



Editorial

La posverdad detrás del solapamiento entre asma y EPOC y la órbita de Mercurio. Lecciones del estudio CHACOS

The post-truth behind the asthma-COPD overlap and the orbit of Mercury: lessons from the CHACOS study

Luis Pérez de Llano^a, Jose Luis López-Campos^{b,c} y Borja G. Cosío^{c,d,*}

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

^b Servicio de Neumología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

^c CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

^d Servicio de Neumología, Hospital Universitario Son Espases-IdISBa, Palma de Mallorca, Baleares, España

El solapamiento de asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en un mismo paciente constituye uno de los retos actuales en la investigación biomédica de las enfermedades respiratorias. De manera resumida, podemos decir que existen 2 interpretaciones distintas y no necesariamente excluyentes de este solapamiento: la co-existencia de 2 enfermedades diferentes (EPOC y asma) en un mismo individuo o bien la ocurrencia de una sola de estas enfermedades, pero con un comportamiento clínico que se aparta de la concepción clásica de la EPOC y el asma^{1,2}. Este debate ha propiciado la publicación de una gran diversidad de criterios diagnósticos para identificar a estos pacientes³.

El estudio Characterization of ACO in Spain (CHACOS), promovido por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y financiado por el Instituto de Salud Carlos III y Chiesi España, partió de la hipótesis de que la coincidencia de la EPOC y el asma en la vía aérea en un mismo paciente debería resultar en un proceso inflamatorio que agrupase las características biológicas de cada una de ellas. Por tanto, su objetivo fue encontrar singularidades clínicas, funcionales o biomarcadores que permitiesen diferenciar los pacientes con ACO de otros con EPOC o con asma y obstrucción crónica al flujo aéreo (OCFA). Con un diseño transversal y la participación de investigadores de 23 hospitales españoles, CHACOS reclutó 292 pacientes > 40 años y FEV₁/FVC posbroncodilatador < 70%, de los que 94 eran asmáticos no fumadores, 89 tenían EPOC y 109 fueron catalogados de ACO, de acuerdo con 2 criterios: OCFA en asmáticos fumadores (44 pacientes) o bien EPOC con elevación de eosinófilos en sangre ≥ 200 cél/ μ l (65 casos) a la que denominamos «EPOC eosinofílica».

En un primer análisis⁴ se puso de manifiesto que los pacientes con ACO no se diferenciaban en ningún antecedente clínico

relevante (síntomas medidos por los cuestionarios Asthma Control Test y COPD Assessment Test o exacerbaciones previas) de los pacientes con EPOC o asma. Sin embargo, el reclasificar a los pacientes por su patrón inflamatorio en «Th2-alto» (≥ 300 eosinófilos/ μ l en sangre o $\geq 3\%$ en esputo) o «Th2-bajo», logró distinguir 2 grupos de pacientes con OCFA que sí presentaban distintas características clínicas e inflamatorias. Consecuentemente, esta nueva categorización permitía seleccionar mejor a los pacientes candidatos a tratamientos dirigidos a patrones inflamatorios concretos, como los corticoides inhalados o agentes biológicos.

En un segundo estudio, investigamos el valor e interacciones de biomarcadores sanguíneos de inflamación sistémica (IL-6, IL-8, TNF- α e IL-17) y de inflamación Th2 (periostina, IL-5 e IL-13) en pacientes con asma, EPOC y ACO. Un análisis de redes y otro de componentes principales mostraron que el patrón inflamatorio del ACO era una miscelánea de los observados en asma y EPOC, pero ningún biomarcador o combinación de ellos permitía diferenciar con seguridad ACO del asma o de la EPOC⁵.

La reflexión hacia la que empujan estos resultados es que el grupo ACO (tal y como lo definimos en el estudio CHACOS) es demasiado heterogéneo y artificial. De hecho, cuando se comparan las características de las 2 categorías que engloba la definición de ACO se encuentra que son significativamente muy distintas, lo que hace suponer una gran variabilidad biológica en este último grupo, un cajón de sastre que incluye pacientes con predominio eosinofílico, neutrofílico o mixto⁶.

Recientemente se ha elaborado un consenso para definir el ACO incluyendo en su concepto las 2 categorías antes reseñadas: la del asmático fumador que desarrolla OCFA y la del paciente con EPOC «eosinofílico»: ≥ 300 cél/ μ l en sangre o un test broncodilatador «fuertemente positivo» ($\geq 15\%$ y 400 ml)⁷. Utilizando la población del estudio CHACOS se pudo comprobar, de nuevo, que los pacientes diagnosticados de ACO de acuerdo con este nuevo consenso son indiferenciables de los pacientes con asma no fumadores o de los pacientes con EPOC sin eosinofilia⁸. Este hallazgo

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: borja.cosio@ssib.es (B.G. Cosío).

cuestiona realmente la idoneidad del algoritmo actual e incluso la propia existencia de un fenotipo específico con características clínicas diferenciables, aunque agrupa de forma razonable pacientes susceptibles de recibir un tratamiento con corticoides inhalados.

