Endpoints*) es una cohorte de pacientes prospectiva que tiene por objetivo la descripción de la evolución clínica de los pacientes con EPOC con las herramientas básicas del clínico, en la que se recoge sistemáticamente los síntomas, la función pulmonar y las agudizaciones.

El presente estudio es un análisis de la cohorte TRACE para evaluar la clasificación de los pacientes según ambas clasificaciones GOLD, estudiar su grado de acuerdo y valorar el impacto pronóstico de su utilización.

MÉTODO

TRACE es un estudio observacional de cohortes prospectivas de pacientes diagnosticados de EPOC iniciado el 1 de enero de 2012. La cohorte inicial incluye a los pacientes con diagnóstico de EPOC en 2012 según las recomendaciones GOLD³ y GesEPOC⁴, exigiéndose una exposición a tabaco previa >10 paquetes-año, síntomas respiratorios crónicos y una obstrucción bronquial no completamente reversible

identificada por una espirometría post-broncodilatación en situación clínica estable con un cociente entre el volumen espirado forzado en el primer segundo (FEV_1) y la capacidad vital forzada (FVC) $<0,7$. Al ser una cohorte de vida real, el estudio no contempla criterios de exclusión salvo la presencia de alguna comorbilidad relevante que, a juicio del investigador, condicionara notablemente los cuidados.

Tras su inclusión, los pacientes eran seguidos anualmente sine die hasta bien su fallecimiento o bien la pérdida del seguimiento. Se consideró pérdida de seguimiento a aquellos pacientes que no acudieron a las sucesivas revisiones. El objetivo de TRACE es recoger práctica clínica habitual, por tanto, en cada visita se recogieron datos de ésta sin añadir pruebas diagnósticas con fin de investigación. En cada visita anual se recogían: datos sociodemográficos (edad, sexo), antecedentes de tabaquismo (fumador actual y consumo acumulado), comorbilidades presentes, síntomas respiratorios actuales (disnea medida por la escala mMRC, tos y expectoración crónica, coloración del esputo, presencia de sibilantes autoreferidos, agudizaciones y hospitalizaciones en el año previo y tratamiento farmacológico y no farmacológico) y resultado de las pruebas diagnósticas realizadas (principalmente radiología torácica, espirometría y analítica).

Ética: el presente protocolo ha sido aprobado por el Comité de Ética e Investigación de los hospitales universitarios Virgen Macarena-Virgen del Rocío, recogida en acta 08/2015 y en él se observan los principios de la Declaración de Helsinki para proyectos de investigación con seres humanos. No se solicitó consentimientos informados debido a que el comité ético lo eximió. Durante el estudio no se recogen datos personales de los pacientes como participante del estudio que permitan identificarlos. Los datos obtenidos se mantienen bajo estricta confidencialidad (Ley Orgánica 15/1999, de protección de datos de carácter personal) y sólo el investigador principal del proyecto tiene acceso a ellos. Cada caso será anonimizado en la base de datos y están numerados con un código para garantizar la confidencialidad de los datos.

Análisis estadístico: el análisis estadístico se ha llevado a cabo con el paquete estadístico IBM SPSS Statistics (IBM corporation, Armonk, Nueva York), versión 24.0. El estudio descriptivo de las variables se realizó mediante la media y la desviación estándar entre paréntesis para las variables cuantitativas. Las variables categóricas se expresaron con las frecuencias absolutas y relativas de cada categoría. El grado de acuerdo se evaluó mediante el coeficiente Kappa de Cohen⁴ categorizando el acuerdo en acuerdo muy bueno (kappa 0,8 – 1), bueno (kappa 0,6 – 0,8), moderado (kappa 0,4 – 0,6), bajo (kappa 0,2 – 0,4), insignificante (0 – 0,2) e inexistente (kappa 0). Para el análisis longitudinal se construyeron curvas de Kaplan-Meier con la mortalidad como variable dependiente. Las diferencias entre grupos GOLD se estudiaron mediante la prueba log-rank. El error alfa se fijó en 5%.

