

Prevalencia de eosinofilia y características clínicas en una cohorte de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica en un hospital de tercer nivel de Puebla

Eosinophilia prevalence and clinical characteristics in a cohort of patients with chronic obstructive pulmonary disease in a third-level hospital in Puebla.

José Carlos Herrera-García,¹ José Sabino Montiel Castro,² Christopherson Gengyny Caballero-López,³ Ek Ixel Arellano-Montellano,¹ Luis Enrique Jaramillo-Arellano,⁴ Andrea Espinosa Arellano⁴

Resumen

ANTECEDENTES: La prevalencia de eosinofilia en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es de gran importancia para la prevención de complicaciones y tratar episodios de sobreagudización. La existencia de un biomarcador permitiría este seguimiento. La revisión de la bibliografía pone de manifiesto la posible relación eosinofilia-enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Se tiene poca información en estudios médicos.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio descriptivo y observacional de la población atendida en la consulta externa de Neumología en el Hospital Universitario de Puebla. Se analizaron las siguientes variables: edad, sexo, años de diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hemograma (se estableció el diagnóstico de eosinofilia con > 2% o más de 200 células totales), gravedad (por GOLD) y número de exacerbaciones en un año de estudio.

RESULTADOS: Se incluyeron 50 pacientes con diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (74% mujeres y 26% hombres), 50% asociado con tabaquismo y 50% asociado con humo de leña; 36% tenían eosinofilia representativa (mayor de 2% o mayor de 200 células totales), 64% tenían eosinofilia no representativa (menos de 2% o menos de 200 células totales).

CONCLUSIÓN: Este trabajo demuestra en una población la importancia de la eosinofilia como biomarcador en el fenotipo de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica que permita el tratamiento adecuado y dirigido a mejorar la calidad de vida y a disminuir la progresión y aparición de complicaciones y exacerbaciones.

PALABRAS CLAVE: Eosinofilia; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; biomarcador.

Abstract

OBJECTIVE: The prevalence of eosinophilia in chronic obstructive pulmonary disease is of great importance for the prevention of complications and to treat episodes of overactivity. The existence of a bio-marker would allow this monitoring. The review of the literature reveals the possible eosinophilia-chronic obstructive pulmonary disease relationship. There is little information in medical studies.

MATERIAL AND METHOD: We designed a descriptive observational study of the population attended in the external consultation of Pneumology in the University Hospital of Puebla. The following variables were analyzed: age, sex, years of diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease, blood count (diagnosis of eosinophilia with > 2% or more than 200 total cells), severity (by GOLD) and number of exacerbations in one year of study.

RESULTS: Fifty patients with a diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease (74% female and 26% male), 50% associated with smoking and 50% associated with wood smoke were present; 36% had representative eosinophilia (greater than 2% or greater than 200 total cells), 64% had non-representative eosinophilia (less than 2% or less than 200 total cells).

¹ Departamento de Neumología-Clínica de Asma y EPOC.

² Departamento de Medicina Interna.

³ Jefatura de Enseñanza. Hospital Universitario de Puebla, Puebla, México.

⁴ Departamento de Pregrado, Benemérita Universidad Autónoma del Estado de Puebla, Puebla, México.

Recibido: 4 de marzo 2018

Aceptado: 9 de mayo 2018

Correspondencia

José Carlos Herrera García
jchg10@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como

Herrera-García JC, Montiel-Castro JS, Caballero-López CG, Arellano-Montellano EI y col. Prevalencia de eosinofilia y características clínicas en una cohorte de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica en un hospital de tercer nivel de Puebla. Med Int Méx. 2018 septiembre-octubre;34(5):692-696.

DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i5.2059>

CONCLUSION: This work demonstrates in a population the importance of eosinophilia as a biomarker in the phenotype of chronic obstructive pulmonary disease that allows adequate treatment and aimed at improving quality of life and to decrease the progression and appearance of complications and exacerbations.

KEYWORDS: Eosinophilia; Chronic obstructive pulmonary disease; Biomarker.

ANTECEDENTES

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una condición heterogénea, con diferentes características clínicas y fisiopatológicas. La identificación de fenotipos de EPOC puede permitir estrategias de tratamiento dirigidas a vías biológicas específicas.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica se define con base en una prueba, la espirometría, del grado de obstrucción que ofrecen las vías aéreas al paso de la mezcla del aire. Carecemos por el momento de un patrón histológico, un biomarcador o incluso de criterios clínicos que delimiten de forma más precisa lo que significa tener EPOC. Desde sus primeras descripciones hace más de 60 años, se intentó diferenciar a los pacientes según sus características clínicas. El notable aumento del conocimiento acerca de esta enfermedad en los últimos años ha permitido describir los fenotipos de la EPOC.

Un fenotipo equivale a los rasgos que muestra un individuo debido a la interacción de su carga genética con el ambiente en el que vive. En toda enfermedad crónica el daño ocasionado por un agente nocivo está modulado por la respuesta que el individuo es capaz de producir frente a ese agente.

