

# Medicina de precisión aplicada al EPOC: el comienzo de una revolución



Neumos

Vol. 33, No. 1  
Enero-junio, 2025

Doi: <https://doi.org/10.63675/fttrytf17>

Recibido: 03/01/2025  
Aprobado: 28/02/2025

ISSN (Impreso): 3060-9879  
ISSN (En línea): 3060-9887

[Revista.sdnct.com.do](http://Revista.sdnct.com.do)

Precision medicine applied to COPD:  
The beginning of a revolution

## Francisco G. Álvarez Aquino

Profesor y maestro. Escuela de Medicina Alix, Clínica Mayo. Consultante Servicio de Trasplante de Pulmón. Florida, Estados Unidos.

ORCID: 0000-0002-3692-9757, Correo-e: [alvarez.franciscog@mayo.edu](mailto:alvarez.franciscog@mayo.edu)

---

## Resumen

El desarrollo exponencial en múltiples áreas de la ciencia, desde la genética, pasando por la biología, la química, etc., y terminando con la inteligencia artificial ha creado un nuevo campo en el área de la salud: la medicina de precisión, con la promesa de individualizar el diagnóstico y tratamiento óptimos para cada paciente. Aunque sus avances han sido más notables en el área de la oncología, con resultados impensables hace unos pocos años, el turno le está llegando a la neumología. En este artículo presentamos un resumen sobre el estado de la ciencia en lo que respecta a la medicina de precisión aplicada a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, con énfasis en las distinciones entre pacientes con el mismo diagnóstico clínico, pero con profundas diferencias en su biología a nivel molecular.

**Palabras clave:** fenotipo; endotipo; etiotipos; genómica; transcriptómica; proteómica, metabolómica.

## Abstract

Recent developments in multiple scientific fields, from genetics, biology, chemistry, and artificial intelligence has created a new area in health care: Precision Medicine, with the promise of individualized and optimal diagnosis and treatment for each patient. Although its advances have been more notable in the field of oncology, with results unthinkable a few years ago, it is now Pulmonology's turn". In this article, we present a summary of the state of the science regarding precision medicine applied to chronic obstructive pulmonary disease, with emphasis on the distinction between patients with the same clinical diagnosis, but with profound differences at the biomolecular level.

**Keywords:** phenotype; endotype; etiotype; genomics; transcriptonomics; proteomics; metabolomics.

## Cómo citar

Álvarez Aquino FG. Medicina de precisión aplicada al EPOC: el comienzo de una revolución. *Neumos*. 2025;33(1):37-58. Disponible en: <https://doi.org/10.63675/fttrytf17>

Esta obra está bajo una licencia internacional Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0





Fuente: elaboración propia.

## Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica es uno de los grandes flagelos de la humanidad, afectando a más de 300 millones de personas alrededor del mundo, y una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad globales<sup>1</sup>. Aunque se han producido avances significativos en la comprensión y tratamiento de esta enfermedad, la realidad es que estamos lejos de una terapia eficaz. Durante las últimas décadas, se ha producido un impulso para desarrollar lo que ahora se denomina la medicina de precisión. Curiosamente, este concepto comenzó a desarrollarse a partir de la explosión del transbordador espacial Challenger, que destacó los peligros de promediar los datos de riesgo y las fallas organizativas para tener en cuenta vulnerabilidades individuales o específicas del sistema. La tragedia del Challenger puso de manifiesto la necesidad en muchos ámbitos —incluida la medicina— de centrarse en la individualidad y heterogeneidad de las enfermedades, en vez del tradicional abordaje de una “talla única” para todos los pacientes.

Tecnologías emergentes han hecho posible el análisis rápido y efectivo de miles de variantes, desde biomarcadores hasta el genoma, y esto ha producido cambios revolucionarios en la medicina. Tomemos, por ejemplo, la oncología. Una mujer diagnosticada con cáncer de seno hoy en día será tratada de manera muy diferente y específica, y con mucho mejores resultados, precisamente basados en la medicina de precisión, a lo que hubiese sido solo unos años atrás. La imagen que acompaña al título de esta publicación (creada para este artículo), nos muestra lo que bien pudiese ser el futuro del tratamiento del EPOC: individualizado para cada paciente basados en datos específicos obtenidos casi instantáneamente. En efecto, de manera tradicional definido por la limitación persistente y

progresiva del flujo de aire, con sus síntomas respiratorios, el EPOC ha sido considerado durante mucho tiempo como una entidad patológica relativamente uniforme, tratada mediante la escalada progresiva de broncodilatadores y corticosteroides inhalados (CSI). Sin embargo, este paradigma ha sido cada vez más cuestionado por la creciente evidencia de una profunda heterogeneidad en la presentación de la enfermedad, fisiopatología, progresión y respuesta al tratamiento<sup>2</sup>.



*Nota.* Foto del estallido del transbordador espacial Challenger

**Fuente:** <https://www.houstonpublicmedia.org/articles/shows/houston-matters/2024/05/20/488020/what-still-remains-to-be-learned-about-the-challenger-disaster/>)

Históricamente, el concepto del EPOC como una enfermedad única caracterizada principalmente por el descenso del FEV<sub>1</sub> ha resultado insuficiente para captar la complejidad de este síndrome. De hecho, la información que nos proporciona la espirometría a menudo es insuficiente para establecer el diagnóstico o el pronóstico<sup>3</sup>. El reconocimiento en los últimos años de que el EPOC abarca múltiples subtipos de enfermedades distintas, con biología subyacente, manifestaciones clínicas e implicaciones terapéuticas diferentes promete revolucionar este campo.

Todos sabemos cómo dos pacientes con anomalías similares en la espirometría pueden presentar trayectorias clínicas muy diferentes: algunos experimentan exacerbaciones frecuentes que requieren hospitalización, mientras que otros mantienen la enfermedad estable durante años. Algunos muestran inflamación eosinofílica de las vías respiratorias sensible a los corticosteroides, mientras que otros presentan inflamación predominante neutrofílica, que puede no beneficiarse o incluso verse perjudicada por la terapia con CSI<sup>4</sup>. Esta heterogeneidad va más allá de los perfiles inflamatorios para abarcar patrones estructurales (enfermedad predominante en enfisema en el parénquima, frente a predominante en vías respiratorias), susceptibilidad genética, exposiciones ambientales y la presencia de condiciones superpuestas como el asma<sup>2,5</sup>.

La convergencia del desarrollo de varias tecnologías permite ahora traducir esa heterogeneidad del EPOC en diferentes abordajes clínicos, basados en marcos conceptuales que incluyen fenotipos (características observables de la enfermedad), endotipos (subtipos de enfermedad definidos por sus mecanismos biológicos) y rasgos tratables (características modificables de la enfermedad), lo cual promete enfoques más estructurados para la clasificación y tratamiento<sup>5</sup>.

En segundo lugar, tenemos los biomarcadores accesibles —en particular los recuentos de eosinófilos en sangre—, pero probablemente muchos más en camino, que permiten identificar pacientes con endotipos inflamatorios distintos<sup>6,7</sup>.

En tercer lugar, la aprobación de terapias biológicas desarrolladas originalmente para asma grave (dupilumab, mepolizumab, benralizumab) para poblaciones específicas de EPOC crean opciones de tratamiento dirigidas para pacientes bien seleccionados<sup>8,9</sup>.

No podemos dejar de mencionar un factor clave: la introducción de la inteligencia artificial, la cual podrá ayudarnos a navegar el mar cada vez más inmenso y complejo de la bioquímica, la radiología y la clínica, y a formular algoritmos que nos permitan mejorar la atención al paciente a la cabecera de la cama.

El objetivo de esta revisión es ofrecer a los lectores una idea de lo que se avecina. En los próximos años veremos con frecuencia incrementada la publicación de artículos mencionando compuestos químicos que apenas podemos pronunciar y, como lo pude constatar personalmente, mucho menos traducir. Por ejemplo, cuando revisemos alguna revista y encontremos un artículo titulado: “Synergism of IL-3, IL-5, and GM-CSF on eosinophil differentiation and its application for an assay of murine IL-5 as an eosinophil differentiation factor”, la tentación de pasar la página es muy fuerte. Esperamos que luego de hojear nuestra revisión prestemos más atención a esta rama de la medicina, porque en un futuro cercano los médicos se dividirán entre aquellos que están al día en la medicina de precisión y los que no lo están.

## Empecemos con los “ómicos”

A través de esta revisión usaremos varios términos que terminan con el sufijo “ómico(a)”, que se usa para referirnos a un estudio detallado y comprensivo de cualquier materia. Así, por ejemplo, genómica es el estudio del genoma; proteómica es el estudio de las proteínas y metabolómica es el estudio de los metabolitos. Usando la analogía de un restaurante, lo explicamos en la Tabla 1, debajo.

