



## Editorial

# Heterogeneidad y complejidad del síndrome bronquiectasias: un reto pendiente

## Heterogeneity and complexity in bronchiectasis: A pending challenge

 Miguel Angel Martinez-Garcia<sup>a,\*</sup> y Alvar Agustí<sup>b</sup>
<sup>a</sup> Servicio de Neumología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

<sup>b</sup> Institut Respiratori, Hospital Clinic, University Barcelona, IDIBAPS, CIBERES, Barcelona, España

*El siglo XXI será, sin duda, el siglo del estudio de la complejidad*

Stephen Hawking (1942-2018)

Aunque inicialmente definidas en función de una alteración estructural aparentemente simple (dilatación permanente de las vías aéreas), las bronquiectasias constituyen en realidad un «síndrome», entendido siguiendo a Scadding<sup>1</sup> como «un conjunto de signos y síntomas que están relacionados entre ellos sin que, necesariamente, compartan una patogénesis única identificable». En este sentido, el «síndrome bronquiectasias» es heterogéneo (los elementos que lo componen aparecen en algunos, pero no en todos los pacientes y, además, pueden cambiar con el tiempo en un paciente determinado)<sup>2</sup> y complejo (entendiendo «complejidad» como la existencia de una relación dinámica y no lineal entre los múltiples elementos que lo componen)<sup>2</sup>. Desafortunadamente, nuestro conocimiento actual del «síndrome bronquiectasias» es todavía limitado y, en consecuencia, el tratamiento ofrecido en función de los (escasos) ensayos clínicos existentes es, con frecuencia, insuficiente. Por tanto, el reto es cómo abordar de forma más eficaz su heterogeneidad y complejidad.

### Cómo abordar la heterogeneidad del síndrome bronquiectasias

En primer lugar, las «bronquiectasias» no deberían seguir siendo consideradas como meras dilataciones bronquiales, sino que el diagnóstico del «síndrome bronquiectasias» precisa, además, de la existencia de manifestaciones clínicas relevantes; ello reduciría drásticamente la heterogeneidad de su diagnóstico al descartar todas aquellas formas de dilataciones bronquiales asintomáticas que pueden aparecer en la población sana<sup>3</sup>. Otro paso importante ha sido la propuesta de algunas escalas como el (E)-FACED o el Bronchiectasis Severity Index (BSI) que cuantifican la gravedad y pronóstico de la enfermedad a partir de la valoración conjunta

de diferentes dimensiones (clínica, microbiológica y radiológica), ofreciendo la posibilidad de indicar el nivel asistencial más adecuado para el control de cada paciente<sup>4</sup>. Por último, también ha sido importante el reconocimiento de la existencia de grupos homogéneos de pacientes con bronquiectasias (o fenotipos clínicos), como son el fenotipo con infección bronquial crónica por *Pseudomonas aeruginosa*<sup>5,6</sup>, el fenotipo agudizador<sup>7,8</sup> y el fenotipo *overlap* con EPOC<sup>9</sup>. Todos ellos se asocian a diferencias en su presentación clínica, pronóstico y respuesta terapéutica<sup>10</sup>.

Integrar la mayoría de estas variables clave en una única herramienta multicomponente que proporcionase una visión más global de la enfermedad sería otro paso importante para abordar mejor la heterogeneidad del «síndrome bronquiectasias». Esta herramienta debería aglutinar, al menos, los 3 aspectos fundamentales (y tratables) de las bronquiectasias: su gravedad (*scores* multidimensionales), su impacto (calidad de vida y otros aspectos psicosociales) y su actividad (biomarcadores)<sup>11</sup>. Desde un punto de vista terapéutico, otra de las iniciativas recientes más interesantes en el ámbito de las enfermedades crónicas de las vías aéreas hace referencia a los denominados rasgos tratables (*treatable traits*). Este cambio de paradigma supondría considerar las enfermedades de la vía aérea como un espectro único con diversas alteraciones y tratar aquellos rasgos para los que exista una terapia disponible, siendo secundario la «etiqueta diagnóstica» que se utilice. Así, por ejemplo, es frecuente el paciente con bronquiectasias que, además, tiene rasgos tratables de EPOC (fumadores u obstrucción no reversible al flujo aéreo), o de asma (hiperreactividad bronquial o eosinofilia), por lo que el tratamiento basado en rasgos tratables tendría que ir dirigido a cada uno de ellos<sup>2,12</sup>.

### Cómo abordar la complejidad del síndrome bronquiectasias

La complejidad del síndrome (definida como la relación dinámica y no lineal entre los componentes del mismo) es más difícil de abordar que su heterogeneidad, ya que está determinada por la interacción entre el genoma del paciente y su ambiente a través de cambios epigenéticos. Sin embargo, la identificación de esta complejidad biológica constituye la base de la medicina de

\* Autor para correspondencia.