RESULTADOS

La cohorte inicial estaba compuesta por 391 pacientes en la visita basal. De ellos, se excluyeron 34 por no poder hacer una valoración completa de su grupo GOLD con los datos disponibles. Por tanto, el grupo de estudio se compuso de 357 casos. Las características de los pacientes incluidos están resumidas en la tabla 1. En general eran mayoritariamente varones, en la séptima década de la vida, cerca de un tercio fumadores activos, con un elevado porcentaje de comorbilidades, sin sobrepeso y una función pulmonar moderada de promedio. El grado de disnea más frecuente fue el grado 1 que referían 190 (53,2) pacientes. Los tipos de pacientes GOLD 2017 más frecuentes fueron el tipo 2A con 122 (34,2) casos, seguidos del 3A con 47 (13,2) casos. Durante el seguimiento, la cohorte se componía de 295 pacientes en la visita 1, 261 pacientes en la visita 2 y 233 casos en la visita 3 y 161 pacientes en la visita 4.

La distribución de los pacientes según los tipos GOLD de la versión 2016 y 2017 está representada en la figura 1. El análisis del estudio de la concordancia se muestra en la tabla 2. El coeficiente kappa fue de 0,670 ($p < 0,001$), mostrando un grado de acuerdo bueno.

La relación de los grupos GOLD con la supervivencia se muestra en la figura 2 para la GOLD 2016 y la figura 3 para GOLD 2017. Ambas clasificaciones se comportan con una capacidad de predicción similar.

DISCUSIÓN

El presente estudio realiza por primera vez una comparación de ambas guías y evalúa el impacto de retirar la función pulmonar dentro de la categorización de los pacientes con EPOC. Sus resultados principales señalan que ambas clasificaciones GOLD tienen un grado de acuerdo bueno, principalmente debido a los tipos A y B y que su capacidad pronóstica es bastante similar.

El documento GOLD 2011 supuso un cambio de paradigma en cuanto a la categorización de los pacientes con EPOC. Tras su aparición se han publicado numerosos trabajos que tenían por objeto evaluar distintos aspectos de esta nueva propuesta de los que salieron numerosos puntos de controversia. Estos puntos de controversia se pueden resumir en tres. Primero, el eje vertical tenía más de una variable y podían clasificarse los pacientes igualmente por función pulmonar, por agudizaciones o por ingresos. Sin embargo, parece obvio pensar que un paciente cuyo problema es la función pulmonar es distinto que un paciente cuyo problema son las agudizaciones y a todos ellos se les recomendaba el mismo tratamiento. Una de las incitativas sugeridas fue dividir los pacientes C y D en tres subgrupos 1, 2 y 3 dependiendo de si su problema, era función pulmonar o agudizaciones^{6,7}.

Segundo, en el eje de síntomas se ponían a disposición diversas escalas para clasificar a los pacientes. Igualmente, la concordancia entre estas escalas no era adecuada y dependiendo de la que se usara con su punto de corte correspondiente, un mismo paciente podía ser clasificado como sintomático o no sintomático^{8, 9}. Algunos autores propusieron un cambio de punto de corte para igualar la categorización en una cohorte con buen resultado¹⁰, pero esta mejor concordancia no era aplicable al paciente concreto. Esta discrepancia no sólo era importante en la categorización de los pacientes sino que tenía implicaciones pronósticas¹¹.

En tercer lugar, su capacidad pronóstica también ha sido cuestión de debate. A pesar de que los tipos de pacientes GOLD no se crearon con intención pronóstica, era de esperar que, a mayor complejidad o gravedad, mayor impacto en el pronóstico. Esto era así en los tipos A y D, pero no en los B y C cuya curva de supervivencia era inversa a la esperada en algunas cohortes, mientras que esto no ocurría en otras¹².

En consecuencia, la nueva GOLD 2017 se ha modificado para superar en parte algunas de estas limitaciones. La solución que han propuesto es separar la valoración funcional de las otras variables. Nuestro trabajo ha evaluado el grado de acuerdo observando que no es tan diferente y que afecta principalmente a los pacientes C y B pasándolos a la parte inferior de la tabla si dependían del FEV₁.

