

BIOLÓGICOS EN LA EPOC. DEL FENOTIPO AL ENDOTIPO Y LA PERSPECTIVA DE TRATAMIENTO

Rafael de Jesús Hernández Zenteno, Claudio González Chan, Robinson Emmanuel Robles Hernández

*Yo quiero que te vayas por el mundo,
y quiero que conozcas mucha gente.
Yo quiero que te besen otros labios
para que me compares hoy como siempre.*

José Alfredo Jiménez

RESUMEN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica, o EPOC, es la cuarta causa más común de muerte en el mundo y la tercera en países desarrollados, así como la quinta causa más frecuente de morbilidad y una de las principales causas de ingreso hospitalario de emergencia por las exacerbaciones. Se caracteriza por ser una enfermedad inflamatoria heterogénea, compleja y progresiva que merma la salud, desgasta los sistemas de atención y su manejo se dirige a la medicina de precisión mediante los rasgos tratables.

Los fenotipos inflamatorios son descritos de acuerdo con el sustrato celular: 1) neutrofílico, 2) eosinofílico, 3) mixto entre neutrofílico y eosinofílico y 4) paucigranulocítico. La inflamación neutrofílica no responde a los corticosteroides debido al daño del cromosoma por el estrés oxidativo, lo que indica la necesidad de terapias antineutrofílicas más específicas, mientras que la inflamación eosinofílica ocurre en 10 a 40% de los pacientes y responde mejor a los antiinflamatorios.

Se han explorado algunos biológicos para el tratamiento de la EPOC no eosinofílica con resultados ineficaces y poco favorables; las expectativas tampoco se han cumplido para la EPOC eosinofílica en comparación con el asma, aunque sí disminuyen las exacerbaciones; sin embargo, los resultados son mejores en la sobreposición asma/EPOC, aunque se necesita investigar aún más este tipo de moléculas en subpoblaciones de pacientes con EPOC, que es en donde se esbozan datos alentadores.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se ha convertido en una epidemia global que aumenta conforme las personas viven más tiempo. La EPOC afecta actualmente a alrededor de 10% de las personas mayores de 45 años, con una prevalencia similar en hombres y mujeres en los países desarrollados y es causa de 6% de las muertes en el mundo.¹ La EPOC ahora se considera como la cuarta causa más común de muerte a nivel mundial, aunque en los países desarrollados ha subido al tercer lugar y se ubica como la quinta causa más frecuente de morbilidad y una de las principales de ingreso hospitalario de emergencia por las exacerbaciones.² En países desarrollados, fumar cigarrillos es el principal factor de riesgo para desarrollar EPOC; en cambio, en países en desarrollo la mitad de los pacientes con EPOC no fuman, en particular las mujeres expuestas al humo de biomasa en hogares mal ventilados.^{3,4}

La EPOC se caracteriza por ser una enfermedad inflamatoria heterogénea y con remodelación de las vías aéreas. Los diferentes espectros de presentación y las características clínicas de esta enfermedad dependen de diferentes factores como la predisposición genética, el desarrollo y el crecimiento pulmonar, las comorbilidades, el exposoma e, incluso, las condiciones psicosociales de los pacientes.

Dada esta complejidad, se han buscado múltiples alternativas para cambiar el desenlace progresivo e incapacitante de esta enfermedad que merma la calidad de vida y que representa una carga al sistema de salud; en los últimos años, estas alternativas se han dirigido hacia los rasgos tratables de la enfermedad y la medicina de precisión; sin embargo, aún queda un largo camino para impactar positivamente en la salud del enfermo.

FENOTIPO INFLAMATORIO EN LA EPOC

La inflamación de las vías respiratorias en la EPOC es inducida principalmente por el cigarrillo y el humo de biomasa; sin embargo, puede persistir después de dejar de fumar y es probablemente una consecuencia de la inmunidad alterada y los cambios en el microambiente de las vías respiratorias.⁵⁻⁸

De acuerdo con la propuesta de fenotipificación, se reconoce a la EPOC como una entidad con presentaciones clínicas variables (fenotipos) con mecanismos fisiopatológicos

concomitantes (endotipos). Los fenotipos se describen de acuerdo con el sustrato celular inflamatorio: 1) neutrofílico, 2) eosinofílico, 3) mixto entre neutrofílico y eosinofílico y 4) paucigranulocítico.⁹

Los pacientes con EPOC presentan inflamación crónica en los pulmones, caracterizada típicamente por macrófagos y neutrófilos aumentados y activados. También hay un aumento de linfocitos en los pulmones, incluidas las células CD8 + (Tc1) que predominan sobre las células CD4 + (Th1 y Th17)^{10,11} y las quimiocinas CXCL9 (Mig), CXCL10 (IP-10) y CXCL11 (I-TAC) que se unen a CXCR3 expresado en CD4+ y CD8+. Las células T aumentan en el esputo de los pacientes con EPOC y las células T y los monocitos muestran una mayor migración a estas quimiocinas.^{12,13}

