

Editorial

Asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y otros combinados



Asthma, Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Other Combinations

Luis Alejandro Pérez de Llano ^{a,*} y Borja G. Cosío ^{b,c}

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

^b Department of Respiratory Medicine, Hospital Son Espases-Instituto de Investigación Sanitaria de Palma (IdISPa), Palma de Mallorca, España

^c Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Palma de Mallorca, España

La combinación de ginebra y tónica (agua carbonatada con quinina) permitió combatir el paludismo con una bebida de agradable sabor y, de paso, la consolidación del imperio británico. Además, y de forma insospechada, terminó por estimular la reflexión científica en los autores de este editorial, instaurando una modalidad de investigación traslacional que podría considerarse precursora del «from bar to bedside», ya que permite extraer analogías de la vida real que pueden ser llevadas más tarde a la práctica clínica. Con un poco de imaginación podríamos considerar que la ginebra es un fenotipo del endotipo de las bebidas alcohólicas y que la tónica es un fenotipo del endotipo de las bebidas refrescantes gaseadas. Sería absurdo catalogar al gin-tonic como un fenotipo de la tónica o de la ginebra, al igual que suponer que el síndrome de coexistencia de EPOC y asma (ACOS) pueda ser un fenotipo de cualquiera de las 2 enfermedades. La coincidencia de ambas en la vía aérea debería resultar en un proceso que agrupase las características inflamatorias propias de cada una de ellas, de igual forma que la coincidencia de la ginebra y de la tónica en un mismo vaso conserva propiedades de las 2 bebidas pero resulta en otra completamente diferente. Lo habitual es que la ginebra se eche antes que la tónica y que el asma anteceda la aparición de la EPOC, pero si se vertiese antes el refresco que la bebida alcohólica (es más infrecuente que la EPOC aparezca antes), el resultado final sería parecido.

Si esta hipótesis es verdadera, se deberían cumplir ciertas premisas:

1. Los pacientes con ACOS muestran un patrón inflamatorio mixto, con elementos procedentes de la EPOC (Th1) y del asma (Th2).
2. Este patrón inflamatorio mixto comporta características clínicas y pronósticas que difieren de las que se pueden encontrar en asma y en EPOC por separado.
3. Las primeras 2 premisas resultan en un planteamiento terapéutico diferente al de la EPOC y al del asma.

El cumplimiento de estas premisas permitiría clasificar el ACOS como un síndrome, pero hasta que ello se demuestre, algunos

autores recomiendan amputar la S del acrónimo y asumir que el ACO sería la mera coincidencia de 2 enfermedades en un mismo individuo¹. Lo que sí parece claro es que la gran mayoría de los especialistas (84% en España) reconoce, al menos, que se trata de una realidad clínica².

¿Qué pruebas hay de todo ello?

Kitaguchi et al., en un estudio retrospectivo con una pequeña muestra, observaron que los pacientes con EPOC y síntomas de asma tenían un mayor número de eosinófilos en sangre y esputo³, pero es necesario ampliar esta investigación a una población más amplia –con enfermedad obstructiva crónica de la vía aérea (OCFA)– que incluya pacientes con ACOS, EPOC y asma para establecer patrones inflamatorios característicos (si es que los hay) y comprobar su estabilidad a lo largo del tiempo.

Hay cierta controversia en cuanto a la repercusión clínica y pronóstica del ACOS. Algún estudio⁴ concluye que conlleva exacerbaciones más frecuentes y graves además de una peor calidad de vida, mientras que otros⁵ indican lo contrario. Estas diferencias se podrían explicar por cómo se define el síndrome en cada publicación o por la diferente gravedad de las poblaciones incluidas. Se podría conjeturar que, en pacientes con ACOS y obstrucción leve, el peso del asma podría ser mayor que el de la EPOC, lo que redundaría en una mejor respuesta terapéutica y un pronóstico más favorable, mientras que en casos con obstrucción grave predominaría la EPOC, el margen de mejoría con el tratamiento sería menor, y el asma coexistente empeoraría aún más los síntomas y las exacerbaciones.

Es evidente que si no conocemos con precisión la fisiopatología de ACOS y no están bien establecidos su pronóstico y características clínicas distintivas, es imposible establecer pautas terapéuticas basadas en evidencia científica, aunque cabe asumir que tratamientos eficaces para la EPOC y el asma deberían serlo también para el ACOS.

¿Qué problemas comporta la investigación clínica sobre el síndrome de solapamiento asma-EPOC?

La mayoría de los estudios realizados hasta la fecha para conocer la prevalencia y las características del ACOS han sido mal enfocados,

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: eremos26@hotmail.com (L.A. Pérez de Llano).

ya que eligen muestras de EPOC exclusivamente^{4,5}. Se debería partir de una población con OCFA y buscar las características clínicas y patogénicas que identifican a los pacientes con cada una de sus variantes: asma, EPOC y ACOS. Esto han hecho parcialmente Van Boven et al.⁶ en una cohorte retrospectiva de pacientes con asma y EPOC. Encontraron que los pacientes con ambos diagnósticos eran más frecuentemente mujeres, de menor edad y con una mayor prevalencia de rinitis, ansiedad, reflujo gastroesofágico y osteoporosis que aquellos que estaban clasificados únicamente como EPOC. Por el contrario, estos mostraron una mayor frecuencia de cardiopatía isquémica y disfunción renal que pacientes con asma y EPOC.