En los últimos años los eosinófilos han surgido como actores importantes en un grupo más o menos reducido de pacientes con EPOC. No

es fácil definir la eosinofilia. Los eosinófilos son células que habitualmente existen en un pequeño porcentaje en la sangre periférica y tienen notable variabilidad a lo largo del tiempo.

Según los datos de la cohorte ECLIPSE, en torno a 37% de los pacientes tienen de forma persistente más de 2% de eosinófilos en las muestras de sangre, porcentaje no muy diferente de lo que se ha descrito en la población sana. Sin embargo, estos pacientes tienen más edad, hay mayor predominio de varones, menor proporción de fumadores activos, FEV1 más elevado, menos disnea y menor puntuación en el índice BODE; es decir, en general, parece tratarse de una enfermedad más benigna.

A su vez, la concentración sérica de CXCL8, implicada en el tráfico de neutrófilos, es significativamente menor, lo que podría indicar alguna influencia genética que modula, en parte, la enfermedad. Si el análisis se hace tomando como punto de corte un valor absoluto de 150 células/L, los resultados son similares. Todo ello apunta a características clínicas y bioquímicas diferentes a las de los pacientes en los que los eosinófilos sanguíneos no alcanzan 2%.

Otro aspecto relevante es la significativa correlación con la eosinofilia en el esputo, incluso en una serie tan compleja como ECLIPSE sólo en 138 de los 1483 pacientes evaluados fue posible tener al menos tres muestras de esputo válidas. Ello subraya la dificultad de utilizar esta prueba

en la práctica clínica habitual. ¿Por qué algunos pacientes con EPOC tienen mayor concentración de eosinófilos sanguíneos? Evidentemente debe existir una base genética y esto pudo demostrarse en un trabajo con dos grupos de pacientes en los que se excluyó cuidadosamente la existencia de datos clínicos de asma, donde se observó que algunos de ellos mostraban una “firma genética” Th2, que se caracterizó por mayor concentración de eosinófilos en las vías aéreas y en la sangre y algunos datos clínicos propios, como pérdida de la función pulmonar acelerada y mayor reversibilidad en la prueba broncodilatadora.

Un aspecto fundamental para que un posible fenotipo tenga trascendencia clínica es que se asocie con un tratamiento diferenciado. Esto es algo que también parece ser cierto para los pacientes con EPOC y eosinofilia persistente. En un subanálisis de los dos estudios diseñados para conocer la eficacia de esteroides inhalados sólo disminuían las exacerbaciones en los pacientes con más de 2% de eosinófilos sanguíneos y, además, el efecto se incrementaba en los grupos con mayor porcentaje, siendo máximo cuando superaban 6%.

En conclusión, las evidencias confirman un fenotipo específico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, con características clínicas diferenciales y un tratamiento que, al menos en parte, pueda ser diferente. Faltan, obviamente, muchos aspectos por aclarar; quizá el más importante sea el punto de corte para definir eosinofilia, o incluso si es mejor un valor absoluto o el porcentaje sobre el total de leucocitos, posiblemente nos encontramos ante un nuevo fenotipo de EPOC que debe ser tratado de manera precisa y dirigida.

Se cree que la inflamación eosinofílica es un rasgo característico del asma en lugar de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Sin embargo, los estudios han demostrado que existe

un subconjunto de pacientes con EPOC con inflamación eosinofílica de las vías respiratorias, incluso después de la exclusión cuidadosa de los pacientes con cualquier rasgo de asma, como la reversibilidad del agonista beta, hiperreactividad bronquial, atopia o antecedente infantil de asma. Curiosamente, estos pacientes muestran la mayor respuesta al tratamiento con corticoesteroides. Del mismo modo, los números de eosinófilos de esputo se incrementan en un subconjunto de las exacerbaciones de la EPOC. Además, hay aumentos similares en esputo y sangre durante las exacerbaciones.

Se desconoce la prevalencia de inflamación eosinofílica en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. No sabemos si los pacientes con eosinofilia en esputo o en sangre representan un fenotipo de EPOC estable en el tiempo y respondan a corticoesteroides, poco se sabe de las otras características clínicas de este subgrupo de pacientes.

La prevalencia de eosinofilia en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica es de alta importancia para la prevención de complicaciones y tratar episodios de sobreagudización. La existencia de un biomarcador permitiría este seguimiento. La revisión de la bibliografía pone de manifiesto la posible relación eosinofilia-EPOC. Se tiene poca información en estudios médicos.

Los objetivos de este estudio son: a) describir la eosinofilia periférica en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica; b) determinar si existe diferencia de valores entre los pacientes con enfermedad leve, moderada o severa; c) determinar si existe relación entre el grado de eosinofilia y los síntomas concomitantes; d) describir las características clínicas de los pacientes con alto índice de eosinofilia.

