

# EPOC eosinofílico

## Autor

Borja G. Cosío

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca, España

## Correspondencia

Borja G. Cosío

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Son Espases  
Ctra. de Valldemossa, 79. 07010 Palma de Mallorca, España  
Tel.: 871 20 54 19 / 871 20 50 50. E-mail: [borja.cosio@ssib.es](mailto:borja.cosio@ssib.es)

---

## Resumen

La EPOC y el asma son dos enfermedades inflamatorias muy prevalentes, caracterizadas por obstrucción al flujo aéreo, que tienen diferentes mecanismos patogénicos y diferentes grados de respuesta al tratamiento antiinflamatorio. Sin embargo, en la práctica clínica aparecen con frecuencia presentaciones que solapan ambas enfermedades y que no están claramente representadas en los ensayos clínicos. Aunque estas presentaciones ya son reconocidas en las guías de práctica clínica, no existe consenso en cómo se deben identificar. Estos pacientes pueden tener una pérdida acelerada de la función pulmonar y peor pronóstico, por lo que su identificación precoz es importante. Por otro lado, su diagnóstico implica una consecuencia terapéutica, ya que son el grupo de pacientes con EPOC que más se beneficiarían del tratamiento con corticoides inhalados. Biomarcadores como la eosinofilia en sangre, la hiperreactividad bronquial o el óxido nítrico en aire exhalado han mostrado resultados desiguales, lo que hace necesario buscar nuevos biomarcadores de inflamación Th2 en estos pacientes, como puede ser la periostina. Su caracterización fenotípica nos permitiría individualizar y optimizar el tratamiento con corticosteroides inhalados.