Las células CD8+ en el pulmón expresan un aumento de los receptores tipo Toll (TLR) bacterianos, lo que indica que pueden estar reguladas por bacterias colonizadoras.^{14,15} También aumentan las células linfoides innatas, en particular las células ILC1 e ILC3.¹⁶ Es probable que estos linfocitos, en conjunto, perpetúen la inflamación neutrofílica en los pulmones con EPOC, lo que explique la persistencia de la inflamación, incluso cuando los pacientes dejen de fumar. En general, los pacientes con EPOC muestran un patrón similar de células inflamatorias en el esputo, con predominio de neutrófilos y macrófagos y muy pocos eosinófilos, aunque las proteínas básicas de los eosinófilos pueden estar aumentadas, lo que sugiere que estos podrían haberse degranulado.^{12,13,17}

Desde la perspectiva del microbioma, sabemos que puede existir colonización de *Haemophilus influenzae*, que se asocia con aumento de los mediadores inflamatorios, incluidos CXCL1 (GRO- α) y CXCL8 (IL-8), que atraen neutrófilos y monocitos a través del receptor de quimiocinas CXCR2.¹⁸

INFLAMACIÓN NEUTROFÍLICA

En la EPOC, la inflamación neutrofílica no responde a corticosteroides, incluso en dosis altas, lo que puede reflejar la marcada reducción en la histona desacetilasa-2 (HDAC2) que se observa en los pulmones enfermos y que es secundaria al estrés oxidativo.^{19,20} Esta resistencia se refleja en la falta de efecto de los corticosteroides inhalados (CSI), además del predominio de enfisema y bronquitis mixta crónica, lo que aumenta la progresión de la EPOC y su mortalidad. Lo anterior indica la necesidad de terapias antineutrofílicas más específicas para controlar la enfermedad.²¹

Los macrófagos también se activan y atraen células Th17 o ILC3 para liberar IL-17, lo que a su vez estimula la liberación de IL-6 y CXCL8 de las células epiteliales. Los neutrófilos se mantienen en las vías respiratorias por TNF- α y GM-CSF y liberan elastasa de neutrófilos, que es un potente inductor de secreción de moco, además de metaloproteinasas de matriz (MMP). Los neutrófilos también generan estrés oxidativo, lo que activa aún más la inflamación e induce la resistencia a los corticosteroides; este fenómeno puede potenciarse en pacientes que continúan fumando (**Figura 1**).²²

