



Artículo especial

## Fenotipos clínicos de la EPOC. Identificación, definición e implicaciones para las guías de tratamiento

Marc Miravittles<sup>a,\*</sup>, Myriam Calle<sup>b</sup> y Juan José Soler-Cataluña<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Ciber de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Hospital Clínic, Barcelona, España

<sup>b</sup> Servicio de Neumología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

<sup>c</sup> Unidad de Neumología, Servicio de Medicina Interna, Hospital de Requena, Requena, Valencia, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 8 de agosto de 2011

Aceptado el 20 de octubre de 2011

On-line el 22 de diciembre de 2011

#### Palabras clave:

EPOC  
Fenotipo  
Asma  
Enfisema  
Agudización  
Tratamiento

### R E S U M E N

El término fenotipo aplicado a la EPOC se define como «aquellos atributos de la enfermedad que solos o combinados describen las diferencias entre individuos con EPOC en relación a parámetros que tienen significado clínico». De entre todos los descritos, existen tres que se asocian con factores pronósticos y sobre todo con distinta respuesta a los tratamientos disponibles en la actualidad. Estos fenotipos son: el agudizador, el mixto EPOC-asma y el enfisema-hiperinsuflado.

El agudizador se caracteriza por la presencia de al menos dos agudizaciones el año previo, y además del tratamiento con broncodilatadores de larga duración puede requerir la utilización de fármacos antiinflamatorios. El fenotipo mixto presenta una obstrucción no completamente reversible al flujo aéreo acompañada de una reversibilidad aumentada de la obstrucción. Por su perfil inflamatorio subyacente suele presentar una buena respuesta terapéutica a los corticosteroides inhalados unidos a los broncodilatadores. Por último, el fenotipo enfisema presenta una pobre respuesta a los fármacos antiinflamatorios de que disponemos en la actualidad, y los broncodilatadores de larga duración, junto a la rehabilitación, son la base de su tratamiento.

El reconocimiento de las peculiaridades de los distintos fenotipos de la EPOC nos debe permitir guiar un tratamiento más personalizado en el que las características del paciente se sumen a su gravedad para dirigir la terapia.

© 2011 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Clinical Phenotypes of COPD: Identification, Definition and Implications for Guidelines

#### A B S T R A C T

The term phenotype in the field of COPD is defined as “a single or combination of disease attributes that describe differences between individuals with COPD as they relate to clinically meaningful outcomes”. Among all phenotypes described, there are three that are associated with prognosis and especially are associated with a different response to currently available therapies. There phenotypes are: the exacerbator, the overlap COPD-asthma and the emphysema-hyperinflation.

The exacerbator is characterised by the presence of, at least, two exacerbations the previous year, and on top of long-acting bronchodilators, may require the use of antiinflammatory drugs. The overlap phenotype presents symptoms of increased variability of airflow and incompletely reversible airflow obstruction. Due to the underlying inflammatory profile, it uses to have a good therapeutic response to inhaled corticosteroids in addition to bronchodilators. Lastly, the emphysema phenotype presents a poor therapeutic response to the existing antiinflammatory drugs and long-acting bronchodilators together with rehabilitation are the treatments of choice.

Identifying the peculiarities of the different phenotypes of COPD will allow us to implement a more personalised treatment, in which the characteristics of the patients, together with their severity will be key to choose the best treatment option.

© 2011 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

#### Keywords:

COPD  
Phenotype  
Asthma  
Emphysema  
Exacerbation  
Treatment

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: marcm@separ.es (M. Miravittles).

## ¿A qué llamamos fenotipo de la EPOC?

En los últimos años ha tomado cada vez más relieve la denominación de fenotipo para referirse a formas clínicas de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)<sup>1,2</sup>. Esto ha sido motivado por el auge de los estudios que pretenden identificar determinantes genéticos de desarrollo de la enfermedad en sus diferentes manifestaciones. Un grupo de expertos internacional ha definido fenotipo de la EPOC como «aquellos atributos de la enfermedad que solos o combinados describen las diferencias entre individuos con EPOC en relación a parámetros que tienen significado clínico (síntomas, agudizaciones, respuesta al tratamiento, velocidad de progresión de la enfermedad, o muerte)»<sup>1</sup>. Por tanto, el fenotipo debería ser capaz de clasificar a los pacientes en subgrupos con valor pronóstico y que permitan determinar la terapia más adecuada para lograr mejores resultados clínicos<sup>1-3</sup>.

En sintonía con la opinión mayoritaria, la denominación fenotipo de la EPOC se reservará a las distintas formas clínicas con repercusión terapéutica identificadas en los pacientes con EPOC. En los últimos años, diversos investigadores han intentado cuantificar las diversas «caras» o fenotipos de la EPOC en lo que se ha llamado el diagrama de Venn no proporcional de la EPOC<sup>4</sup>, un intento que pone de manifiesto la gran confusión que existe entre las diversas formas etiopatogénicas, clínicas y morfológicas de ese síndrome que llamamos EPOC y que algunos han llegado a postular que se le defina como un conjunto de enfermedades huérfanas<sup>5</sup>.

## Fenotipos de interés clínico en la EPOC

Debemos aceptar que existe un punto intermedio entre la simplificación excesiva del término EPOC, como definición que engloba a todo el espectro de pacientes con obstrucción no completamente reversible al flujo aéreo, y la complejidad de considerar a cada paciente de modo individual como una enfermedad huérfana. Este punto intermedio pasa por la identificación y descripción de algunos fenotipos que tengan interés no solo biológico o epidemiológico, sino también pronóstico y sobre todo terapéutico. En la tabla 1 se muestran algunos estudios que han identificado diversos fenotipos clínicos en la EPOC. Estos estudios parten de poblaciones heterogéneas, utilizan metodologías diversas para analizar variables diferentes, pero todos ellos alcanzan conclusiones similares: es posible distinguir diferentes patrones de expresión clínica de la EPOC, los llamados fenotipos. En su mayoría distinguen entre 3 y 5 fenotipos basados en una serie de factores que se enumeran en la tabla 2.