Respecto a su capacidad pronóstica, hemos observado en nuestra cohorte una diferencia del nuevo grupo D frente al A y B, pero sin diferencias entre los grupos más leves. Esto hace suponer que, de contrastar estos datos en una cohorte mayor, los resultados serían muy similares a la antigua clasificación de 2016¹³.

Ante estos resultados, si la capacidad pronóstica de ambas clasificaciones y su grado de acuerdo es aceptable, cabe preguntarse cuál es el papel de la espirometría en el seguimiento de los pacientes con EPOC¹⁴. En este mismo sentido, comienzan a haber autores que sugieren que debería incluso diagnosticarse con otra prueba que recogiera de manera más fiable la complejidad de la enfermedad desde estadios iniciales¹⁵. En el futuro deberemos avanzar en este sentido para definir bien al paciente que se beneficiaría de un tratamiento precoz y una valoración funcional a largo plazo.

La principal salvedad del presente estudio es el limitado número de variables explicativa que cuenta la cohorte TRACE. TRACE es una cohorte prospectiva que tiene como objetivo evaluar la progresión de la EPOC con las herramientas que usa el clínico en su práctica diaria. Debido a este objetivo, no se realizan pruebas en el ámbito de la investigación no indicadas para la asistencia de los pacientes. Esto implica que algunas variables como la presencia de bronquiectasias en la tomografía de alta resolución o la determinación de volúmenes pulmonares estáticos y la capacidad de difusión no se han realizado. Sería por tanto necesario, replicar nuestros resultados en otras cohortes de pacientes de mayor tamaño y con un mayor número de variables registradas. Otra limitación de TRACE es que no cuenta con sujetos control, bien fumadores sin la

enfermedad o bien no fumadores. Por este motivo, los hallazgos no se pueden comparar con población sana o sin la enfermedad.

En resumen, el presente estudio evalúa el grado de acuerdo y la capacidad pronóstica de los dos documentos GOLD más recientes. Los resultados indican un comportamiento similar tanto en la valoración transversal como en la longitudinal a largo plazo. Con estos datos, lo que sí parece importante es que no se olvide la naturaleza compleja y multidimensional de la enfermedad que nos permita hacer una valoración lo más completa posible para poder ofrecer el mejor tratamiento a cada caso de manera personalizada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lopez-Campos JL. Treatment strategies in chronic obstructive pulmonary disease: a proposal for standardization. *Arch Bronconeumol* 2010; 46: 617-620.
2. Vogelmer 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: 128-149.
3. Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 347-365.
4. Miravittles M, Soler-Cataluña J, Calle M et al. Guía española de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (GesEPOC) 2017. Tratamiento farmacológico en fase estable. *Arch Bronconeumol* 2017 vol: 53 (6) pp: 324-335.
5. Tang W, Hu J, Zhang H et al. Kappa coefficient: a popular measure of rater agreement. *Shanghai Arch Psychiatry* 2015; 27: 62-67.
6. Han MK, Muellerova H, Curran-Everett D et al. GOLD 2011 disease severity classification in COPD Gene: a prospective cohort study. *The Lancet* 2013; 1: 43-50.
7. Agusti A, Rennard S, Edwards LD et al. Clinical and prognostic heterogeneity of C and D GOLD groups. *Eur Respir J* 2015; 46: 250-254.
8. Kim S, Oh J, Kim YI et al. Differences in classification of COPD group using COPD assessment test (CAT) or modified Medical Research Council (mMRC) dyspnea scores: a cross-sectional analyses. *BMC Pulm Med* 2013; 13: 35.
9. Huang WC, Wu MF, Chen HC et al. Features of COPD patients by comparing CAT with mMRC: a retrospective, cross-sectional study. *NPJ Prim Care Respir Med* 2015; 25: 15063.
10. Jones PW, Adamek L, Nadeau G et al. Comparisons of health status scores with MRC grades in COPD: implications for the GOLD 2011 classification. *Eur Respir J* 2013; 42: 647-654.
11. Brusse-Keizer M, Klatte M, Zuur-Telgen M et al. Comparing the 2007 and 2011 GOLD Classifications as Predictors of all-Cause Mortality and Morbidity in COPD. *COPD* 2016: 1-8.
12. Leivseth L, Brumpton BM, Nilsen TI et al. GOLD classifications and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: the HUNT Study, Norway. *Thorax* 2013; 68: 914-921.
13. Chan HP, Mukhopadhyay A, Chong PL et al. Prognostic utility of the 2011 GOLD classification and other multidimensional tools in Asian COPD patients: a prospective cohort study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; 11: 823-829.
14. Lange P, Halpin DM, O'Donnell DE et al. Diagnosis, assessment, and phenotyping of COPD: beyond FEV(1). *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; 11 Spec Iss: 3-12.

