



Revista Americana de Medicina
Respiratoria

ISSN: 1852-1630

revista@ramr.org

Asociación Argentina de Medicina
Respiratoria
Argentina

Colodenco, Daniel

Sobre: "Heterogeneidad en los fenotipos inflamatorios de los pacientes con EPOC: rol del recuento celular diferencial en esputo"

Revista Americana de Medicina Respiratoria, vol. 16, núm. 4, diciembre, 2016, pp. 395-397

Asociación Argentina de Medicina Respiratoria
Córdoba, Argentina

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=382148648016>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Sobre: “Heterogeneidad en los fenotipos inflamatorios de los pacientes con EPOC: rol del recuento celular diferencial en esputo”

Autor: Colodenco Daniel

Alergia e Inmunología - Hospital María Ferrer

Correspondencia:

Daniel Colodenco

e-mail: danielcolodenco@gmail.com

Al Editor:

En el artículo publicado en el número previo de la RAMR sobre *Heterogeneidad en los fenotipos inflamatorios de los pacientes con EPOC: rol del recuento celular diferencial en esputo*¹ se abordan algunos temas tales como la diversidad fenotípica de la enfermedad y la posibilidad de estimarla a través del estudio del esputo inducido con consiguientes impactos terapéuticos.

La utilización del esputo inducido y la medición del FeNO, tal como proponen los autores, es un camino posible para desentrañar los mecanismos fisiopatológicos detrás de los nuevos fenotipos que se avizoran.

No debemos olvidar que la disponibilidad de la evaluación citológica del esputo inducido es muy limitada y no solamente en nuestro país. Por lo que aun en ámbitos especializados se ha sugerido que podría utilizarse la eosinofilia en sangre periférica como marcador sustituto de la eosinofilia bronquial, pese a que no existe consenso definitivo sobre su correlación². Ello se debe, por lo menos en parte, a que el compartimento sanguíneo no sólo refleja aquello que acontece en el compartimento bronquial, sino que podría expresar fenómenos extra-pulmonares como parasitosis intestinal u otros.

La presencia de eosinofilia periférica (tal como en esputo) ha sido asociada en EPOC con un mayor riesgo de exacerbaciones y como un predictor de respuesta adecuada a corticoides inhalados. Uno de los problemas de esta metodología accesible y fácil de obtener es la demarcación del divisor de aguas: ¿por encima de qué valor se considera elevada? Los autores utilizan un valor de corte de $\geq 2\%$ (considerando normal sus valores por debajo de 1.9%) siguiendo publicaciones previas³. En cambio, otros estudios utilizan cifras como el

2.4% o valores absolutos de eosinófilos en sangre: como $\geq 0.5 \times 10^9$ /litro⁴.

Otra pregunta nada menor es: ¿la eosinofilia periférica es un marcador estable a lo largo del tiempo? En el estudio ECLIPSE se observó que un 40% de los pacientes con EPOC estable presentaban eosinofilia persistente (valores de $\geq 2\%$ en todas las visitas) mientras que casi la mitad oscilaban entre valores por debajo o por encima de ese porcentaje. ¿A estos últimos debiéramos identificarlos como *eosinofílicos volubles* o *inconstantes*? ¿Qué lugar ocuparía el uso de corticoides inhalados en los mismos?

A modo de curiosidad en dicho estudio sólo un 13.6% de los pacientes con EPOC jamás evidenció eosinofilia en visita alguna. Entonces ¿cuántas determinaciones necesitaremos para catalogar a dicha EPOC como eosinofílica persistente y definir el tratamiento con corticoides inhalados?

Un dato no menor es que los niveles de eosinofilia en sangre por encima del 2% se han asociado con riesgo aumentado de exacerbaciones solo en ex fumadores o no fumadores, pero no en fumadores actuales. Incluso las exacerbaciones caracterizadas por una eosinofilia periférica por encima de 275 células/mm³ han sido asociadas con mayor riesgo de mortalidad⁵.

Una de las consecuencias que ha generado el estudio del perfil inflamatorio en EPOC ha sido un replanteo de la taxonomía tradicional de la enfermedad, incorporando nuevas “criaturas” al “árbol” tales como el ACOS⁶. Desde entonces se ha intentado definir al nuevo híbrido como la coexistencia de características de asma y EPOC en un mismo individuo. Lo que no resulta sencillo de expresar prácticamente dado que tanto EPOC como Asma son síndromes y no enfermedades y así como comparten varias características evidencian a su vez heterogeneidad fenotípica.

Pese a estas objeciones no menores, un grupo de 26 neumonólogos españoles ha manifestado recientemente que aceptan el ACOS como un fenotipo de enfermedad bronquial con obstrucción crónica⁷. Cerca de un 80% de ese grupo seleccionado de especialistas en asma y EPOC⁸ consideraron, en el contexto de un focus-group, a la eosinofilia en esputo inducido como el criterio más importante para diagnosticar ACOS en un contexto de especialistas, pero para el ámbito de la atención primaria sugirieron otros criterios más accesibles y universales como la eosinofilia periférica, una historia previa de asma y una respuesta marcada al broncodilatador. La mayoría no consideró a la determinación de FeNO como relevante.

Desde el año 2012 en adelante diversas guías nacionales e internacionales como la española GeSEPOC^{9,10}, la checa de Neumonología y Tisiología¹¹, la finlandesa¹², y las estrategias internacionales como GINA y GOLD¹³ han propuesto criterios diagnósticos y terapéuticos para el ACOS, al que reconocieron como un fenotipo de superposición de ambas enfermedades obstructivas y le dedicaron un suplemento especial en sendas páginas institucionales. ¿La presencia de eosinofilia sensible a corticoides inhalados en un paciente con EPOC indica ACOS? Tampoco esta pregunta tiene una respuesta contundente.

