

# Prevalencia de eosinofilia y características clínicas en una cohorte de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica en un Hospital de Tercer Nivel de Puebla

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

1 Departamento de Neumología-Clínica de Asma y EPOC

2 Jefatura de Enseñanza-Hospital Universitario de Puebla

3 Departamento de Medicina Interna-Hospital Universitario de Puebla

4 Departamento de Pregrado-Benemérita Universidad Autónoma del Estado de Puebla

AUTOR RESPONSABLE:

José Carlos Herrera García. jchg10@yahoo.com.mx

## Resumen / Abstract

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

**Metodología:** Diseñamos un estudio descriptivo observacional de la población atendida en la consulta externa de Neumología en el Hospital Universitario de Puebla. Se analizarán las siguientes variables: edad, sexo, años de diagnóstico EPOC, 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 presentan 50 pacientes con diagnóstico de EPOC (74% mujeres y 26% hombres), 50% asociado a tabaquismo y 50% asociado a humo de leña; 36% presenta eosinofilia representativa (mayor de 2% o mayor de 200 células totales), 64% presenta 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 y por qué no, a la disminución de la progresión y aparición de complicaciones y exacerbaciones.

*Palabras clave:* eosinofilia, EPOC, biomarcador

**Objective:** The prevalence of eosinophilia in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) 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-COPD relationship. There is little information in medical studies.

**Methodology:** 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 COPD, blood count (diagnosis of eosinophilia with > 2% or more than 200 total cells), severity (by GOLD) and number of exacerbations in 1 year of study.

**Results:** Fifty patients with a diagnosis of COPD (74% female and 26% male), 50% associated with smoking and 50% associated with wood smoke were present. 36% have representative eosinophilia (greater than 2% or greater than 200 total cells), 64% have non-representative eosinophilia (less than 2% or less than 200 total cells).

**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 and not to decrease the progression and appearance of complications and exacerbations.

*Key words:* eosinophilia, EPOC, biomarker

## Introducción

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 EPOC se define con base en una prueba, la espirometría, el 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 una EPOC. Ya desde sus primeras descripciones hace más de 60 años, se intentó diferenciar a los pacientes según sus características clínicas. El notable aumento del conocimiento sobre esta enfermedad en los últimos años ha permitido describir lo que hemos venido a denominar fenotipos de la EPOC.

Un fenotipo equivale a los rasgos que presenta un individuo debido a la interacción de su carga genética con el ambiente en el que vive. En toda enfermedad crónica el daño producido 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 una notable variabilidad a lo largo del tiempo.

Según los datos de la cohorte ECLIPSE, en torno al 37% tienen de forma persistente más de un 2% de eosinófilos en las muestras de sangre un porcentaje no muy diferente de lo que se ha descrito en la población sana. Sin embargo, estos pacientes tienen más edad, hay un mayor predominio de varones, una menor proporción de fumadores activos, un FEV1 más

elevado, menos disnea y una 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 unas características clínicas y bioquímicas diferentes a las de los pacientes en los que los eosinófilos sanguíneos no alcanzan el 2%.

Otro aspecto relevante es la significativa correlación con la eosinofilia en el esputo, incluso en una serie tan sofisticada como ECLIPSE solo en 138 de los 1483 pacientes evaluados fue posible tener al menos 3 muestras de esputo válidas. Ello subraya la dificultad de utilizar esta prueba en la práctica clínica habitual. ¿Por qué algunos pacientes con EPOC tienen una mayor concentración de eosinófilos sanguíneos? Evidentemente tiene que existir una base genética, y esto se pudo demostrar en un trabajo con 2 grupos de pacientes en los que se excluyó cuidadosamente la presencia de datos clínicos de asma, donde se observó que algunos de ellos mostraban una «firma genética» Th2, la cual se caracterizó por una mayor concentración de eosinófilos tanto en las vías aéreas como en la sangre y algunos datos clínicos propios, como pérdida de 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 a un tratamiento diferenciado. Esto es algo que también parece ser cierto para los pacientes con EPOC y eosinofilia persistente. En un subanálisis de los 2 estudios diseñados para conocer la eficacia de esteroides inhalados solo disminuía las exacerbaciones en aquellos pacientes con más de un 2% de eosinófi-

los sanguíneos, y además el efecto se incrementaba en los grupos con mayor porcentaje, siendo máximo cuando superaban el 6%.