 Correo electrónico: [mianmartinezgarcia@gmail.com](mailto:mianmartinezgarcia@gmail.com) (M.A. Martinez-Garcia).

precisión, definida como aquellas «intervenciones terapéuticas dirigidas a las necesidades de un paciente individual sobre la base de las diferencias genéticas, de biomarcadores, presentación fenotípica o características psicosociales que le distinguen de otros pacientes con enfermedades similares»<sup>13</sup>. Aunque en el síndrome bronquiectasias se está todavía lejos de practicar medicina de precisión, en ninguna época como la actual se ha avanzado tan rápidamente en los 3 pilares fundamentales que la harían posible: el diagnóstico por la imagen (se estima que actualmente se aprovecha el 1% de la información que una TC proporciona), el desarrollo de las técnicas «ómicas» (incluyendo la genómica, proteómica, metabolómica y microbiómica) que permitirán conocer mejor los múltiples endotipos (mecanismos) y biomarcadores asociados al síndrome<sup>14,15</sup> y la bioinformática (capacidad computacional que permite manejar ingentes cantidades de datos [*big data*])<sup>16</sup>. Todo ello puede, eventualmente, permitir la identificación de nuevas dianas terapéuticas en diversos grupos (idealmente, individuos) afectados del síndrome bronquiectasias.

De acuerdo con el recientemente fallecido Stephen Hawking el siglo XXI será, sin duda, el siglo del estudio de la complejidad. En el ámbito médico ello llevará (está llevando ya en algunas especialidades como la oncología) a la medicina de precisión. El síndrome bronquiectasias no puede quedar al margen.

## Bibliografía

1. Scadding JG. Health and disease: What can medicine do for philosophy? *J Med Ethics*. 1988;14:118–24.
2. Agustí A, Bel E, Thomas M, Vogelmeier C, Brusselle G, Holgate ST, et al. Treatable traits: Toward precision medicine of airway diseases. *Eur Respir J*. 2016;47:410–9.
3. Tan WC, Hague CJ, Leipsic J, Bourbeau J, Zheng L, Li PZ, et al., Canadian Respiratory Research Network and the CanCOLD Collaborative Research group. Findings on thoracic computed tomography scans and respiratory outcomes in persons with and without chronic obstructive pulmonary disease: A population-based cohort study. *PLoS One*. 2016;11:e0166745.
4. Martínez-García MA, Maiz L, Oliveira C, Giron RM, de la Rosa D, Blanco M, et al. Spanish guidelines on the evaluation and diagnosis of bronchiectasis in adults. *Arch Bronconeumol*. 2018;54:79–87.
5. Aliberti S, Lonni S, Dore S, McDonnell MJ, Goeminne PC, Dimakou K, et al. Clinical phenotypes in adult patients with bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2016;47:1113–22.
6. Martínez-García MÁ, Vendrell M, Girón R, Máiz-Carro L, de la Rosa Carrillo D, de Gracia J, et al. The multiple faces of non-cystic fibrosis bronchiectasis. A Cluster analysis approach. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13:1468–75.
7. Chalmers JD, Aliberti S, Filonenko A, Shteinberg M, Goeminne PC, Hill AT, et al. Characterization of the “frequent exacerbation phenotype” in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Jun 1;197:1410–20.
8. Martínez-García MA, Athanazio R, Gramblicka G, Corso M, Cavalcanti-Lundgren F, Fernandes de Figueiredo M, et al. Prognostic value of frequent exacerbations in bronchiectasis: The relationship with disease severity. *Arch Bronconeumol*. 2018 Aug 14;18:30291–6, doi: 10.1016/j.arbres.2018.07.002. [Epub ahead of print] S0300-2896.
9. Du Q, Jin J, Liu X, Sun Y. Bronchiectasis as a comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11:e0150532.
10. Martínez-García MA, Máiz L, Oliveira C, Giron RM, de la Rosa D, Blanco M, et al. Spanish guidelines on treatment of bronchiectasis in adults. *Arch Bronconeumol*. 2018;54:88–98.
11. Agustí A, MacNee W. The COPD control panel: Towards personalized medicine in COPD. *Thorax*. 2013;68:687–90.
12. Boaventura R, Sibila O, Agustí A, Chalmers JD. Treatable traits in bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2018 Sep 6;52, <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01269-2018>, 1801269.
13. Jameson JL, Longo DL. Precision medicine—Personalized, problematic, and promising. *N Engl J Med*. 2015;372:2229–34.
14. Agustí A, Bafadhel M, Beasley R, Bel EH, Faner R, Gibson PG, et al. Precision medicine in airway diseases: Moving to clinical practice. *Eur Respir J*. 2017;50:1–13.
15. Agustí A, Faner R. What does endotyping mean for treatment in chronic obstructive pulmonary disease? *Lancet*. 2017;390:980–7.
16. Clarck AR, Kumar H, Burrows K. Capturing complexity in pulmonary system modelling. *J Engine Med*. 2017;231:355–436.