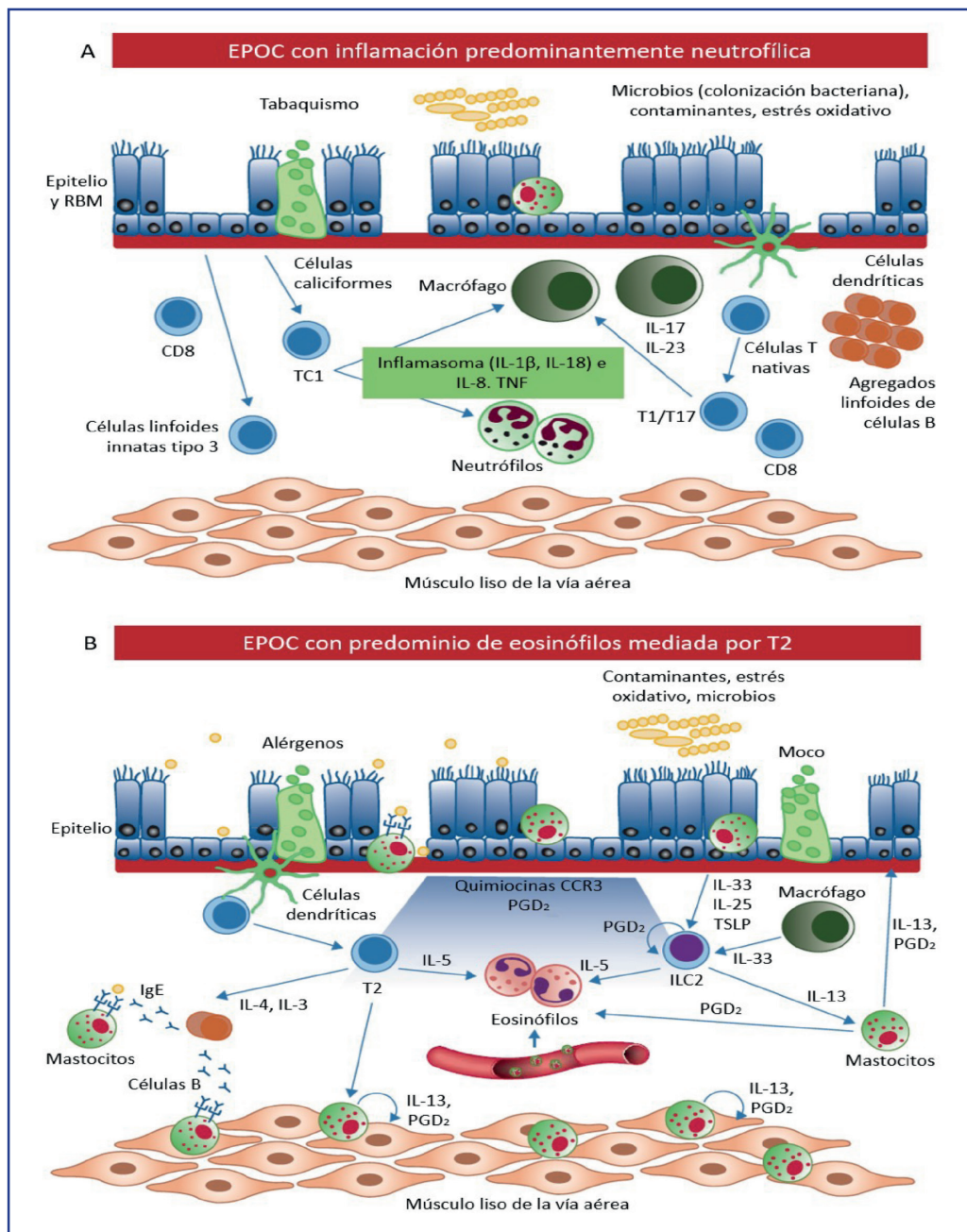


Figura 1. Esquema que ilustra la inflamación en EPOC: (A) inflamación neutrofílica y (B) inflamación eosinofílica. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; RBM: membrana basal reticular; IL: interleucina; TNF: factor de necrosis tumoral; PGD: prostaglandina D; TSLP: linfopoyetina estromal tímica. Fuente: imagen tomada y modificada de Brightling et al., 2019.²⁹

INFLAMACIÓN EOSINOFÍLICA

Las células epiteliales de las vías respiratorias liberan citocinas “en cascada”, linfopoyetina estromal tímica (TSLP) e IL-33 en respuesta al humo del cigarrillo y a la infección por virus, que a su vez reclutan células linfoides innatas tipo 2 (ILC2) y auxiliares T-2 (Th2) para secretar IL-5, lo que resulta en inflamación eosinofílica. Los eosinófilos pueden ser atraídos hacia los pulmones por la quimiocina CCL5 y mantenidos en ellos por la IL-5 y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF). Los eosinófilos residentes que son independientes de la IL-5 también pueden contribuir a la eosinofilia pulmonar en la EPOC, pero hasta ahora se desconoce el papel exacto que desempeñan.

Aunque la EPOC asociada con neutrófilos es el fenotipo inflamatorio más común, se estima que entre 10 y 40% de los pacientes con EPOC muestran un aumento de inflamación eosinofílica en esputo o en sangre.²³⁻²⁵ El amplio rango de prevalencia se debe, en parte, a las diferencias en las poblaciones de pacientes, pero también a los diferentes puntos de corte aplicados en esputo (>2% o >3% de eosinófilos) o en sangre (2% o >250, >300 o >400 eosinófilos μl^{-1}). El aumento de la inflamación eosinofílica en sangre periférica y muestras de esputo en EPOC se asocia, como en el asma, con un mayor riesgo futuro de exacerbaciones.^{25,26}

El origen de la inflamación eosinofílica en la EPOC es incierto. Al igual que con la EPOC asociada con neutrófilos, es probable que la primera sea una combinación de inmunidad innata y adaptativa, las cuales están bien descritas en el asma. Después de la sensibilización alérgica y la polarización de las células T, las células Th2 producen IL-4, IL-5 y IL-13. La IL-5 es una citocina necesaria para la supervivencia y maduración de los eosinófilos, mientras que IL-4 e IL-13 promueven la producción de IgE a partir de células B y tienen efectos directos sobre las células estructurales.^{21,23,24} El reclutamiento de eosinófilos en la mucosa pulmonar está mediado por producción de quimiocinas CCR3 derivadas predominantemente del epitelio y otros quimioatrayentes de eosinófilos, como la prostaglandina (PG) D2 derivada de los mastocitos. La PGD2 amplifica la inmunidad T2 a través de la activación de los receptores PGD2 tipo 2 (DP2 o CRTH2).²⁷ La inflamación eosinofílica también puede ocurrir a través de la activación de las células ILC2, que producen IL-5 y IL-13 en respuesta a PGD2 y las “alarminas” derivadas del epitelio IL-33, IL-25 y TSLP liberadas después del daño epitelial por contaminantes y microorganismos.²⁸ Las contribuciones adicionales podrían provenir de la IL-33 derivada de macrófagos, liberada después de la activación del inflammasoma. Aún no está claro si estos mecanismos inmunitarios mediados por T2 innatos y adquiridos ocurren en la EPOC, si existen otros que impulsan la inflamación eosinofílica, o si unos predominan sobre otros en la EPOC o en el asma (**Figura 1**).²⁹