15. Woodruff PG, Barr RG, Bleecker E et al. Clinical Significance of Symptoms in Smokers with Preserved Pulmonary Function. *N Engl J Med* 2016; 374: 1811-1821.

Tabla 1. Características basales de los pacientes incluidos en la cohorte TRACE.

Variable	Valor (n = 357)
Edad (años)	68,8 (9,8)
Hombres (n)	313 (87,7)
Fumador actual (n)	99 (27,7)
Consumo acumulado (paquetes-año)	60,5 (28,7)
Índice de masa corporal (kg/m ²)	28,0 (5,2)
Comorbilidades (Charlson)	2,1 (1,4)
Comorbilidades (COTE)	1,4 (2,0)
Disnea (mMRC)	1,2 (0,9)
Tos y expectoración	192 (53,8)
Agudizaciones en el año previo (n)	3,4 (15,4)
Capacidad vital forzada (%)	87,1 (20,2)
Volumen espirado primer segundo (%)	53,7 (17,3)

Valores expresados en media (desviación estándar) o en frecuencias absolutas (relativas) según la naturaleza de la variable.

Tabla 2. Grado de concordancia entre las versiones GOLD 2016 y 2017 en la cohorte.

		2016				
		GOLD A	GOLD B	GOLD C	GOLD D	Total
2017	GOLD A	132 (37,0)	0 (0)	51 (14,3)	0 (0)	183 (51,3)
	GOLD B	0 (0)	24 (6,7)	0 (0)	32 (9,0)	56 (15,7)
	GOLD C	0 (0)	0 (0)	69 (19,3)	0 (0)	69 (19,3)
	GOLD D	0 (0)	0 (0)	0 (0)	49 (13,7)	49 (13,7)
	Total	132 (37,0)	24 (6,7)	120 (33,6)	81 (22,7)	357 (100)

Valores expresados en frecuencias absolutas (relativas). Porcentajes referidos al total de pacientes en la cohorte.

Figura 1. Distribución de los tipos de pacientes según las dos versiones GOLD en la cohorte.