Se debe señalar que en este tipo de estudios nos toparemos con la carencia de una clara definición del ACOS. Si nos centramos en los síntomas o la función pulmonar (poco específicos) será difícil diferenciarlo de asma y EPOC. Si nos decantamos por biomarcadores que reflejen mejor o peor la inflamación subyacente (eosinofilia en esputo o sangre, periostina, FENO, etc.) agruparemos a los pacientes de acuerdo con los valores de estos y en cada conjunto resultante entrarán sujetos con EPOC, con asma o con ambos. Aceptando esta estrategia deberemos asumir la falta de validación de los biomarcadores, su inexactitud a la hora de identificar un fenotipo clínico (por ejemplo, no todas las asma alérgicas de inicio temprano muestran eosinofilia) y su variabilidad intraindividual a lo largo del tiempo, bien espontánea o por consecuencia del tratamiento.

Cualquiera que sea el método para agrupar pacientes con OCFA (síntomas y función o biomarcadores) encontraremos que las diferencias clínicas y pronósticas entre los diferentes grupos podrían ser debidas tanto a la fisiopatología subyacente como a la gradación de gravedad consecuencia del nivel de obstrucción bronquial, lo que complicará la obtención de conclusiones.

¿Cómo deshacer el entuerto y celebrarlo con un gin-tonic?

Conceptualmente, desde los tiempos del simposio de Ciba en el año 1959 se ha considerado la EPOC como un overlap entre bronquitis crónica, enfisema y subtipos del asma asociados con obstrucción bronquial⁷, algo que fue por primera vez representado mediante un diagrama de Venn no proporcional por Snider⁸. De acuerdo con la llamada hipótesis holandesa⁹, asma, bronquitis crónica y

enfisema deberían ser consideradas diferentes expresiones de la OCFA. Existiría una predisposición genética para presentar OCFA y la exposición a factores ambientales (alérgenos, tabaco, infecciones, irritantes, etc.) decantaría la expresión clínica hacia uno u otro proceso. Sin embargo, los estudios realizados para encontrar un tronco genético común han resultado negativos¹⁰.

En definitiva, parece más razonable estudiar la asociación de marcadores de inflamación con características clínicas y pronósticas diferenciales y contemplar toda la población de pacientes con OCFA, en conjunto, y con un amplio espectro de gravedad. Idealmente, los estudios deberían ser longitudinales para comprobar la estabilidad de la clasificación a lo largo del tiempo. Solo así podremos saber si el ACOS es una entidad clínica diferenciada de las 2 que la componen. Es de esperar que la iniciativa de la SEPAR, el estudio CHACOS, resuelva alguna de estas dudas.

Bibliografía

1. Barnes PJ. Asthma-COPD overlap. *Chest*. 2016;149:7–8.
2. Miravittles M, Alcázar B, Alvarez FJ, Bazús T, Calle M, Casanova C, et al. What pulmonologists think about the asthma-COPD overlap syndrome. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:1321–30.
3. Kitaguchi Y, Konatsu Y, Fujimoto K, Hanaoka M, Kubo K. Sputum eosinophilia can predict responsiveness to inhaled corticosteroid treatment in patients with overlap syndrome of COPD and asthma. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012;7:283–9.
4. Hardin M, Silverman EK, Barr RG, Hansel NN, Schroeder JD, Make BJ, et al. The clinical features of the overlap between COPD and asthma. *Respir Res*. 2011;12:127.
5. Cosío BG, Soriano JB, López-Campos JL, Calle-Rubio M, Soler-Cataluna JJ, de-Torres JP, et al. Defining the asthma-COPD overlap syndrome in a COPD cohort. *Chest*. 2016;149:45–52.
6. Van Boven JF, Román-Rodríguez M, Palmer JF, Toledo-Pons N, Cosío BG, Soriano JB. Comorbidity, pattern and impact of asthma-COPD overlap syndrome (ACOS) in real-life. *Chest*. 2016;149:1011–20.
7. Terminology, definitions, and classification of chronic pulmonary emphysema and related conditions. A report of the conclusions of a Ciba guest symposium. *Thorax*. 1959;14:286–99.
8. Snider GL. Chronic obstructive pulmonary disease: A definition and implications of structural determinants of airflow obstruction for epidemiology. *Am Rev Respir Dis*. 1989;140 3 Pt 2:S3–8.
9. The host factor in bronchitis. En: Orie NGM, Smiter HJ, editors. *Bronchitis: An international symposium*. Assen, Holanda: Royal van Gorcum; 1961.
10. Smolonska J, Koppelman GH, Wijmenga C, Vonk JM, Zanen P, Bruinenberg M, et al. Common genes underlying asthma and COPD? Genome-wide analysis on the Dutch hypothesis. *Eur Respir J*. 2014;44:860–72.