

Recuento de eosinófilos en sangre y eventos centrados en el paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica en práctica asistencial real



Plasma Eosinophil Count and Patient-Centered Events in Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Real-Life Clinical Practice

Estimado Director:

Una cuestión de interés en enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es la identificación de biomarcadores con aplicabilidad clínica. La utilidad de la cifra de eosinófilos en sangre para predecir eventos futuros, como exacerbaciones o muerte, está en discusión, ya que diversos estudios de cohortes reportaron resultados discrepantes¹⁻⁶. Sin embargo, este biomarcador predice el efecto de los corticoides inhalados (CI), asociados a broncodilatadores, en la prevención de exacerbaciones^{7,8}. Por ello, la guía española de la EPOC (GesEPOC)⁹ y la Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD)¹⁰ lo incorporan a sus algoritmos terapéuticos.

La evidencia procede esencialmente de ensayos clínicos en los cuales el biomarcador se obtiene en el momento del reclutamiento, y el efecto de los CI se evalúa en el periodo inmediatamente posterior. Sin embargo, estos ensayos no reproducen las condiciones de la práctica asistencial, y en esta frecuentemente se toman decisiones basadas en información histórica. Como las cifras de eosinófilos pueden variar en el tiempo y, por otra parte, no está totalmente aclarado el punto de corte óptimo, el clínico se enfrenta a cierta incertidumbre respecto al empleo de este marcador, particularmente si hay discrepancias entre los valores más recientes y los previos, o si los análisis tienen cierta antigüedad.

Diseñamos, por ello, este estudio con el objetivo de valorar la relación entre el recuento eosinófilo y eventos clínicos (mortalidad y exacerbaciones graves de EPOC), en condiciones que reproducen nuestra práctica asistencial.

Revisamos retrospectivamente (2009-2018) las historias clínicas electrónicas de la consulta monográfica de EPOC en un hospital universitario de segundo nivel, que incorporan la información de todos los niveles asistenciales, permitiendo obtener datos fiables sobre las variables de resultados estudiadas. Se registraron los hemogramas realizados en situación estable (separados > 4 semanas de una exacerbación) en los 5 años previos a la fecha índice (primera consulta). El criterio de inclusión fue el diagnóstico de EPOC según GOLD en sujetos con tabaquismo ≥ 10 paquetes-año,

con seguimiento ≥ 12 meses. Los criterios de exclusión fueron no disponer de ≥ 3 hemogramas en el periodo especificado, déficit de alfa 1 antitripsina, diagnóstico concomitante de otra enfermedad respiratoria crónica, empleo crónico de esteroides sistémicos y enfermedades que pudieran alterar el recuento eosinófilo. Clasificamos a los sujetos en 3 grupos: (A): eosinófilos siempre $< 300/\mu\text{L}$; (B): cifras variables, por encima y debajo de este valor, teniendo menos de 3 hemogramas con eosinofilia y (C): al menos 3 hemogramas con ≥ 300 eosinófilos/ μL . Se estudió la relación entre esta clasificación y el riesgo de fallecer o de ingresar por exacerbación de EPOC tras la fecha índice, construyendo curvas de Kaplan-Meier, y mediante análisis de riesgos proporcionales de Cox, corrigiendo para variables de confusión. Se realizó un análisis adicional dicotomizando a los sujetos eosinopénicos persistentes (≤ 100 eosinófilos/ μL en todos los hemogramas) o no eosinopénicos. Se obtuvieron curvas de característica operativa del receptor (ROC) para la cifra máxima de eosinófilos registrada en cada paciente.