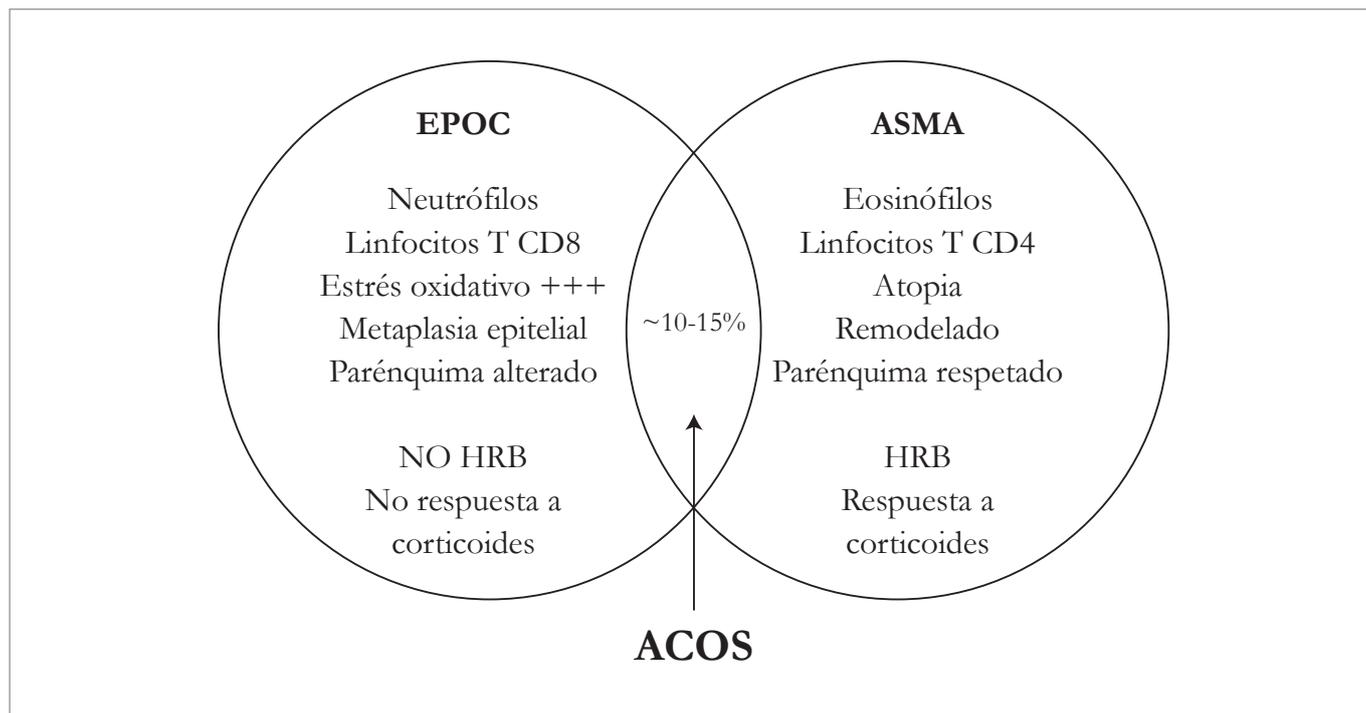
---

## EPOC y asma. Similitudes y diferencias

La EPOC y el asma tienen una base patogénica y fisiopatológica fácilmente diferenciable en la mayoría de los casos. Sin embargo, también comparten una serie de similitudes clínicas que a menudo hacen compleja su diferenciación, en especial en pacientes fumadores con historia de atopia y eosinofilia. Las características clínicas compartidas por ambas enfermedades se basan en la inflamación y obstrucción de la vía aérea, siendo esta última poco reversible y progresiva en la EPOC y variable y reversible en el asma. Asimismo, la localización de la respuesta inflamatoria en estas patologías también posee diferencias, permitiendo ubicar la afectación predominante de la EPOC en la vía aérea periférica y en el parénquima pulmonar, en contraste con el respeto del parénquima pulmonar y la afectación panfocal de la vía aérea en el asma. El recuento celular obtenido a partir del lavado bron-

quioalveolar (BAL), el esputo inducido y biopsias bronquiales en pacientes con EPOC demuestran la presencia predominante de neutrófilos, linfocitos T CD8+ y abundantes macrófagos. En el asma, los eosinófilos, mastocitos, linfocitos T CD4+ y un menor número de macrófagos se dan cita en las muestras representativas del árbol traqueobronquial mencionadas anteriormente<sup>1</sup>. Los mediadores inflamatorios también difieren, jugando un papel predominante el leucotrieno-B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>), la interleucina 8 (IL-8) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), entre otros, en el caso de la EPOC, mientras que en el asma se han encontrado múltiples variables inflamatorias, representadas por la histamina, leucotrienos y las interleucinas 4, 5 y 13<sup>1</sup>. La fracción del óxido nítrico exhalado en pacientes con asma se encuentra aumentada, reflejo de la mayor inflamación eosinofílica (ver Figura 1).

Figura 1. Asma, EPOC y ACOS



## Identificación de un fenotipo mixto EPOC-asma o ACOS

La última definición de la EPOC según GOLD incluye cambios sutiles con respecto a las definiciones anteriores<sup>2</sup>. Por ejemplo, no se hace mención ya de la reversibilidad, y se hace hincapié en el papel de las exacerbaciones y las comorbilidades. Por lo tanto, la EPOC se define como un trastorno común, que se puede prevenir y tratar, definido por una obstrucción del flujo aéreo persistente que es en su mayoría progresiva, y caracterizado por una respuesta inflamatoria crónica a partículas nocivas y gases en las vías respiratorias y los pulmones; en pacientes individuales las exacerbaciones y las comorbilidades contribuyen generalmente a la gravedad de la enfermedad.

La guía de EPOC española (GesEPOC)<sup>3</sup>, partiendo de una definición similar, reconoce la existencia de un fenotipo mixto asma-EPOC y propone un tratamiento diferenciado. Del mismo modo, la actualización de la GEMA también contempla un solapamiento de estas dos enfermedades, aunque con diferente algoritmo diagnóstico.

Aunque el asma y la EPOC son enfermedades diferentes, muchos pacientes comparten características de las dos condiciones<sup>4-6</sup>. El estudio COPDGene encontró una prevalencia del 13% del síndrome de fenotipo mixto asma-EPOC (en inglés ACOS: *Asthma-COPD Overlap Syndrome*)<sup>7</sup>. Estos pacientes pueden tener una historia clínica natural diferente, con exacerbaciones más frecuentes y graves (OR 3,55) y una respuesta al tratamiento diferente<sup>6</sup>, lo que lleva a recomendar la introducción temprana de corticosteroides inhalados<sup>3</sup>. Estas cifras son similares a las reportadas en el estudio PLATINO<sup>8</sup>: 12% de pre-

valencia del fenotipo mixto y más riesgo de exacerbaciones en estos pacientes (OR 3,01). Sin embargo, la evidencia es escasa, por lo que es necesario evaluar la existencia del fenotipo mixto en un estudio independiente y bien diseñado donde se determine su prevalencia y se valide su diferente evolución y pronóstico.

## Criterios diagnósticos

Los criterios específicos de diagnóstico de este fenotipo especial nunca habían sido establecidos hasta el 2012, cuando un panel de expertos españoles se reunieron, consensuaron de forma unánime la existencia de este perfil de pacientes y establecieron una serie de criterios de diagnóstico<sup>7</sup> que han sido adaptados en las guías españolas de la EPOC, aunque no han sido aún validados. Recientemente, estos criterios han sido redefinidos utilizando la eosinofilia en sangre periférica (mayor del 5%) en una amplia cohorte de pacientes con EPOC<sup>9</sup>. Posteriormente, un documento de la GINA y de la GOLD establece el término ACOS y lo define en base a la limitación de flujo aéreo persistente con varias características generalmente asociadas con el asma y otras asociadas con la EPOC, recomendándose un enfoque gradual al diagnóstico, aunque no se establece una pauta clara para su diagnóstico<sup>10</sup>.