**Tabla 1.** La ciencia de las “ómicas” explicada haciendo la analogía con un restaurante

Términos	Significado biológico	La analogía del restaurante
Genómica	Estudio del ADN	El libro de cocina: la biblioteca que contiene todas las recetas que el restaurante <i>podría</i> cocinar. No cambia mucho y se guarda de forma segura en la oficina.
Transcriptómica	ARN (las instrucciones)	Los tickets de pedido: Esta es la lista de lo que realmente se está pidiendo y cocinando <i>ahora</i> mismo. Que una receta esté en el libro de cocina no significa que alguien la pida hoy.
Proteómica	Proteínas (la maquinaria)	Los chefs y las comidas: estos son los trabajadores y la comida real en los platos. Ellos hacen el trabajo físico y sostienen a los clientes (células).
Metabolómica	Los metabolitos (la química detrás de los procesos biológicos)	Los olores y las sobras: esto es el resultado de la cocina; los aromas, los platos sucios y la energía que se produce. Relata exactamente lo que <i>pasó</i> en la cocina hace unos momentos.

Fuente: elaboración propia.

## I. La heterogeneidad de la EPOC: fenotipos, endotipos y etiotipos

### A. Fenotipos clínicos: características observables de la enfermedad

Los fenotipos representan agrupaciones de características clínicas, radiográficas y funcionales observables que identifican subgrupos distintos de la EPOC<sup>5</sup>. La importancia de identificarlos estriba en que pueden ayudarnos a tomar decisiones preventivas y terapéuticas.

En los últimos años, varios fenotipos relevantes han salido a la luz:

- 1. Fenotipo predominante de enfisema:** caracterizado por la destrucción parenquimatosa visible en la tomografía computarizada, reducción de la capacidad de difusión e hiperinflación. Estos pacientes suelen presentar disnea severa desproporcionada a la limitación del flujo de aire y un índice de masa corporal más bajo<sup>5,10</sup>.
- 2. Fenotipo de bronquitis crónica:** definido por hipersecreción crónica de moco y tos productiva. Este fenotipo se asocia con un aumento del grosor de la pared de las vías respiratorias, colonización bacteriana y perfiles inflamatorios potencialmente distintos<sup>5,10</sup>.
- 3. Fenotipo de exacerbadores frecuentes:** estos pacientes que experimentan dos o más exacerbaciones moderadas a graves anualmente demuestran un deterioro acelerado de la función pulmonar, peor calidad de vida y aumento de la mortalidad. Este fenotipo representa un objetivo terapéutico crítico, pero abarca mecanismos subyacentes heterogéneos<sup>5,11</sup>. Una muestra de la importancia de evaluar las características individuales de cada paciente es el resultado de un estudio por el grupo de Yang, quien, usando el database del estudio COPDgene reportó una clara asociación estadística entre este fenotipo y la enfermedad cardiovascular<sup>12</sup>.
- 4. Fenotipo de combinación de EPOC–asma:** estos pacientes presentan características tanto de EPOC como de asma, incluyendo limitación variable del flujo de aire, reversibilidad de broncodilatadores e inflamación tipo 2, y representan entre el 15 y el 25 % de la enfermedad obstructiva de las vías respiratorias y demuestran respuestas terapéuticas distintas<sup>8</sup>.

Es importante señalar que, aunque la clasificación fenotípica facilita la comunicación clínica y la estratificación de riesgos, los fenotipos siguen siendo descriptivos, y un solo fenotipo puede resultar de procesos patobiológicos distintos; por ejemplo, el fenotipo de exacerbador frecuente puede reflejar inflamación eosinofílica, colonización bacteriana, susceptibilidad viral o anomalías estructurales de las vías respiratorias. Por otra parte, nuevos fenotipos<sup>13</sup>, integrando otros factores como edad, presencia de enfermedad cardiovascular, etc., seguramente surgirán y nos ayudarán en el manejo de estos pacientes.

## **B. Endotipos: subtipos de enfermedad definidos por mecanismos biológicos**

Los endotipos representan subcategorías de enfermedades definidas por mecanismos biológicos únicos y vías moleculares<sup>2, 5</sup>. Este enfoque de clasificación, basado en la patobiología más que en la descripción clínica, pudiera demostrar un valor predictivo superior para las respuestas terapéuticas. Se han identificado varios endotipos:

- 1. Endotipo eosinofílico (inflamación tipo 2):** caracterizado por un aumento de eosinófilos sanguíneos y/o en el esputo. Este endotipo refleja la activación de las vías inmunitarias tipo 2 que involucran IL-4, IL-5 e IL-13. Aproximadamente entre el 10 y el 40 % de los pacientes con EPOC muestran inflamación eosinofílica durante el estado estable, con hasta un 37 % mostrando evidencia de inflamación tipo 2<sup>6, 7, 11</sup>. Este endotipo es predictivo de una respuesta favorable a los CSI y a terapias biológicas emergentes<sup>4</sup>.
- 2. Endotipo neutrofílico:** más comúnmente asociado con EPOC que con asma, este endotipo implica inmunidad mediada por

Th1, a menudo impulsada por la colonización bacteriana y la exposición al humo de cigarrillo. La inflamación neutrofílica puede no responder a la terapia con corticosteroides y, de hecho, podría ser incluso contraproducente su administración en este grupo<sup>6,7</sup>.

- 3. Endotipo paucigranulocítico:** algunos pacientes presentan una inflamación eosinofílica o neutrofílica mínima, lo que sugiere mecanismos alternativos que impulsan la enfermedad, y se ha asociado con un menor riesgo de exacerbaciones graves, en comparación con los fenotipos de exacerbadores frecuentes, o el de la combinación EPOC-asma.
- 4. Deficiencia de alfa-1 antitripsina (AATD):** este endotipo genético resulta de mutaciones en el gen SERPINA1 que causan una grave deficiencia del inhibidor de la proteasa alfa-1 antitripsina. La AATD conduce a actividad sin oposición de elastasas neutrófilas y enfisema de inicio temprano, especialmente en zonas pulmonares inferiores. Este endotipo representa un ejemplo paradigmático de enfermedad definida por su mecanismo biológico y susceptible de terapia de aumento específica<sup>14,15</sup>.

La distinción crítica entre fenotipos y endotipos se hace evidente al considerar decisiones terapéuticas. Por ejemplo, el fenotipo de exacerbador frecuente puede deberse a un endotipo eosinofílico (tratable con CSI o biológicos) o a un endotipo tipo infeccioso, que más bien requeriría tratamiento con antibióticos. Esto ha motivado a un llamado a definir las exacerbaciones del EPOC (E-EPOC) basados en marcadores biológicos específicos y medibles, y aquí es donde entra la medicina de precisión<sup>16</sup>.

### C. Etiotipos: clasificación de la EPOC con base en sus orígenes

El informe GOLD 2023 introdujo el novedoso concepto de siete “etiotipos”, clasificando al EPOC en función de exposiciones causales predominantes<sup>17</sup>. Este marco reconoce que la patogénesis de la EPOC varía sustancialmente entre poblaciones globales:

- 1. EPOC genéticamente determinada (EPOC-G):** principalmente deficiencia de alfa-1 antitripsina.
- 2. EPOC debido al desarrollo pulmonar anormal (EPOC-D):** eventos en la vida temprana que afectan al crecimiento pulmonar<sup>a</sup>.
- 3. EPOC debido al tabaquismo (EPOC-C):** EPOC tradicional occidental.
- 4. EPOC debido a exposición a biomasa y contaminación EPOC (EPOC-P):** prevalente en países de ingresos bajos y medios. Vale la pena preguntarse cuál será el efecto a largo plazo de los cigarrillos electrónicos, fumar marihuana (legal en muchos estados/ países), los fumadores de Hookah, etc.
- 5. EPOC debido a infecciones (EPOC-I):** incluyendo EPOC post tuberculosa.
- 6. EPOC con asma (EPOC-A):** asma prolongada que progresa hacia obstrucción fija.
- 7. EPOC de causa desconocida (EPOC-U).**

De estos diferentes etiotipos emergen características clínicas y patológicas distintas. Por ejemplo, la EPOC asociada a la biomasa (EPOC-P) frecuentemente manifiesta una mayor fibrosis de las vías respiratorias con menor destrucción enfisematosa en comparación con la enfermedad relacionada con el tabaco (EPOC-C). Estas diferencias pueden influir en perfiles inflamatorios, patrones estructurales y respuestas terapéuticas.

### Integración de marcos de clasificación

Estos sistemas complementarios de clasificación —fenotipos (lo que observamos), endotipos (por qué ocurren) y etiotipos (qué lo causó)— permiten colectivamente enfoques de medicina de precisión. Un paciente podría clasificarse fenotípicamente como un exacerbador frecuente con enfermedad predominante de enfisema, endotípicamente como con inflamación eosinofílica y etiotípicamente como EPOC-C (relacionada con el tabaquismo). Esta caracterización detallada nos puede ayudar en la toma de decisiones terapéuticas de forma mucho más eficaz que la espirometría por sí sola.

