

Editorial

Guías de práctica clínica o medicina personalizada en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica



Clinical practice guidelines or personalized medicine in chronic obstructive pulmonary disease?

Juan José Soler-Cataluña

Hospital Arnau de Vilanova-Lliria, Valencia, España

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es enormemente compleja y heterogénea¹. Hasta hace relativamente poco, el diagnóstico y tratamiento estaba basado esencialmente en la presencia y gravedad de la limitación al flujo aéreo, medida a través del volumen espiratorio forzado durante el primer segundo (FEV₁). Sin embargo, hoy sabemos que otras muchas dimensiones de la enfermedad (agudizaciones, hiperinsuflación pulmonar, tolerancia al ejercicio, comorbilidades, etc.), pueden condicionar los síntomas, la evolución o el pronóstico¹⁻³. Todas estas características, algunas tratables y otras no, varían de unos pacientes a otros generando importantes diferencias en la expresión clínica, lo que en última instancia plantea una dicotomía entre el manejo estandarizado de los pacientes, procedimiento habitualmente seguido por las guías de práctica clínica (GPC), o una aproximación más personalizada, ajustada a las peculiaridades de cada individuo.

Las GPC son documentos destinados a establecer recomendaciones específicas, a partir de la síntesis de las mejores evidencias científicas disponibles⁴. Esta aproximación está ampliamente aceptada por la comunidad científica por cuanto ayuda a mejorar la calidad asistencial, procurando actuaciones clínicas uniformes y estandarizadas, lo que en última instancia proporciona un ámbito de comodidad y de alto acuerdo entre profesionales. Sin embargo, y a pesar de sus amplios beneficios, las GPC no están exentas de algunas limitaciones, entre las que destacan: la escasa adherencia de los profesionales; la lentitud para la incorporación de nuevos conceptos, en un contexto científico de progresos constantes y acelerados; o muy especialmente la dificultad para trasladar las indicaciones generales a individuos concretos. El nivel más alto de evidencia asignado en una GPC está basado en los resultados de ensayos clínicos controlados y aleatorizados (ECA). En general, los ECA contienen criterios específicos de inclusión y exclusión, lo que en muchas ocasiones limita su validación externa, dificultando su aplicación a una población heterogénea con características diferentes de las

contempladas en el ensayo. Aunque con frecuencia se contemplan análisis de subgrupos, para poblaciones más específicas, estos no tienen suficiente fiabilidad para la comunidad científica, de tal suerte que cuando los resultados de la variable principal muestran diferencias estadísticamente significativas el resultado se suele generalizar a toda la población, mientras que si es negativa, la intervención ya no es útil para ningún paciente. Un ejemplo de esta restricción lo encontramos en el estudio Towards a Revolution in COPD Health (TORCH)⁵, un ECA destinado a evaluar la influencia de la terapia combinada salmeterol/fluticasona (SFC) sobre la supervivencia de pacientes con EPOC. El estudio resultó negativo, por cuanto no se encontraron diferencias significativas entre el grupo placebo y SFC, aunque la *p* fue de 0,052. La conclusión principal fue que la terapia combinada no reduce la mortalidad en la EPOC y este aspecto es el que se ha trasladado finalmente a las GPC^{2,3}. Sin embargo, es muy probable que el uso de este tratamiento en una población más específica, con mejor respuesta a los esteroides inhalados, podría haber ofrecido resultados distintos.

Otra de las consecuencias adversas que deriva de la estandarización de las GPC, quizás la más relevante, la encontramos en la escasa adherencia de los profesionales a sus recomendaciones. Por ejemplo, en una auditoría clínica reciente realizada entre neumólogos únicamente se calculó el índice BODE en el 12,4% de las ocasiones o se evaluó la técnica inhalatoria en el 22,4% de los casos⁶. Se reclama con énfasis la necesidad de simplificar las guías para mejorar su cumplimentación. Sin embargo, no resulta sencillo invocar lo simple para una enfermedad compleja como la EPOC.

Frente a esta aproximación basada en la evidencia que nos ofrecen las GPC, cada vez existe un mayor reconocimiento de la necesidad de cambio hacia una medicina más centrada en el paciente, capaz de reconocer la heterogeneidad de la enfermedad y ajustar el tratamiento a cada realidad individual. En este contexto, los términos medicina personalizada, individualizada o de precisión se intercambian con facilidad. La medicina personalizada se define como aquella que utiliza un tratamiento médico ajustado a las características individuales de cada paciente⁷. Muchos profesionales critican esta definición por cuanto reconocen que la práctica

 Correo electrónico: jjoler@telefonica.net

de la medicina siempre ha tratado de ajustarse al individuo, tal y como proponía Gregorio Maraón: «no hay enfermedades, sino enfermos». Por ese motivo se prefiere utilizar el término medicina de precisión, entendida como el uso de tratamientos dirigidos a las necesidades de pacientes individuales sobre la base de biomarcadores, características genéticas, fenotípicas, o psicosociales que nos permiten distinguir a un paciente determinado de otros con similares características clínicas⁸. El objetivo final de esta medicina de precisión es mejorar los desenlaces clínicos de un paciente individual minimizando los efectos adversos, para aquellos casos con mayores probabilidades de responder al tratamiento. Las terapias biológicas, con el uso de anticuerpos monoclonales, son un claro ejemplo de desarrollo de medicina de precisión. En la EPOC existe actualmente una intensa investigación tratando de identificar vías aberrantes y dianas terapéuticas de interés.