EPOC Y LA RESPUESTA A ESTEROIDES

Una de las hipótesis en la relación entre la eosinofilia periférica o en esputo y la EPOC es que posiblemente la respuesta a esteroides podría cambiar el desenlace de la enfermedad. El tratamiento con dosis más alta de CSI en pacientes con EPOC que presentan aumento de eosinófilos en esputo redujo las exacerbaciones, en tanto que los corticosteroides orales

redujeron el aumento de los niveles de IL-5 en esputo.³⁰ Los análisis *post hoc* han demostrado que el aumento de los eosinófilos en sangre se asocia con un mayor efecto de los CSI al reducir exacerbaciones y progresión de la enfermedad, aunque resulta aparentemente ineficaz sobre la función pulmonar o los síntomas. Los puntos de corte de eosinófilos que se han considerado varían desde >100 μ l hasta \geq 300 μ l; también se han utilizado porcentajes ubicando los eosinófilos periféricos entre 2 y 4%.³¹⁻³⁶ Al momento no se ha dirigido la terapia con esteroides con eosinófilos en esputo, quizá por la dificultad de obtener las muestras en los primeros niveles de atención.

DAÑO Y REMODELACIÓN DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS: ENFISEMA Y OBSTRUCCIÓN DE VÍAS RESPIRATORIAS PEQUEÑAS

En la EPOC, la inflamación de las vías respiratorias contribuye al daño de las vías respiratorias, a la remodelación, a la pérdida de vías respiratorias pequeñas y al enfisema (daño tisular con dilatación permanente distal al bronquiolo terminal). La obstrucción crónica del flujo de aire se debe a una combinación de enfisema y de obliteración de las vías respiratorias pequeñas, pues estas son el principal sitio de obstrucción de las vías respiratorias en la EPOC.³⁷ Esta obliteración es la respuesta a la combinación de remodelación y acumulación de exudados inflamatorios dentro de la luz de las vías respiratorias, los cuales aumentan con la gravedad de la inflamación.^{37,38}

La tomografía computarizada (TC) y la microTC han demostrado tanto una reducción en el área luminal de los bronquiolos terminales en la EPOC, como una pérdida sustancial de las vías respiratorias terminales.³⁹ La inflamación y destrucción de las vías aéreas pequeñas culmina en la formación de enfisema centroacinar, pero también se han hipotetizado mecanismos autoinmunes;⁵ en cambio, el enfisema panacinar se observa en individuos con deficiencia de α 1 antitripsina, lo que sugiere un desequilibrio entre la actividad de la proteasa y la antiproteasa. La TC cuantitativa ha demostrado que la enfermedad de las vías respiratorias pequeñas, más que el enfisema, está relacionada con el deterioro de la función pulmonar.^{40,41} Se sabe que, cuando se establece el enfisema, el daño es irreversible y los medicamentos inhalados están dirigidos al escaso parénquima restante; en estos casos la medida paliativa para mejorar el estado general es realizar cirugías de reducción de volumen.

BIOLÓGICOS EN EPOC: PERSPECTIVAS

Conforme se conocen las vías de señalización inflamatoria, estrechamente asociadas con la evolución de la EPOC, van desarrollándose fármacos moleculares dirigidos a estas sustancias transmisoras de señales que buscan modificar el curso de la enfermedad (**Tabla 1**). Tal parece que, en este grupo de inflamación (especialmente neutrofílica, paucigranulocítica y con enfisema) existen pocas terapias capaces de modificar los desenlaces. Otras terapias dirigidas a la inflamación neutrofílica, entre las que se incluyen los anticuerpos contra TNF- α (por ejemplo, etanercept), IL-8, IL-6 e IL-1 β , así como la proteína quinasa activada por

Tabla 1. Fármacos biológicos dirigidos a EPOC no eosinofílica con resultados posiblemente favorables

Fármaco	Mecanismo de acción	Efecto clínico
SOD/GPx	Reducir ROS	La SOD y la GPx poseen buenos efectos antiinflamatorios en la inflamación pulmonar inducida por el tabaquismo en modelos animales. Están realizándose ensayos clínicos
SRT1720	Activador del SIRT1	SRT1720 podría proteger contra la apoptosis de AEC II en ratas con enfisema y, por lo tanto, podría utilizarse en el tratamiento de la EPOC
Navarixina (MK-7123)	Inhibición de CXCR2	MK7123 (tratamiento de 6 meses) en DBPCRT mostró mejoría en FEV1 (NCT01006616 y NCT00441701)
Zileutón	Inhibición de 5-LO	Zileutón (tratamiento 14 días) en DBPCRT redujo los niveles urinarios de LTE4 en pacientes con EPOC hospitalizados con exacerbaciones agudas, pero no lo hizo significativamente durante el tratamiento (NCT00493974)
Eleuquín (EL246)	Anticuerpo monoclonal antiselectina E/L, que reconoce posiciones específicas en las selectinas E y L para inhibir la adhesión celular	Eleuquín (EL246) está siendo desarrollado por LigoCyte para el tratamiento de afecciones inflamatorias agudas como la EPOC, la lesión por reperfusión isquémica y el rechazo de trasplantes
Nemiralisib (GSK2269557)	Inhibición de PI3K	PH-797804 (tratamiento de 6 semanas) (NCT00559910) mejoró significativamente la función pulmonar y la disnea en la EPOC de moderada a grave en DBPCRT, pero se suspendió. RV568 (tratamiento inhalado de 14 días) aumentó significativamente el FEV1 y redujo el malondialdehído en esputo y la mieloperoxidasa sérica en pacientes con EPOC; sin embargo, un informe mostró que 12 semanas de tratamiento con RV568 no logró ningún beneficio para la función pulmonar en más de 200 pacientes con EPOC (NCT01867762, NCT01475292 y NCT01661244)

