



Editorial

Medicina personalizada en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica: ¿cómo de cerca estamos?



Personalized Medicine in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: How Close Are We?

José Manuel Díaz López^a, Beatriz Giran González^a y Bernardino Alcázar-Navarrete^{b,c,*}

^a Servicio de Neumología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

^b AIG de Medicina, Hospital de Alta Resolución de Loja, Agencia Sanitaria Hospital de Poniente, Granada, España

^c CIBERES, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

Uno de los principales retos al que se enfrenta en la actualidad la medicina en general, y la respiratoria en particular, es la llamada medicina de precisión¹. Esta medicina de precisión, en la que cada paciente recibe el tratamiento (farmacológico o no) más apropiado de acuerdo con sus características (biológicas, genéticas, ambientales) optimizando al máximo su efecto y minimizando los efectos secundarios del mismo, ha sido confirmada como una estrategia clave cuyos resultados cambiarán sin duda nuestro quehacer diario desde la medicina basada en la evidencia a una medicina personalizada².

Aunque la medicina de precisión ha visto crecer su campo en el mundo de la oncología médica y en el de las enfermedades hereditarias, en el campo de la neumología empezamos a tener datos que nos acercan a la medicina de precisión³. Y por supuesto, en el campo de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) estos datos comienzan a verse reflejados en cómo manejamos la EPOC a finales de la segunda década de este siglo.

El primer paso para avanzar hacia una estrategia de medicina de precisión es el descubrimiento de biomarcadores que nos ayuden a seleccionar diferentes grupos de pacientes que presenten características comunes de respuesta a tratamientos o patrones de la propia enfermedad. Este paso se inició en los primeros años de este siglo llevando hacia el concepto de fenotipos clínicos⁴ y a la elaboración de guías de práctica clínica basadas en fenotipos clínicos como la Guía española de la EPOC, GesEPOC⁵. Sin embargo, el concepto fenotipo clínico no engloba propiamente la llamada medicina de precisión, sino que representaría un paso intermedio en este proceso, y es necesario un avance que nos acerque más. Es en este punto en el que nos encontramos en la actualidad con los llamados «rasgos tratables»⁶.

El rasgo tratable que más se ha estudiado en los últimos años en el campo de la EPOC es la presencia de eosinófilos en sangre periférica de los pacientes⁷. El recuento de eosinófilos en

sangre periférica es un biomarcador fiable de respuesta a corticoides inhalados (CI)⁸ en términos de reducción de exacerbaciones frente a otras opciones terapéuticas, así como un marcador de riesgo de efectos secundarios por su uso (como las neumonías). De hecho, el número necesario a tratar (NNT) con un CI para prevenir al menos una exacerbación moderada o grave en el subgrupo de pacientes con un recuento de eosinófilos elevado (> 300 células/mL) es menor de 10. Sin embargo, el papel de los eosinófilos en la prevención de exacerbaciones parece ser evidente únicamente en el caso de aquellos pacientes con exacerbaciones frecuentes, quedando menos claro el papel de este biomarcador en aquellos pacientes no agudizadores^{9,10}. Desde la actualización de las recomendaciones GOLD 2019 publicadas a finales del año pasado, el recuento de eosinófilos ha pasado a ser uno de los ejemplos iniciales de medicina de precisión en el campo de la EPOC incluidos en guías de práctica clínica¹¹.

En el campo de los broncodilatadores también tenemos ejemplos de medicina de precisión. Tal vez uno de los más interesantes proviene de un análisis *post-hoc* del estudio POET que buscaba diferencias en la respuesta de 2 broncodilatadores de larga duración (BDLD) en prevención de exacerbaciones¹². En este estudio, aquellos pacientes con el polimorfismo del receptor β_2 -adrenérgico (ADRB2) Arg16Arg tenían una mejor respuesta al salmeterol en prevención de exacerbaciones comparado con los portadores de otros polimorfismos (Arg16Gly y Gly16Gly).

Más recientemente, otros autores¹³ han demostrado estudiando a 64 pacientes con EPOC en un ensayo clínico abierto cruzado que diferentes características clínicas, junto con la expresión de genes y *scores* de daño de genes, pueden ayudar a predecir qué pacientes van a responder de forma significativa al empleo de broncodilatadores (entendiendo esta respuesta como una ganancia de > 100 mL en el FEV₁ tras 4 semanas de tratamiento farmacológico).