### II. Biomarcadores: Traduciendo la biología a las decisiones clínicas

#### A. Eosinófilos sanguíneos como biomarcador paradigmático de la EPOC

El recuento de eosinófilos en sangre representa el biomarcador más ampliamente validado e implementado clínicamente para guiar el manejo de la EPOC<sup>6,7,11</sup>. Esta medición, fácilmente accesible a través de un simple hemograma con diferencial, ha pasado de ser la curiosidad de investigación a una herramienta de decisión clínica.

#### Justificación biológica

Los eosinófilos se producen en la médula ósea bajo la influencia de la IL-5 y migran a los tejidos en respuesta a la IL-5, IL-3 y GM-CSF<sup>19,20</sup>. En las enfermedades de las vías respiratorias, las células epiteliales liberan citocinas (IL-25, IL-33, TSLP) en respuesta a desencadenantes ambientales, reclutando células T auxiliares tipo 2 y células linfoides innatas que secretan IL-5, estimulando la maduración y liberación de eosinófilos<sup>7,21</sup>. El aumento de eosinófilos

<sup>a</sup> Recomendamos esta excelente revisión por Hopkinson et al.,<sup>18</sup>.

aparece tanto en las vías respiratorias centrales como periféricas de los pacientes con EPOC, detectables mediante biopsias bronquiales, lavado broncoalveolar, esputo y sangre<sup>7, 22-25</sup>. Los pacientes con eosinófilos sanguíneos elevados muestran un aumento de eosinofilia tisular y una mayor expresión de mediadores inflamatorios tipo 2<sup>25-27</sup>.

La presencia de eosinofilia en pacientes con EPOC se asocia con múltiples resultados clínicamente relevantes descritos en la Tabla 2, debajo:

**Tabla 2.** Eosinofilia y sus asociaciones clínicas y valor pronóstico

Asociación	Comentarios
Riesgo de exacerbación	El estudio de COPDGene demostró que los pacientes con recuento sanguíneo de eosinófilos $\geq 300$ células/ $\mu$ L presentan un mayor riesgo de exacerbación, hallazgos posteriormente validados en el estudio ECLIPSE <sup>11</sup> .
Respuesta a los corticosteroides	Los eosinófilos elevados predicen una respuesta favorable a la terapia con CSI <sup>23,24</sup> . El análisis a posteriori del estudio ISOLDE reveló que la administración de CSI se asoció a una disminución más lenta del FEV <sub>1</sub> en pacientes con niveles más altos, en comparación con los más bajos, eosinófilos <sup>28</sup> . Es importante señalar que dicha relación se extiende a los corticosteroides sistémicos durante las exacerbaciones.
Historia natural	Curiosamente, la eosinofilia en sangre $\geq 2\%$ se asocia con menos comorbilidades y menor riesgo de mortalidad a 10 años en algunos estudios, lo que sugiere que la EPOC eosinofílica puede representar un fenotipo de enfermedad menos agresivo cuando se maneja adecuadamente <sup>28</sup> .
Colonización bacteriana	Los pacientes con EPOC eosinofílica tienden a mostrar cargas bacterianas de vías respiratorias más bajas en comparación con la EPOC neutrofílica, lo que favorece mecanismos patobiológicos distintos <sup>7</sup> .

**Fuente:** elaboración propia.

## Selección de umbral y estabilidad

Los umbrales óptimos de los eosinófilos sanguíneos para la toma de decisiones clínicas siguen siendo objeto de debate, con diferentes aplicaciones que favorecen distintos puntos de corte:

- $\geq 150$  células/ $\mu$ L:** umbral mínimo para el posible beneficio del CSI en algunos análisis.
- $\geq 300$  células/ $\mu$ L:** umbral comúnmente utilizado para identificar pacientes con inflamación tipo 2 y mayor riesgo de exacerbación; utilizado en ensayos biológicos importantes<sup>11,29</sup>.
- $\geq 340$  células/ $\mu$ L:** umbral alternativo con valor pronóstico demostrado.

La estabilidad de los eosinófilos en sangre varía según el nivel inicial. Grandes estudios poblacionales (n = 39.824) demuestran mayor estabilidad en recuentos  $< 340$  células/ $\mu$ L frente a  $\geq 340$  células/ $\mu$ L<sup>11</sup>.

Esta variabilidad requiere considerar múltiples mediciones o patrones a lo largo del tiempo en lugar de determinaciones individuales, especialmente para decisiones dependientes del umbral.

## Limitaciones y consideraciones

Los eosinófilos sanguíneos proporcionan información valiosa pero imperfecta. Los posibles factores de confusión incluyen:

- Uso sistémico de corticosteroides (suprime los eosinófilos).
- Infecciones agudas (pueden alterar temporalmente el recuento).
- Condiciones comórbidas (infecciones parasitarias, enfermedades alérgicas).
- Variación diurna y estacional.
- Estado de fumador (el tabaquismo activo puede suprimir los eosinófilos).

A pesar de estas limitaciones, los eosinófilos sanguíneos representan un biomarcador accesible, reproducible y clínicamente accionable que ha permitido enfoques de medicina de precisión en el EPOC.

### **B. Proteína C Reactiva (CRP, por sus siglas en inglés)**

Este simple y ajeo biomarcador ha sido el foco de reciente interés en el manejo de pacientes con EPOC. En efecto, su utilidad en la evaluación de las E-EPOC aparenta ser de tal importancia, que se han diseñado instrumentos para que los médicos puedan medir, en el consultorio y en cuestión de minutos, los niveles de CRP, y determinar si la antibioterapia está indicada, así como la duración de la misma<sup>30-32</sup>.

No hay duda de que pronto surgirán nuevos biomarcadores que ayudarán a caracterizar de manera más integral al EPOC, aprovechando las tecnologías multiómicas emergentes<sup>5,33</sup>.

### **C. Biomarcadores adicionales: FeNO, fibrinógeno**

- a. Óxido nítrico exhalado fraccionado (FeNO):** este marcador no invasivo de inflamación de las vías respiratorias se correlaciona con la inflamación eosinofílica en el asma y puede identificar inflamación tipo 2 en pacientes con EPOC, especialmente en aquellos con solapamiento asma-EPOC<sup>8</sup>.
- b. Fibrinógeno:** el fibrinógeno plasmático elevado se asocia con inflamación sistémica, riesgo cardiovascular y mortalidad en la EPOC. Aunque no es específico de los endotipos de EPOC, el fibrinógeno proporciona información pronóstica.
- c. IgE:** los niveles totales y específicos de IgE pueden identificar fenotipos alérgicos y predecir la respuesta a la terapia anti-IgE en pacientes seleccionados con combinación de EPOC y asma.

## **III. La proteómica del EPOC**

Desde la introducción del concepto del proteoma como “todas las proteínas expresadas en el genoma de una célula/tejido”<sup>34</sup>, el estudio de esta rama de la ciencia promete, a través del estudio de las complejas interacciones entre las instrucciones genéticas y la manera en que las mismas se traducen en acción a través de proteínas específicas, en un mayor entendimiento de los procesos moleculares que conducen al EPOC<sup>35,36</sup>. En efecto, la proteómica plasmática ofrece conocimientos sobre la patobiología sistémica y los mecanismos de enfermedades que no se capturan con biomarcadores individuales. Estudios recientes han identificado firmas proteicas que distinguen:

1. Predisposición a desarrollar EPOC, o espirometría anormal. Por ejemplo, se ha reportado que el receptor soluble para productos finales de glicación avanzada (sRAGE, por sus siglas en inglés) ha sido consistentemente asociado con el desarrollo del EPOC, así como de una evolución acelerada del mismo<sup>37-39</sup>.
2. EPOC predominante en enfisema frente a no predominante en enfisema<sup>40</sup>.
3. EPOC en fase temprana (COPD-FT) de controles sanos<sup>41</sup>. Progresiones rápidas frente a lentas de la enfermedad.
4. Pacientes propensos a las exacerbaciones<sup>42,43</sup>.

En un interesante reporte de Serban et al.,<sup>44</sup> se definieron varios fenotipos, basados específicamente en marcadores proteómicos, algunos de ellos señalados en la Tabla 3, debajo (la lista es mucho más larga en el artículo original).

En un estudio multicéntrico con 176 adultos del Estudio de Salud Pulmonar de China identificó 137 metabolitos y 15 proteínas validadas asociadas con la EPOC temprana, logrando un

área por debajo de la curva (AUC, por sus siglas en inglés) de 0,949 para el diagnóstico de COPD-FT<sup>41</sup>. Los modelos de aprendizaje automático que combinaban proteómica con otros datos ómicos predijeron la función pulmonar con  $R^2 = 0,74$ , demostrando un rendimiento superior en comparación con tipos de datos individuales<sup>45</sup>.