En consecuencia, los resultados del estudio CHACOS sustentan la idea de que las categorías diagnósticas clásicas basadas en la presentación clínica son válidas para diferenciar los casos claros de asma (con inflamación «Th2 pura») y EPOC (con inflamación «Th1 pura»); sin embargo, resultan insuficientes para identificar grupos de pacientes que muestren rasgos clínicos o inflamatorios mixtos o atípicos. Se hace necesario, por tanto, establecer un cambio de paradigma en la evaluación de las enfermedades obstructivas de la vía aérea que combine el sustrato biológico con la presentación clínica y que permita identificar características tratables en un contexto clínico y biológico adecuado⁹.

El cambio de paradigma no es algo inusual en la ciencia. Las ecuaciones de Newton predicen de forma bastante exacta el valor de la interacción gravitatoria entre los distintos planetas del sistema solar y, además, su órbita alrededor del Sol. Desde finales del siglo XIX y principios del siglo XX ciertas mediciones astronómicas establecieron que la órbita de Mercurio se desplazaba unos 5.600 arcos segundos por siglo (fenómeno denominado «precesión»). Sin embargo, las ecuaciones de Newton predicen una precesión de 5.557 arcos segundos por siglo, es decir, existe una discrepancia de 43 arcos segundos por siglo. Fue Einstein quien resolvió esta inexactitud al formular su teoría de la relatividad general, creando un nuevo paradigma que contribuyó al avance de la ciencia. En el caso de la OCFA, el cambio de paradigma puede llegar con la medicina personalizada, que permitirá ligar la biología, la clínica y los aspectos sociales de cada paciente concreto. Entre tanto, parece razonable enfocar la complejidad de estas enfermedades de forma pragmática, dirigiendo los tratamientos a aspectos tratables que permitan una medicina orientada a las singularidades de cada paciente concreto¹⁰. Creemos que el esfuerzo colaborativo

que ha supuesto el estudio CHACOS no debe detenerse aquí y que la comunidad científica debe investigar si este nuevo punto de vista supone una ventaja objetiva para los pacientes en un ensayo clínico en el que se trate con corticoides inhalados (u otros fármacos antiinflamatorios) solo a los pacientes con OCFA y firma Th2 alta.

Bibliografía

1. 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.
2. Pérez de Llano LA, Cosío BG. Asthma Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Other Combinations. *Arch Bronconeumol.* 2016;52:499–500 [Article in English, Spanish].
3. Fernández-Villar A, López-Campos JL. Mixed COPD-asthma Phenotype: ACOS or CAOS? A Reflection on Recent Guidelines and Recommendations. *Arch Bronconeumol.* 2016;52:277–8 [Article in English, Spanish].
4. Cosío BG, Pérez de Llano L, Lopez Viña A, Torrego A, Lopez-Campos JL, Soriano JB, et al., on behalf of the CHACOS study group. Th-2 signature in chronic airway diseases: Towards the extinction of asthma-COPD overlap syndrome? *Eur Respir J.* 2017;49, pii: 1602397.
5. Pérez de Llano LA, Cosío BG, Iglesias A, de las Cuevas N, Soler-Cataluña JJ, Izquierdo JL, et al., on behalf of the CHACOS study group. Mixed Th2 and non-Th2 inflammatory pattern in the Asthma COPD overlap: a network approach. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:603–4.
6. Pérez-de-Llano L, Cosío BG, CHACOS study group. Asthma-COPD overlap is not a homogeneous disorder: Further supporting data. *Respir Res.* 2017; 18:183.
7. Plaza V, Álvarez F, Calle M, Casanova C, Cosío BG, López-Viña A, et al. Consensus on the Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS) Between the Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) and the Spanish Guidelines on the Management of Asthma (GEMA). *Arch Bronconeumol.* 2017;53:443–9 [Article in English, Spanish].
8. Pérez de Llano L, Cosío BG, Miravittles M, Plaza V, on behalf of the CHACOS study group. Accuracy of a new algorithm to identify asthma-COPD overlap (ACO) patients in a cohort of patients with chronic obstructive airway disease. *Arch Bronconeumol.* 2018;54:198–204.
9. Agusti A, Bel E, Thomas M, Vogelmeier C, Brusselle G, Holgate S, et al. Treatable traits: Toward precision medicine of chronic airway diseases. *Eur Respir J.* 2016;47:410–9.
10. Pavord ID, Beasley R, Agusti A, Anderson GP, Bel E, Brusselle G, et al. After asthma: Redefining airways diseases. *Lancet.* 2017;11, pii: S0140-6736(17)30879-6.