SOD: superóxido dismutasa; ROS: especies reactivas de oxígeno; GPx: glutatión peroxidasa. FEV1: máximo volumen de aire exhalado en el primer segundo de la maniobra de la capacidad vital forzada.

Fuente: adaptado de Wang et al., 2020.⁴²

mitógeno p38 (MAPK), han sido clínicamente ineficaces en gran medida.^{42,43} Hasta el momento, el inhibidor de la fosfodiesterasa-4 (roflumilast) disminuye la inflamación neutrofílica (y eosinofílica) y, cuando se agrega a otros tratamientos, reduce las exacerbaciones; sin embargo, no pertenece a la clasificación de fármacos biológicos.⁴⁴

EVIDENCIA DE BIOLÓGICOS EN EPOC EOSINOFÍLICA

La evidencia para atacar la inflamación mediada por T2 utilizando productos biológicos ha revolucionado la práctica clínica en el asma grave.⁴² Como se describió antes, existe una significativa inflamación eosinofílica en la EPOC, aunque en una proporción menor que en pacientes con asma. Sin embargo, los hallazgos de ensayos fase 2 y 3 de terapias dirigidas por Th2 para la EPOC no han cumplido satisfactoriamente las expectativas, esto comparado con los estudios en asma.⁴⁶⁻⁵⁰

A lo largo de los últimos años se han desarrollado diferentes terapias con anticuerpos monoclonales para reducir específicamente la respuesta inflamatoria eosinofílica en pacientes con asma. La molécula principal de estos fármacos es la IL-5. El mepolizumab es un anticuerpo monoclonal tipo IgG1 que se une a la IL-5 circulante, inhibiendo la unión de esta a su receptor. Por su parte, el benralizumab es otro anticuerpo monoclonal que se une al receptor de IL-5, inhibiendo su unión.

Un metaanálisis confirmó la eficacia y seguridad de los anticuerpos monoclonales anti IL-5 en EPOC con fenotipo eosinofílico. Se realizó una revisión de las principales bases de datos en las que se incluyeron un total de cinco ensayos clínicos aleatorizados multicéntricos con un total de 3,902 pacientes en quienes se comparó la terapia anti IL-5 (mepolizumab y benralizumab) contra placebo en pacientes con EPOC eosinofílico. Se encontró una asociación entre la terapia anti IL-5 y la disminución en exacerbaciones agudas (RR 0.89; IC 95%: 0.84-0.95) y en eventos adversos. Sin embargo, no se encontró mejoría significativa en VEF1 (VMD 0.01; IC 95%: -0.01-0.03), tasa de hospitalización (RR 0.91; IC 95%: 0.78-1.07) o calidad de vida.⁵¹

Maltby y colaboradores⁵² publicaron un estudio cuyo objetivo fue determinar la eficacia del omalizumab (que se une a IgE reduciendo la degranulación de mastocitos, basófilos y células dendríticas) en pacientes con superposición de asma y EPOC en comparación con pacientes con asma. Mediante una base de datos australiana de pacientes en tratamiento con omalizumab, se incluyeron 177 pacientes, 17 de ellos con diagnóstico de superposición asma/EPOC y 160 con asma. Después de un seguimiento de seis meses, se encontró que el control de los síntomas y la percepción de la calidad de vida mejoraron significativamente tanto en pacientes con superposición asma/EPOC ($p < 0.16$), como en pacientes con asma ($p < 0.0001$). En cambio, no se registró mejoría significativa en la función pulmonar por VEF1, CVF y FEF1/CVF en pacientes con ambas enfermedades. Los autores concluyeron que el tratamiento con omalizumab mejoró el control del asma y la calidad de vida en la superposición asma/EPOC; no obstante, faltó un grupo comparativo de pacientes con EPOC sin superposición de asma.