Por último, los datos de un ensayo clínico reciente con diseño cruzado¹⁴ nos han mostrado que las respuestas farmacológicas en la EPOC no solo son observables entre diferentes familias farmacológicas, sino que incluso dentro de una misma familia farmacológica pueden existir respuestas individuales muy diferentes. En este

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: balcazar@telefonica.net (B. Alcázar-Navarrete).

ensayo clínico, que comparó 2 dobles broncodilataciones (DB) comercializadas, un 52% de los pacientes respondieron de forma clínicamente relevante en el FEV₁ a una de las DB y un 19% de los pacientes respondió de forma similar a la otra DB. El efecto aparecía tanto en la población previamente tratada como en la población *naïve* al tratamiento¹⁵. Desgraciadamente, en este estudio no se obtuvieron muestras sanguíneas que permitieran definir qué biomarcadores indicaban una mayor probabilidad de responder a una DB o a la otra.

En conclusión, empezamos a ver ejemplos de medicina de precisión en el campo de la EPOC, que muestran resultados esperanzadores en este tipo de aproximación frente a la medicina de la «talla única». Sin embargo, estamos actualmente en mitad del camino y necesitaremos en los próximos años ensayos clínicos en los que se evalúe la efectividad real de las intervenciones basadas en patrones similares clínicos y biológicos. Para ello, la búsqueda de biomarcadores y el reanálisis de las grandes bases de datos que tienen datos de las diferentes «ómicas» de la EPOC serán igualmente necesarios.

Conflicto de intereses

El Dr. Díaz López no declara conflictos de intereses en relación con este artículo. La Dra. Girán González no declara conflictos de intereses en relación con este artículo. El Dr. Alcázar-Navarrete declara haber recibido pagos personales, becas para proyectos de investigación o ayudas no financieras en los últimos 5 años de GSK, Novartis AG, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Laboratorios Menarini, Astra-Zeneca, sin relación con este artículo. Además, el Dr. Alcázar-Navarrete tiene una patente P201730724 registrada.

Bibliografía

- Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine. *N Engl J Med*. 2015;372:793–5.
- Hodson R. Precision medicine. *Nature*. 2016;537:S49.
- Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Dřevínek P, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med*. 2011;365:1663–72.
- Washko GR, Parraga G. COPD biomarkers and phenotypes: opportunities for better outcomes with precision imaging. *Eur Respir J*. 2018;52:1801570.
- Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Spanish Guidelines for Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GesEPOC) 2017. *Pharmacological Treatment of Stable Phase*. *Arch Bronconeumol*. 2017;53:324–35.
- 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.
- Brusselle G, Pavord ID, Landis S, Pascoe S, Lettis S, Morjaria N, et al. Blood eosinophil levels as a biomarker in COPD. *Respir Med*. 2018;138:21–31.
- Pascoe S, Barnes N, Brusselle G, Compton C, Criner GJ, Dransfield MT, et al. Blood eosinophils and treatment response with triple and dual combination therapy in chronic obstructive pulmonary disease: analysis of the IMPACT trial. *Lancet Respir Med*. 2019;7:745–56.
- Yun JH, Lamb A, Chase R, Singh D, Parker MM, Saferali A, et al. Blood eosinophil count thresholds and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141:2037–47.e10.
- Singh D. Predicting corticosteroid response in chronic obstructive pulmonary disease. *Blood eosinophils gain momentum*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196:1098–100.
- Singh D, Agusti A, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, Celli BR, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease: the GOLD science committee report 2019. *Eur Respir J*. 2019;53:1900164.
- Rabe KF, Fabbri LM, Israel E, Kögler H, Riemann K, Schmidt H, et al. Effect of ADRB2 polymorphisms on the efficacy of salmeterol and tiotropium in preventing COPD exacerbations: a prespecified substudy of the POET-COPD trial. *Lancet Respir Med*. 2014;2:44–53.
- Kang J, Kim KT, Lee JSJ-H, Kim EK, Kim T-H, Yoo KH, et al. Predicting treatable traits for long-acting bronchodilators in patients with stable COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:3557–65.
- Feldman GJ, Sousa AR, Lipson DA, Tombs L, Barnes N, Riley JH, et al. Comparative efficacy of once-daily umeclidinium/vilanterol and tiotropium/olodaterol therapy in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: a randomized study. *Adv Ther*. 2017;34:2518–33.
- Alcázar Navarrete B, Boucot I, Naya I, Tombs L, Lipson DA, Compton C, et al. Umeclidinium/vilanterol versus tiotropium/olodaterol in maintenance-naïve patients with moderate symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: a post hoc analysis. *Pulm Ther*. 2018;4:171–83.