Una de las empresas más interesantes de la medicina moderna es el proyecto llamado el COPDGene®, que explora activamente biomarcadores proteicos y ha desarrollado puntuaciones de riesgo proteómico (PRS, o *polygenic risk scores* en inglés), que implica determinar las posibles combinaciones proteicas para encontrar sus relaciones con la clínica del paciente<sup>46</sup>.

**Tabla 3.** Diferentes fenotipos del EPOC asociados a marcadores proteómicos

Resultado/fenotipo de la EPOC	Ejemplos de biomarcadores proteómicos	Vía funcional
FEV <sub>1</sub> y obstrucción del flujo de aire	TIMP1, APOA1, sCD163, MMP9, eotaxina-2, IL-8	Remodelación tisular, inflamación
Extensión del enfisema	sRAGE, ICAM-1, CCL20, VEGF, MMP9	Lesión alveolar, remodelación vascular
Exacerbaciones frecuentes	Fibrinógeno, CRP, SAA, IL-8, decorina, ferritina	Respuesta en fase aguda, inflamación sistémica
Disminución y progresión del FEV <sub>1</sub>	sRAGE, SP-D, fibrinógeno, IL-6, CRP	Lesión epitelial, inflamación crónica
Imágenes radiológicas	sRAGE, SP-D, fibrinógeno, IL-6, IL-8, CRP	

Nota. APOA1 = apolipoproteína A1; CCL20 = C-C Ligando quimioquina de motivo 20 (motif chemokine ligand 20); CRP = proteína C reactiva; ICAM-1 = Molécula de adhesión intercelular 1; MMP9 = Metaloproteinasa matricial 9; sCD163 = Grupo de proteína de diferenciación 163; SP-D = proteína surfactante D; sRAGE = Receptor soluble para glicación avanzada; TIMP1 = Inhibidor tisular de metaloproteinasas; VEGF = Factor de crecimiento endotelial vascular

**Fuente:** extraído y sintetizado de Celli<sup>28</sup>.

Una ventaja inherente del estudio de la proteómica es que puede analizar muestras de cualquier fluido o tejido humano (incluso del aire exhalado), por lo general de manera mínimamente invasiva.

#### IV. La Genómica del EPOC

Más allá de trastornos monogénicos como la deficiencia de la antitripsina, los estudios de asociación genómica (GWASs, *Genome-wide association*, en inglés) han identificado que, en la mayoría de los pacientes con EPOC, más que anomalías genéticas específicas (como en la fibrosis quística, por ejemplo) existen numerosas combinaciones de variantes genéticas que influyen en la susceptibilidad al EPOC, lo que hace esencial caracterizar el riesgo en todo el genoma para comprender qué combinación de genes aumentan la susceptibilidad y la patogénesis a la enfermedad. En este sentido, las PRS mencionadas arriba en la sección de la proteómica, resultarán indispensables.

Por ejemplo, en uno de los estudios más comprensivos publicados hasta la fecha<sup>47</sup>, se encontraron 82 loci asociados con el desarrollo del EPOC, mientras que en otro reporte<sup>48</sup>, 1 020 loci se asociaron con espirometría anormal. Es interesante que este último estudio sugiere, con base en sus resultados, el uso de diferentes drogas con blancos muy específicos que podrían modificar la enfermedad en un futuro. En otro estudio, usando databases de los estudios COPDGene y ECLIPSE, el grupo de Elhusseini reportó la asociación de 20 genes con una evolución más agresiva del EPOC<sup>49</sup>.

Estudios usando PRS han descubierto variantes significativas a nivel genómico para la función pulmonar identificadas en un GWAS de más de 500 000 individuos de ascendencia europea que explicaron menos del 10 % de la variabilidad en el FEV1 y el FEV1/FVC<sup>50</sup>, mientras que los PRS derivados de estas mismas estadísticas explicaron aproximadamente el

30 % de la variabilidad fenotípica en ambos rasgos de espirometría<sup>51</sup>. En otro estudio, un PRS que se creó sumando los PRS de FEV1 y FEV1/FVC en una única puntuación se asoció con la EPOC con una probabilidad de 1,8 en europeos y 1,4 en no europeos<sup>52</sup>.

Corroborando lo anterior, Zhang y su grupo publicó un interesante estudio<sup>53</sup>, donde se reportó un PRS compuesto por 73 proteínas, 25 de las cuales se han asociado a estudios con drogas específicas bajo investigación, altamente asociadas a exacerbaciones frecuentes.

Otro campo que promete interesantes descubrimientos son los análisis genómicos que revelan vías compartidas entre EPOC y las múltiples comorbilidades asociadas con la enfermedad. Por ejemplo, un análisis bioinformático exhaustivo identificó 186 genes compartidos de forma diferencial entre diabetes y EPOC, con vías relacionadas con el metabolismo y la inmunidad alteradas en ambas condiciones. Cuatro biomarcadores compartidos (CADPS, EDNRB, THBS4, TMEM27) fueron validados en múltiples plataformas y se asocian con patrones de infiltración de células inmunitarias<sup>54</sup>. En otro estudio, el grupo de Zhu, analizando datos de más de 12 000 pacientes con EPOC, y comparándolos casi 50 000 controles, reportó las bases genéticas entre la bien conocida relación entre el EPOC y la enfermedad cardiovascular<sup>55</sup>.

Esto podría ayudarnos a predecir tempranamente cuáles pacientes con EPOC son más susceptibles de padecer de cardiomiopatías, y así instaurar un tratamiento preventivo eficaz.

## V. Metabolómica del EPOC

La metabolómica se refiere específicamente al análisis sistemático y la determinación de analitos (metabolitos) específicos presentes en una matriz biológica, con el objetivo de identificar un conjunto de biomarcadores para enfermedades o procesos metabólicos.

La fisiopatología del EPOC implica varios procesos metabólicos que pueden estudiarse mediante el análisis de sus metabolitos mediante técnicas metabolómicas. Estos análisis pueden ayudar a identificar perfiles que caracterizan a los pacientes con EPOC en términos de gravedad de la enfermedad, tasa de exacerbación y nivel de obstrucción.

Hoy en día, la determinación de perfiles metabolómicos puede obtenerse mediante diversos métodos analíticos e instrumentos tecnológicos, principalmente basados en espectrometría de masa, y la espectroscopía de resonancia magnética nuclear. El condensado exhalado, el plasma, la orina, el líquido de lavado broncoalveolar y hasta las materias fecales están entre las biomatrices que prometen ser útiles en el análisis metabolómico<sup>56</sup>.

**Tabla 4.** Lista de los metabolitos y su grado de asociación con el EPOC de acuerdo con su grado de expresión

Fuente de la muestra	Metabolitos asociados al EPOC
Condensado de inhalación exhalada	1. Etanol y metanol (+++) 2. Lactato, acetato, propionato, serina, prolina y tirosina (++) 3. 2-propanol (+) 4. Formiato y acetona/acetoina (--) 5. Isobutirato (-)
Plasma y suero	1. Creatina, glicina y N,N-dimetilglicina (---)
Lavado broncoalveolar	1. Aminoácidos (arginina, isoleucina y serina), ácidos 2. grasos y fosfolípidos (++)
Orina	1. 1-Methylnicotinamide, creatinine and lactate (--), 2. Acetato, acetoacetato, acetona, carnosina, hidroxifenilacetato, fenilacetilglicina, piruvato y a-cetoglutarato (++)
Esputo inducido	1. ácido siálico, hipoxantina, xantina, metiltioadenosina, adenina y glutatión (++++) 2. Leucotrieno E4, D4, prostaglandina D2, E2, 8-iso-prostaglandina E2, F2a, ácido 5-oxo-eicosatetraenoico, ácido 12-oxo-eicosatetraenoico y 11-deshidrotromboxano B2 (++)
Materia fecal	Cotina, N-acetilcaderina, N-acetilaurina (++)

Nota. (+) leve, (++) Alto, (+++) Muy alto, (++++ Extremadamente alto, (-) Bajo, (--) Muy bajo, (---) Extremadamente bajo.

Fuente: tabla adaptada de Tirelli et al.<sup>57</sup>.

El número de metabolitos considerados como marcadores del EPOC crece cada día. Algunos de los más estudiados incluyen:

1. Glutamina: papel regulador clave en el estrés antioxidante; los niveles de glutamina aumentan en el EPOC<sup>58, 59</sup>.
2. Esfingolípidos, glicerofosfolípidos: el alterado metabolismo de los esfingolípidos está directamente asociado con una peor función pulmonar y una exacerbación de la gravedad; la alteración del metabolismo de glicerofosfolípidos está relacionada con la obstrucción del flujo de aire y las exacerbaciones de la EPOC<sup>60</sup>.
3. Fenilalanina: se ha relacionado con la gravedad de la EPOC; sus niveles reducidos en pacientes con EPOC pueden interpretarse como resultado de la desnutrición proteica y del hipermetabolismo causado por la exacerbación de la EPOC<sup>61</sup>.

