

Editorial

El fenotipo no exacerbador en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica: ¿es necesario ir un poco más allá?



Non-exacerbator phenotype in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Should we go a little further?

Adolfo Balóira* y Nagore Blanco

Servicio de Neumología, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Pontevedra, España

Que las exacerbaciones son un aspecto fundamental de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), está fuera de toda duda, y como tal aparece recogido en las diferentes guías y documentos relacionados con el manejo de esta enfermedad. Pero a partir de ahí, todo se complica. Empezando por la imprecisa definición de exacerbación y siguiendo por la subjetividad implícita en la clasificación de la gravedad (dar o no tratamiento con antibióticos o esteroides sistémicos, ingresar o no en un hospital) buena parte de las variables asociadas a las exacerbaciones se mueven entre límites muy poco precisos. Es probable que sea difícil precisar mucho más en un evento que, en bastantes casos, supone un *continuum* sobre los síntomas que basalmente presenta el paciente, síntomas también sujetos a variaciones relacionadas con las múltiples variables a las que cualquier individuo se expone diariamente. La guía GesEPOC nació con el objetivo de racionalizar los diferentes aspectos que incluye el manejo de un paciente con esta enfermedad y, por ello, puso especial énfasis en hacer una clasificación de los pacientes en fenotipos clínicos adaptando el tratamiento a cada uno de ellos¹. Un fenotipo es el resultado de la interacción entre la carga genética y el ambiente, en el caso de la EPOC fundamentalmente la exposición al humo de cigarrillos, sin olvidar aspectos tan importantes como la nutrición, el medio socio-cultural o la presencia de otros irritantes o alérgenos. La deficiencia hereditaria de alfa 1-antitripsina está claramente documentada como alteración genética que favorece una forma particular de EPOC, pero no justifica más allá del 1% de todos los casos. En los últimos años se están realizando numerosos estudios con técnicas de asociación de amplias zonas del genoma que poco a poco van identificando vías celulares cuya expresión genética posiblemente tenga gran importancia en el fenotipo clínico de la enfermedad².

La clasificación en fenotipos propuesta inicialmente por GesEPOC diferencia claramente 2 grupos, uno con tendencia a tener exacerbaciones y otro que no las tiene al menos por encima de un determinado número. En el grupo exacerbador se profundiza más en la clasificación, con 2 fenotipos diferentes, además del

controvertido fenotipo mixto. Sin embargo, al conjunto de pacientes no exacerbadores no se les considera susceptibles de poseer características diferentes que pudieran conformar fenotipos clínicos separados. *A priori*, definir un fenotipo exclusivamente por no tener algo podría considerarse demasiado simplista, aunque pudiera aceptarse si ese algo que no tienen fuera una rareza, es decir, la mayor parte de los pacientes con la enfermedad lo poseen, o más bien lo sufren en el caso de las exacerbaciones. Pero en realidad sucede exactamente lo contrario, pues es bastante más probable que un paciente con EPOC no sea exacerbador. En la cohorte CHAIN, por ejemplo, el porcentaje de pacientes no exacerbadores fue del 66,2%, es decir, 2 tercios de los pacientes fueron clasificados únicamente en función de esta característica³. Resulta difícil aceptar que si existen exacerbaciones pueden recaer sobre un fenotipo enfisematoso o bronquítico crónico y si no existen, esta distinción es irrelevante. Diversos estudios han mostrado que, ya desde estadios precoces, la progresión del enfisema y de la pérdida de función pulmonar es diferente si este es predominante en los lóbulos superiores o en los inferiores⁴, independientemente de la presencia de exacerbaciones. Además, si existe obstrucción al flujo aéreo, la presencia de enfisema puede incrementar el riesgo de cáncer de pulmón⁵. Todo esto parecería dar una entidad propia (un fenotipo) al paciente con EPOC y la presencia de enfisema, aunque no sea exacerbador.