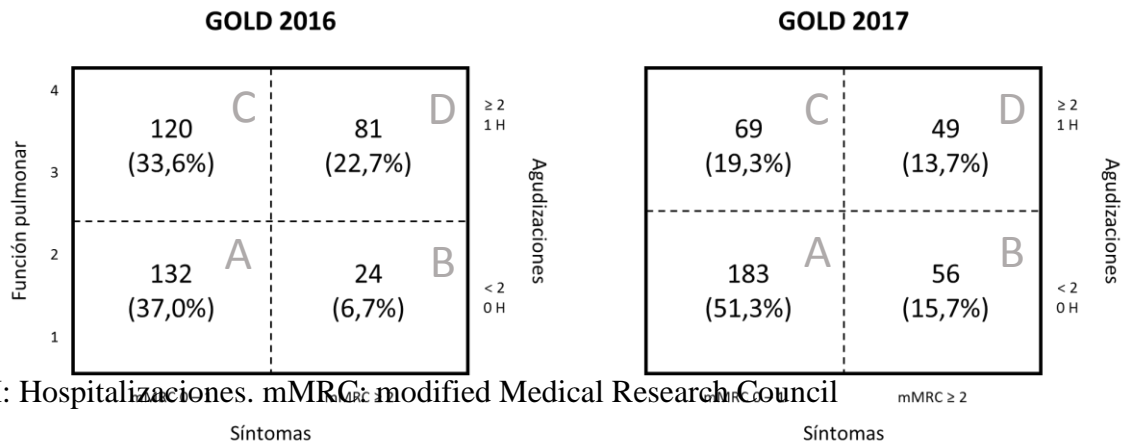
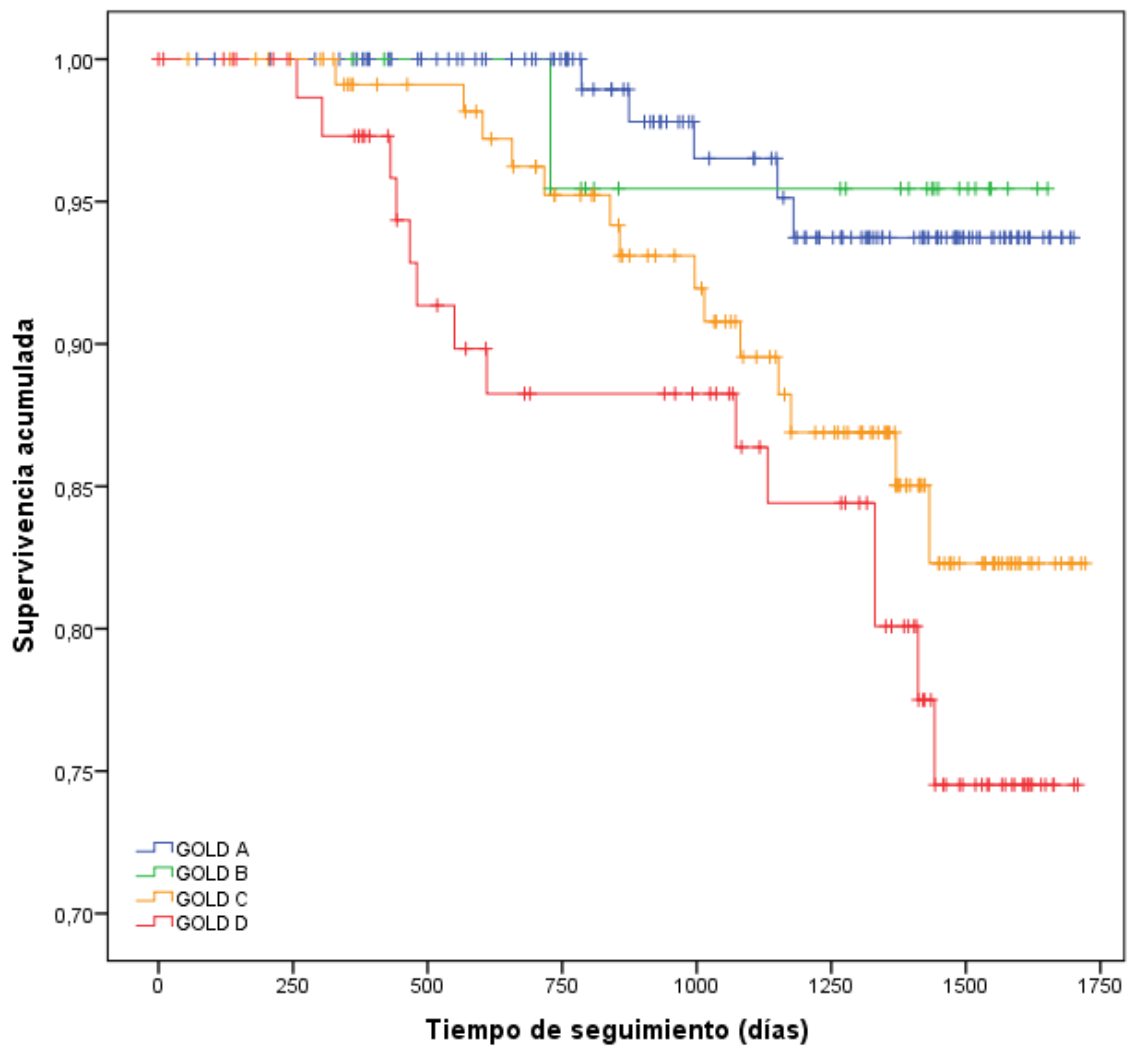