El uso de los metabolitos en el manejo del EPOC está en su infancia, pero ya comienza a aparecer evidencia de sus usos potenciales para diferenciar al EPOC del asma<sup>62</sup>, de la enfermedad de Langerhans<sup>63</sup>, y para predecir el riesgo de cáncer de pulmón<sup>64, 65</sup>. También se está estudiando su rol en el diagnóstico y manejo de las exacerbaciones<sup>66, 67</sup>.

Cada día se descubren nuevos metabolitos asociados con el EPOC<sup>57</sup>, y su integración a la evaluación y tratamiento es solo cuestión de tiempo.

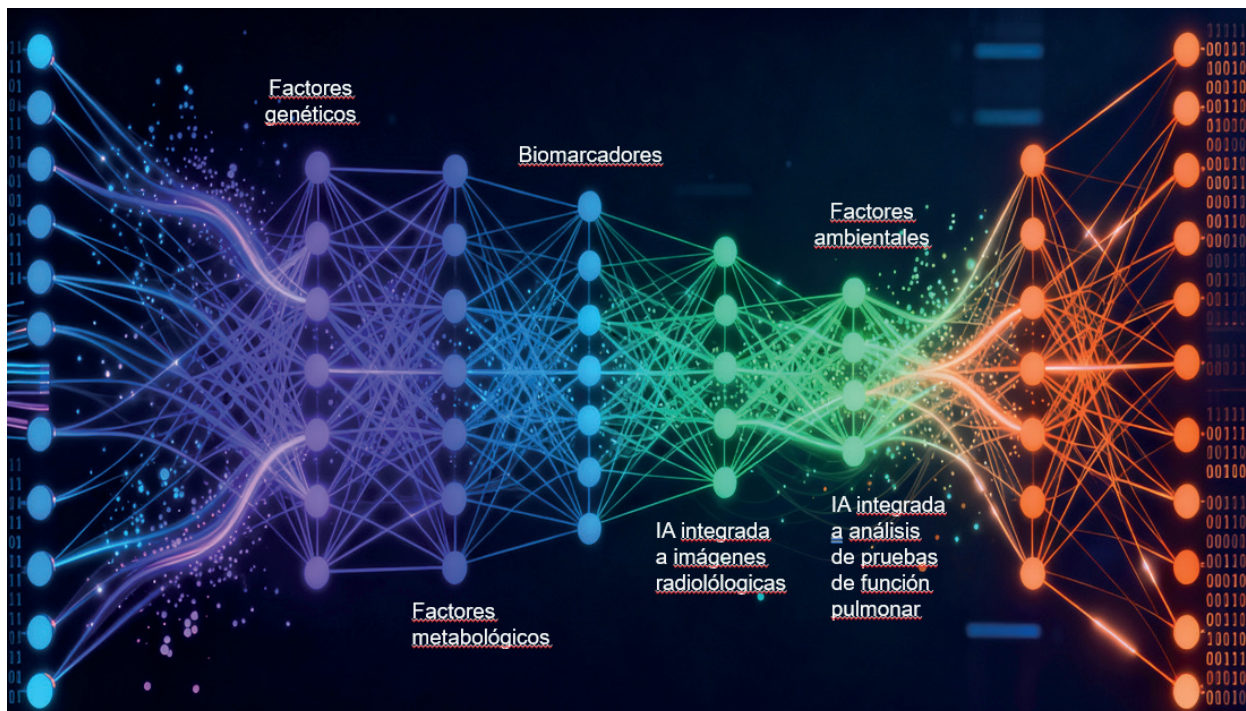
## VI. Avances en radiología

Otro aspecto que promete ser de gran utilidad en el manejo de los pacientes con EPOC son los avances recientes en el área de la radiología, especialmente en lo que respecta a la tomografía computarizada. Por ejemplo, en un estudio que analizó 520 participantes del estudio COPDGene, incluyendo a no

fumadores, el grupo de John reportó que el grado de heterogeneidad en tomografías registradas como normales se asoció a un aumento de la mortalidad y progresión del EPOC<sup>68</sup>. De igual manera, Awan et al.,<sup>69</sup> también encontró asociación en pacientes diagnosticados con EPOC entre la textura del parénquima pulmonar evaluada cuantitativamente a través de la tomografía y la morbilidad y la mortalidad. Otros estudios sugieren que la tomografía cuantificada es capaz de predecir cuáles pacientes tienen riesgo aumentado de exacerbaciones<sup>70</sup>, y el uso de tomografía asociado con la inteligencia artificial es capaz de predecir también la severidad y morbilidad en el EPOC<sup>71</sup>. Asimismo, el grupo de Curiale<sup>72</sup> ha desarrollado un puntaje radiográfico (*Local Emphysema Score* o LEP, en inglés) capaz de pronosticar la progresión del enfisema.

## Conclusiones

La promesa última de la medicina de precisión reside en la integración. Combinando una enorme cantidad de información clínica, biológica, funcional y radiológica con la inteligencia artificial y estableciendo redes neuronales computarizadas, se podrán definir algoritmos de aprendizaje automatizados capaces de identificar patrones altamente predictivos de la evolución y la respuesta a diferentes agentes terapéuticos con mayor precisión que cualquier tipo de información clínica<sup>41, 54</sup>. Sin embargo, persisten desafíos importantes en la estandarización, validación e implementación clínica. La mayoría de los biomarcadores multiómicos siguen siendo herramientas de investigación más que ayudas a la decisión clínica, aunque esto está evolucionando rápidamente, lo que no impide que empecemos a usar aquellos disponibles.



**Figura 1.** Promesa de la medicina de precisión en el EPOC: creación de una red neuronal que permita la integración de miles de datos a través del poder de análisis de la Inteligencia Artificial para ofrecer un tratamiento “a la medida” a cada paciente.

**Fuente:** elaboración propia.

Por ejemplo, estudios recientes demuestran que hay rasgos clínicos específicos tratables, y que predicen resultados clínicamente significativos. Un análisis longitudinal identificó algunos independientemente asociados al deterioro de la función pulmonar y de la calidad de vida, incluyendo eosinofilia en sangre, técnica insuficiente del inhalador, mala adherencia a la medicación y obesidad<sup>73,74</sup>. Es importante destacar que estos rasgos ocurrieron simultáneamente en muchos pacientes, con la coexistencia de siete rasgos específicos que mostraron alta prevalencia en cohortes de atención primaria<sup>74</sup>.

El marco de rasgos tratables resulta especialmente valioso para la prevención de la exacerbación. Muchos rasgos (inflamación eosinofílica, colonización bacteriana, reflujo gastroesofágico, técnica deficiente del inhalador) se asocian con

un mayor riesgo de exacerbación, lo que permite la identificación e intervención proactiva<sup>75</sup>. Nuestro deber como médicos es mirar más allá de los broncodilatadores y modificar todas las características clínicas que sean posible.

En lo que respecta a las terapias biológicas que han revolucionado el manejo del asma severa, el reconocimiento de que una minoría sustancial de pacientes con EPOC presentan inflamación tipo 2 similares al asma eosinofílica llevó a investigar marcadores biológicos en poblaciones de EPOC cuidadosamente fenotipadas<sup>8,9,76</sup>. Esto representa la medicina de precisión en acción: el uso de biomarcadores específicos para implementar terapias igualmente específicas, como lo es el uso del dupilumab y el mepolizumab<sup>77-81</sup>, ambas drogas ya aprobadas por la FDA americana para su uso en pacientes con EPOC.

La prevención del EPOC, o de sus comorbilidades y exacerbaciones una vez diagnosticado, es un área fascinante. Imaginemos que podemos evaluar a un joven fumador y detectar que va a desarrollar EPOC en unos años como un poderoso incentivo para dejar de fumar, implementar una terapia antiinflamatoria (véase debajo la sección de blancos biológicos) o rehabilitación pulmonar<sup>5</sup>; o al paciente en el que podemos predecir un alto riesgo de enfermedad cardiovascular o exacerbaciones y tomar medidas al respecto antes de que ocurran. El fenotipado dinámico, que sigue cómo evolucionan las firmas moleculares de los pacientes a lo largo del tiempo, puede predecir la trayectoria y guiar un tratamiento que se ajuste a las circunstancias del momento<sup>5,41,54</sup>.

Hay blancos terapéuticos muy prometedores, como, por ejemplo:

### 1. Biológicas

- IL-17 e IL-23 para inflamación neutrófila<sup>82,83</sup>.
- TNF-alfa para inflamación sistémica<sup>84,85</sup>.
- Antagonistas de CXCR2 para el reclutamiento de neutrófilos<sup>86,87</sup>.
- Inhibidores de la fosfodiesterasa-4 (roflumilast) para la inflamación<sup>88,89</sup>.