Del análisis de estos estudios podemos concluir que existe evidencia para definir al menos tres fenotipos distintos con repercusión clínica, pronóstica y terapéutica: 1, «overlap» o mixto EPOC-asma; 2, agudizador; 3, enfisema-hiperinsuflado

Se han definido otros posibles fenotipos, pero de escasa trascendencia clínica. Así, el llamado declinador rápido (*fast decliner*) sería el paciente que sufre una pérdida de función pulmonar, expresada por el FEV<sub>1</sub>, más rápida que el promedio<sup>6</sup>. El problema práctico es que es imposible identificar este fenotipo sin un seguimiento estricto de la función pulmonar durante al menos 2 años; por otra parte, tampoco se ha identificado ningún tratamiento específico para este tipo de pacientes. Otro posible fenotipo sería la bronquitis crónica, definida como tos y expectoración durante al menos 3 meses al año en 2 años consecutivos<sup>7</sup>. Este fenotipo se suele asociar a enfermedad de la vía aérea, que puede ser visualizada por tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR)<sup>8</sup>. No obstante, la bronquitis crónica puede acompañar a cualquiera de los tres fenotipos señalados anteriormente: «mixto», agudizador y enfisema, por lo que preferimos describirla como un factor modificador en cualquiera de los 3 fenotipos principales. También se ha definido un fenotipo «sistémico» de la EPOC en

pacientes que presentan obesidad, enfermedad cardiovascular, diabetes o inflamación sistémica<sup>9</sup>. Es cierto que estos pacientes presentan un pronóstico distinto, pero no podemos llamar a la EPOC «sistémica» un fenotipo, ya que no cumple con la definición anterior, pues las manifestaciones sistémicas (o comorbilidades) no se ha demostrado que sean una manifestación propia «de» la EPOC. Las comorbilidades o manifestaciones sistémicas son muy importantes pero deben considerarse aparte del fenotipo.

Por último, un fenotipo especial es el enfisema por déficit de alfa-1-antitripsina, que se caracteriza por un enfisema de predominio basal que aparece en edades tempranas de la vida, sobre todo en fumadores, y tiene una base genética<sup>10</sup>. Por su escasa prevalencia preferimos considerarlo aparte de la clasificación general.

## Fenotipo mixto EPOC-asma

Cuando un paciente presenta características de más de una enfermedad obstructiva de las vías aéreas decimos que tiene un síndrome de solapamiento o mixto (*overlap* en inglés). En las normativas de la American Thoracic Society (ATS) de 1995 se definían las enfermedades obstructivas y se identificaron 11 síndromes distintos, 6 de los cuales eran síndromes *overlap*<sup>7</sup>. Un estudio que utilizó datos de una población muy amplia observó que el 19% de pacientes con obstrucción al flujo aéreo tenían más de una enfermedad presente<sup>4</sup>. Los procesos o enfermedades más representativos y frecuentes dentro de estos subgrupos eran la obstrucción crónica al flujo aéreo y el asma. Por tanto, no es de extrañar que exista un buen número de pacientes que comparten características que se atribuyen a la EPOC y al asma. Esta población tiene un especial interés, ya que suele quedar al margen de los ensayos clínicos con medicamentos. Los estudios en asma tienden a excluir a los fumadores, y los estudios en EPOC suelen excluir a los individuos con historia previa de asma, y algunos incluso a los individuos con una prueba broncodilatadora positiva.

### Definición de fenotipo mixto (EPOC-asma)

El fenotipo mixto en la EPOC se define como una obstrucción no completamente reversible al flujo aéreo acompañada de síntomas o signos de una reversibilidad aumentada de la obstrucción<sup>11</sup>.

### Justificación del fenotipo mixto

#### Patogénesis y prevalencia

Dentro del espectro de la obstrucción crónica al flujo aéreo existen individuos asmáticos fumadores, asmáticos que desarrollan obstrucción no completamente reversible al flujo aéreo y no fumadores que desarrollan obstrucción crónica al flujo aéreo. Los fumadores con asma tienen rasgos que asemejan la EPOC, con una menor respuesta a los corticosteroides y una menor frecuencia de inflamación eosinofílica y una mayor probabilidad de neutrofilia en las vías aéreas<sup>12,13</sup>. Por otra parte, hay estudios epidemiológicos de incidencia de EPOC en los que se demuestra que los jóvenes asmáticos que desarrollan EPOC tienen una enfermedad de características diferentes a aquellos no asmáticos que también desarrollan la EPOC. En el primer caso es más frecuente la rinitis alérgica, la hiperreactividad bronquial inespecífica y la presencia de sibilantes y son mayores las concentraciones plasmáticas de IgE<sup>14</sup>, lo que indica que se trata de un síndrome mixto entre asma y EPOC.

La prevalencia del fenotipo mixto es desconocida, pero existen diferentes estimaciones de su importancia en el contexto de la EPOC. Un estudio inicial de pequeño tamaño estimó que el 25% de los pacientes con EPOC tenía una reversibilidad significativa y presentaba respuesta clínica a los corticosteroides inhalados (CI)<sup>15</sup>. Soriano et al.<sup>4</sup> estimaron que aproximadamente el 23% de pacientes con EPOC entre 50 y 59 años podían tener un fenotipo mixto, cifra

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4203444>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4203444>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)