Determinar los valores de eosinofilia en la enfermedad permitirá establecer un biomarcador

de gravedad o preventivo de exacerbaciones posteriores, así como determinar si la gravedad de la enfermedad tiene relación con el número de eosinófilos en los pacientes y concluir en un tratamiento oportuno.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio prospectivo y observacional llevado a cabo en el Departamento de Neumología en la Clínica de Asma/EPOC en el Hospital Universitario de Puebla del 1 de julio de 2016 al 1 de julio de 2017 con los siguientes criterios de inclusión: 1) pacientes con diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) por criterios de GOLD ATS//BTS 2017 que acudieron a consulta externa de Neumología, 2) pacientes que aceptaron participar y firmaron carta de consentimiento informado. Los criterios de exclusión fueron: pacientes con asma y sobreposición asma-EPOC. Principalmente se describen los pacientes que acudieron a consulta externa. El estudio fue evaluado y aprobado por el comité de Ciencia y Bioética del Hospital.

Una vez confirmado el diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, al paciente se le practicaba espirometría posbroncodilatador, biometría hemática, dímero D, BNP y radiografía de tórax. El número de corte de eosinofilia se determinó en 2% o más de 200 células totales, así como menor de 2% o menos de 200 células totales. Posterior a concluir los datos se ingresaron a una base de datos para determinar el seguimiento. Se documentó la existencia de exacerbación de cualquier índole (leve, moderada o severa); según la gravedad de la misma se ingresó a documentarse.

RESULTADOS

Se incluyeron 50 pacientes con diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) con las características mostradas en el

Cuadro 1. El 74% eran mujeres; en 50% la EPOC se asoció con tabaquismo y en 50% con exposición a humo de leña; 36% tenían eosinofilia representativa (mayor de 2% o mayor de 200 células totales), 64% eosinofilia no representativa (menos de 2% o menos de 200 células totales).

El 50% eran EPOC GOLD IV y tuvieron durante el año de estudio 0.7 ± 1.2 exacerbaciones de

Cuadro 1. Características de los pacientes

	Característica n = 50
Promedio de edad	60 $\pm$ 10
Sexo	37 mujeres (74%) 13 hombres (26%)
Número promedio de paquetes/año	10 $\pm$ 3
Fumadores activos	25 (50%)
Humo de leña	25 (50%)
Relación FEV1/FVC	56.2 $\pm$ 8
FEV1	52.3 $\pm$ 8
Respuesta a broncodilatador	6.5 $\pm$ 3
Número de eosinófilos	
$\geq$ 2% o más de 200 células totales	18 (36%)
$\leq$ 2% o menos de 200 células totales	32 (64%)
IMC	25 $\pm$ 3
Gravedad	
GOLD I	3 (0.6%)
GOLD II	14 (28%)
GOLD III	8 (6%)
GOLD IV	25 (50%)
Saturación de oxígeno (%)	89 $\pm$ 5
Escala mMRC	1.5 $\pm$ 2
Leucocitos (μ g/dL)	5000 $\pm$ 2500
Exacerbaciones	0.7 $\pm$ 1.2
Administración de corticoesteroides inhalados	35 (70%)
Administración de corticoesteroides orales	3 (0.6%)
Dímero D (UI/L)	325 $\pm$ 80
Presión de la arteria pulmonar (ecocardiograma) en mmHg	35.5 $\pm$ 8

todos los grupos, 70% recibían corticoesteroides inhalados. Se describió un valor de dímero D de 325 ± 80 ng/mL y presión de la arteria pulmonar por ecocardiograma transtorácico de 35.5 ± 8 mmHg.

CONCLUSIONES

La biometría hemática deberá ser un estudio de gran importancia en todo paciente que acuda a consulta con la finalidad de fenotipificarlo y proporcionar el tratamiento adecuado. Este estudio es sólo una población representativa del universo de la enfermedad, este trabajo demuestra la importancia de la eosinofilia como biomarcador en el fenotipo de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica que permita el tratamiento adecuado y dirigido a mejorar la calidad de vida y disminuir la progresión y aparición de complicaciones y exacerbaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dave Singh, et al on behalf of the ECLIPSE investigators: Blood eosinophil measurements may be useful for selecting COPD patients for different therapeutic approaches. <http://ow.ly/BY19D>. Oct 16 2014.
2. Grupo de Trabajo de GesEPOC. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) - Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Arch Bronconeumol 2012;48 Supl 1:2-58.
3. Hurst JR, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2010;363:1128-38.
4. Postma DS, et al. The asthma-COPD overlap syndrome. N Engl J Med 2015;373:1241-9.
5. Soler-Cataluna JJ, et al. Consensus document on the overlap phenotype COPD-asthma in COPD. Arch Bronconeumol 2012;48:331-7.
6. Singh D, et al. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics. Eur Respir J 2014;44:1697-700.
7. Christenson SA, et al. Asthma-COPD overlap. Clinical relevance of genomic signatures of type 2 inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2015;191:758-66.
8. Pascoe S, et al. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. Lancet Respir Med 2015;3:435-42.
9. Siddiqui SH, et al. Blood eosinophils: A biomarker of response to extrafine beclomethasone/formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2015;192:523-5.
10. Marks-Konczalik J, et al. A post-hoc subgroup analysis of data from a six month clinical trial comparing the efficacy and safety of losmapimod in moderate-severe COPD patients with $\leq 2\%$ and $> 2\%$ blood eosinophils. Respir Med 2015;109:860-9.
11. Siva R, et al. airway inflammation and exacerbations of COPD: A randomised controlled trial. Eur Respir J 2007;29:906-13.