### 2. Paneles combinados de biomarcadores:

la integración de múltiples biomarcadores (eosinófilos + FeNO + firma proteómica) puede superar a los marcadores individuales para predecir la respuesta al tratamiento<sup>90,91</sup>.

**3. Estudios de implementación de rasgos tratables:** se están llevando a cabo ensayos pragmáticos que evalúan la evaluación sistemática de rasgos tratables frente a la atención habitual, comprobando si este marco mejora los resultados en la práctica real<sup>75,92,93</sup>.

**4. Pruebas en el punto de atención:** el desarrollo de ensayos rápidos y económicos de biomarcadores (flujo lateral, microfluídicos) puede permitir tomar decisiones de

tratamiento en tiempo real en diversos entornos de atención<sup>74</sup>.

## 5. Uso de la medicina de precisión en exacerbaciones del EPOC

Aunque la importancia de las exacerbaciones del EPOC (E-EPOC) son bien conocidas por sus nefastas consecuencias<sup>17,94,95</sup>, parece increíble que, en pleno siglo XXI, aún no tengamos una definición que capture adecuadamente todos estos episodios, reflejo de la complejidad de enmarcar esta condición de una manera asequible para su prevención, diagnóstico y tratamiento adecuados. La solución tal vez se encuentre en la medicina de precisión, y ya existe evidencia de que, a través de biomarcadores específicos, podamos diagnosticar de manera rápida y confiable estas exacerbaciones<sup>96-99</sup>. Un diagnóstico preciso es la primera condición para un tratamiento eficaz.

En una interesante publicación por Bhatt et al.,<sup>100</sup> se propone una mejor caracterización de los pacientes con E-EPOC a través de una mejor comprensión de los etiotipos (el insulto incitante principal que desencadena la exacerbación), endotipos (el mecanismo fisiopatológico subyacente asociado a la exacerbación), y los fenotipos (las características clínicas de la exacerbación).

Etiotipos	Endotipos	Fenotipos
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Virus</li> <li>• Bacterias</li> <li>• Polución</li> <li>• Cigarrillo</li> <li>• Falta de tratamiento</li> <li>• Multimorbilidad</li> <li>• Otras</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inflamación T 1</li> <li>• Inflamación T 2</li> <li>• Inflamación T 17</li> <li>• Inflamación T regulador</li> <li>• Pauci-inflamación</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Frecuencia</li> <li>• Severidad</li> <li>• Síntomas</li> <li>• Evolución</li> <li>• Agrupación basada en con datos colectados en muestras biológicas</li> </ul>

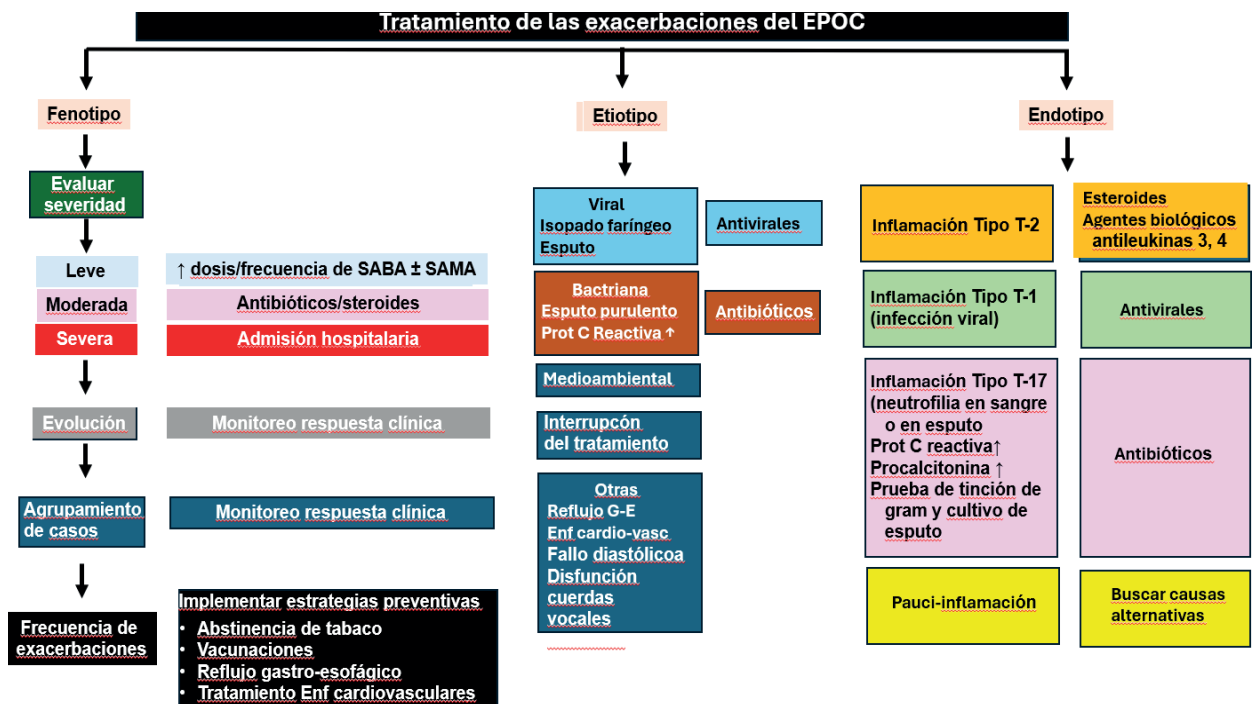
**Figura 2.** Identificación de los factores asociados a la E-EPOC

**Fuente:** adaptado de Bhatt et al.,<sup>100</sup>.

Para ofrecer una idea de la promesa de la medicina de precisión, tomemos por ejemplo los endotipos señalados arriba. Cada una de estas vías inflamatorias implica un número determinado de citocinas y otros biomarcadores (proteína C reactiva, óxido nítrico exhalado, interleucinas, Factor de Necrosis Tumoral -TNF-, interferón  $\gamma$ , etc.), los cuales, en un futuro,

podrían ser el blanco de nuestra terapia. Los etiotipos y fenotipos podrían ayudar a afinar aún más nuestro tratamiento.

Basados en lo anterior, los autores<sup>100</sup> proponen una guía para el abordaje y tratamiento de las E-EPOC mostrado en la Figura 3, debajo.



**Figura 3.** Propuesta para abordar y tratar las exacerbaciones del EPOC

Fuente: adaptado de Bhatt et al.,<sup>100</sup>.

Para finalizar, la medicina de precisión, de la mano de las tecnologías emergentes, nos permitirá no solo un diagnóstico temprano, sino hasta anticipado del EPOC; nos ayudará a implementar terapias hechas a la medida para cada paciente; y nos ayudará a prevenir muchas de las comorbilidades que afectan a nuestros pacientes antes de que ocurran.

¿Se imagina el lector sentado en su oficina, delante del paciente con una tableta como esta?



Nota. Figura ilustrativa.

Fuente: elaboración propia.

El futuro luce muy esperanzador.

## Referencias

- Chen S, Kuhn M, Prettnner K, et al. The global economic burden of chronic obstructive pulmonary disease for 204 countries and territories in 2020–50: a health-augmented macroeconomic modelling study. *Lancet Glob Health*. 2023;11(8):e1183–e1193.
- Agusti A, Faner R. Personalizing COPD care: phenotypes, endotypes, GETomics, the the trajectome, syndemics and treatable traits. *Presse Med*. 2025;104318.
- Lowe KE, Regan EA, Anzueto A, et al. COPD-Gene(®) 2019: Redefining the Diagnosis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2019;6(5):384–99.
- Ishii M. Seeing the Unseen: Cell Population Data Reveal Distinct Inflammatory Phenotypes in Severe COPD. *Respirology*. 2025.
- Xie C, Wang K, Yang K, et al. Toward precision medicine in COPD: phenotypes, endotypes, biomarkers, and treatable traits. *Respir Res*. 2025;26(1):274.
- Kostikas K, Brindicci C, Patalano F. Blood Eosinophils as Biomarkers to Drive Treatment Choices in Asthma and COPD. *Curr Drug Targets*. 2018;19(16):1882–96.
- Cui Y, Chen Y. Blood eosinophils in chronic obstructive pulmonary disease: A potential biomarker. *J Transl Int Med*. 2023;11(3):193–97.
- Torres J, Alismail A, Doyle S. The emerging role of biologic therapy in asthma-COPD overlap. *Chest Physician*. 2025. <https://www.chestphysician.org/the-emerging-role-of-biologic-therapy-in-asthma-copd-overlap/>. 2025.
- Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, et al. Dupilumab reduces exacerbations and improves lung function in patients with chronic obstructive pulmonary disease and emphysema: Phase 3 randomized trial (BOREAS). *Respir Med*. 2025;236:107846.
- Rabe K, Watz H. Heterogeneity of Inflammatory Processes and Pathways Driving Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *EMJ Reviews*. 2024. <https://www.emjreviews.com/respiratory/symposium/heterogeneity-of-inflammatory-processes-and-pathways-driving-chronic-obstructiv>. 2024.
- Blood Eosinophils as a Biomarker in Patients with COPD. Sanofi Campus. 2025. <https://pro.campus.sanofi/copd/articles/blood-eosinophils-as-a-biomarker-in-patients-with-copd>. 2025.