Se identificaron 758 sujetos. Se excluyeron 204 (26%) por: disponer de < 3 hemogramas en fase estable (164), tomar esteroides a largo plazo (20), diagnóstico de déficit de alfa 1 antitripsina (15), leucemia (2) y neumoconiosis (3). Se estudiaron 554 sujetos. Seguimiento: $58,5 \pm 26,9$ meses. Grupo A: 228 sujetos (41,1%); grupo B: 165 (29,7%); grupo C: 161 (29%). Cincuenta y dos (9,3%) tenían eosinopenia persistente. No hubo diferencias entre grupos en edad, sexo, carga tabáquica, porcentaje de fumadores activos, valores espirométricos, saturación de oxígeno, índice de masa corporal, índices de comorbilidad y BODEx o porcentaje de fallecimientos, y tampoco en el porcentaje de sujetos tratados en la fecha índice con CI u otros fármacos para EPOC. La figura 1 muestra las curvas de Kaplan-Meier para mortalidad y para el riesgo del primer ingreso por exacerbación. La tabla 1 muestra los resultados del análisis de Cox para ambos eventos. La clasificación usando el punto de corte de 300 eosinófilos no se relacionó con diferente riesgo de fallecer o ingresar. Los pacientes con eosinopenia persistente presentaron mayor riesgo de mortalidad (HR: 1,70; IC 95%: 1,03-2,79; $p=0,03$) pero no de ingreso. El área bajo la curva ROC de la cifra máxima de eosinófilos para predecir mortalidad o ingreso fue, respectivamente: 0,51 (IC 95%: 0,47-0,56) y 0,50 (IC 95%: 0,45-0,54).

El estudio actual ilustra las dificultades que comporta usar el recuento de eosinófilos en la clínica. En una cuarta parte de los sujetos se dispone de pocos o ningún hemograma previos, o hay elementos que pueden alterarlo. Solo un tercio tienen eosinofilia persistente, hecho congruente con estudios previos^{5,11}. GOLD y GesEPOC son imprecisos respecto a la antigüedad que puede tener

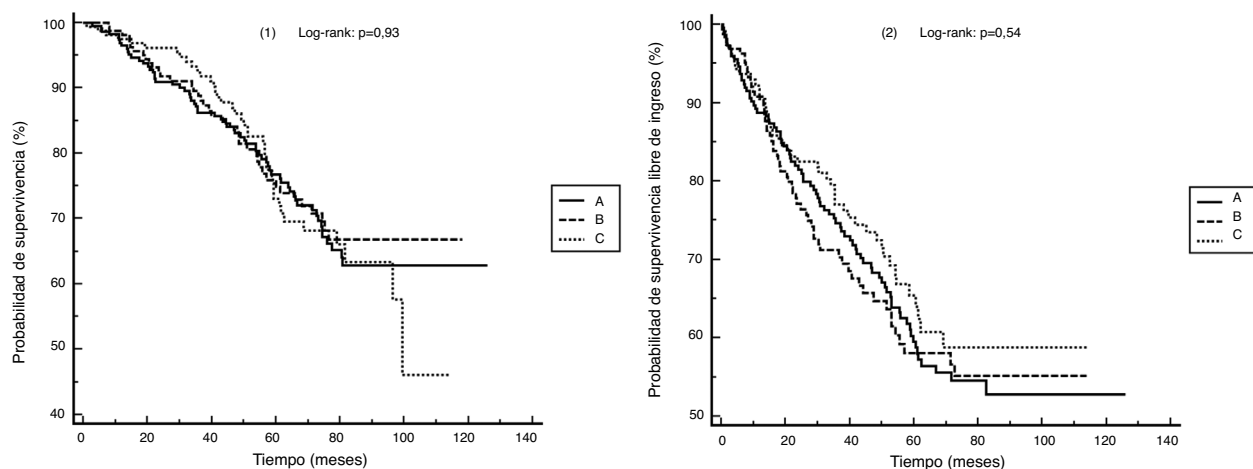


Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier para (1) mortalidad y (2) ingreso por exacerbación de EPOC. (A): recuento de eosinófilos siempre $< 300/\mu\text{L}$; (B): cifras de eosinófilos variables; (C): al menos 3 hemogramas con ≥ 300 eosinófilos/ μL .

Tabla 1
Resultado del análisis de Cox para riesgo de mortalidad y de ingreso por exacerbación

Variable	Mortalidad			Ingreso por exacerbación		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
Edad	1,05	1,03-1,07	<0,001	1,01	0,99-1,03	0,08
Sexo masculino	0,67	0,32-1,39	0,29	0,92	0,50-1,69	0,79
FEV ₁ %	0,98	0,96-0,99	0,003	0,97	0,96-0,98	<0,001
IMC	0,93	0,90-0,97	0,005	0,98	0,95-1,00	0,18
Índice de Charlson	1,38	1,25-1,52	<0,001	1,15	1,03-1,28	0,007
SpO ₂	0,90	0,88-0,93	<0,001	0,91	0,88-0,94	<0,001
Grupo de eosinófilos B ^a	0,87	0,57-1,33	0,54	1,03	0,72-1,48	0,83
Grupo de eosinófilos C ^a	1,12	0,73-1,73	0,58	1,02	0,70-1,49	0,87

IMC: índice de masa corporal; SpO₂: Saturación de oxígeno por pulsioximetría.