La existencia de ACOS ya había sido sospechada desde la década del 50 del siglo pasado y debatida en un simposio CIBA¹⁴. No es infrecuente en la práctica diaria encontrarse con asmáticos que han fumado o que continúan fumando y que presentan limitación al flujo aéreo parcialmente reversible. Es sabido que el tabaquismo ha sido relacionado etiológicamente con el desarrollo de EPOC pero también de asma¹⁵. En EPOC la obstrucción parcialmente reversible que se expresa con una relación FEV₁/FVC post-broncodilatador por debajo de 0.70 resulta un criterio diagnóstico mandatorio¹⁶. Sin embargo, un porcentaje de pacientes asmáticos puede manifestar una limitación persistente al flujo aéreo que resulta indiferenciable de EPOC¹⁷. Y para complicar aún más el asunto su expresión se encuentra más relacionada con la severidad de la enfermedad y su duración¹⁸ que con el tabaquismo.

Una revisión de una cohorte personal de 300 pacientes con asma grave y de 300 con asma leve y moderado mostró que la prevalencia de obstrucción parcialmente reversible en asma grave era

de alrededor del 55% mientras que en asma leve y moderada su expresión era cinco veces menor (menos del 10 % del total). En ambos grupos dicha limitación no se relacionaba con tabaco¹⁹, incluso en aquellos con marcados niveles de obstrucción. Lo que nos permite expresar que los criterios para definir ACOS siguen siendo aún demasiado fluidos y que se requeriría un biomarcador para establecer una línea demarcatoria entre ACOS, EPOC y Asma, si nos mantenemos dentro del paradigma osleriano. Pero, tal como hemos comentado, la eosinofilia persistente se ha observado hasta en un 40% de los pacientes en etapa estable de su EPOC y en un porcentaje significativo de las exacerbaciones²⁰. Hasta no hace mucho dicho criterio era considerado casi "patognomónico" del síndrome asma. Lo que sugiere que las líneas divisorias entre los síndromes obstructivos clásicos se van difuminando de manera notoria y que estamos avanzando hacia una revolución taxonómica. De los mismos cuyo resultado final sospechamos que serán otros cuadros, caracterizados por una mayor precisión clínica y biológica.

Bibliografía

1. Bethy Camargo, Fernando DiTullio, Martín Bosio, Reynaldo Smith, Eduardo Borsini, Romina Canzonieri, Alexis Muryan, Alejandro Iotti, Alejandro Salvado, Ernst Glenda 6 RAMR N° 2 - Junio 2016 128-136.
2. Chanez P, Vignola AM, O'Shaughnessy T, et al. Corticosteroid reversibility in COPD is related to features of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1529-34.
3. Bafadhel, M., McKenna, S., Terry, S., et al. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 186 (1), 48-55.
4. Price, D., Rigazio, A., Postma, D., Papi, et al. Blood eosinophilia and the number of exacerbations in COPD patients. *European Respiratory Journal*, 44 (Suppl 58), 4416.
5. Hoppers, J. J., Schouten, J. P., Weiss, S. T., et al. Asthma attacks with eosinophilia predict mortality from chronic obstructive pulmonary disease in a general population sample. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 160 (6): 1869-1874.
6. Gibson PG, Simpson JL. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? *Thorax*. 2009; 64: 728-735.
7. Miravittles, M., Alcázar, B., Alvarez, F. J. et al. What pulmonologists think about the asthma-COPD overlap syndrome. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 10, 1321.
8. Soler-Cataluña JJ, Cosío B, Izquierdo JL, et al. Consensus document on the overlap phenotype COPD-asthma in COPD. *Arch Bronconeumol*. 2012; 48: 331-337.

9. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, et al. Spanish guideline for COPD (GesEPOC). Update 2014. *Arch Bronconeumol*. 2014; 50 Suppl 1: 1-16.
10. Kovlizek V, Chlumsky J, Zindr V, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: official diagnosis and treatment guidelines of the Czech Pneumological and Phthisiological Society; a novel phenotypic approach to COPD with patient-oriented care. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2013; 157: 189-201.
11. Kankaanranta H, Harju T, Kilpeläinen M, et al. Diagnosis and pharmacotherapy of stable chronic obstructive pulmonary disease: the Finish guidelines. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2015; 116: 291-307.
12. Global Initiative for Asthma, Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Asthma, COPD, and asthma-COPD overlap syndrome. 2014. En: <http://www.goldcopd.org/asthmacopd-overlap.html>. 2015
13. A report of the conclusions of a Ciba guest symposium. *Thorax*. 1959; 14: 286-299.
14. Raghuram, A., & O'Driscoll, B. R. (2000). Smoking and asthma. *European Respiratory Journal*, 16 (3): 574-575.
15. Vestbo, J., Hurd, S. S., Agustí, A. G., et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 187 (4): 347-365.
16. Boulet, L. P. (2009). Irreversible airway obstruction in asthma. *Current allergy and asthma reports*, 9 (2): 168-173.
17. Vonk, J. M., Jongepier, H., Panhuysen, C. I. M et al. Risk factors associated with the presence of irreversible airflow limitation and reduced transfer coefficient in patients with asthma after 26 years of follow up. *Thorax*, 58 (4): 322-327.
18. Daniel Colodenco, datos en archive.
19. Singh, D., Kolsun, U., Brightling, C. E., Locantore, N., Agustí, A., & Tal-Singer, R. (2014). Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics. *European Respiratory Journal*, 44 (6): 1697-1700.
20. Bafadhel, M., McKenna, S., Terry, S et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 184 (6): 662-671.