También se han conducido estudios con otros fármacos. Se ha buscado influir sobre el inflammasoma en la inflamación de las vías respiratorias observada en la EPOC. Los inflammasomas son complejos multiproteicos intracelulares que facilitan la autoactivación de la caspasa-1 proinflamatoria que en respuesta a señales específicas induce en última instancia la liberación de la forma madura de las citocinas inflamatorias IL-1 β e IL-18. En la EPOC se expresa fuertemente por macrófagos-monocitos.

El canakinumab, un anticuerpo monoclonal anti IL-1 β que se une a la IL-1 β humana con alta especificidad y neutraliza su señalización resultando en la supresión de la inflamación en pacientes con trastornos de origen autoinmune, ha sido evaluado recientemente en afecciones inflamatorias como la EPOC; no obstante, algunos ensayos no han evidenciado desenlaces positivos a favor de este fármaco, con 31.08% de reacciones adversas.^{53,54}

En un ensayo clínico aleatorizado fase 2 se evaluó la seguridad y eficacia de itepekimab (fármaco anti IL-33) comparado con placebo en pacientes con EPOC moderado a grave en doble o triple terapia convencional. Se incluyeron 343 pacientes adultos de 83 centros de 10 países y se dividieron en grupo control y grupo itepekimab. Las tasas anuales de exacerbaciones de EPOC fueron de 1.61 en el grupo control y de 1.30 en el grupo con itepekimab, sin diferencia significativa (RR 0.81; IC 95%: 0.61-1.07, $p=0.13$).⁵⁵ No obstante, se realizó un análisis en el subgrupo de exfumadores, encontrándose una reducción significativa en las exacerbaciones (RR 0.58; IC 95%: 0.39-0.85, $p=0.0061$). Se registraron eventos adversos relacionados con el tratamiento en 78% de los pacientes del grupo de estudio y en 80% del grupo control, sin diferencia significativa, siendo nasofaringitis, bronquitis y cefalea los más prevalentes. Los autores concluyeron que el itepekimab redujo la frecuencia de exacerbaciones y mejoró la función pulmonar en pacientes exfumadores con EPOC.

El COPD-ST2OP es un ensayo de fase 2 de un solo centro, aleatorizado, doble ciego controlado con placebo en EPOC de moderada a muy grave. Los participantes fueron asignados aleatoriamente (1:1) para recibir 490 mg de astegolimab subcutáneo o placebo. El principal criterio de valoración fue la tasa de exacerbaciones evaluada a lo largo de 48 semanas, con un análisis de subgrupos preespecificado mediante el recuento de eosinófilos en sangre al inicio del estudio. Los criterios de valoración secundarios incluyeron el Cuestionario Respiratorio de Saint George para la EPOC (SGRQ-C), el FEV1 y recuento de células sanguíneas y en esputo. La tasa de exacerbaciones al término del periodo no fue significativamente diferente entre ambos grupos (2.18 [IC 95%: 1.59-2.78] para el grupo de astegolimab y 2.81 [2.05-3.58] para el grupo placebo; la razón de tasas fue de 0.78 [IC 95%: 0.53-1.14], $p=0.19$). En el análisis preespecificado que estratificó a los pacientes según el recuento de eosinófilos en sangre no se encontraron diferencias significativas entre las intervenciones. Para los resultados secundarios, la mejoría del estado de salud y de la función pulmonar favorecieron al grupo de astegolimab por sobre el placebo; mientras que en el análisis post hoc parece que las exacerbaciones disminuyen en pacientes con eosinófilos más bajos y concentraciones de ST2 más altas.⁵⁶

La heterogeneidad y la complejidad de la inflamación en la EPOC son bien conocidas, así como las interacciones y mediaciones en la inmunidad identificadas para la EPOC, que han dado un gran salto en la última década. Sin embargo, el desempeño de las terapias biológicas para modificar la enfermedad no ha sido tan alentador, por lo que la propuesta de astegolimab resulta prometedora. Astegolimab está dirigido a la vía ST2/IL-33; la IL-33 es una citocina alarmina que es liberada del epitelio después del daño y aumenta en las vías respiratorias en la EPOC; además, esta vía puede mediar el reclutamiento de eosinófilos, aumentar la IL-33 por el humo del cigarro y la inflamación, condición susceptible a infección bacteriana. Estos efectos estudiados en la vía ST2/IL-33 convierten al astegolimab en un fármaco prometedora; sin embargo, los resultados obtenidos hasta ahora no son muy alentadores.