En conclusión, las evidencias confirman un fenotipo específico de EPOC, 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 EPOC. Sin embargo, estudios han demostrado que existe un subconjunto de pacientes con EPOC con inflamación eosinofílica de las vías respiratorias, incluso después la exclusión cuidadosa de los pacientes con cualquier rasgo de asma, como la reversibilidad del agonista b, los bronquios, hiperreactividad, atopía o una historia infantil de asma. Curiosamente, estos pacientes presentan la mayor respuesta al tratamiento con corticosteroides. 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 EPOC. No sabemos si pacientes con esputo o eosinofilia de sangre representan un fenotipo de EPOC estable en el tiempo y respondan a corticosteroides; poco se sabe sobre las otras características clínicas de este subgrupo de pacientes.

### Objetivo general

La prevalencia de eosinofilia en la EPOC es de alta importancia para la prevención de complicaciones y tratar episodios de sobreagudización. La existencia de un bio-marcador permitiría este seguimiento. La revisión de la literatura pone de manifiesto la posible relación eosinofilia-EPOC. Se tiene poca información en estudios médicos.

### Objetivos específicos

- a. Describir el nivel de eosinofilia periférica en los pacientes con EPOC.
- b. Determinar si existe diferencia de valores entre los pacientes con enfermedad leve, moderada o severa.

- c. Determinar si existe relación del grado de eosinofilia con los síntomas asociados.
- d. Describir las características clínicas de los pacientes con alto índice de eosinofilia.

Determinar los valores de eosinofilia en la enfermedad nos permitirá establecer un biomarcador de gravedad o preventivo para 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 métodos

Estudio prospectivo observacional llevado a cabo en el Departamento de Neumología en la Clínica de Asma/EPOC en el Hospital Universitario de Puebla en el periodo comprendido del 1 de julio de 2016 al 1 de julio de 2017.

#### Criterios de Inclusión

- 1) Pacientes con diagnóstico de EPOC por criterios de GOLD ATS//BTS 2017 que acudieron a consulta externa de Neumología,
- 2) Paciente que aceptaron participar y firmaron carta de consentimiento informado.

#### Criterios de Exclusión

Pacientes con Asma y Sobre posición Asma-EPOC. Principalmente se describen los pacientes que acuden a consulta externa.

El estudio fue evaluado y aprobado por el comité de Ciencia y Bioética del Hospital.

### Desarrollo

Una vez confirmado el diagnóstico de EPOC, el paciente contaba con espirometría post broncodilatador, biometría hemática, dímero D, BNP y radiografía de tórax. El número de corte de eosinofilia se determinó en 2% más de 200 células totales así como menor de 2% o menos de 200 células totales. Luego de concluir los datos se ingresaron a una base de datos para determinar el seguimiento. Se documentó la presencia de exacerbación de cualquier índole (leve, moderada a severa), considerando la gravedad de la misma se ingresó a documentarse.

## Cronograma de Actividades del Estudio

Período de Inclusión: del 1 de julio de 2016 al 1 de julio de 2017.

2016-2017						2017								
Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep
Inclusión														
Toma de labs														
Llenado de formatos														
Resultados														
Llenado base de datos														
Publicación														

## Estimación de presupuesto

Determinación	Número	Presupuesto
Pacientes de inclusión	30	Ninguno Pacientes derechohabientes que viven en Puebla y acuden a consulta
Toma de labs	30 x 4: 120 pruebas	Ninguno Labs de la institución
Llenado de formatos	30 Por médico y asistente	Ninguno
Llenado de base de datos	Médico y asistente	Ninguno
Publicación	Proceso	Proceso

Es un trabajo llevado a cabo en un hospital Universitario.