## Eosinofilia y ACOS

Para muchos pacientes, *asma* y *EPOC* son términos obsoletos que no reconocen plenamente la heterogeneidad molecular y clínica de las enfermedades de las vías respiratorias crónicas<sup>6</sup>. Por lo tanto, tenemos que avanzar hacia una nueva taxonomía de las enfermedades de las vías respiratorias y, probablemente,

hacia un enfoque más personalizado que tenga en cuenta los mecanismos patogénicos subyacentes (los llamados *endotipos*).

Se ha propuesto que, en la era postgenómica y para progresar hacia la medicina personalizada, las enfermedades sean reclasificadas de abajo hacia arriba (de las moléculas a los síntomas). Aunque no hay estudios previos que hayan abordado el mecanismo subyacente de la inflamación en el fenotipo mixto, existe evidencia convincente de que los eosinófilos juegan un papel fundamental, similar a lo que se encuentra en el asma con un perfil Th2. Diferentes estudios han demostrado que la presencia de eosinofilia significativa en una muestra de esputo inducido predice una buena respuesta a los corticosteroides inhalados, tanto en la EPOC como en los pacientes con fenotipo mixto<sup>11-13</sup>. Recientemente se ha utilizado también la eosinofilia en sangre periférica como marcador de respuesta a los corticoides inhalados<sup>14</sup>. Por otro lado, la presencia de un número significativo de neutrófilos en esputo se ha asociado recientemente con un peor pronóstico en los asmáticos<sup>15</sup>.

## Nuevos biomarcadores de la inflamación Th2

Estudios anteriores definen dos nuevos fenotipos moleculares de asma, el fenotipo con Th2 elevado y el que tiene el Th2 disminuido<sup>16</sup>. El fenotipo con Th2 elevado incluye la expresión de los genes de la proteína accesoria del canal de cloro 1 (CLCA1), SERPINB2 y periostina (codificada por POSTN), una proteína de matriz extracelular secretada de 90 kDa que es inducida por IL-4 e IL-13 en células epiteliales de las vías respiratorias y fibroblastos de pulmón. Los tres genes se inducen en las células epiteliales bronquiales por el tratamiento con IL-13 recombinante en estudios *in vitro*<sup>17</sup>, y la expresión de estos genes se correlaciona con la expresión de IL-13 e IL-5 en la mucosa bronquial, la eosinofilia periférica y las vías respiratorias, la remodelación de las vías respiratorias y la capacidad de respuesta clínica al tratamiento con corticosteroides inhalados (ICS), pero no se correlaciona con la atopia<sup>17</sup>. Más aún, la periostina parece ser un biomarcador emergente no invasivo asociado con la inflamación eosinofílica, fenotipo molecular Th2 elevado y remodelación de las vías respiratorias<sup>17</sup>, y tiene utilidad potencial en la selección de pacientes para las nuevas terapias dirigidas a la inflamación del asma Th2<sup>18-19</sup>. El estudio de Jia et al.<sup>20</sup> identificó la periostina sérica como un marcador biológico sistémico de la inflamación eosinofílica de la vía aérea en asmáticos graves no controlados. En un modelo de regresión logística, la periostina en suero fue el mejor predictor de eosinofilia tisular y en esputo, mostrando superioridad respecto a la presencia de eosinófilos en sangre, IgE y FeNO. Los niveles medios de periostina fueron significativamente mayores en los pacientes con eosinofilia elevada en comparación con sujetos con eosinofilia baja, según las medidas de los eosinófilos en esputo o tisulares. En el estudio BOBCAT se fijó un punto de corte arbitrario en 25 ng/ml de periostina en suero y los pacientes con eosinofilia baja y alta se diferenciaron de manera eficaz, con un valor predictivo positivo del 93%<sup>18</sup>. Sin embargo, en un reciente estudio<sup>21</sup>, que incluyó a pacientes con asma de leve a moderada y que fue replicado en una peque-

ña cohorte de asmáticos más graves, la periostina no guardó una relación significativa con la presencia o ausencia de eosinofilia en el esputo. Por el contrario, el número de eosinófilos en sangre sí se mostró como un potente predictor de eosinofilia en la vía aérea (punto de corte: 270, AUC 0,89). Parece, pues, razonable definir de una manera no invasiva un perfil de paciente Th2 elevado mediante el uso de marcadores indirectos tales como IgE > 100 UI y eosinófilos en sangre > 300 células/microlitro, o eosinófilos en esputo > 3%<sup>17-18</sup>. En esta línea, un estudio reciente ha demostrado que la eosinofilia junto con niveles elevados de periostina fue el mejor predictor de mejoría en la función pulmonar en pacientes EPOC tratados durante tres meses con corticoides inhalados y LABA<sup>22</sup>.