En el tránsito de la medicina actual a la medicina de precisión, algunas GPC como la Guía Española de la EPOC (GesEPOC)², propone una estratificación de pacientes según características clínicas relevantes o fenotipos clínicos. Esta aproximación implica una cierta personalización, aunque tiene la limitación de basarse únicamente en rasgos clínicos dominantes. De forma interesante, algunos autores han propuesto aproximaciones basadas en rasgos o características tratables, incluyendo aquí no solo rasgos clínicos, sino también características radiológicas, funcionales y/o biológicas⁹. En esta dirección, la próxima estación terapéutica pasa por abordar el mecanismo biológico que subyace (endotipo) e identificar biomarcadores que permitan seleccionar al candidato. Un ejemplo de esta medicina de precisión lo encontramos en el uso selectivo de anticuerpos monoclonales (anti-interleucina-5), que se están investigando en pacientes con eosinofilia periférica elevada¹⁰.

Tanto la medicina de precisión, como la estratificada, o la tradicional se basan en un concepto reduccionista de enfermedad en el que se busca el fallo de un simple componente en un determinado sistema. De forma alternativa, la medicina personalizada también puede ser definida de una manera holística donde el sujeto puede ser visto como un sistema biológico complejo con múltiples interacciones y sistemas de autoajuste. En este contexto, la enfermedad aparece como una interacción dinámica dentro y entre estos sistemas^{11,12}. La medicina en red (*network medicine*) y la biología de sistemas ofrecen precisamente esa aproximación integral, multinivel y dinámica para entender la compleja red molecular, funcional, clínica y ambiental. Esta nueva aproximación permitirá conocer mejor la complejidad biológica, y posiblemente conduzca a una nueva clasificación de las enfermedades, donde las alternativas terapéuticas estarán destinadas a promover cambios o restaurar equilibrios. La estrategia holística puede, potencialmente, facilitar el desarrollo de nuevas dianas (no anticipadas por la medicina reduccionista), más apropiadas, más efectivas y más seguras para el tratamiento de los diferentes subgrupos de pacientes, desbloqueando de alguna forma todo el potencial de la medicina personalizada. Aunque la evidencia acumulada es todavía escasa, ya disponemos de excelentes revisiones y de diversos trabajos que ilustran del enorme potencial de esta visión holística^{11,13-15}. Agustí et al.¹⁵, empleando esta nueva aproximación han descrito el inflamoma sistémico en la EPOC, mostrando que existen patrones de inflamación diferentes entre fumadores y pacientes con EPOC.

Al contrario de lo que se pensaba, esta nueva aproximación sugiere que algunos pacientes con EPOC no cursan con inflamación sistémica, mientras que otros (un 20% aproximadamente) presentan inflamación persistente. La mortalidad a los tres años en este grupo de pacientes fue 6 veces superior a los casos sin inflamación, datos que sugieren la existencia de una nueva diana de interés terapéutico, para algunos pacientes concretos.

Mientras esta nueva aproximación se instala, la medicina basada en la evidencia seguirá siendo nuestra mejor herramienta, tanto para las GPC actuales, como para las que emanen de la medicina estratificada, la de precisión o la de redes. Las GPC no desaparecerán, solo se adaptarán, y la evidencia siempre será necesaria.

Conflicto de intereses

Juan José Soler-Cataluña ha recibido honorarios por asesoría científica y/o por impartir conferencias de AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Ferrer, GlaxoSmithKline, Laboratorios Esteve, Menarini, Mundipharma, Novartis, Rovi y Teva.

Bibliografía

1. Agustí A, Calverley PM, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas DA, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res.* 2010;11:122.
2. 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.
3. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martínez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Informe 2017 de la Iniciativa Global para el Diagnóstico Tratamiento y Prevención de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica: Resumen Ejecutivo de GOLD. *Arch Bronconeumol.* 2017;53:128-49.
4. Soler-Cataluña JJ, Calle M, Cosío BG, Marín JM, Monsó E, Alfageme I. Estándares de calidad asistencial en la EPOC. *Arch Bronconeumol.* 2009;45:196-203.
5. Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2007;356:775-89.
6. Calle Rubio M, Alcázar Navarrete B, Soriano JB, Soler-Cataluña JJ, Rodríguez González-Moro J-M, Fuentes Ferrer ME, et al. Clinical audit of COPD in outpatient respiratory clinics in Spain: The EPOCONSUL study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:417-26.
7. Goldberger JJ, Buxton AE. Personalized Medicine vs Guideline-Based Medicine. *Jama.* 2013;309:2559.
8. Eson JL, Longo DL. Precision Medicine—Personalized Problematic, and Promising. *N Engl J Med.* 2015;372:2229-34.
9. Agustí A, MacNee W. The COPD control panel: Towards personalised medicine in COPD. *Thorax.* 2013;68:687-90.
10. Brightling CE, Bleecker ER, Panettieri RA, Bafadhel M, She D, Ward CK, et al. Benralizumab for chronic obstructive pulmonary disease and sputum eosinophilia: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a study. *Lancet Respir Med.* 2014;2:891-901.
11. Faner R, Agustí Á. Multilevel Dynamic Chronic Obstructive Pulmonary Disease Heterogeneity: A Challenge for Personalized Medicine. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13 Suppl 5:S466-70.
12. Barabási AL. Network medicine—from obesity to the «diseasome». *N Engl J Med.* 2007;357:404-7.
13. Vanfleteren LEGW, Kocks JWH, Stone IS, Breyer-Kohansal R, Greulich T, Lacedonia D, et al. Moving from the Oslerian paradigm to the post-genomic era: Are asthma and COPD outdated terms? *Thorax.* 2014;69:72-9.
14. Agustí A, Sobradillo P, Celli B. 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.* 2011;183:1129-37.
15. Agustí A, Edwards LD, Rennard SI, MacNee W, Tal-Singer R, Miller BE, et al. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: A novel phenotype. *PLoS One.* 2012;7:e37483.