Este único estudio muestra mejoría en el estado de salud y la función pulmonar, sugiere que el eje IL-33/ST2 es importante en la EPOC y respalda la necesidad de un mayor número de ensayos sobre el anti-ST2 para explorar la eficacia de astegolimab en la EPOC y, particularmente, sobre las exacerbaciones. Se espera que más ensayos mejoren el rendimiento si se basan en la medicina personalizada y se dirigen a pacientes con niveles altos de ST2 e IL-33.⁵⁶

CONCLUSIONES

- La EPOC es una causa preocupante de morbimortalidad a nivel nacional y global. Es una enfermedad de sustrato inflamatorio debido a la respuesta hacia la agresión repetitiva de sustancias nocivas contenidas en el humo del tabaco y de la leña, principalmente.
- Los tipos de expresión inflamatoria son: neutrofílico, eosinofílico, mixto y paucigranulocítico.
- El pilar del tratamiento farmacológico de la EPOC recae en el uso de broncodilatadores y los CSI, destinados a cierto grupo de pacientes (10-40%) con EPOC.
- La inflamación neutrofílica responde menos a los CSI, en tanto que la eosinofílica con respuesta Th2 responde mejor al tratamiento con antiinflamatorios.
- En el contexto de la EPOC; se ha vuelto indispensable buscar y probar nuevos tipos de antiinflamatorios, entre ellos los biológicos. Existen diversos estudios en desarrollo que apuntan a obtener resultados alentadores. Por ahora, los biológicos han mostrado más beneficios en la EPOC eosinofílica.
- Se requiere mayor evidencia del desempeño de los diferentes anticuerpos monoclonales en los diferentes fenotipos de EPOC.

FUENTES CONSULTADAS

1. Organización Mundial de la Salud (OMS). Chronic respiratory diseases. Tomado de <https://www.who.int/health-topics/chronic-respiratory-diseases#tab=tab_1>, consultado el 16 de diciembre de 2022.
2. Adeloye D, Song P, Zhu Y et al. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Respir Med*. 2022;10(5):447-458.
3. Pérez-Padilla R, Regalado J, Vedal S et al. Exposure to biomass smoke and chronic airway disease in Mexican women. A case-control study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154(3Pt1):701-706.
4. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet*. 2009;374(9691):733-743.
5. Scambler T, Holbrook J, Savic S et al. Autoinflammatory disease in the lung. *Immunology*. 2018;154(4):563-573.
6. Wang Z, Singh R, Miller BE et al. Sputum microbiome temporal variability and dysbiosis in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: an analysis of the COPD MAP study. *Thorax*. 2018;73(4):331-338.
7. Wang Z, Bafadhel M, Haldar K et al. Lung microbiome dynamics in COPD exacerbations. *Eur Respir J*. 2016;47(4):1082-1092.
8. Wain LV, Shrine N, Soler Artigas M et al. Genome-wide association analyses for lung function and chronic obs-

- tructive pulmonary disease identify new loci and potential druggable targets. *Nat Genet.* 2017;49(3):416-425.
9. Dasgupta A, Neighbour H, Nair P. Targeted therapy of bronchitis in obstructive airway diseases. *Pharmacol Ther.* 2013;140(3):213-222.
 10. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(1):16-27.
 11. Barnes PJ. Cellular and molecular mechanisms of asthma and COPD. *Clin Sci (Lond).* 2017;131(13):1541-1558.
 12. Hogg JC, Timens W. The pathology of chronic obstructive pulmonary disease. *Annu Rev Pathol.* 2009;4:435-459.
 13. Costa C, Rufino R, Traves SL et al. CXCR3 and CCR5 chemokines in induced sputum from patients with COPD. *Chest.* 2008;133(1):26-33.
 14. Saetta M, Baraldo S, Corbino L et al. CD8+ve cells in the lungs of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(2):711-717.
 15. Di Stefano A, Ricciardolo FLM, Caramori G et al. Bronchial inflammation and bacterial load in stable COPD is associated with TLR4 overexpression. *Eur Respir J.* 2017;49(5):1602006.
 16. De Grove KC, Provoost S, Verhamme FM et al. Characterization and quantification of innate lymphoid cell subsets in human lungs. *PLoS One.* 2016;11(1):e0145961.
 17. Keatings VM, Barnes PJ. Granulocyte activation markers in induced sputum: comparison between chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and normal subjects. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155(2):449-453.
 18. Singh R, Mackay AJ, Patel AR et al. Inflammatory thresholds and the species-specific effects of colonizing bacteria in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res.* 2014;15(1):114.
 19. Barnes PJ. Corticosteroid resistance in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;121(3):636-645.
 20. Culpitt SV, Maziak W, Loukidis S et al. Effect of high dose inhaled steroid on cells, cytokines, and proteases in induced sputum in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(5Pt1):1635-1639.
 21. Barnes PJ. Inflammatory endotypes in COPD. *Allergy.* 2019;74(7):1249-1256.
 22. Gao W, Yuan C Zhang J et al. Klotho expression is reduced in COPD airway epithelial cells: effects on inflammation and oxidant injury. *Clin Sci (Lond).* 2015;129(12):1011-1023.
 23. George L, Brighling CE. Eosinophilic airway inflammation: role in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Chronic Dis.* 2016;7(1):34-51.
 24. Singh D, Kolsum U, Brightling CE et al. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics. *Eur Respir J.* 2014;44(6):1697-1700.
 25. Yun JH, Lamb A, Chase R et al. Blood eosinophil thresholds and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(6):2037-2047.e10.
 26. Bafadhel M, Peterson S, De Blas MA et al. Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of three randomized trials. *Lancet Respir Med.* 2018;6(2):117-126.
 27. Ghebre MA, Bafadhel M, Desai D et al. Biological clustering supports both "Dutch" and "British" hypotheses of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(1):63-72.
 28. Kolsum U, Donaldson GC, Singh R et al. Blood and sputum eosinophils in COPD; relationship with bacterial load. *Respir Res.* 2017;18(1):88.
 29. Brightling CE, Greening N et al. Airway inflammation in COPD: progress to precision medicine. *Eur Respir J.* 2019;54(2):1900651.
 30. Siva R, Green RH, Brightling CE et al. Eosinophilic airway inflammation and exacerbations of COPD: a randomized controlled trial. *Eur Respir J.* 2007;29(5):906-913.
 31. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT et al. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vialanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med.* 2015;3(6):435-442.
 32. Pavord ID, Lettis S, Locantore N et al. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting β -2 agonist efficacy in COPD. *Thorax.* 2016;71(2):118-125.
 33. Barnes NC, Sharma R, Lettis S, Calverley PMA. Blood eosinophils as a marker of response to inhaled corticosteroids in COPD. *Eur Respir J.* 2016;47(5):1374-1382.
 34. Siddiqui SH, Guasconi A, Vestbo J et al. Blood eosinophils: a biomarker of response to extrafine beclomethasone/formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192(4):523-525.
 35. Roche N, Chapman KR, Vogelmeier CF et al. Blood eosinophils and response to maintenance chronic obstructive pulmonary disease treatment. Data from the FLAME trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(9):1189-1197.
 36. Papi A, Vestbo J, Fabbri L et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet.* 2018;391(10125):1076-1084.
 37. Bosken CH, Wiggs BR, Paré PD, Hogg JC. Small airway dimensions in smokers with obstruction to airflow. *Am Rev Respir Dis.* 1990;142(3):563-570.
 38. McDonough JE, Yuan R, Suzuki M et al. Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2011;365(17):1567-1575.
 39. Hogg JC, McDonough JE, Suzuki M et al. Small airway obstruction in COPD: new insights based on micro-CT imaging and MRI imaging. *Chest.* 2013;143(5):1436-1443.