## Resultados

Se incluyeron 50 pacientes con diagnóstico de EPOC con las siguientes características:

	CARACTERÍSTICA
NÚMERO DE PACIENTES	N=50
Promedio de edad	60±10
Sexo	37 mujeres (74%) 13 hombres ( 26%)
Número promedio de paquetes /año	10±3
Fumadores activos	25 (50%)
Humo de leña	25 (50%)
Relación FEV1/FVC	56.2±8
FEV1	52.3±8
Respuesta a Broncodilatador	6.5±3
Numero de eosinófilos ≥ 2% o más de 200 células totales	18(36%)
≤ 2% o menos de 200 células totales	32 (64%)
IMC	25±3
GRAVEDAD	
GOLD I	3 (0.6%)
GOLD II	14 (28%)
GOLD III	8 (6%)
GOLD IV	25 (50%)
Saturación de Oxígeno (%)	89±5
Escala mMRC	1.5±2
Leucocitos (µg/dl)	5000±2500
Exacerbaciones	0.7±1.2
Uso de corticoesteroides inhalados	35 (70%)
Uso de corticoides orales	3 (0.6%)
Dímero D (UI/L)	325±80
Presión de Arteria Pulmonar (Ecocardiograma) mmHg	35.5±8

## Resultados y discusión

Se presentan 50 pacientes con diagnóstico de EPOC (74% mujeres y 26% hombres), 50% asociado a tabaquismo y 50% asociado a humo de leña; 36% presenta eosinofilia representativa (> 2% o > 200 células totales), 64% presenta eosinofilia no representativa (< 2% o < 200 células totales).

El 50% son EPOC GOLD IV y presentaron durante el año de estudio  $0.7 \pm 1.2$  exacerbaciones de todos los grupos, 70% usan corticoesteroides inhalados. Se describe un valor de dímero D de  $325 \pm 80$  ng/ml y una presión de la arteria pulmonar por ecocardiograma transtorácico de  $35,5 \pm 8$  mmHg. Por ello podemos concluir que 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 en el paciente con EPOC.

## 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 y porque no a la disminución de la progresión y aparición de complicaciones y exacerbaciones.

## Bibliografía

1. Dave Singh<sup>1</sup>, Umme Kolsum<sup>1</sup>, Chris E. Brightling<sup>2</sup>, Nicholas Locantore<sup>3</sup>, Alvar Agustí<sup>4</sup> and Ruth Tal-Singer<sup>5</sup> 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, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2010;363:1128–38.
4. Postma DS, Rabe KF. The asthma-COPD overlap syndrome. N Engl J Med. 2015;373:1241–9.
5. Soler-Cataluña JJ, Cosío B, Izquierdo JL, López-Campos JL, Marín JM, Agüero R, et al. Consensus document on the overlap phenotype COPD-asthma in COPD. Arch Bronconeumol. 2012;48:331–7.
6. Singh D, Kolsum U, Brightling CE, Locantore N, Agustí A, Tal-Singer R. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics. Eur Respir J. 2014;44:1697–700.
7. Christenson SA, Steiling K, van den Berge M, Hijazi K, Hiemstra PS, Postma DS, 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, Locantore N, Dransfield MT, Barnes NC, Pavord ID. 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, Guasconi A, Vestbo J, Jones P, Agustí A, Paggiaro P, 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, Costa M, Robertson J, McKie E, Yang S, Pascoe S. 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, Green RH, Brightling CE, Shelley M, Hargadon B, McKenna S, et al. Airway inflammation and exacerbations of COPD: A randomised controlled trial. Eur Respir J. 2007;29:906–13. I.