12. Yang HM, Ryu MH, Carey VJ, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations Increase the Risk of Subsequent Cardiovascular Events: A Longitudinal Analysis of the COPD Gene Study. *J Am Heart Assoc.* 2024;13(11):e033882.
13. Ellingsen J, Janson C, Bröms K, et al. Clinical phenotypes predict exacerbations of COPD: the TIE cohort study. *Respir Med.* 2025;244:108182.
14. Hernandez P, Bossé Y, Bush P, et al. Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Targeted Testing and Augmentation Therapy: A Canadian Thoracic Society Meta-Analysis and Clinical Practice Guideline. *Chest.* 2025;167(4):1044-63.
15. Brantly ML, Lascano JE, Shahmohammadi A. Intravenous Alpha-1 Antitrypsin Therapy for Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: The Current State of the Evidence. *Chronic Obstr Pulm Dis.* 2018;6(1):100-14.
16. Agustí A, Faner R, Celli B, Rodríguez-Roisin R. Precision medicine in COPD exacerbations. *Lancet Respir Med.* 2018;6(9):657-9.
17. Agustí A, Celli BR, Criner GJ, et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary. *Eur Respir J.* 2023;61(4).
18. Hopkinson NS, Bush A, Allinson JP, Faner R, Zar HJ, Agustí A. Early Life Exposures and the Development of Chronic Obstructive Pulmonary Disease across the Life Course. *Am J Respir Crit Care Med.* 2024;210(5):572-80.
19. Clutterbuck EJ, Hirst EM, Sanderson CJ. Human interleukin-5 (IL-5) regulates the production of eosinophils in human bone marrow cultures: comparison and interaction with IL-1, IL-3, IL-6, and GM-CSF. *Blood.* 1989;73(6):1504-12.
20. Takamoto M, Sugane K. Synergism of IL-3, IL-5, and GM-CSF on eosinophil differentiation and its application for an assay of murine IL-5 as an eosinophil differentiation factor. *Immunol Lett.* 1995;45(1-2):43-6.
21. Dougan M, Dranoff G, Dougan SK. GM-CSF, IL-3, and IL-5 Family of Cytokines: Regulators of Inflammation. *Immunity.* 2019;50(4):796-811.
22. Higham A, Beech A, Singh D. The relevance of eosinophils in chronic obstructive pulmonary disease: inflammation, microbiome, and clinical outcomes. *J Leukoc Biol.* 2024;116(5):927-46.
23. Singh D, Agustí A, Martínez FJ, et al. Blood Eosinophils and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Science Committee 2022 Review. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;206(1):17-24.
24. Vanetti M, Visca D, Ardesi F, Zappa M, Pignatti P, Spanevello A. Eosinophils in chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis.* 2025;19:17534666251335800.
25. Tashkin DP, Wechsler ME. Role of eosinophils in airway inflammation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:335-49.
26. Negewo NA, McDonald VM, Baines KJ, et al. Peripheral blood eosinophils: a surrogate marker for airway eosinophilia in stable COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11:1495-504.
27. Jia G, Erickson RW, Choy DF, et al. Periostin is a systemic biomarker of eosinophilic airway inflammation in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(3):647-654.e610.
28. Celli B. Is the Blood Eosinophil Count a Useful Biomarker in COPD? The devil is in the Details! *Arch Bronconeumol.* 2017;53(8):415-16.

29. Christenson SA, Hanania NA, Bhatt SP, et al. Type 2 inflammation biomarkers and their association with response to dupilumab in COPD (BOREAS): an analysis of a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2025; 13(8):687-97.
30. Butler CC, Gillespie D, White P, et al. C-Reactive Protein Testing to Guide Antibiotic Prescribing for COPD Exacerbations. *N Engl J Med*. 2019;381(2):111-20.
31. Francis NA, Gillespie D, White P, et al. C-reactive protein point-of-care testing for safely reducing antibiotics for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the PACE RCT. *Health Technol Assess*. 2020;24(15):1-108.
32. Piggott C, Lyon C. Antibiotics and COPD: Time to order a C-reactive protein test? *J Fam Pract*. 2021;70(5):244-6.
33. Liu S, Lin Z, You L, et al. Multi-omics identifies severe asthma endotypes linked to *Streptococcus* dysbiosis and lipid metabolic dysregulation. *World Allergy Organ J*. 2025;18(11):101132.
34. Kahn P. From genome to proteome: looking at a cell's proteins. *Science*. 1995;270(5235):369-70.
35. Cagnone M, Salvini R, Bardoni A, Fumagalli M, Iadarola P, Viglio S. Searching for biomarkers of chronic obstructive pulmonary disease using proteomics: The current state. *Electrophoresis*. 2019;40(1):151-64.
36. Tang Y, Chen Z, Fang Z, Zhao J, Zhou Y, Tang C. Multi-omics study on biomarker and pathway discovery of chronic obstructive pulmonary disease. *J Breath Res*. 2021;15(4).
37. Pratte KA, Curtis JL, Kechris K, et al. Soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) as a biomarker of COPD. *Respir Res*. 2021;22(1):127.
38. Coxson HO, Dirksen A, Edwards LD, et al. The presence and progression of emphysema in COPD as determined by CT scanning and biomarker expression: a prospective analysis from the ECLIPSE study. *Lancet Respir Med*. 2013;1(2):129-36.
39. Regan EA, Hersh CP, Castaldi PJ, et al. Omics and the Search for Blood Biomarkers in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Insights from COPDGene. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2019;61(2):143-9.
40. Fangal VD, Saferali A, Castaldi PJ, Hersh CP, Weiss ST. Distinct physiological, transcriptomic, and imaging characteristics of asthma-COPD overlap compared to asthma and COPD in smokers. *EBioMedicine*. 2024; 110:105453.
41. Li B, Liu J, Cao Y, et al. Multi-omics characterization of early chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*. 2025;26(1):167.
42. Kim SH, Ahn HS, Park JS, et al. A Proteomics-Based Analysis of Blood Biomarkers for the Diagnosis of COPD Acute Exacerbation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021;16:1497-508.
43. Leung JM, Chen V, Hollander Z, et al. COPD Exacerbation Biomarkers Validated Using Multiple Reaction Monitoring Mass Spectrometry. *PLoS One*. 2016;11(8):e0161129.
44. Serban KA, Pratte KA, Bowler RP. Protein Biomarkers for COPD Outcomes. *Chest*. 2021;159(6):2244-53.
45. Zhang YH, Castaldi PJ, Bowler RP, et al. Proteomic biomarkers of emphysema-predominant and non-emphysema-predominant chronic obstructive pulmonary disease. *EBioMedicine*. 2025;117:105800.
46. Crapo JD, Silverman EK. COPDGene. Available from: <https://copdgene.org/>.

47. Sakornsakolpat P, Prokopenko D, Lamontagne M, et al. Genetic landscape of chronic obstructive pulmonary disease identifies heterogeneous cell-type and phenotype associations. *Nat Genet.* 2019;51(3):494-505.
48. Shrine N, Izquierdo AG, Chen J, et al. Multi-ancestry genome-wide association analyses improve resolution of genes and pathways influencing lung function and chronic obstructive pulmonary disease risk. *Nat Genet.* 2023;55(3):410-22.
49. Elhusseini ZW, Rafique O, Ryu MH, et al. Molecular Determinants of Lung Function Decline: A Multi-Level Analysis of Gene Expression. *Res Sq.* 2025.
50. Shrine N, Guyatt AL, Erzurumluoglu AM, et al. New genetic signals for lung function highlight pathways and chronic obstructive pulmonary disease associations across multiple ancestries. *Nat Genet.* 2019;51(3):481-93.
51. Moll M, Sakornsakolpat P, Shrine N, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and related phenotypes: polygenic risk scores in population-based and case-control cohorts. *Lancet Respir Med.* 2020;8(7):696-708.
52. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet.* 2007;370(9589):741-50.
53. Zhang C, Konigsberg IR, He Y, et al. Multi-Trait Polygenic Scores for COPD and COPD Exacerbations Implicate Druggable Proteins. *medRxiv.* 2025.
54. Liang Q, Wang Y, Li Z. Comprehensive bioinformatics analysis identifies metabolic and immune-related diagnostic biomarkers shared between diabetes and COPD using multi-omics and machine learning. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;15:1475958.
55. Zhu Z, Wang X, Li X, et al. Genetic overlap of chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease-related traits: a large-scale genome-wide cross-trait analysis. *Respir Res.* 2019;20(1):64.
56. Beckonert O, Keun HC, Ebbels TM, et al. Metabolic profiling, metabolomic and metabonomic procedures for NMR spectroscopy of urine, plasma, serum and tissue extracts. *Nat Protoc.* 2007;2(11):2692-703.
57. Tirelli C, Mira S, Belmonte LA, et al. Exploring the Potential Role of Metabolomics in COPD: A Concise Review. *Cells.* 2024;13(6).
58. Oliveira GP, de Abreu MG, Pelosi P, Rocco PR. Exogenous Glutamine in Respiratory Diseases: Myth or Reality? *Nutrients.* 2016;8(2):76.
59. Ubhi BK, Cheng KK, Dong J, et al. Targeted metabolomics identifies perturbations in amino acid metabolism that sub-classify patients with COPD. *Mol Biosyst.* 2012;8(12):3125-33.
60. Bowler RP, Jacobson S, Cruickshank C, et al. Plasma sphingolipids associated with chronic obstructive pulmonary disease phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191(3):275-84.
61. Zhou J, Li Q, Liu C, Pang R, Yin Y. Plasma Metabolomics and Lipidomics Reveal Perturbed Metabolites in Different Disease Stages of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2020;15:553-65.
62. Maniscalco M, Paris D, Melck DJ, et al. Differential diagnosis between newly diagnosed asthma and COPD using exhaled breath condensate metabolomics: a pilot study. *Eur Respir J.* 2018;51(3).