Sin embargo, parece que un enfoque más integrador, que una las características clínicas y los mecanismos moleculares, es la mejor manera de identificar subfenotipos de la enfermedad y tratamientos individualizados<sup>19</sup>.

## Bibliografía

1. Cosío BG, Fiorentino F, Scrimini S. [Chronic obstructive pulmonary disease and asthma]. Arch Bronconeumol. 2010;46:2-7.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. [Consultado 01/12/2015]. Disponible en: <http://www.goldcopd.org/>.
3. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): pharmacological treatment of stable COPD. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. Arch Bronconeumol. 2012;48:247-57.
4. Gibson PG, Simpson JL. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? Thorax. 2009;64:728-35.
5. Hardin M, Silverman EK, Barr RG, Hansel NN, Schroeder JD, Make BJ, et al.; COPD Gene Investigators. The clinical features of the overlap between COPD and asthma. Respir Res. 2011;12:127.
6. Vanfleteren LE, Kocks JW, Stone IS, Breyer-Kohansal R, Greulich T, Lacedonia D, et al. Moving from the Oslerian paradigm to the post-genomic era: are asthma and COPD outdated terms? Thorax. 2014;69:72-9.
7. 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.
8. Menezes AM, Montes de Oca M, Pérez-Padilla R, Nadeau G, Wehrmeister FC, López-Varela MV, et al.; PLATINO Team. Increased risk of exacerbation and hospitalization

- in subjects with an overlap phenotype: COPD-asthma. *Chest*. 2014;145:297–304.
9. Cosío BG, Soriano JB, López-Campos JL, Calle-Rubio M, Soler-Cataluña JJ, De-Torres JP, et al. Defining the Asthma-COPD overlap syndrome in a COPD cohort. *Chest*. 2016;149:45–52.
  10. Diagnosis of Diseases of Chronic Airflow Limitation: Asthma, COPD and Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS). GINA reports are available at <http://www.ginasthma.org>. [Consultado 30/12/2015]. Disponible en: <http://www.goldcopd.org>.
  11. Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Birring S, Green R, Siva R, et al. Sputum eosinophilia and the short term response to inhaled mometasone in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60:193–8.
  12. Fujimoto K, Kubo K, Yamamoto H, Yamaguchi S, Matsuzawa Y. Eosinophilic inflammation in the airway is related to glucocorticoid reversibility in patients with pulmonary emphysema. *Chest*. 1999;115:697–702.
  13. Kitaguchi Y, Komatsu Y, Fujimoto K, Hanaoka M, Kubo K. Sputum eosinophilia can predict responsiveness to inhaled corticosteroid treatment in patients with overlap syndrome of COPD and asthma. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012;7:283–9.
  14. 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.
  15. Moore WC, Hastie AT, Li X, Li H, Busse WW, Jarjour NN, et al. Sputum neutrophil counts are associated with more severe asthma phenotypes using cluster analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:1557–63.
  16. Szabo SJ, Kim ST, Costa GL, Zhang X, Fathman CG, Glimcher LH. A novel transcription factor, T-bet, directs Th1 lineage commitment. *Cell*. 2000;100:655–69.
  17. Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, Jia G, Abbas AR, Ellwanger A, et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:388–95.
  18. Woodruff PG, Boushey HA, Dolganov GM, Barker CS, Yang YH, Donnelly S, et al. Genome-wide profiling identifies epithelial cell genes associated with asthma and with treatment response to corticosteroids. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104:15858–63.
  19. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2009;360:973–84.
  20. Jia G, Erickson RW, Choy DF, Mosesova S, Wu LC, Solberg OD, et al. Periostin is a systemic biomarker of eosinophilic airway inflammation in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:647–54.
  21. Wagener AH, De Nijs SB, Lutter R, Sousa AR, Weersink EJ, Bel EH, et al. External validation of blood eosinophils, FE(NO) and serum periostin as surrogates for sputum eosinophils in asthma. *Thorax*. 2015;70:115–20.
  22. Park HY, Lee H, Koh WJ, Kim S, Jeong I, Koo HK, et al. Association of blood eosinophils and plasma periostin with FEV1 response after 3-month inhaled corticosteroid and long-acting beta2-agonist treatment in stable COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;11:23–30.