^a El grupo A es la referencia.

un hemograma para usarlo para decidir el tratamiento^{9,10}. Considerando que la terapia de la EPOC se decide en todos los ámbitos, incluyendo atención primaria, no es realista pretender disponer de un hemograma reciente en cada caso, y creemos que los clínicos recurren a los valores históricos previos, no siempre recientes. En nuestro estudio, una clasificación según cifras históricas, basada en el punto de corte recomendado por GesEPOC, no se relacionó con eventos clínicos mayores, y los resultados de la curva ROC para la cifra máxima de eosinófilos indican que usar otro punto de corte no hubiera cambiado los resultados. No obstante, los pacientes con recuento de eosinófilos persistentemente muy bajos tuvieron mayor riesgo de mortalidad, hallazgo que debe interpretarse prudentemente por el tamaño de la muestra. Debemos reconocer que la utilidad del biomarcador reside en predecir el efecto de los CI en prevenir exacerbaciones, y este aspecto no ha podido juzgarse en este estudio por sus limitaciones, por disponer solo de información sobre esta prescripción en la primera consulta, y no en la evolución posterior. Pese a ello y a otras limitaciones (riesgo de sesgo de información y evidente sesgo de selección por el ámbito de realización), opinamos que nuestros resultados exponen la conveniencia de realizar estudios que reproduzcan la práctica real, para hacer recomendaciones más precisas sobre cómo incorporar este biomarcador a la clínica, y creemos interesante comunicar sus resultados.

Bibliografía

- Hastie AT, Martínez FJ, Curtis JL, Doerschuk CM, Hansel NN, Christenson S, et al. Association of sputum and blood eosinophil concentrations with clinical measures of COPD severity: an analysis of the SPIROMICS cohort. *Lancet Respir Med*. 2017;5:956-67.
- Zeiger RS, Tran TN, Butler RK, Schatz M, Li Q, Khatry DB, et al. Relationship of blood eosinophil count to exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6:944-54.
- Vedel-Krogh S, Nielsen SF, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG. Blood eosinophils and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. The Copenhagen general population study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193:965-74.
- Zysman M, Deslee G, Caillaud D, Chanez P, Escamilla R, Court-Fortune I, et al. Relationship between blood eosinophils, clinical characteristics and mortality in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:1819-24.
- Casanova C, Celli BR, de-Torres JP, Martínez-González C, Cosío BG, Pinto-Plata V, et al. Prevalence of persistent blood eosinophilia: Relation to outcomes in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2017;50:1701162, <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01162-2017>.
- Turato G, Semenzato U, Bazzan E, Biondini D, Tinè M, Torrecilla N, et al. Blood eosinophilia neither reflects tissue eosinophils nor worsens clinical outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197:1216-9.
- 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 randomized controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2015;3:435-42.
- Hinds DR, DiSantostefano RL, Le HV, Pascoe S. Identification of responders to inhaled corticosteroids in a chronic obstructive pulmonary disease using cluster analysis. *BMJ Open*. 2016;6:e010099, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010099>.
- Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Guía española de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (GesEPOC) 2017. Tratamiento farmacológico en fase estable. *Arch Bronconeumol*. 2017;53:324-5.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD, 2019 [consultado 25 Jun 2019]. Disponible en: <http://goldcopd.org/>.
- Southworth T, Beech G, Foden P, Kolsum U, Singh D. The reproducibility of COPD blood eosinophil count. *Eur Respir J*. 2018;52:1800427, <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00427-2018>.

Rafael Golpe*, David Dacal, Pilar Sanjuán-López,
Irene Martín-Robles y Luis A. Pérez-de-Llano

Servicio de Neumología, Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rafael.golpe.gomez@sergas.es (R. Golpe).

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2019.09.015>

0300-2896/ © 2019 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de SEPAR.