Otra cuestión importante sería la posibilidad de cambiar de fenotipo clínico durante periodos de tiempo determinados. En general, en la historia natural de cualquier enfermedad crónica como la EPOC, estamos acostumbrados a hacer cambios en la clasificación de gravedad en función de la respuesta al tratamiento, pero sería difícil aceptar cambios en el fenotipo una vez asignado. El estudio ECLIPSE ha mostrado la gran variabilidad que existe en alcanzar el umbral que define el fenotipo exacerbador⁶. De los pacientes que tuvieron al menos 2 exacerbaciones el primer año, el 40% tuvieron una o ninguna el segundo año. Pero entre los que tuvieron 2 o más los 2 primeros años, un 30% no llegaron a tenerlas el tercer año. En este mismo estudio se vio que la función pulmonar era una variable muy importante para no ser exacerbador (el 78% en GOLD 2 y el 53% en GOLD 4 en el primer año de seguimiento).

La definición del fenotipo exacerbador también podría ser susceptible de discusión. No parece que haya un salto cualitativo en

* Autor para correspondencia.
Correio electrónico: adolfo.baloira.villar@sergas.es (A. Balóira).

las diferentes variables clínicas y pronósticas de la enfermedad a partir de tener al menos 2 exacerbaciones/año. Un subanálisis del estudio UPLIFT más bien encontró una correlación más o menos lineal entre mayor número de exacerbaciones y peor calidad de vida, deterioro de la función pulmonar y aumento de mortalidad⁷. Cuando se diseñó la guía GesEPOC, uno de los motivos fundamentales para diferenciar el fenotipo no exacerbador del resto era en gran parte debido a la indicación de tratamiento con corticoides inhalados para disminuir la incidencia de exacerbaciones en los fenotipos que las incluían. Sin embargo, tras el estudio FLAME⁸, a pesar de que solo un 19% de los pacientes habían tenido al menos 2 exacerbaciones el año previo, y diversos análisis *post hoc* de otros estudios, el papel de estos fármacos con ese objetivo empieza a estar cuestionado, pues no parece ser superior a la asociación de broncodilatadores salvo quizá cuando existe eosinofilia.

En conclusión, la clasificación de un paciente con EPOC simplemente como fenotipo no exacerbador no parece ser lo más adecuado a la luz de lo que hemos ido conociendo en los últimos años, tanto a nivel terapéutico como en lo que atañe a la historia natural de la enfermedad. Parece necesario hacer un esfuerzo para etiquetar mejor a esos 2 tercios de pacientes más allá de decir que no tienen exacerbaciones

Bibliografía

1. 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.
2. Castaldi PJ, Cho MH, Zhou X, Qiu W, Mcgeachie M, Celli B, et al. Genetic control of gene expression at novel and established chronic obstructive pulmonary disease loci. Hum Mol Genet. 2015;24:1200-10.
3. Cosío BG, Soriano JB, López-Campos JL, Calle M, Soler JJ, de-Torres JP, et al. Distribution and outcomes of a phenotype-based approach to guide COPD management: Results from the CHAIN cohort. PlosOne. 2016;11:e0160770.
4. Mohamed Hoessein FA, van Rikxoort E, van Ginneken B, de Jong PA, Prokopy M, Lammers JW, et al. Computed tomography-quantified emphysema distribution is associated with lung function decline. Eur Respir J. 2012;40:844-50.
5. Wilson DO, Weissfeld JL, Balkan A, Schragin JG, Fuhrman CR, Fisher SN, et al. Association of radiographic emphysema and airflow obstruction with lung cancer. Am J Respir Crit Care Med. 2008;178:738-44.
6. 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.
7. Halpin DM, Decramer M, Celli B, Kesten S, Liu D, Tashkin DP. Exacerbation frequency and course of COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2012;7:653-61.
8. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, Vestbo J, Roche N, Ayers RT, et al. Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD. N Engl J Med. 2016;374:2222-34.