



Editorial

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica con eosinofilia, ¿un fenotipo emergente?



Chronic obstructive pulmonary disease with Eosinophilia, an Emerging Phenotype?

Adolfo Balloira Villar* y Abel Pallarés Sanmartín

Servicio de Neumología, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Pontevedra, España

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se define con base en una prueba, la espirometría, que de forma indirecta informa sobre el grado de resistencia que ofrecen las vías aéreas al paso de la mezcla de gas que hay en su interior. Carecemos por el momento de un patrón histológico, un biomarcador o incluso unos 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. La guía GesEPOC¹ ha descrito 4 fenotipos (agudizador, enfisema, bronquitis crónica y mixto), con unas características más o menos definidas, dentro de la EPOC. Es muy probable que esta clasificación cambie sustancialmente en la próxima actualización de la guía, dado que después de la primera entrega diversos estudios han puesto en entredicho algunos de los conceptos establecidos previamente. Hay 2 puntos que, en nuestra opinión, son claves y posiblemente deben ser revisados en profundidad: el concepto de exacerbador y el fenotipo mixto EPOC/asma. De acuerdo con los datos de ECLIPSE, un paciente con al menos 2 exacerbaciones el primer año (la definición del fenotipo exacerbador) tiene en torno a un 40% de posibilidades de tener una o ninguna el segundo año, e incluso el que ha pertenecido a dicho fenotipo los 2 primeros años, en el tercero alcanza un 30% de posibilidades de no serlo. A su vez, el que no ha tenido ninguna exacerbación el primer año tiene en torno a un 35% de posibilidades de tener 2 en el segundo². Es decir, es un «fenotipo» bastante variable en el tiempo. La asociación de EPOC/asma presenta otros problemas. La propia definición es poco precisa, carece de biomarcadores definitivos y el diagnóstico se basa en una serie de criterios de consenso que

tienen un grado de evidencia modesto^{3,4}. Sigue habiendo muchos expertos que simplemente la consideran como la coexistencia de 2 enfermedades frecuentes.

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 sangre⁵, 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/ μ 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, habida cuenta de que incluso en una serie tan sofisticada como ECLIPSE solo en 138 de los 1.483 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 broncodilatadora⁶. Un aspecto fundamental para que un posible fenotipo tenga trascendencia clínica es que se asocie a

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: adolfo.balloira.villar@sergas.es (A. Balloira Villar).

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 furoato de fluticasona y vilanterol, se observó que la adición del corticoide inhalado solo disminuía las exacerbaciones en aquellos pacientes con más de un 2% de eosinófilos sanguíneos, y además el efecto se incrementaba en los grupos con mayor porcentaje, siendo máximo cuando superaban el 6%⁷. Hallazgos muy similares se obtuvieron al dividir en cuartiles con base en el número de eosinófilos sanguíneos los 1.184 pacientes del estudio FORWARD, que analizó el efecto de añadir dipropionato de beclometasona a formoterol en pacientes con EPOC severa. Solo se observó diferencia significativa en la reducción de exacerbaciones en los 2 cuartiles superiores con un punto de corte de 279 eosinófilos/ μl ⁸. En sentido contrario, un reciente estudio con losmapimod, un potente inhibidor de la p38 MAPK, en pacientes con EPOC de grado moderado/severo, mostró una reducción de las exacerbaciones del 55% en los que tenían menos del 2% de eosinófilos, y sin embargo no tuvo efecto o incluso hubo una tendencia a incrementarlas cuando el porcentaje era mayor del 2%⁹. La p38 MAPK se expresa en células epiteliales y macrófagos activados por humo de tabaco, dando lugar a proliferación y activación de los propios macrófagos y neutrófilos y estimulando la vía del factor de necrosis tumoral alfa. Por tanto, inhibirla significa actuar fundamentalmente sobre estos 2 tipos de células. Este dato también parece apoyar la existencia de que algunas vías celulares subyacentes a los pacientes con EPOC son diferentes en función de tener o no eosinofilia sanguínea, con las implicaciones terapéuticas que ello conlleva.

Hasta ahora no disponemos de estudios diseñados específicamente para conocer el significado de la eosinofilia sanguínea en la EPOC, lo que resta fuerza a los datos presentados. Solo un pequeño trabajo mostró que tratar pacientes usando como objetivo disminuir al mínimo la concentración de eosinófilos en el esputo tiene favorables consecuencias en la reducción de exacerbaciones¹⁰.

En conclusión, las evidencias empiezan a conformar lo que podría ser 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, pero, en nuestra opinión, posiblemente nos encontramos ante el germen de un nuevo fenotipo de EPOC.

Bibliografía

1. 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.
2. 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.
3. Postma DS, Rabe KF. The asthma-COPD overlap syndrome. N Engl J Med. 2015;373:1241-9.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Siva R, Green RH, Brightling CE, Shelley M, Hargadon B, McKenna S, et al. Eosinophilic airway inflammation and exacerbations of COPD: A randomised controlled trial. Eur Respir J. 2007;29:906-13.