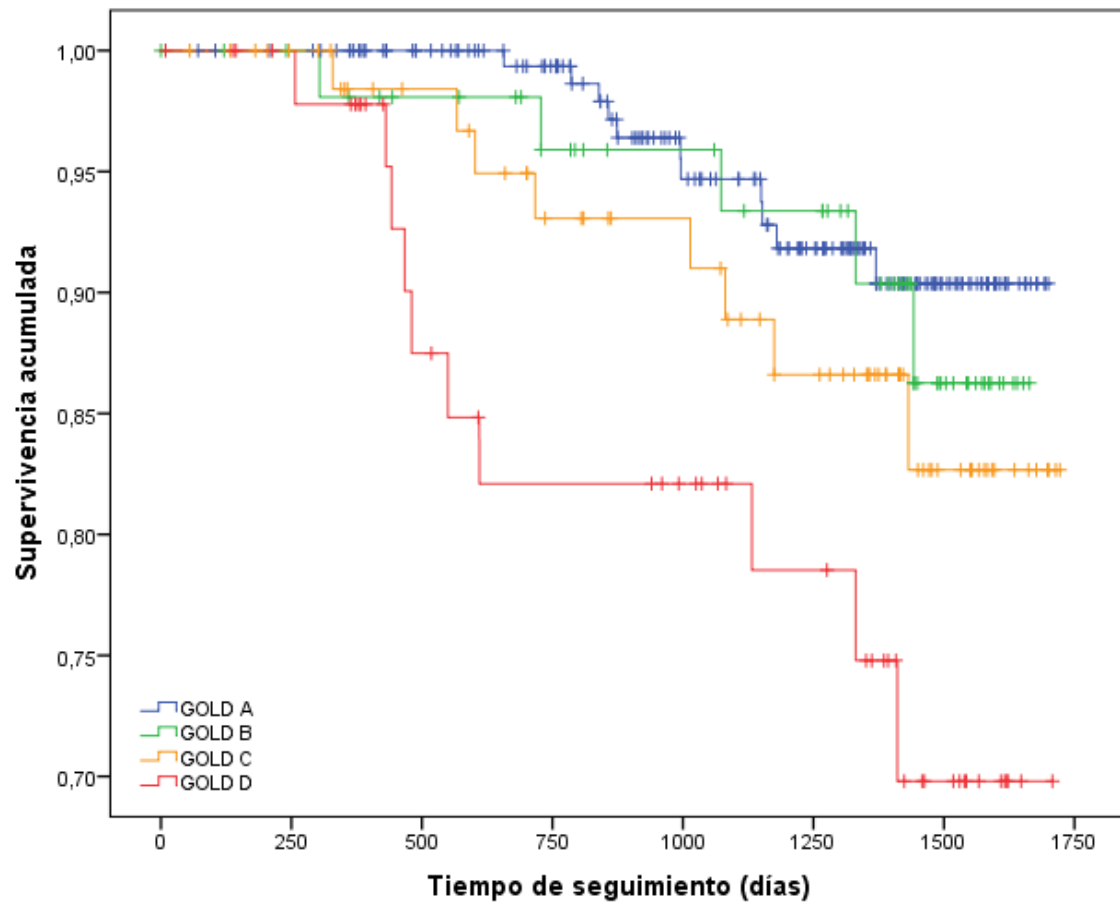
Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier para la GOLD 2016.



GOLD A vs GOLD C $p = 0,033$

GOLD A vs GOLD D $p = 0,001$

Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier para la GOLD 2017.



GOLD A vs GOLD D $p = 0,001$

GOLD B vs GOLD D $p = 0,038$