- 63.** de Laurentiis G, Paris D, Melck D, et al. Separating smoking-related diseases using NMR-based metabolomics of exhaled breath condensate. *J Proteome Res.* 2013;12(3):1502-11.
- 64.** Polverino F, Mirra D, Yang CX, et al. Similar programmed death ligand 1 (PD-L1) expression profile in patients with mild COPD and lung cancer. *Sci Rep.* 2022;12(1):22402.
- 65.** Spangenberg SH, Palermo A, Gazaniga NR, et al. Hydroxyproline metabolism enhances IFN- $\gamma$ -induced PD-L1 expression and inhibits autophagic flux. *Cell Chem Biol.* 2023;30(9):1115-1134.e1110.
- 66.** Ding HZ, Wang H, Wu D, et al. Serum metabolomics analysis of patients with chronic obstructive pulmonary disease and 'frequent exacerbator' phenotype. *Mol Med Rep.* 2024;30(2).
- 67.** Peng L, You H, Xu MY, et al. A Novel Metabolic Score for Predicting the Acute Exacerbation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2023;18:785-95.
- 68.** John J, Burrowes KS, Bhatt SP, et al. Heterogeneity in Normal-Appearing Lung Tissue is Similar Between COPD and Smokers, and Predicts Morbidity and Progression in COPD. *Acad Radiol.* 2025;32(12):7573-80.
- 69.** Awan HA, Chaudhary MFA, El-Sokkary AD, et al. Association of Lung Quantitative CT Scan Textures With Systemic Inflammation and Mortality in COPD. *Chest.* 2025;168(5):1107-19.
- 70.** Chaudhary MFA, Hoffman EA, Guo J, et al. Predicting severe chronic obstructive pulmonary disease exacerbations using quantitative CT: a retrospective model development and external validation study. *Lancet Digit Health.* 2023;5(2):e83-e92.
- 71.** Chaudhary MFA, Awan HA, Gerard SE, et al. Deep Learning Estimation of Small Airway Disease from Inspiratory Chest Computed Tomography: Clinical Validation, Repeatability, and Associations with Adverse Clinical Outcomes in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2025;211(7):1185-95.
- 72.** Curiale AH, Pistenmaa C, San José Estépar R, Díaz AA, Washko G, San José Estépar R. Emphysema progression risk in COPD using a localized foundational model of density evolution. *NPJ Digit Med.* 2025;8(1):556.
- 73.** Sarwar MR, McDonald VM, Abramson MJ, Paul E, George J. Treatable traits in an English cohort: prevalence and predictors of future decline in lung function and quality of life in COPD. *ERJ Open Res.* 2021;7(2).
- 74.** Dijk L, Gerritsma YH, Van der Molen T, et al. Treatable Traits in Patients with Obstructive Lung Diseases in a Well-Established Asthma/COPD Service for Primary Care. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2025;20:1189-201.
- 75.** Cardoso J, Ferreira AJ, Guimaraes M, Oliveira AS, Simao P, Sucena M. Treatable Traits in COPD - A Proposed Approach. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2021;16:3167-82.
- 76.** Li S, Yi B, Wang H, Xu X, Yu L. Efficacy and Safety of Biologics Targeting Type 2 Inflammation in COPD: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2025;20:2143-59.
- 77.** Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, et al. Dupilumab for COPD with Type 2 Inflammation Indicated by Eosinophil Counts. *New England Journal of Medicine.* 2023;389(3):205-14.

- 78.** Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, et al. Dupilumab for COPD with Blood Eosinophil Evidence of Type 2 Inflammation. *New England Journal of Medicine*. 2024;390(24):2274-83.
- 79.** Hung CT, Hung YC, Suk CW. Comparative Effectiveness of Dupilumab Versus Mepolizumab and Benralizumab in Asthma: A Multinational Retrospective Cohort Study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2025;13(7):1707-1716.e1710.
- 80.** Pavord ID, Chanez P, Criner GJ, et al. Mepolizumab for Eosinophilic Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(17):1613-29.
- 81.** Sciurba FC, Criner GJ, Christenson SA, et al. Mepolizumab to Prevent Exacerbations of COPD with an Eosinophilic Phenotype. *New England Journal of Medicine*. 2025;392(17):1710-20.
- 82.** Hong SC, Lee SH. Role of th17 cell and autoimmunity in chronic obstructive pulmonary disease. *Immune Netw*. 2010;10(4):109-14.
- 83.** Ma R, Su H, Jiao K, Liu J. Association Between IL-17 and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2023;18:1681-90.
- 84.** Bakakos A, Sotiropoulou Z, Anagnostopoulos N, et al. Anti-inflammatory agents for the management of COPD - Quo Vadis? *Respir Med*. 2025;248:108396.
- 85.** Suissa S, Ernst P, Hudson M. TNF-alpha antagonists and the prevention of hospitalisation for chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther*. 2008;21(1):234-8.
- 86.** Chapman RW, Phillips JE, Hipkin RW, Curran AK, Lundell D, Fine JS. CXCR2 antagonists for the treatment of pulmonary disease. *Pharmacol Ther*. 2009;121(1):55-68.
- 87.** Rennard SI, Dale DC, Donohue JF, et al. CXCR2 Antagonist MK-7123. A Phase 2 Proof-of-Concept Trial for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(9):1001-11.
- 88.** Calverley PM, Sanchez-Toril F, McIvor A, Teichmann P, Bredenbroeker D, Fabbri LM. Effect of 1-year treatment with roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(2):154-61.
- 89.** Janjua S, Fortescue R, Poole P. Phosphodiesterase-4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;5(5):Cd002309.
- 90.** Annangi S, Nutalapati S, Sturgill J, Flenough E, Foreman M. Eosinophilia and fractional exhaled nitric oxide levels in chronic obstructive lung disease. *Thorax*. 2022;77(4):351-6.
- 91.** Takayama Y, Ohnishi H, Ogasawara F, Oyama K, Kubota T, Yokoyama A. Clinical utility of fractional exhaled nitric oxide and blood eosinophils counts in the diagnosis of asthma-COPD overlap. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:2525-32.
- 92.** Agusti A, Barnes N, Cruz AA, et al. Moving towards a Treatable Traits model of care for the management of obstructive airways diseases. *Respir Med*. 2021;187:106572.
- 93.** Cazzola M, Hanania NA, Rogliani P. Comorbidities as treatable traits of chronic airway diseases. *Respir Med*. 2025;248:108333.
- 94.** Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(5):557-82.

- 95.** Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(5 Pt 1):1418-22.
- 96.** Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(6):662-71.
- 97.** Shafiek H, Fiorentino F, Merino JL, et al. Using the Electronic Nose to Identify Airway Infection during COPD Exacerbations. *PLoS One.* 2015;10(9):e0135199.
- 98.** Pinto-Plata VM, Livnat G, Girish M, et al. Systemic cytokines, clinical and physiological changes in patients hospitalized for exacerbation of COPD. *Chest.* 2007;131(1):37-43.
- 99.** Singh S, Verma SK, Kumar S, et al. Correlation of severity of chronic obstructive pulmonary disease with potential biomarkers. *Immunol Lett.* 2018;196:1-10.
- 100.** Bhatt SP, Agusti A, Bafadhel M, et al. Phenotypes, Etiotypes, and Endotypes of Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2023;208(10):1026-41.