40. Suzuki M, Sze MA, Campbell JD et al. The cellular and molecular determinants of emphysematous destruction in COPD. *Sci Rep.* 2017;7(1):9562.
41. Vasilescu DM, Martinez FJ, Marchetti N et al. Noninvasive imaging biomarker identifies small airway damage in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(5):575-581.
42. Wang C, Zhou J, Wang J et al. Progress in the mechanism and targeted drug therapy for COPD. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):248.
43. Calverley PMA, Sethi S, Dawson M et al. A randomised placebo-controlled trial of anti-interleukin-1 receptor 1 monoclonal antibody MEDI8968 in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res.* 2017;18(1):153.
44. Gross NJ, Barnes PJ. New therapies for asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(2):159-166.
45. Diver S, Russell RJ, Brightling CE. New and emerging drug treatments for severe asthma. *Clin Exp Allergy.* 2018;48(3):241-252.
46. Ortega HG, Yancey SW, Mayer B et al. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. *Lancet Respir Med.* 2016;4(7):549-556.
47. Pavord ID, Chanez P, Criner GJ et al. Mepolizumab for eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2017;377(17):1613-1629.
48. Criner GJ, Celli BR, Brightling CE et al. Benralizumab for the prevention of COPD exacerbations. *N Engl J Med.* 2019;381(11):1023-1034.
49. Brightling CE, Bleecker ER, Panettieri Jr RA 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(11):891-901.
50. Dasgupta A, Kjarsgaard M, Capaldi D et al. A pilot randomised clinical trial of mepolizumab in COPD with eosinophilic bronchitis. *Eur Respir J.* 2017;49(3):1602486.
51. Donovan T, Milan SJ, Wang R et al. Anti-IL-5 therapies for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;812(12):CD013432.
52. Maltby S, Gibson PG, Powell H, McDonald VM. Omalizumab treatment response in a population with severe allergic asthma and overlapping COPD. *Chest.* 2017;151(1):78-89.
53. Rogliani P, Calzetta L, Ora J, Matera MG. Canakinumab for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther.* 2015;31:15-27.
54. Safety and efficacy of multiple doses of canakinumab (ACZ885) in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients. Tomado de < <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00581945>>. Consultado el 2 de enero de 2023.
55. Rabe PK, Celli BR, Wechsler ME et al. Safety and efficacy of itepekimab in patients with moderate-to-severe COPD: a genetic association study and randomised, double-blind, phase 2a trial. *Lancet Resp Med.* 2021;9(11):1288-1298.
56. Yousuf AJ, Mohammed S, Carr L et al. Astegolimab, an anti-ST2, in chronic obstructive pulmonary disease (COPD-ST2OP): a phase 2a, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2022;10(5):469-477.